

Kajetan Juszcak, Bartosz Dybowski, Michał Holeccki, Waleria Hryniewicz, Hanna Klimek, Karolina Kłoda, Piotr Sieroszewski, Tomasz Drewa

# Wytyczne Towarzystw Naukowych (PTU, PTGiP, PTMR) dotyczące diagnostyki, terapii i postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach dolnych dróg moczowych

## Spis treści

1. Definicje zakażeń układu moczowego  
*Bartosz Dybowski*
2. Epidemiologia *Karolina Kłoda*
3. Etiologia i lekooporność
  - A. Etiologia ZUM *Waleria Hryniewicz*
  - B. Etiologia ZUM u kobiet ciężarnych *Hanna Klimek, Piotr Sieroszewski*
  - C. Oporność na antybiotyki *Waleria Hryniewicz*
4. Diagnostyka
  - A. Diagnostyka kliniczna *Bartosz Dybowski*
  - B. Diagnostyka mikrobiologiczna *Waleria Hryniewicz*
  - C. Diagnostyka różnicowa *Bartosz Dybowski*
5. Profilaktyka *Karolina Kłoda, Piotr Sieroszewski*
6. Leczenie
  - A. ZUM *Kajetan Juszcak, Karolina Kłoda*
  - B. Nawracające ZUM *Kajetan Juszcak, Karolina Kłoda*
  - C. Kobiety w ciąży i karmiące *Hanna Klimek, Piotr Sieroszewski*
  - D. Bakteriomocz *Kajetan Juszcak, Piotr Sieroszewski*
7. Krótka charakterystyka antybiotyków stosowanych w leczeniu pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet i mężczyzn *Bartosz Dybowski, Kajetan Juszcak*

## 1. Definicje zakażeń układu moczowego

Definicje związane z zakażeniami układu moczowego publikowane w różnych podręcznikach, wytycznych, a także wykorzystywane w badaniach oraz w klinice różnią się w szczegółach. Zaproponowane poniżej definicje mają charakter kliniczny i stanowią uzgodnione wspólnie stanowisko wszystkich autorów niniejszych wytycznych.

**Zakażenie układu moczowego (ZUM)** – stan kliniczny wywołany obecnością drobnoustrojów w drogach moczowych, powodujących miejscową lub ogólnoustrojową reakcję zapalną, wraz z towarzyszącymi objawami.

**Bakteriomocz** – obecność bakterii w mianie znamienym w moczu pobranym z dróg moczowych potwierdzona badaniem mikrobiologicznym.

**Bezobjawowy bakteriomocz** – obecność bakterii w moczu w mianie znamienym bez towarzyszących objawów miejscowych i ogólnoustrojowych. Dla rozpoznania wymagane jest stwierdzenie tego samego gatunku bakterii w dwóch kolejnych badaniach.

Znamienna ilość bakterii to:

- $\geq 10^5$  CFU/ml w moczu ze środkowego strumienia;
- $\geq 10^2$  CFU/ml w moczu pobranego za pomocą cewnika;
- każda ilość bakterii wyhodowana z moczu pobranego przez nakłucie nadłonowe.

**Niepowikłane ZUM** – ostre zakażenie dolnych (niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego) lub górnych (odmiedniczkowe zapalenie nerek) dróg moczowych, ograniczone do kobiet niebędących w ciąży bez znanych istotnych anatomicznych i czynnościowych nieprawidłowości w układzie moczowym ani współistniejących chorób predysponujących do zakażeń.

**Powikłane ZUM** – ZUM u pacjenta z czynnikami predysponującymi do wystąpienia i ciężkiego przebiegu. Termin odnosi się m.in. do ZUM: w każdej postaci u wszystkich mężczyzn, u kobiet w ciąży, u pacjentek z istotnymi anatomicznymi lub czynnościowymi zaburzeniami układu moczowego, z obecnością cewników w drogach moczowych, z chorobami nerek i/lub innymi współistniejącymi stanami osłabiającymi układ odpornościowy, takimi jak cukrzyca, immunosupresja, zaawansowany wiek.

**Pozaszpitalne ZUM** – ZUM, którego objawy pojawiły się u osoby, która w ostatnim czasie nie przebywała w szpitalu i nie miała przeprowadzanej instrumentalnej dróg moczowych.

**Nawracające ZUM (nZUM)** – występowanie niepowikłanych i/lub powikłanych ZUM o częstotliwości co najmniej trzech epizodów na rok lub dwóch w ciągu ostatnich sześciu miesięcy [1].

**Urosepsa** – zagrażająca życiu dysfunkcja narządów wywołana nieregulowaną odpowiedzią gospodarza na zakażenie pochodzące z dróg moczowych i/lub męskich narządów płciowych [*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*] [2].

**ZUM związane z cewnikiem (catheter-associated urinary tract infection – CAUTI)** – stan kliniczny charakteryzujący się gorączką i miejscowymi objawami ZUM u pacjenta z cewnikiem pęcherzowym lub u osoby, która była poddana cewnikowaniu w ciągu ostatnich 48 godzin. Terminu nie należy używać w odniesieniu do pacjentów z bezobjawowym bakteriomoczem. U pacjentów nieprzytomnych obecność cewnika pęcherzowego, bakteriomoczu i gorączki nie powinna stanowić kryterium automatycznego rozpoznania CAUTI oraz wskazania do wdrożenia antybiotykoterapii opartej na wyniku posiewu moczu, w 50% można bowiem rozpoznać inną przyczynę gorączki [3].

## 2. Epidemiologia

ZUM należą do najczęstszych infekcji na świecie – stanowią obciążenie ekonomiczne oraz dla systemów opieki zdrowotnej [4, 5]. Składają się na niemal 40% wszystkich zakażeń szpitalnych i 10–20% pozaszpitalnych [6]. Według danych z *Global Burden of Disease Study* (Badanie Globalnego Obciążenia Chorobami) w 2019 roku odnotowano 405 milionów przypadków oraz 273 tysięcy zgonów i 5,2 roku życia skorygowanego niesprawnością (*disability-adjusted life years – DALY*) związanego z ZUM. Zaobserwowano 2,4-krotny wzrost liczby zgonów w latach 1990–2019, któremu towarzyszył rosnący z biegiem czasu współczynnik umieralności standaryzowany według wieku [4, 7–9].

Na świecie zauważalny jest wzrost częstości infekcji wśród kobiet w regionach o wyższym statusie socjo-demograficznym [5]. Aż 10% z nich doświadcza w ciągu roku co najmniej jednego epizodu ostrego, niepowikłanego ZUM, a średnio co druga zachoruje raz lub więcej razy w ciągu swojego życia. Nawracające epizody występują u 5% kobiet [10]. Poza 1. rokiem życia ZUM występuje 20–50 razy częściej u dziewczynek i kobiet (81% zachorowań) niż u chłopców i mężczyzn [6, 11]. Szczyt zachorowań obserwuje się u młodych, aktywnych seksualnie kobiet w wieku 18–24 lat [10]. Różnice anatomiczne w budowie układu moczowego obu płci mają niewątpliwą wpływ na te rozbieżności.

Nie wyjaśniają jednak, dlaczego statystyki wskazują na wzrastającą częstość występowania ZUM u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat, którzy osiągają niemal równy poziom zachorowań, co starsze kobiety.

Według innych źródeł zapadalność w wieku podeszłym nadal się różni – choruje 10% mężczyzn oraz 20% kobiet. Zmniejszająca się różnica w częstości ZUM pomiędzy płciami ma związek przede wszystkim z zaburzeniami odpływu moczu u mężczyzn ze względu na powiększenie gruczołu krokowego [4, 6, 11, 12]. Dodatkowo zarówno u mężczyzn, jak i kobiet w starszym wieku dochodzi do upośledzenia ogólnoustrojowych i miejscowych mechanizmów obronnych (zmiany hormonalne, zmniejszenie aktywności układu immunologicznego, choroby współistniejące, np. cukrzyca), co wpływa na nietypowy przebieg ZUM, jak również możliwość wystąpienia powikłań w tej populacji [6, 13, 14]. Szczególnym obciążeniem dla zdrowia publicznego są ZUM bakteriami opornymi na środki przeciwdrobnoustrojowe [15]. Jednak nie posiadamy wystarczającej wiedzy na temat częstości i rozpoznania infekcji tego typu, mimo że obszar Unii Europejskiej został zidentyfikowany jako szczególnie zagrożony [16, 17].

## 3. Etiologia i lekooporność

### A. Etiologia ZUM

*Escherichia coli* jest wiodącym czynnikiem etiologicznym we wszystkich postaciach ZUM, bez względu na miejsce ich nabycia, czynniki ryzyka i wiek pacjentów. Jej udział w różnych postaciach infekcji nie jest jednakowy. W niepowikłanych ZUM wynosi 75–95% i zależy od badanej populacji pacjentów, jakości pozyskiwanych materiałów i ich opracowania mikrobiologicznego. W zakażeniach powikłanych, a także odcewnikowych jest przyczyną odpowiednio: 60–70% i 40%. *E. coli* wywołująca pozaszpitalne ZUM należy w znacznym procencie do tzw. szczepów uropatogennych (*uropathogenic E. coli – UPEC*). *E. coli* odpowiedzialna za zakażenia szpitalne, w tym odcewnikowe, wykazuje mniej czynników wirulencji niż identyfikuje się u izolatów tego gatunku z pozaszpitalnych ZUM, lecz charakteryzuje się szerszą opornością na antybiotyki [6, 18–20].

Szczepy UPEC są obecne w przewodzie pokarmowym człowieka. Różnią się od komensalnych szczepów *E. coli* zdolnością do ekspresji wielu czynników zjadliwości, które umożliwiają im przedostawanie się z przewodu pokarmowego do dróg moczowych po zanieczyszczeniu okolicy okołocewkowej florą jelitową. Czynniki wirulencji, takie jak toksyny, polisacharydy powierzchniowe, wici i systemy pozyskiwania żelaza, są ważne w pokonywaniu mechanizmów obron-

nych żywiciela i wywoływaniu ZUM, jednakże adhezja UPEC do komórek nabłonkowych żywiciela pozostaje najważniejszym wyznacznikiem patogenności. Aby skutecznie skolonizować drogi moczowe, UPEC muszą być w stanie przylegać do komórek gospodarza, kolonizować cewkę moczową, przylegać do powierzchni nabłonka pęcherza moczowego, a w niektórych przypadkach tworzyć biofilmy. Głównymi czynnikami zjadliwości związanymi z adhezją komórek gospodarza są fimbrie typu 1 i typu 2, fimbrie P, adhezyny fimbrialne Dr, fimbrie S i fimbrie F1C, rozpoznające receptory w nerkach. Oprócz tych powierzchniowych czynników zjadliwości UPEC wytwarzają również wydzielnicze czynniki zjadliwości, z których najważniejszymi są HlyA, lipoproteina zwana  $\alpha$ -hemolizyną, związana z najcięższymi ZUM, oraz CNF1 (*cytotoxic necrotizing factor 1* – martwiczy czynnik cytotoksyczny 1) zaangażowany w odmiedniczkowe zapalenie nerek i inwazję nerek.

*Klebsiella pneumoniae* to druga co do częstości pałeczka jelitowa odpowiedzialna za ZUM. Jej udział w niepowikłanych ZUM wynosi około 5–10% – więcej w zakażeniach u pacjentów z czynnikami ryzyka i szpitalnych (które powoduje coraz częściej). Wyposażona jest w szereg czynników zjadliwości, z których najważniejsze to otoczka (wielocukier K1 lub K2) o właściwościach antyfazgocytarnych, lipopolisacharydy (LPS), siderofory oraz fimbrie (pili), umożliwiające adhezję. Obserwujemy dwie odrębne grupy tych patogenów. Pierwsza obejmuje szczepy o wysokiej wirulencji (nadzjadliwe), wytwarzające aerobaktynę (siderofor), wykazujące tzw. hiperlepkość i do niedawna wrażliwe na większość antybiotyków. Druga grupa to szczepy wieloantybiotykooporne, coraz częściej niewrażliwe na wszystkie dostępne leki. Obserwujemy przekazywanie cech między tymi dwiema populacjami, co skutkuje pojawieniem się szczególnie niebezpiecznych, hiperwirulentnych i wieloantybiotykoopornych szczepów *K. pneumoniae* [6, 18, 21, 22].

*Proteus mirabilis* stanowi drugi lub trzeci co do częstości czynnik etiologiczny pozaszpitalnych ZUM (10–15%). Wytwarza szereg czynników wirulencji, takich jak hemolizyna, proteaza IgA, ureaza. Charakteryzuje się inwazyjnością i rozpełzłym wzrostem. Ta ostatnia cecha utrudnia wykonanie antybiogramu. Jest wyposażony w fimbrie, rzęski, które ułatwiają mu adhezję do komórek nabłonkowych. Wytwarza 4 rodzaje fimbrii, z których dwa odpowiadają za kolonizację dróg moczowych: fimbrie MR/P przylegają do pęcherza moczowego i nerek, a fimbrie PMF do pęcherza moczowego. Zdolność rozkładu mocznika prowadzi do alkalizacji moczu do pH ponad 7,0 i tworzenia kamieni zbudowanych ze struwitu i apatyty węglanowego, które stanowią ciagle źródło zakażenia. *P. mirabilis* wraz z innymi

gatunkami rodziny *Morganellaceae*, takimi jak *Providencia* spp. i *Morganella* spp., są częstymi czynnikami etiologicznymi zakażeń szpitalnych. Pałeczki Gram-ujemne z rzędu *Enterobacterales* – *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. czy *Serratia* spp. – są narastającą przyczyną zakażeń szpitalnych, zwłaszcza odcewnikowych [23, 24].

Spośród pałeczek niefermentujących najczęstszą etiologię ZUM stanowi *Pseudomonas aeruginosa*, odpowiadający za około 10% zakażeń. Znacznie rzadziej izolowany jest *Acinetobacter baumannii*, którego rola w czasie pandemii COVID-19 znacząco wzrosła. Pałeczki niefermentujące są odpowiedzialne za zakażenia przede wszystkim u pacjentów z czynnikami ryzyka i z cewnikiem.

Spośród gatunków bakterii Gram-dodatnich w około 10–15% etiologię nieskomplikowanych zakażeń dróg moczowych stanowią *Staphylococcus saprophyticus* (w Polsce rzadko), *Enterococcus faecalis* i *Streptococcus agalactiae* [18, 19, 25].

*Staphylococcus saprophyticus* wywołuje zapalenie pęcherza głównie u seksualnie aktywnych kobiet. Rzadko jest przyczyną odmiedniczkowego zapalenia nerek. Wyposażony jest w struktury powierzchniowe, które umożliwiają mu adhezję do *urothelium*, takie jak białka wiążące fibronektynę. Wytwarza ureazę i może tworzyć biofilm utrudniający eradykację.

*Streptococcus agalactiae* nie jest częstym czynnikiem etiologicznym ZUM. Jego udział w zakażeniach rośnie wraz z wiekiem pacjentów i u osób z cukrzycą. Wyposażony jest w wiele czynników zjadliwości. Wytwarza otoczkę wielocukrową i szereg adhezyn ułatwiających kolonizację dróg moczowych.

W zakażeniach pozaszpitalnych, zarówno dolnych, jak i górnych dróg moczowych, spośród enterokoków znaczącą większość wywołuje *Enterococcus faecalis*. Natomiast w szpitalu ważną rolę odgrywa *Enterococcus faecium*. Obserwuje się znaczący wzrost udziału enterokoków, zwłaszcza *E. faecium*, w infekcjach odcewnikowych. W wielu badaniach jest on drugim co do częstości po *Escherichia coli* gatunkiem bakteryjnym odpowiedzialnym za te zakażenia [23, 26].

*Staphylococcus aureus* jest rzadkim czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnych ZUM, natomiast jego udział zwiększa się w zakażeniach szpitalnych, w tym odcewnikowych, a także u chorych na cukrzycę, z immunosupresją i u rezydentów ośrodków opieki długoterminowej. Bakteriomocz *S. aureus* u pacjentów niecewnikowanych może być wynikiem wtórnej bakteriemii wychodzącej ze wsierdza i wymaga szybkiej

interwencji. W takiej sytuacji należy pobrać krew na posiew, zwłaszcza jeśli wskazują na to parametry kliniczne (gorączka, ból w okolicy nerki), a także laboratoryjne (leukocytoza) [21].

*Gardnerella vaginalis* to Gram-zmienne ziarniakopalczyki odpowiedzialne za około 5% ZUM, najczęściej nawracających, często u kobiet z waginozą bakteryjną [26].

Bakterie beztlenowe wywołują szereg postaci ZUM. Nie są uważane za ich częstą etiologię. Ich udział może być zaniżony z powodu trudności hodowlanych, a także interpretacji wyniku, bakterie beztlenowe bowiem stanowią istotną część naturalnej flory dróg moczowo-płciowych. Znaczący postęp w diagnostyce mikrobiologicznej z pewnością pozwoli na uzyskanie bardziej wiarygodnego obrazu. W ostatnich latach wskazuje się na ważną rolę w tych zakażeniach takich gatunków, jak: *Actinotignum schaalii* (d. *Actinobaculum*), *Actinotignum urinale* oraz *Aerococcus urinae*, jako czynników etiologicznych zapalenia pęcherza moczowego i odmiedniczkowego zapalenia nerek, a także ropni okołonerkowych. Są to bakterie kolonizujące drogi moczowo-płciowe. Rutynowo nie prowadzi się diagnostyki ZUM w kierunku bakterii beztlenowych. Należy zawsze myśleć o takiej etiologii w przypadku objawowego zakażenia, przy jałowym moczu bez uchwytnej przyczyny zakażenia, z leukocyturią, z ujemnym testem na azotyny, a także niepowodzenia leczenia kotrimoksazolem i II generacją fluorochinolonów.

Inne drobnoustroje poza wyżej wymienionymi gatunkami bakteryjnymi mogą również stanowić etiologię ZUM. Są rzadkie, ale wyhodowanie ich w znamiennej liczbie od pacjentów objawowych może świadczyć o tym, że są odpowiedzialne za ZUM [27].

*Candida* spp., zwłaszcza *C. albicans*, odgrywa coraz większą rolę w szpitalnych ZUM, zwłaszcza związanych z obecnością cewnika, i jest najczęściej izolowanym gatunkiem grzybów. Stanowi ona, w zależności od badań, drugi lub trzeci najpowszechniejszy czynnik etiologiczny ZUM u pacjentów hospitalizowanych, zwłaszcza z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak terapia antybiotykowa, leczenie immunosupresyjne, cewnikowanie, choroba nowotworowa, zmiany patologiczne w układzie moczowym, cukrzyca. Są to prawie zawsze zakażenia szpitalne. *Candida* spp. często jedynie kolonizuje drogi moczowe, co nie wymaga leczenia, ale jest poważnym wyzwaniem diagnostycznym i wymaga bardzo starannej analizy, kandyduria bowiem może być objawem zakażenia uogólnionego. Po uzyskaniu w posiewie moczu znamiennej liczby *Candida* spp. trzeba powtórzyć badanie mikrobiologiczne, starannie pobierając próbkę moczu, a jego

wynik interpretować, uwzględniając wyniki badania ogólnego. W przypadku pacjenta z cewnikiem moczowym próbkę moczu do badania należy pobrać po jego wymianie [28].

Spośród wirusowych ZUM na uwagę zasługuje adenowirus, szczególnie typ 11, który wywołuje krwotoczne zapalenia pęcherza moczowego, zwłaszcza u chłopców poniżej 5. roku życia i u pacjentów po przeszczepach nerki [6].

### B. Etiologia ZUM u kobiet ciężarnych

Zmiany w drogach moczowych w trakcie ciąży mogą predysponować do rozwinięcia się infekcji. Poszerzenie moczowodów następuje w wyniku uciskania ich przez ciężarną macicę lub poszerzone naczynia jajnikowe w więzadle wieszadłowym jajnika. Pod wpływem progesteronu, którego stężenie znacznie zwiększa się w ciąży, dochodzi niekiedy do rozkurczu mięśni gładkich, prowadzącego do poszerzenia moczowodów i miedniczek nerkowych oraz osłabienia perystaltyki moczowodów. W efekcie może nastąpić zastój moczu oraz nasilenie refluksu pęcherzowo-moczowodowego. Częściej obserwujemy to zjawisko po stronie prawej (ucisk przesuniętej przez esicę skręconej na prawo macicy) i dotyczy ono około 80% ciężarnych. Zastój moczu i jego większa objętość sprzyjają gromadzeniu się bakterii i zwiększają prawdopodobieństwo rozwinięcia się ostrego bakteryjnego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek [29–31].

Z innych czynników predysponujących pacjentki będące w ciąży do rozwoju ZUM należy wymienić: samą ciążę jako stan względnej zmniejszenia odporności, glikozurię (która może być fizjologiczna w ciąży), cewnikowanie pęcherza moczowego wykonywane w trakcie porodu, a w okresie poporodowym zmiany wrażliwości pęcherza i jego nadmierne rozciągnięcie [32]. Szacuje się, że wszystkie rodzaje infekcji dróg moczowych łącznie dotyczą około 2–15% kobiet ciężarnych.

Czynniki wywołujące ZUM u ciężarnych to te same uropatogeny, które odpowiadają za rozwój ZUM w pozostałych grupach pacjentów. *Escherichia coli* jest najpowszechniejszym z nich, stanowiącym przyczynę 70–80% wszystkich ZUM u kobiet będących w ciąży [33–38]. Powszechnymi uropatogenami są także inne z rodziny *Enterobacteriaceae*, przede wszystkim z rodzajów: *Klebsiella* i *Enterobacter*. Rzadziej może dochodzić do zakażeń innymi organizmami Gram-ujemnymi, np. z rodzajów *Proteus*, *Pseudomonas* i *Citrobacter* [33–39]. Spośród bakterii Gram-dodatnich, przyczyniających się do około 10% infekcji dróg moczowych, najpowszechniejszymi patogenami są paciorkowce grupy B (GBS) [36, 39]. Rzadziej ZUM u ciężarnych mogą wywoływać inne mikroorganizmy,

tj.: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, pałeczki kwasu mlekowego czy *Chlamydia trachomatis* (tab. 1) [40–42].

Tab. 1. Patogeny wywołujące ZUM u kobiet ciężarnych

Uropatogeny		Częstość występowania	
Gram-ujemne	Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	70–95%
		<i>Klebsiella</i> spp.	
		<i>Enterobacter</i> spp.	
		<i>Citrobacter</i> spp.	
	Pseudomonadaceae	<i>Pseudomonas</i> spp.	≤5%
Gram-dodatnie	Streptococcaceae	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
	Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i> spp.	
Inne	Mycoplasmataceae	<i>Mycoplasma hominis</i>	<1–2%
		<i>Ureaplasma parvum</i>	
	Bifidobacteriaceae	<i>Gardnerella vaginalis</i>	
	Chlamydiaceae	<i>Chlamydia trachomatis</i>	

Ze względu na rosnącą oporność bakterii w stosunku do antybiotyków należy przestrzegać kryteriów rozpoznawania przede wszystkim bezobjawowego bakteriomoczu. Zwraca uwagę szczególnie duża oporność szczepów bakterii *Escherichia coli* na amoksyycylinę, sięgająca w Polsce nawet 45% [43]. Leki, które są stosowane od wielu lat i nie powodują rozwijania się oporności, to fosfomycyna oraz piwmeccylinam. Przyczyną tego zjawiska prawdopodobnie jest ich niewielki wpływ na mikrobiom jelit. Z kolei do leków, które zaburzają mikrobiom jelitowy, zaliczają się: trimetoprim, kotrimoksazol, chinolony (chinolonów nie stosuje się w ciąży), ampicylina i amoksyycylinam.

Należy pamiętać, że każde ZUM w ciąży należy traktować jako powikłane. ZUM w ciąży można podzielić na bakteriomocz bezobjawowy, zapalenie pęcherza moczowego oraz ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

### C. Oporność na antybiotyki

Narastająca dynamicznie oporność na antybiotyki stanowi poważne zagrożenie dla skuteczności leczenia, także ZUM. Grupa ekspertów Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) opracowała definicje nabytej oporności, służące do oceny sytuacji epidemiologicznej na świecie [44]. Za wielolekooporny (*multidrug-resistant* – MDR) uznaje się szczep niewrażliwy na co najmniej jeden antybiotyk

z trzech lub więcej grup leków przeciwbakteryjnych mających zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez dany gatunek drobnoustroju. Ekstremalnie oporny (*extensively drug-resistant* – XDR) jest szczep niewrażliwy na co najmniej jeden antybiotyk ze wszystkich, z wyjątkiem dwóch lub mniej grup antybiotyków. Całkowicie oporny (*pandrug-resistant* – PDR), jeśli wykazuje brak wrażliwości na wszystkie dostępne i mające zastosowanie w leczeniu leki.

Ostatni raport Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) wskazuje, wobec których wieloopornych patogenów, najbardziej niebezpiecznych dla zdrowia człowieka, potrzebne są pilnie nowe antybiotyki. W pierwszej grupie, nazwanej „krytyczną”, znalazły się *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* odporne na karbapenemy, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające ESBL oraz karbapenemazy, a także *Mycobacterium tuberculosis*. W drugiej grupie czynników etiologicznych zakażeń układu moczowego umieszczono *Staphylococcus aureus* MRSA i VRSA, a także *Enterococcus faecium* opornego na wankomycynę [45].

Oporność na antybiotyki może mieć charakter naturalny i być wynikiem braku celu w komórce, ograniczonej możliwości dotarcia do niego oraz wytwarzania przez drobnoustroj specyficznego dla gatunku enzymu kodowanego przez geny chromosomalne (np. karbapenemaza *Stenotrophomonas maltophilia*). Natomiast oporność nabyta wynika ze zmian w chromosomie (mutacje) bądź poprzez nabycie drogą horyzontalną w procesie koniugacji, transformacji lub transdukcji genów kodujących oporność. Druga opisana droga jest obecnie bardzo częsta – może skutkować jednoczesnym przeniesieniem wielu genów oporności i uczynić dotychczas wrażliwą na antybiotyki komórkę bakteryjną wielooporną. Mechanizm ten jest szczególnie wydajny w środowisku, w którym stosuje się wiele antybiotyków, a więc przede wszystkim w szpitalu. Dotyczy przede wszystkim pałeczek *Enterobacterales*, w tym *E. coli*, czyli najczęstszego czynnika etiologicznego ZUM.

Znakomitym przykładem jest wytwarzanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym, tzw. ESBL (*extended spectrum beta-lactamases*). Geny je kodujące znajdują się na plazmidach lub transpozonach koniugacyjnych, na których coraz częściej obserwujemy nie tylko obecność genów kodujących kilka różnych beta-laktamaz, lecz także oporność na inne grupy leków. Dotyczy to przede wszystkim szczepów szpitalnych, głównie *Klebsiella pneumoniae*, ale także jest to rosnący problem u *E. coli*, która jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM [44, 46–48].

Wytwarzanie ESBL stanowi ogromne ograniczenie w wyborze skutecznej terapii, nadaje bowiem szczerpom oporność na większość penicylin, także tych z inhibitorami – z wyjątkiem piwmeicylinamu (jedyne antybiotyki do stosowania *per os*) i temocyliny (nie-dostępnej w Polsce) – oraz wszystkie cefalosporyny, począwszy od I, a skończywszy na IV generacji, tj. cefepimie. Szczepy wytwarzające ESBL są wrażliwe na karbapenemy.

Należy również wspomnieć o drugiej grupie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym, tzw. AmpC (cefalosporynazy) [49]. Szczepy wytwarzające naturalnie chromosomalną AmpC, tj. *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, są odporne na wszystkie beta-laktamy z wyjątkiem cefepimu. Należy zaznaczyć, że szczepy ESBL-dodatnie i AmpC plus są zazwyczaj odporne na wiele innych grup leków, pozostając niekiedy wrażliwe jedynie na karbapenemy i ostatnio wprowadzone antybiotyki z nowymi inhibitorami (ceftazydym/awibaktam, meropenem/waborbaktam, imipenem/cilastatyna/relebaktam), a także cefiderkol. Te ostatnie antybiotyki powinny być zarezerwowane do leczenia zakażeń pałeczkami Gram-ujemnymi wytwarzającymi karbapenemazy.

Wytwarzanie ESBL stanowi też poważny problem epidemiologiczny, gdyż geny je kodujące zlokalizowane są na ruchomych elementach genetycznych, takich jak transpozony/plazmidy, co skutkuje ich łatwym przekazywaniem nie tylko między szczepami w obrębie danego gatunku, lecz także między gatunkami [50].

Jak wskazują dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD; korld.nil.gov.pl), najczęstszym producentem ESBL spośród patogenów człowieka odpowiedzialnych za zakażenia łożyska krwi są pałeczki *Klebsiella pneumoniae*. Polska należy do liderów w tym obszarze, gdyż ponad 50% izolatów tego gatunku wytwarza te enzymy. *Klebsiella pneumoniae* jest także najczęstszym producentem karbapenemaz, które warunkują oporność na wszystkie bądź prawie wszystkie antybiotyki beta-laktamowe. Dodatkowo szczepy je wytwarzające charakteryzują się szeroką opornością na leki z innych grup, takich jak aminoglikozydy, fluorochinolony, kotrimoksazol, nadając im najczęściej fenotyp XDR (ekstremalnej oporności; *extreme drug resistance*) bądź PDR (pełnej oporności; *pandrug resistance*). Najczęstszymi karbapenemazami identyfikowanymi w Polsce są metaloenzymy należące do klasy B, wśród nich najczęściej karbapenemaza New Delhi (NDM), a następnie karbapenemaza KPC (klasa A) oraz oksacylinaza OXA-48 (klasa D) [50].

Oporność na beta-laktamy u pałeczek niefermentujących związana jest z kilkoma mechanizmami, takimi jak wytwarzanie beta-laktamaz, w tym karbapenemaz, zmianami w białkach porynowych, a także mechanizmem effluks, tj. aktywnego usuwania antybiotyku z wnętrza komórki do środowiska zewnętrznego (pompy) [50].

Ogromny niepokój budzi wysoka oporność bakterii Gram-ujemnych odpowiedzialnych za ZUM na fluorochinolony, jedne z najczęściej dotychczas stosowanych antybiotyków w leczeniu tych zakażeń (korld.nil.gov.pl). Praktycznie ich empiryczne stosowanie łączy się z wysokim ryzykiem niepowodzenia. Ponadto ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa znacząco ograniczają ich stosowanie (www.urlp.gov.pl).

Na uwagę zasługuje narastająca oporność pałeczek Gram-ujemnych na kolistynę, częstą opcję terapeutyczną w przypadku ZUM wywołanych przez wielooporne bakterie Gram-ujemne. Pojawienie się oporności kodowanej na plazmidach doprowadziło do szybkiego jej rozprzestrzeniania się na całym świecie [51, 52].

Spośród bakterii Gram-dodatnich najpoważniejszy problem stanowią *Staphylococcus aureus* odporny na metycylinę (MRSA) oraz *Enterococcus* spp. odporne na wankomycynę.

Oporność gronkowca złocistego na metycylinę jest najczęściej warunkowana obecnością genu *mecA*, znacznie rzadziej *mecC*, a wyjątkowo *mecB*, i nie ma charakteru enzymatycznego. Geny te kodują odpowiednio nowe białka wiążące penicylinę (*penicillin-binding proteins* – PBP), takie jak PBP2', PBP2b lub PBP2c, odpowiedzialne za ostatni etap syntezy ściany komórkowej. Białka te nie są hamowane przez antybiotyki beta-laktamowe, a więc warunkują oporność na wszystkie antybiotyki tej grupy – z wyjątkiem niedawno wprowadzonych cefalosporyn V generacji, takich jak ceftobiprol i ceftarolina [53].

Poza opornością na beta-laktamy (wyjątek: cefalosporyny V generacji) szczepy MRSA, zwłaszcza szpitalne, są odporne na wiele antybiotyków z innych grup terapeutycznych, co powoduje ograniczenie wyboru skutecznych leków, także w terapii zakażeń w układzie moczowym. Przez wiele lat dobrą opcją stanowiły glikopeptydy (wankomycyna i teikoplanina), ale i wobec nich gronkowce wypracowały mechanizmy oporności. Najpierw doszło do pojawienia się szczepów o zmniejszonej wrażliwości w wyniku kolejnych mutacji prowadzących do zmian w peptydoglikanie i pogrubienia ściany komórkowej, które skutkują podwyższonymi wartościami najmniejszego stężenia hamującego

(*minimum inhibitory concentration* – MIC) i brakiem skuteczności klinicznej. Odkryto dwa fenotypy warunkujące średnią wrażliwość na glikopeptydy: VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) i hVISA (*heterogeneous VISA*). Są one trudne do identyfikacji w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej, stąd często nierozpoznawane. Opisano także przeniesienie na plazmidzie koniugacyjnym genu *vanA* od *Enterococcus faecalis* do MRSA, co nadaje im wysoki poziom oporności na glikopeptydy [54]. Dobrą informacją na chwilę obecną jest to, że szczepy te nie szerzą się epidemicznie.

Coraz poważniejszym wyzwaniem terapeutycznym jest leczenie zakażeń wywoływanych przez enterokoki. Za znaczącą ich większość odpowiadają dwa gatunki: *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. W ostatniej dekadzie obserwujemy dynamiczny wzrost zakażeń szpitalnych powodowanych przez *E. faecium*, naturalnie opornego na szereg antybiotyków [55, 56]. *Enterococcus faecalis* jest ciągle powszechnie wrażliwy na ampicylinę (amoksyycylinę) i według danych KORLD nie wyizolowano dotychczas w Polsce szczepów opornych. Obserwuje się także wysoki procent wrażliwości szczepów *E. faecalis* na penicylinę. Natomiast w przypadku *E. faecium* znaczny odsetek szczepów jest oporny na ampicylinę, ale jej wysokie stężenie w moczu może zaowocować skutecznością terapeutyczną, o czym ostatnio dużo się pisze. Najbardziej niepokojącym zjawiskiem jest wysoki procent szczepów, zwłaszcza *E. faecium*, opornych na glikopeptydy w wyniku nabywania genów *vanA* i *vanB* zlokalizowanych na transpozonie. Enterokoki charakteryzują się naturalnie obniżoną wrażliwością na aminoglikozydy, co uniemożliwia skuteczność tych leków w monoterapii zakażeń enterokokowych. Jednak dzięki przyjmowaniu ich w skojarzeniu z aminopenicylinami bądź glikopeptydami uzyskujemy efekt synergiczny, ale tylko wtedy, gdy nie posiadają one oporności nabytej na aminoglikozydy (*high-level aminoglycoside resistance* – HLAR).

Obserwujemy także narastającą oporność enterokoków na linezolid, zwłaszcza wśród szczepów *E. faecium*. W niektórych sytuacjach opcją terapeutyczną może być od niedawna dostępna w Polsce daptomycyna [55].

## 4. Diagnostyka

### A. Diagnostyka kliniczna

#### Wywiad

Sytuacja w Polsce związana z samoleczeniem ZUM związana jest głównie z niekontrolowanym stosowaniem furaginy w celu zmniejszenia objawów. Warto więc na początku wywiadu, w celu odróżnienia pojedynczego ZUM od dużo bardziej problematycznego nawracającego ZUM, uzyskać informację o liczbie przebytych ZUM w ciągu pół roku i w ciągu roku (również tych, które były leczone samodzielnie przez pacjenta). To kluczowe różnicowanie schorzeń ma istotny wpływ na wybór dalszej terapii i zmniejszenie stale rosnącej lekooporności.

Klasycznymi objawami zakażenia dolnych dróg moczowych u dorosłych są: ból cewki i podbrzusza odczuwany podczas oddawania moczu, uczucie parcia na mocz, częstomocz, uczucie niepełnego opróżniania pęcherza i dyskomfort w dolnej części brzucha.

Zapalenie pęcherza moczowego ze współistniejącym krwimoczem rozwija się nawet u 10% pacjentów. Objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, dreszcze i złe samopoczucie, mogą towarzyszyć nasilonej infekcji dolnych dróg moczowych, ale częściej są objawem odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Wywiad powinien obejmować również pytania o objawy ze strony narządów płciowych, takie jak upławy u kobiet, u mężczyzn zaś obrzęk i ból jąder, ropny wyciek z cewki, pytania dotyczące ryzykownych zachowań seksualnych, historii przebytych chorób przenoszonych drogą płciową, przygodnych partnerów seksualnych i seksu analnego bez zabezpieczenia.

Należy uzyskać informacje o chorobach współistniejących oraz o poprzednich incydentach ZUM i stosowanym leczeniu. Pozwoli to zakwalifikować zakażenie jako powikłane lub nawracające. Wiedza o stosowanych w ostatnim czasie antybiotykach umożliwi zinterpretowanie wyników badań mikrobiologicznych oraz wpływa na wybór empirycznej antybiotykoterapii lub strategii zapobiegania.

#### Badanie przedmiotowe

Pacjent wygląda często na osobę cierpiącą, ale stan ogólny jest dobry. Obecność wysokiej gorączki, dreszczy, nudności i wymiotów przemawia raczej za odmiedniczkowym zapaleniem nerek niż zapaleniem pęcherza moczowego. Należy zwrócić uwagę na oznaki odwodnienia. Może być ono czynnikiem sprzyjającym rozwojowi ZUM. U większości dorosłych z niepowikłanym zakażeniem dolnych dróg moczowych występuje bolesność w okolicy nadłonowej. W razie wątpliwości

co do rozpoznania u kobiet należy przeprowadzić badanie dwuręczne przezpochwowe, aby wykluczyć zapalenie pochwy, zapalenie szyjki macicy lub bolesność innych struktur miednicy, w tym mięśni.

### Badania laboratoryjne

#### Badania moczu

U pacjentów z typowymi objawami niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego badania moczu (tj. posiew moczu, badanie ogólne moczu, testy paskowe itp.) prowadzą jedynie do minimalnego zwiększenia dokładności diagnostycznej. Badania te są zalecane u pacjentów z nietypowymi objawami oraz u tych, którzy nie reagują na odpowiednią terapię przeciwdrobnoustrojową.

**Badanie ogólne i posiew moczu należy wykonać** we wszystkich przypadkach zapalenia pęcherza moczowego u pacjentów:

- z obniżoną odpornością;
- po instrumentacji dróg moczowych;
- po antybiotykoterapii;
- z nawracającymi ZUM.

Badanie ogólne moczu jest znacznie mniej podatne na błędy wynikające z niewłaściwego pobrania i przechowywania oraz stosowanie antybiotyków niż badanie mikrobiologiczne. Badanie to ma na celu wykrycie obecności leukocytów i bakterii oraz ich produktów w moczu.

**Leukocyturię** stwierdza się za pomocą:

- mikroskopowej oceny osadu moczu (>5 białych krwinek w polu widzenia);
- enzymatycznej oceny stężenia esterazy leukocytowej;
- cytometrii (>10 białych krwinek/ml w świeżym nieodwirowanym moczu) – metoda referencyjna;
- testów paskowych.

**Ropomocz** to obecność leukocytów (leukocyturia) oraz drobnoustrojów (wirusów, bakterii, grzybów lub pasożytów) w moczu. Ropomocz jest czułym (80–95%), ale słabo swoistym (50–76%) wykładnikiem ZUM. Może być obecny u pacjentów z bezobjawowym bakteriomoczem. Jałowy ropomocz sugeruje zakażenie atypowe, np. gruźlicę.

**Bakteriomocz** w badaniu analitycznym wykrywa się poprzez:

- ocenę stężenia azotynów w nieodwirowanym moczu;
- zliczenie bakterii w osadzie moczu pod mikroskopem lub za pomocą cytometru.

Azotyny są produkowane przez typowe dla ZUM bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*,

*Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*), ale nie przez bakterie z rodzajów *Enterococcus* i *Pseudomonas*. Ujemny wynik testu na obecność azotynów nie wyklucza ZUM.

**Krwinkomocz** stwierdza się w około połowie przypadków zapalenia pęcherza moczowego.

**Białkomocz** o niewielkim nasileniu obserwuje się często w zakażeniach dróg moczowych. Przekroczenie ilości 2 g białka na 24 godziny może sugerować chorobę kłębuszków nerkowych.

#### Badania krwi

**Stężenie kreatyniny i GFR** – oznaczanie tych wskaźników nie jest wymagane w większości przypadków ZUM, ale może być pomocne u pacjentów z nieprawidłową anatomią dróg moczowych lub z przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie, u osób starszych, wyniszczonych, z poważnymi chorobami towarzyszącymi.

**Morfologia krwi** nie jest pomocna w różnicowaniu zakażeń dolnych i górnych dróg moczowych. Leukocytoza występuje zwykle u pacjentów gorączkujących. Bardziej swoistymi wskaźnikami oceny nasilenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego jest stężenie **CRP** oraz **prokalcytoniny**.

### Badania obrazowe

#### Niepowikłane zakażenie dolnych dróg moczowych

W rutynowej diagnostyce niepowikłanego ostrego bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego wykonywanie badań obrazowych nie jest konieczne.

#### Niepowikłane zakażenie górnych dróg moczowych i powikłane ZUM

**USG układu moczowego** jest wskazane u pacjentów z bólem w okolicy lędźwiowej, z wyczuwalnym w badaniu palpacyjnym oporem w podbrzuszu, brzuchu, z guzem lub bolesnością w okolicy lędźwiowej towarzyszącymi ZUM oraz w innych przypadkach kwalifikujących się jako powikłane ZUM.

**Tomografia komputerowa**, jeśli to możliwe z kontrastem i fazą wydalniczą, wskazana jest w razie stwierdzenia w USG zastoju moczu w górnych drogach moczowych, zbiorników płynowych sugerujących obraz ropnia lub innych niepokojących objawów oraz w każdym wypadku utrzymywania się lub narastania objawów zakażenia mimo wdrożonej terapii.

### B. Diagnostyka mikrobiologiczna

Szczegółowy opis diagnostyki mikrobiologicznej ZUM zawarty jest w dokumentach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA; [www.antybiootyki.pl](http://www.antybiootyki.pl)).



edu.pl) [6, 57], a także w nowym dokumencie Amerykańskiego Towarzystwa Mikrobiologicznego (*American Society for Microbiology* – ASM) [58].

Obecność objawów wskazujących na ZUM, a także wynik ogólnego badania moczu pozwalają na rozpoznanie zakażenia. Wykonanie pełnego badania mikrobiologicznego, tj. posiewu i antybiogramu, umożliwia określenie etiologii zakażenia i wrażliwości czynnika etiologicznego na antybiotyki stosowane w leczeniu danej infekcji.

Ilościowy posiew moczu uznawany jest za złoty standard w mikrobiologicznej diagnozie ZUM. Najczęściej do badania pobierana jest próbka pochodząca ze strumienia środkowego moczu, a w szczególnych sytuacjach uzyskiwana poprzez nakłucie nadłonowe.

Łatwość zanieczyszczenia próbki moczu pobieranego ze strumienia środkowego wymaga starannego pouczenia pacjenta na temat jego pobierania, tj. dokładnej toalety ujścia cewki i kroczka. Etap przedanalizyczny jest najczęstszą przyczyną błędów laboratoryjnych (32–75%), co skutkuje niepotrzebnym podejmowaniem leczenia. Należy szczegółowo poinformować pacjenta o sposobie uzyskania moczu na posiew. Można także udostępnić pisemne instrukcje na ten temat.

Próbka moczu musi być jednoznacznie oznakowana i przekazana do laboratorium mikrobiologicznego wraz ze skierowaniem. Na skierowaniu bezwzględnie konieczne jest określenie godziny pobrania próbki, sposobu pobrania, jednostki zlecającej badanie (oddział, ambulatorium), lekarza zlecającego badanie, informacji na temat wcześniejszego i aktualnego leczenia przeciwbakteryjnego oraz nadmiernej podaży płynów (przewodnienie pacjenta).

Próbka powinna zostać poddana badaniu jak najszybciej od pobrania w celu uniknięcia namnożenia się bakterii, które były przyczyną zakażenia lub kontaminacji. Jeśli nie można dostarczyć próbki do laboratorium w ciągu 2 godzin, należy ją schłodzić i transportować w temperaturze 4°C (np. na lodzie) lub poddać procesowi konserwacji kwasem borsym.

Za kontaminację próbki można uznać wyhodowanie bakterii wchodzących w skład normalnej flory pochwy, a także niewielkiej liczby tzw. bakterii uropatogennych ( $<2 \times 10^3$  CFU/ml).

Za próbkę dodatnią uważa się (mocz ze środkowego strumienia):

- w przypadku ostrego zapalenia pęcherza u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, niebędących w ciąży:  $\geq 10^3$  CFU/ml;

- w ostrym ZUM u mężczyzn:  $\geq 10^3$  CFU/ml;
- w ostrym niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek u kobiet:  $\geq 10^4$  CFU/ml;
- w ostrym powikłanym ZUM:  $\geq 10^5$  CFU/ml;
- w nawracającym niepowikłanym ZUM u kobiet:  $\geq 10^5$  CFU/ml;
- u pacjentów z objawami ZUM, cewnikowanych w sposób ciągły lub przerywany:  $\geq 10^3$  CFU/ml (posiew moczu pobranego przez świeżo założony cewnik);
- u pacjentów cewnikowanych w sposób ciągły lub przerywany z bezobjawowym bakteriomoczem:  $\geq 10^5$  CFU/ml.

Bezobjawowy bakteriomocz u pacjentów bez cewnika moczowego:

- kobiety  $\geq 10^5$  CFU/ml – dwa posiewy moczu pobrane ze środkowego strumienia;
- mężczyźni – jeden posiew moczu pobrany ze środkowego strumienia;
- mężczyźni i kobiety  $\geq 10^2$  CFU/ml – posiew moczu pobranego przez świeżo założony cewnik.

Uwaga: nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewów kontrolnych moczu po leczeniu ZUM.

Posiew kontrolny moczu należy zlecić u pacjentów z utrzymującymi się objawami, a także 1–2 tygodnie po leczeniu kobiet ciężarnych i u pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia nerek, pomimo braku klinicznych objawów zakażenia. Bezobjawowy bakteriomocz u kobiet w ciąży wymaga leczenia i dalszej ciągłej obserwacji ze względu na ryzyko wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek, przedwczesnego porodu i nadciśnienia.

Wyizolowanie drobnoustroju uznanego za czynnik etiologiczny zakażenia (znamienny bakteriomocz) bądź bezobjawowy bakteriomocz (kobiety ciężarne) wymaga określenia jego wrażliwości na antybiotyki (antybiogram) rekomendowane w leczeniu tych zakażeń, najlepiej metodami rozcieńczeniowymi, co umożliwia oznaczenie najmniejszego stężenia hamującego (MIC). W przypadku szczepu opornego należy oznaczyć mechanizm oporności (np. antybiotyki beta-laktamowe czy wankomycyna w przypadku opornego szczepu *Enterococcus* spp. lub gronkowca złocistego).

Obecność bakteriomoczu można także rozpoznać na podstawie szybkiego testu paskowego (*dipstick*) wykrywającego obecność azotynów w nieodwirowanym moczu [57]. Normalny mocz nie powinien zawierać śladów azotynów, za to większość czynników etiologicznych ZUM redukuje azotany do azotynów. Dodatni test paskowy jest pośrednim dowodem obecności bakterii redukujących azotany (pałeczki

*Enterobacterales*, w tym najbardziej powszechna *Escherichia coli*, i większość pałeczek niefermentujących), które stanowią najczęstszą etiologię zakażeń dróg moczowych. U pacjentów z objawami ZUM test ten wykazuje 30–40-procentową czułość i wysoką specyficzność – 95–98%. Nie identyfikuje on patogenu ani nie określa wrażliwości na antybiotyki.

Przydatność oceny azotynów w moczu ma szereg ograniczeń, tj.:

- w zakażeniach z mniejszą liczbą bakterii w moczu;
- w zakażeniach powodowanych przez drobnoustroje nieredukujące azotanów do azotynów (np. enterokoki);
- w sytuacjach zbyt krótkiego czasu „inkubacji” moczu w pęcherzu, koniecznego do redukcji azotanów do azotynów (poniżej 4 godz.);
- w przypadkach obniżenia pH moczu (sok żurawinowy, witamina C lub inne suplementy diety);
- w sytuacji małego spożycia warzyw w diecie (źródło azotanów).

Nie zaleca się jego stosowania:

- u kobiet powyżej 65. roku życia;
- u pensjonariuszy domów opieki.

Procedurę pobrania moczu i transportu próbki należy omówić z laboratorium mikrobiologicznym wykonującym diagnostykę dla danego podmiotu.

Wynik posiewu moczu wraz z antybiogramem w znacznej większości przypadków powinien być dostępny nie później niż po 48 godzinach od dostarczenia próbki moczu do laboratorium, a często wcześniej – w przypadku tzw. patogenów szybko namnażających się (np. *E. coli*). W ostatnich latach wprowadzono szereg nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, które znacząco przyspieszają określanie gatunku drobnoustrojów wywołujących zakażenia, a także ich lekowrażliwość.

### C. Diagnostyka różnicowa

**Diagnostyka różnicowa ropomoczu** obejmuje:

- zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi drogą płciową (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*);
- gruźlicę układu moczowego;
- grzybicze zakażenie dróg moczowych;
- nowotwory dróg moczowych i naciekające drogi moczowe;
- śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- pęcherz popromienny;
- chemiczne zapalenie pęcherza, wywołane np. przez cyklofosamid;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne;

- cewnikowanie i przebyte instrumentacje dróg moczowych;
- kamicę dróg moczowych;
- zaleganie moczu w dowolnej części dróg moczowych;
- choroby układowe, m.in. toczeń układowy, chorobę Kawasaki.

**Diagnostyka różnicowa ostrych objawów dyzurycznych** obejmuje:

- kamicę moczową;
- uraz lub stan zapalny cewki moczowej;
- zaostrzenie śródmiąższowego zapalenia pęcherza lub zespołu cewkowego;
- zaostrzenie przewlekłej przeszkody podpęcherzowej w przebiegu zwężenia cewki, łagodnego rozrostu stercza i innych;
- kontakt z drażniącymi preparatami do mycia i do kąpieli, ze środkami plemnikobójczymi;
- atroficzne zapalenie pochwy;
- zapalenie pochwy, szyjki macicy, narządów miednicy mniejszej (chlamydioza);
- opryszczkę narządów płciowych i układu moczowego (HSV-2);
- inne wirusowe zapalenia dolnych dróg moczowych, zwłaszcza u osób poddanych immunosupresji [adenowirus, wirus BK, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)].

## 5. Profilaktyka

Ze względu na obciążenie systemów opieki zdrowotnej oraz narastającą antybiotykooporność profilaktyka ZUM ma podstawowe znaczenie dla zdrowia publicznego [5, 59]. Proponuje się prewencję opartą na stopniowaniu, czyli unikaniu czynników ryzyka, następnie podejmowanie działań niezwiązanych z bezpośrednim wpływem na drobnoustroje, a w końcu bezpośrednio działanie przeciwko drobnoustrojom [59].

### 1. Unikanie czynników ryzyka:

- Wypijanie większej ilości płynów w celu zwiększenia diurezy, częste mikcje (również przed snem i wyprzedzające), wypijanie szklanki wody przed stosunkiem i mikcja po nim.
- Właściwe podcieranie się (od przodu do tyłu), unikanie zapań, noszenie przewiewnej bielizny, utrzymywanie higieny osobistej [1, 6].

### 2. Działania niezwiązane z bezpośrednim wpływem na drobnoustroje:

- Profilaktyka immunoaktywnym liofilizowanym lizatem *E. coli*, oceniana jako efektywna i bezpieczna metoda zapobiegania ZUM [1, 60–62].
- Zmiana stosowanej antykoncepcji i rezygnacja ze środków plemnikobójczych [6].

- Dopochwowe podanie estrogenów, wykazujące tendencję do zapobiegania rozwojowi ZUM u kobiet przed menopauzą. U pacjentek stosujących dopochwowy krem estrogenowy (0,5 mg aplikowane na noc przez 2 tygodnie, a następnie 2 razy w tygodniu przez 8 miesięcy) zaobserwowano zmniejszenie ryzyka nawrotów w porównaniu z placebo (16% vs 62,8%) [1, 6, 60, 63].
- Nie zaleca się rutynowego stosowania probiotyków w profilaktyce ZUM. Niemniej najbardziej efektywne wydaje się zastosowanie szczepów *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, *L. reuteri B-54*, *L. reuteri RC-14*, *L. casei Shirota* i *L. crispatus CTV-05* [1, 6, 60, 64–66].
- Preparaty żurawiny mogą co prawda zapobiegać rozwojowi ZUM w wybranych populacjach, jednak dowody są zbyt słabe, by rekomendować ich stosowanie jako rutynowe działanie prewencyjne [1, 6, 60, 67–69].
- Jakość dowodów naukowych przemawiających za użyciem preparatów d-mannozy w profilaktyce ZUM jest dość mała, niemniej stosowanie d-mannozy (200 ml 1-procentowego roztworu przyjmowanego doustnie wieczorem) przez 6 miesięcy istotnie zmniejsza częstość nawrotów ZUM u kobiet niebędących w ciąży (14,6% vs 60,8%) [1, 70, 71].

### 3. Bezpośrednie działanie przeciwdrobnoustrojowe:

- Profilaktyka farmakologiczna obejmuje podawanie leków w systemie ciągłym wieczorem (zwykle przez 3–6 miesięcy, w razie potrzeby nawet przez lata), po stosunku lub w razie wystąpienia objawów.
- Ciągłe przyjmowanie antybiotyku w ramach profilaktyki ZUM wykazuje większą skuteczność niż placebo lub brak takiego postępowania. Dobór antybiotyku lub chemioterapeutyku powinien opierać się na lokalnie występującej oporności [1, 6, 72, 73].
- Przyjmowanie antybiotyku po stosunku w celu zapobiegania ZUM wykazuje podobną skuteczność do przyjmowania ciągłego i jest bardziej akceptowane przez pacjentki. Powinno być rekomendowane, podobnie jak ciągłe stosowanie antybiotyku, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych metod [1, 6, 72, 73].

### Schematy ciągłej profilaktyki ZUM obejmują:

- trometamol fosfomycyny – 3 g co 10 dni;
- trimetoprim – 100 mg raz na dobę;
- cefaleksynę – 125 mg lub 250 mg (nieдоступna w Polsce);
- cefaklor – 250 mg raz na dobę;
- furazydynę – 50 mg raz na dobę (nie ma wiarygodnych danych klinicznych potwierdzających skuteczność) [1, 6].

### W celu profilaktyki ZUM po stosunku można zastosować jednorazowo:

- kotrimoksazol – 240 lub 480 mg;
- cefaleksynę – 250 mg (nieдоступna w Polsce);
- cefaklor – 250 mg;
- furazydynę – 50 mg; nie posiada wiarygodnych danych klinicznych potwierdzających jej skuteczność [1, 6].

## 6. Leczenie

### A. ZUM

Leczenie ZUM obejmującego dolne drogi moczowe zwykle wymaga podania antybiotyków. Przy wyborze leku należy kierować się szeregiem kryteriów, takich jak: (1) spektrum działania substancji i wrażliwości patogenów na lek; (2) udowodniona skuteczność leku; (3) tendencja do indukowania oporności bakterii na lek i oporności krzyżowej z innymi substancjami; (4) profil bezpieczeństwa, w tym możliwe działania niepożądane; (5) koszt; (6) dostępność.

Wybór antybiotyku powinien wynikać z analizy poziomu lekooporności. W leczeniu ZUM stosujemy na początku antybiotyk I rzutu, o niskiej lekooporności i wysokiej skuteczności. Aktualne wytyczne uwzględniają leki zarejestrowane do leczenia ZUM w Polsce.

W przypadku niepowikłanego zakażenia pęcherza u kobiet przed menopauzą zalecanymi antybiotykami (terapia I rzutu) są:

- fosfomycyna (trometamol) – 3 g, pojedyncza dawka doustna;
- piwmeцыlinam – 400 mg 3 razy dziennie przez 3–5 dni;
- furazydyna – 100 mg 4 razy dziennie (1. dzień) i 100 mg 3 razy dziennie (kolejnych 6–9 dni);
- nitroksolina – 250 mg 3 razy dziennie przez 5 dni [1, 74, 75].

W wybranych przypadkach klinicznych można rozważyć zastosowanie cefalosporyny I generacji (np. cefadroksylu) w dawce 500 mg doustnie 2 razy dziennie przez 3 dni.

Alternatywne środki przeciwdrobnoustrojowe to kotrimoksazol (160/800 mg 2 razy na dobę przez 3 dni) lub trimetoprim (200 mg 2 razy na dobę przez 5 dni). Należy stosować je jako leki pierwszego wyboru wyłącznie na obszarach o wskaźniku oporności bakterii *Escherichia coli* <20% (tab. 2) [76, 77].

Tab. 2. Leczenie niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych

Antybiotyki I rzutu	Substancja	Dawkowanie
	Fosfomycyna	3 g, pojedyncza dawka doustna
	Piwmeicylinam	400 mg 3 razy dziennie przez 3–5 dni
	Furazydyna	100 mg 4 razy dziennie (1. dzień) i 100 mg 3 razy dziennie (kolejnych 6–9 dni)
	Nitroksolina	250 mg 3 razy dziennie przez 5 dni
Alternatywnie	Cefadroksyl	500 mg doustnie 2 razy dziennie przez 3 dni
	Trimetoprim	200 mg 2 razy na dobę przez 5 dni, wyłącznie na obszarach o wskaźniku oporności bakterii <i>Escherichia coli</i> <20%
	Kotrimoksazol	160/800 mg 2 razy na dobę przez 3 dni, wyłącznie na obszarach o wskaźniku oporności bakterii <i>Escherichia coli</i> <20%

Aminopenicyliny nie nadają się już do terapii empirycznej niepowikłanego zakażenia pęcherza moczowego ze względu na globalną wysoką antybiotykooporność bakterii *Escherichia coli*. Nie zaleca się aminopenicylin w połączeniu z inhibitorem beta-laktamazy (np. amoksycyliny z kwasem klawulanowym) do stosowania w terapii empirycznej niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego [78, 79]. Również leki z grupy fluorochinolonów z powodu możliwości indukowania oporności krzyżowej i działań niepożądanych nie powinny być stosowane jako leki z wyboru w przypadku niepowikłanego ZUM [1].

W przypadku mężczyzn zapalenie pęcherza moczowego bez współistniejącego zakażenia gruczołu krokowego (zapalenia gruczołu krokowego) jest rzadkie i należy je klasyfikować jako powikłane zakażenie. Dlatego u mężczyzn konieczne jest leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi dobrze penetrującymi do gruczołu krokowego. W tych przypadkach zaleca się terapię trwającą co najmniej 7 dni, najlepiej trimetoprimem z sulfametoksazolem lub fluorochinolonem (w zależności od poziomu lokalnej antybiotykooporności) [80].

W razie powikłanego zakażenia dolnych dróg moczowych oprócz wdrożenia antybiotykoterapii należy eliminować modyfikowalne czynniki ryzyka.

Rutynowe badanie moczu po leczeniu zakażenia dolnych dróg moczowych lub posiewy moczu u pacjentów bezobjawowych nie są wskazane [30]. ZUM występują częściej u kobiet, a nefarmakologiczne i farmakologiczne metody ich profilaktyki zostały opisane w podrozdziale 5 tego artykułu. U kobiet, u których objawy nie ustępują do czasu zakończenia antybiotykoterapii, oraz u pacjentów, u których objawy ustępują, ale

nawracają po dwóch tygodniach od zakończenia terapii, należy wykonać posiew moczu z antybiogramem. W tych przypadkach należy rozważyć ponowne leczenie w schemacie 7-dniowym z zastosowaniem innego leku [81].

## B. Nawracające ZUM

Profilaktyka nawracających ZUM (nZUM) obejmuje: (1) terapię behawioralną; (2) stosowanie preparatów o działaniu innym niż bakteriobójcze; (3) profilaktykę antybiotykową (gdy metody wymienione w punktach 1 i 2 są nieskuteczne). Działania te należy podejmować w wymienionej kolejności.

W przypadku pacjentów z nZUM należy zidentyfikować potencjalne czynniki ryzyka rozwoju tych zakażeń [81–83]. Czynniki ryzyka nZUM u kobiet młodych i przed menopauzą to: (1) stosunek seksualny; (2) stosowanie środka plemnikobójczego; (3) nowy partner seksualny; (4) matka z historią ZUM; (5) historia ZUM w dzieciństwie. Z kolei w przypadku kobiet po menopauzie i starszych do głównych czynników ryzyka rozwoju nZUM zaliczamy: (1) historię ZUM przed menopauzą; (2) nietrzymanie moczu; (3) zanikowe zapalenie pochwy spowodowane niedoborem estrogenów; (4) cystocele; (5) zaleganie moczu po mikcji [84–86].

Opisane wcześniej profilaktyczne zalecenie zwiększenia spożycia płynów może zmniejszyć ryzyko nawrotów ZUM u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (poziom rekomendacji: słaby) [1].

W przypadku nZUM warto rozważyć immunoprofilaktykę. Dane z prospektywnych badań z randomizacją jednoznacznie potwierdzają skuteczność liofilizowanego lizatu z *Escherichia coli* w ograniczaniu ryzyka nawrotów ZUM u kobiet, może więc być im zalecany. Brakuje jednak danych dotyczących wyników profilaktyki u mężczyzn oraz w innych scenariuszach klinicznych [82]. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology* – EAU) w celu ograniczenia nawrotów ZUM we wszystkich grupach wiekowych należy stosować immunoprofilaktykę (poziom rekomendacji: mocny) [1].

Produkty pochodzenia roślinnego stosowane u pacjentów z nZUM (np. liść mącznicy, korzeń mniszka lekarskiego, liść rozmarynu, korzeń lubczyku i ziele centurii) cechuje działanie odkażające lub diuretyczne [82]. Zakwaszenie moczu jest inną tradycyjną metodą w profilaktyce wtórnej nZUM. Dane potwierdzające jej skuteczność są jednak dość ubogie, a jej przeciwnicy wskazują na możliwość rozwoju zakażenia również w kwaśnym moczu czy kwaśnym środowisku pochwy [82].

Jeśli chodzi o stosowanie produktów żurawinowych lub d-mannozy w celu ograniczenia nawracających epizodów ZUM, należy pacjenta poinformować, że jakość dowodów potwierdzających tę tezę jest niska oraz obserwuje się sprzeczne dowody na ich skuteczność [1].

Pacjentom z nZUM należy doradzić w zakresie stosowania miejscowych lub doustnych szczepów probiotycznych o udowodnionej skuteczności w regeneracji flory bakteryjnej pochwy w celu zapobiegania ZUM (poziom rekomendacji: słaby) [1]. Wartość dopęcherzowych wlewk kwasu hialuronowego czy siarczanu chondroityny w zapobieganiu epizodom nZUM jest niepewna. Postulowany mechanizm działania opiera się na uzupełnieniu warstwy glikozaminoglikanów u pacjentów z nZUM, śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego, pęcherzem nadaktywnym czy popromiennym zapaleniem pęcherza moczowego [82].

Niedobór estrogenów jest istotnym czynnikiem ryzyka bakteriurii. Estrogeny stymulują proliferację pałeczek kwasu mlekowego w pochwie, obniżają pH i zapobiegają kolonizacji pochwy przez *Enterobacteriaceae*. Dopochwowa aplikacja niskich dawek estrogenów może ograniczać ryzyko nZUM. Zatem u kobiet po menopauzie należy stosować estrogenową terapię zastępczą dopochwową, aby zapobiec nZUM (poziom rekomendacji: mocny) [1].

Stosowanie profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej nZUM jest wskazane, aby zapobiec nawrotom ZUM, gdy zawiodą metody profilaktyki inne niż przeciwdrobnoustrojowe, tj. terapii behawioralnej i preparatów niebakteriobójczych (poziom rekomendacji: mocny) [1]. Profilaktyka antybiotykowa może mieć charakter ciągły (codziennie, raz w tygodniu przez 3–6 miesięcy) lub doraźny (pojedyncza dawka po współżyciu). W przypadku pacjentów dobrze „współpracujących” i rozumiejących istotę nZUM warto rozważyć samodzielne stosowanie przez pacjenta krótkotrwałej terapii przeciwdrobnoustrojowej (poziom rekomendacji: mocny) [1].

Przykładowe schematy profilaktyki ZUM – patrz podrozdział 5.

### C. Kobiety w ciąży i karmiące

Wybór środków przeciwdrobnoustrojowych w przypadku ciężarnych powinien uwzględniać bezpieczeństwo zarówno matki, jak i płodu. Zmiany fizjologiczne zachodzące w trakcie ciąży mogą wpływać na farmakokinetykę i zmniejszać stężenie leku w surowicy. Obejmują one zwiększone objętości płynów naczyniowych zarówno wewnątrznaczyniowych, jak i pozanaczyniowych, zwiększony przepływ krwi nerkowej, zwiększo-

ną filtrację kłębuszkową oraz dystrybucję leku do płodu [87, 88].

### Zapalenie pęcherza moczowego w ciąży

Zapalenie pęcherza moczowego nie występuje u ciężarnych częściej niż u kobiet niebędących w ciąży. Częstość jego występowania szacuje się na poziomie 1–2% [89–91]. Objawy, takie jak częstomocz, nagła ce parcie, niecharakterystyczne dolegliwości bólowe brzucha i podbrzusza, obserwuje się również podczas prawidłowej ciąży, co może opóźnić rozpoznanie. Diagnostyka, leczenie i dalsza opieka po zakażeniu dolnych dróg moczowych są identyczne jak w przypadku bezobjawowego bakteriomoczu. Posiew moczu pozostaje preferowaną metodą diagnostyczną [92–94]. W leczeniu zapalenia pęcherza moczowego w trakcie ciąży można rozważyć krótkie cykle terapii przeciwdrobnoustrojowej [95], ale zakres preparatów bezpiecznych dla ciężarnych jest ograniczony. Wśród bezpiecznych preparatów, z pewnymi ograniczeniami w zależności od zaawansowania ciąży, znajdują się: penicyliny, cefalosporyny, fosfomycyna, furazydyna oraz trimetoprim. Zgodnie z dostępnymi w Europie schematami wrażliwości leczeniem zapalenia pęcherza moczowego I rzutu są: (1) trometamol fosfomycyny doustnie w pojedynczej dawce 3 g i (2) piwmeccylinam 400 mg 3 razy dziennie przez 3–5 dni.

U matek karmiących lekami I rzutu są: piwmeccylinam oraz trometamol fosfomycyny, w drugiej kolejności rozważyć można także podanie aksetylu cefuroksymu (tab. 3).

Aminopenicyliny nie są już odpowiednie w terapii empirycznej ze względu na powszechną wysoką oporność na nie *Escherichia coli*.

Aminopenicylina w połączeniu z inhibitorem beta-laktamazy, jak amoksylicyna/kwas klawulanowy, oraz doustne cefalosporyny nie są zalecane w terapii empirycznej ze względu na ekologiczne szkody uboczne (m.in.: szerokowidmowość, rozwijanie się lekooporności), ale mogą być stosowane w wybranych przypadkach [78, 79]. Trzy–pięciodniowy cykl leczenia (wyjątkiem jest jednorazowa dawka trometamolu fosfomycyny) jest zwykle wystarczający do wywołania moczu. Jeśli w kontrolnym posiewie nie uzyskamy wzrostu bakterii, uznajemy leczenie za skuteczne, ale ciężarną należy co miesiąc kontrolować aż do rozwiązania.

Tab. 3. Leczenie ZUM w ciąży

Leki I rzutu	Substancja	Dawkowanie
	Piwmecylinam <sup>1</sup>	400 mg co 8 godzin przez 3–5 dni
	Fosfomycyna <sup>2</sup>	3 g jednorazowo na noc
Leki II rzutu	Cefaklor (II generacji) <sup>3</sup>	250–500 mg co 8 godzin przez 3–5 dni
	Aksetyl cefuroksymu (II generacji) <sup>4</sup>	500 mg co 12 godzin przez 3–5 dni
	Cefiksym (III generacji) <sup>5</sup>	200 mg co 12 godzin/400 mg co 24 godziny

<sup>1</sup> Bezpieczna w każdym trymestrze ciąży i podczas karmienia piersią (badania przeprowadzone na ok. 40 tys. ciężarnych w każdym trymestrze) [91, 96, 97].

<sup>2</sup> Kategoria B według FDA (jeśli podawana *i.m.*, może przekraczać barierę łożyskową).

<sup>3</sup> W ciąży – jeśli korzyści przewyższają ryzyko, ostrożnie podczas karmienia piersią.

<sup>4</sup> W ciąży oraz podczas karmienia piersią – jeśli korzyści przewyższają ryzyko.

<sup>5</sup> W ciąży – jeśli korzyści przewyższają ryzyko; nie stosować podczas karmienia piersią.

### Bezobjawowy bakteriomocz w ciąży i w trakcie karmienia piersią

Częstość bezobjawowego bakteriomoczu u ciężarnych wynosi 2–7% (podobnie jak u niebędących w ciąży – 5–6%). Ten stan powszechniej występuje u nieródek i kobiet o niskim statusie społeczno-ekonomicznym.

Bakteriomocz jest rozpoznawany u bezobjawowych pacjentek w przypadku dwukrotnego stwierdzenia w następujących po sobie posiewach moczu więcej niż  $10^5$  CFU/ml i gdy wyizolowany drobnoustrój jest identyczny w obu badaniach. Nie występuje częściej niż u kobiet niebędących w ciąży, jednak ze względu na ryzyko rozwoju powikłań (ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek) stanowi wskazanie do leczenia przeciwdrobnoustrojowego. U pacjentek ciężarnych niezastosowanie terapii bezobjawowego bakteriomoczu zwiększa ryzyko wystąpienia ZUM oraz ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek o około 25% [91], natomiast włączenie leczenia zmniejsza częstość infekcji klinicznych do 3–4%. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze badania nie dają wystarczających dowodów na związek między nieleczonym bezobjawowym bakteriomoczem a ostrym cewkowo-śródmiaższowym zapaleniem nerek, a także na zmniejszenie w związku z tym częstości występowania powikłań poinfekcyjnych, tj.: niskiej masy urodzeniowej i porodów przedwczesnych u ciężarnych leczonych z powodu stwierdzonego w I trymestrze w jednym posiewie bezobjawowego bakteriomoczu [98].

W leczeniu bezobjawowego bakteriomoczu w czasie ciąży należy zastosować standardowe krótkotrwałe leczenie – takie jak terapia I rzutu w zapaleniu pęcherza moczowego w ciąży.

Brak jest wskazań do leczenia bezobjawowego bakteriomoczu u matki karmiącej.

### D. Bakteriomocz

Rozwój bakterii w moczu u osób bezobjawowych [bezobjawowy bakteriomocz (*asymptomatic bacteriuria* – ABU)] jest powszechny i odpowiada kolonizacji [99]. Badania kliniczne wykazały, że ABU może chronić przed wystąpieniem objawowego ZUM wywołanego nadkażeniem, dlatego leczenie ABU powinno być stosowane tylko w przypadku udowodnionych korzyści, aby pacjent uniknął ryzyka wytworzenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe i wyeliminowania potencjalnie ochronnego szerepu odpowiedzialnego za ABU [100]. W większości przypadków ABU nie powoduje choroby ani uszkodzenia nerek [101]. Nie zaleca się badań przesiewowych i leczenia u pacjentów z ABU bez czynników ryzyka. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o eradykacji ABU, wybór antybiotyków i czas trwania leczenia jest taki sam, jaki stosuje się w leczeniu objawowego, niepowikłanego ZUM, w zależności od płci, stanu zdrowia i obecności czynników ryzyka rozwoju ZUM. Leczenie powinno być celowane, a nie empiryczne [1].

**Kobiety w ciąży** – patrz podrozdział 6C.

**Cukrzyca.** W jednym randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że wyeliminowanie ABU nie zmniejsza ryzyka objawowego ZUM i powikłań infekcyjnych u pacjentów z cukrzycą. Czas do wystąpienia pierwszego epizodu objawowego ZUM również był podobny w obu grupach. Co więcej, nieleczony ABU nie korelował z nefropatią cukrzycową [102].

**Menopauza.** U starszych kobiet ABU występuje częściej [14]. ABU u kobiet po menopauzie nie wymaga leczenia i należy go traktować jak u kobiet przed menopauzą.

**Pacjenci z zakładów opiekuńczych.** Częstość występowania ABU u pacjentów w podeszłym wieku przebywających w placówkach opiekuńczych wynosi 15–50% [86]. Diagnostyka różnicowa ABU i objawowego ZUM jest trudna u osób z licznymi chorobami współistniejącymi i prawdopodobnie jest przyczyną niepotrzebnego leczenia antybiotykami [103, 104]. U pacjentów przebywających w zakładach opiekuńczych nie zaleca się badań przesiewowych i leczenia ABU.

**Pacjenci po przeszczepie nerki.** W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych i dwóch badaniach retrospektywnych porównano wpływ leczenia antybiotykami z brakiem leczenia ABU u pacjentów po przeszczepie nerki [105–108]. Metaanaliza dwóch

randomizowanych badań klinicznych nie wykazała, że leczenie antybiotykami jest korzystne pod względem ograniczenia występowania objawowego ZUM. Ponadto nie stwierdzono znaczących różnic w szybkości usuwania ABU, utraty przeszczepu nerki lub zmiany w czynności nerek podczas długoterminowej obserwacji trwającej do 24 miesięcy. Dlatego nie zaleca się leczenia ABU u pacjentów po przeszczepie nerki.

### **Pacjenci z cewnikiem w drogach moczowych.**

Pacjenci z cewnikiem dopęcherzowym, cystostomią nadłonową lub nefrostomią przezskórną zawsze stają się nosicielami ABU, a antybiotykoterapia w tej grupie chorych nie przynosi żadnych korzyści [109]. Dotyczy to również pacjentów z ABU i cewnikiem w górnych drogach moczowych (cewnik *double J*) [110].

### **Pacjenci z ABU kwalifikowani do założenia lub wymiany cewnika w drogach moczowych.**

U pacjentów poddawanych założeniu lub wymianie cewnika dopęcherzowego ABU nie jest uważany za czynnik ryzyka i nie należy wykonywać badań przesiewowych w kierunku ABU ani go leczyć [111]. U osób wymagających założenia lub wymiany cewnika nefrostomijnego lub cewnika moczowodowego ABU jest uznany za czynnik ryzyka rozwoju ZUM [112].

**Pacjenci z obniżoną odpornością i ciężko chorozy, pacjenci z kandydurią.** Przypadki chorych z tej grupy należy rozpatrywać indywidualnie, tak samo jak potencjalne korzyści z badań przesiewowych i leczenia ABU. Nie zaleca się leczenia bezobjawowej kandydury [113].

**Pacjenci przed operacją urologiczną.** W procedurach diagnostycznych i terapeutycznych bez naruszenia ciągłości tkanek ABU na ogół nie jest brany pod uwagę jako czynnik ryzyka rozwoju ZUM, a wykonywanie badań przesiewowych i leczenie nie jest konieczne. Jednak w przypadku procedur wykonywanych w obrębie dróg moczowych i naruszenia ciągłości błony śluzowej (*urothelium*), szczególnie podczas zabiegów endourologicznych, ABU jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ZUM. Dlatego przed tymi procedurami w razie stwierdzenia ABU farmakoterapia jest zasadna [1].

**Pacjenci przed operacją ortopedyczną.** U pacjentów przed zabiegiem endoprotezoplastyki nie zaleca się leczenia ABU [114].

Podsumowując, leczenie ABU nie jest korzystne w następujących przypadkach: (1) u kobiet bez czynników ryzyka (LE 3b); (2) u chorych na cukrzycę (LE 1b); (3) u kobiet po menopauzie (LE 1a); (4) u chorych w wieku podeszłym przebywających w placówkach

opiekuńczych (LE 1a); (5) u chorych z dysfunkcją i/lub rekonstrukcją dolnych dróg moczowych (LE 2b); (6) u pacjentów po przeszczepie nerki (LE 1a); (7) u pacjentów przed operacjami endoprotezoplastyki (LE 1b) [1].

Dotychczasowe obserwacje wykazały, że leczenie ABU jest szkodliwe u pacjentów z nawracającymi ZUM (LE 1b) [1]. Należy pamiętać, że leczenie ABU jest korzystne przed zabiegami urologicznymi naruszającymi ciągłość błony śluzowej (*urothelium*) dróg moczowych (LE 1a) [1].

## **7. Krótka charakterystyka antybiotyków stosowanych w leczeniu pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet i mężczyzn**

Zamieszczone w tabelach 4 i 5 informacje nie stanowią pełnej informacji o lekach. Źródłem pełnej i oficjalnej informacji o antybiotykach jest charakterystyka produktu leczniczego dostępna dla każdej substancji oraz porejestracyjne badania spełniające kryteria medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine* – EBM). ■

dr hab. n. med. **Kajetan Juszcak**, FEBU, prof. UMK, PTU  
Oddział Urologii, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

Katedra Urologii i Andrologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera  
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

dr hab. n. med. **Bartosz Dybowski**, prof. Uczelni Łązarskiego, PTU  
Klinika Urologii, Uczelnia Łązarskiego w Warszawie

Oddział Urologii, Szpital Kolejowy im. Włodzimierza Roeflera w Pruszkowie

prof. dr hab. n. med. **Michał Holec**  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych  
i Metabolicznych, SUM

prof. dr hab. n. med. **Waleria Hryniewicz**  
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków

dr n. med. **Hanna Klimek**, PTGiP  
Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii, UM w Łodzi

dr hab. n. med. **Karolina Kłoda**, PTMR  
MEDFIT Karolina Kłoda, Szczecin

prof. dr hab. n. med. **Piotr Sieroszewski**, PTGiP  
Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii, UM w Łodzi

prof. dr hab. n. med. **Tomasz Drewa**, FEBU, PTU  
Katedra Urologii i Andrologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera  
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Specjalistyczny Szpital Miejski  
im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Tab. 4. Antybiotyki I wyboru w terapii niepowikłanych ZUM

PIWMECYLINAM
<p><b>Grupa:</b> penicylina</p> <p><b>Spektrum działania:</b> wąskie, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i>, tj. <i>Escherichia</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus mirabilis</i></li> <li>• wiele szczepów <i>E. coli</i> ESBL-dodatnich wykazuje wrażliwość <i>in vitro</i></li> <li>• <b>OPORNOŚĆ:</b> <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterococci</i></li> </ul> <p><b>Wskazania w zakresie ZUM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet</li> </ul> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> lek bezpieczny w czasie ciąży i laktacji</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> mały</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> </ul>
FOSFOMYCYN (TROMETAMOL)
<p><b>Grupa:</b> pochodna kwasu fosfonowego</p> <p><b>Spektrum działania:</b> szerokie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym szczepy produkujące ESBL</li> <li>• aktywność <i>in vitro</i> przeciwko większości szczepów <i>Klebsiella pneumoniae</i> wytwarzających KPC</li> </ul> <p><b>Wskazania w zakresie ZUM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet</li> <li>• profilaktyka zakażeń układu moczowego</li> </ul> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> lek bezpieczny w czasie ciąży i laktacji</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> mały</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> </ul>
FURAZYDYNA (FURAGINA)
<p><b>Grupa:</b> pochodna nitrofuranu</p> <p><b>Spektrum działania:</b> szerokie w zakresie uropatogenów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne w moczu</li> <li>• stosowana w leczeniu infekcji dróg moczowych wywołanych przez bakterie Gram-ujemne</li> </ul> <p><b>Wskazania w zakresie ZUM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet</li> <li>• profilaktyka zakażeń układu moczowego</li> </ul> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> lek bezpieczny w II i III trymestrze ciąży do 38. tygodnia, przeciwwskazany podczas karmienia piersią i po 38. tygodniu ciąży</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> mały</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> <li>• polineuropatia obwodowa, w ciężkich przypadkach nieodwracalna i zagrażająca życiu pacjenta; w razie wystąpienia objawów neuropatii, tj. parestezji, furazydynę należy odstawić; zwiększone ryzyko wystąpienia polineuropatii obwodowej dotyczy pacjentów z cukrzycą, zaburzeniami czynności nerek, wątroby, zaburzeniami neurologicznymi, niedokrwistością, zaburzeniami elektrolitowymi, niedoborem witamin z grupy B i kwasu foliowego oraz chorobami płuc</li> <li>• ostre, podostre i przewlekłe reakcje płucne</li> <li>• <b>UWAGA:</b> kwaśne środowisko moczu sprzyja wzrostowi toksyczności, dlatego nie zaleca się przyjmowania jednocześnie z nitrofuranami kwasu askorbinowego ani innych leków zakwaszających mocznik</li> </ul>



Tab. 4. cd.

NITROKSOLINA
<b>Grupa:</b> pochodna hydroksychinoliny
<b>Spektrum działania:</b> szerokie w zakresie uropatogenów <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne w moczu</li> </ul>
<b>Wskazania w zakresie ZUM:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet</li> </ul>
<b>Ciąża i laktacja:</b> lek niezalecany ze względu na brak danych
<b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> małe
<b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> </ul>

Tab. 5. Antybiotyki II rzutu w ZUM niepowikłanych oraz w ZUM u mężczyzn

CEFADROKSYL
<b>Grupa:</b> cefalosporyna I generacji
<b>Spektrum działania:</b> szerokie, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-dodatnie <i>Streptococci</i> i <i>Staphylococci</i></li> <li>• OPORNOŚĆ: <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>• wiele <i>Enterobacteriaceae</i>: <i>Escherichia</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella</i> spp.</li> <li>• OPORNOŚĆ: <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Pseudomonas</i></li> </ul>
<b>Wskazania w zakresie ZUM:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet</li> </ul>
<b>Ciąża i laktacja:</b> lek niezalecany
<b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> duży
<b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> <li>• wysypka, pokrzywka</li> </ul>
CEFAKLOR, CEFUROKSYM, CEFIKSYM
<b>Grupa:</b> cefalosporyny II i III generacji
<b>Spektrum działania:</b> szerokie, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i>, tj. <i>Escherichia</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Proteus mirabilis</i></li> <li>• OPORNOŚĆ: <i>Enterococci</i>, <i>Pseudomonas</i></li> </ul>
<b>Wskazania w zakresie ZUM:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie pęcherza u kobiet w ciąży – lek II rzutu</li> <li>• profilaktyka zakażeń układu moczowego</li> </ul>
<b>Ciąża i laktacja:</b> jeśli korzyści przewyższają ryzyko
<b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> duży
<b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka, nudności, wymioty</li> <li>• reakcje skórne</li> <li>• zmiany w morfologii krwi (eozynofilia, neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny)</li> </ul>
AMOKSYCYLINA
<b>Grupa:</b> penicyliny
<b>Spektrum działania:</b> szerokie, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-dodatnie: <i>Streptococci</i>, <i>Staphylococci</i>, <i>Enterococcus faecalis</i></li> </ul>
<b>Wskazania w zakresie ZUM:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie bakteriurii i ZUM wywołanych przez <i>Streptococcus agalactiae</i> i <i>Enterococcus faecalis</i> (szczepki <i>Enterococcus faecium</i> często są odporne)</li> </ul>

Tab. 5. cd.

<p><b>AMOKSYCYLINA cd.</b></p> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> jeśli korzyści przewyższają ryzyko</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> duży</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, biegunka</li> <li>• reakcje skórne</li> </ul>
<p><b>KOTRIMOKSAZOL (TRIMETOPRIM + SULFAMETOKSAZOL)</b></p> <p><b>Grupa:</b> diaminopirymidyny i sulfonamidy</p> <p><b>Spektrum działania:</b> głównie uropatogeny Gram-ujemne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> (ze znacznym odsetkiem szczepów opornych)</li> </ul> <p><b>Wskazania w zakresie ZUM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZUM u mężczyzn oraz jako lek II rzutu u kobiet</li> <li>• profilaktyka zakażeń układu moczowego</li> </ul> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> niezalecany</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> duży</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> <li>• reakcje skórne, w tym rzadkie, ale ciężkie, jak zespół Stevensa–Johnsona</li> <li>• wzrost kreatyniny</li> <li>• hiperkaliemia</li> <li>• nasilenie działania warfaryny i osłabienie działania doustnych preparatów antykoncepcyjnych</li> </ul>
<p><b>CYPROFLOKSACYNA, LEWOFLOKSACYNA</b></p> <p><b>Grupa:</b> fluorochinolony II i III generacji</p> <p><b>Spektrum działania:</b> szerokie, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterie Gram-ujemne: <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas</i></li> <li>• bakterie Gram-dodatnie: <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i> – skuteczność niższa niż doksycykliny i azytromycyny</li> <li>• OPORNOŚĆ: <i>Enterococcus faecium</i></li> </ul> <p><b>Wskazania w zakresie ZUM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZUM u mężczyzn</li> </ul> <p><b>Ciąża i laktacja:</b> zaleca się unikać stosowania fluorochinolonów w czasie ciąży z powodu niewielkiego ryzyka uszkodzenia chrząstki stawowej. Stosowanie leków tej grupy w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane</p> <p><b>Wpływ na mikroflorę pochwy i jelit:</b> duży</p> <p><b>Najczęstsze i specyficzne działania niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności, wymioty, biegunka</li> <li>• zakażenie <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• zaburzenia neurologiczne (spowodowane hamowaniem GABA)</li> <li>• wydłużenie odstępu QT</li> <li>• ryzyko uszkodzenia i zerwania ścięgien; najczęściej dotyczy ścięgna Achillesa, a czynniki ryzyka obejmują wiek (&gt;60 lat), leczenie kortykosteroidami, niewydolność nerek, cukrzycę i przebyte zerwanie ścięgna</li> </ul>

Piśmiennictwo:

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère T, et al.: EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. EAU Guidelines Office, Arnhem 2023. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> [dostęp dnia 15.01.2024 r.].
2. Hendy A, Bubenek-Turconi S: The diagnosis and hemodynamic monitoring of circulatory shock: current and future trends. *J Crit Care Med* 2016; 2: 115–123.
3. Tedja R, Wentink J, O'Horo JC, et al.: Catheter-associated urinary tract infections in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(11): 1330–1334.
4. Pothoven R: Management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Drug Target Insights* 2023; 17: 126–137. doi: 10.33393/dti.2023.2660.
5. Yang X, Chen H, Zheng Y, et al.: Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: a worldwide report. *Front Public Health* 2022; 10: 888205. doi: 10.3389/fpubh.2022.888205.
6. Hryniewicz W, Holecki M (eds.): Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015.
7. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, et al.: Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol* 2022; 40(3): 755–763. doi: 10.1007/s00345-021-03913-0.
8. GBD 2019 Risk Factors Collaborators: Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

10. Nicolle LE: Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 1–12. doi: 10.1016/j.ucl.2007.09.004.
11. Deltourbe L, Mariano LL, Hreha TN, et al.: The impact of biological sex on diseases of the urinary tract. *Mucosal Immunol* 2022; 15(5): 857–866. doi: 10.1038/s41385-022-00549-0.
12. Zeng G, Zhu W, Lam W, Bayramgil A: Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World J Urol* 2020; 38(11): 2709–2720. doi: 10.1007/s00345-020-03159-2.
13. Matthews SJ, Lancaster JW: Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 5: 286–309.
14. Mody L, Juthani-Mehta M: Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014; 311(8): 844–854.
15. Wernli D, Jørgensen PS, Harbarth S, et al.: Antimicrobial resistance: the complex challenge of measurement to inform policy and the public. *PLoS Med* 2017; 14: e1002378. doi: 10.1371/journal.pmed.1002378.
16. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
17. Godijk NG, McDonald SA, Altorf-van der Kuil W, et al.: New methodology to assess the excess burden of antibiotic resistance using country-specific parameters: a case study regarding *E. coli* urinary tract infections. *BMJ Open* 2023; 13(12): e064335. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064335.
18. Jurałowicz E, Bartoszek-Tyczkowska A, Tyczkowska-Sieroni E, Kurnatowska I: Etiology and bacterial susceptibility to antibiotics in patients with recurrent lower urinary tract infections. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130(5): 373–381. doi: 10.20452/pamw.15284.
19. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W: Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol* 2016; 35: 1363–1369. doi: 10.1007/s10096-016-2673-1.
20. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al.: Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 10537. doi: 10.3390/ijms241310537.
21. Russo TA, Candace MM: Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Clin Microbiol* 2017; 7: e00001-19. doi: 10.1128/cmr.00001-19.
22. Turjeman A, Babich T, Pujol M, et al.: Risk factors for enterococcal urinary tract infections: a multinational, retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 2005–2010.
23. Clarke K, Hall CL, Wiley Z, et al.: Catheter-associated urinary tract infections in adults: diagnosis, treatment, and prevention. *J Hosp Med* 2020; 15: 552–556.
24. Medina-Polo J, Naber KG, Bjerkklund JE: Healthcare-associated urinary tract infections in urology. *GMS Infect Dis* 2021; 9: 2195–88317.
25. Schuler F, Barth PJ, Niemann S, Schauburg F: A narrative review on the role of *Staphylococcus aureus* bacteriuria in *S. aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab158. doi: 10.1093/ofid/ofab158.
26. Yoo JJ, Song JS, Kim WB, et al.: *Gardnerella vaginalis* in recurrent urinary tract infection is associated with dysbiosis of the bladder microbiome. *J Clin Med* 2022; 11: 2295. doi: 10.3390/jcm11092295.
27. Lotte R, Lotte L, Ruimy R: *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen—review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 28–36. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.03.
28. Odabasi Z, Mert A: Candida urinary tract infections in adults. *World J Urol* 2020; 38: 2699–2707. doi: 10.1007/s00345-019-02991-5.
29. Roberts A: Some factors affecting bacterial invasion of bladder during pregnancy. *Lancet* 1965; 285(7396): 1133–1136.
30. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al.: Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): 643–654. doi: 10.1086/427507. Errata w: *Clin Infect Dis* 2005; 40(10): 1556.
31. Waltzer WC: The urinary tract in pregnancy. *J Urol* 1981; 125(3): 271–276.
32. Habak PJ, Griggs JR: Urinary Tract Infection in Pregnancy. w: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Florida 2023.
33. Patterson TF, Andriole VT: Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3): 593–608.
34. Millar LK, Cox SM: Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1): 13–26.
35. Schaeffer AJ, Schaeffer EM: Infections of the urinary tract. w: *Campbell-Walsh Urology* (ed. AJ Wein). 10th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., Philadelphia 2012: 257–326.
36. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD: Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 18–23.
37. Macejko AM, Schaeffer AJ: Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34(1): 35–42.
38. Jamie WE, Edwards RK, Duff P: Antimicrobial susceptibility of Gram-negative uropathogens isolated from obstetric patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10(3): 123–126.
39. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D: Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(3): 219.e1–219.e6.
40. Cohen I, Veille JC, Calkins BM: Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990; 263(23): 3160–3163.
41. Gilbert GL, Garland SM, Fairley KF, McDowall DM: Bacteriuria due to ureaplasmas and other fastidious organisms during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5(Suppl): S239–S243.
42. Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, Callister SM, et al.: Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U.S. population. *Obstet Gynecol* 2014; 124(5): 969–977.
43. Dzierżanowska-Fangrat K (ed.): *Przewodnik antybiotykoterapii*. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2023: 58–59.
44. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281.
45. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
46. Iredell J, Brown J, Tagg K: Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 2016; 352: h6420. doi: 10.1136/bmj.h6420
47. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G: Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother* 2017; 29: 2–9. doi: 10.1080/1120009X.2017.1380395.
48. Vachvanichsanong P, McNeil EB, Dissaneewate P: Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections. *Epidemiol Infect* 2021; 149: e12. doi: 10.1017/S0950268820003015.
49. Doern CD: Review of AmpC beta-lactamases in the Enterobacteriales – answers to common questions. *Clin Microbiol Newsletter* 2021; 43: 81–86. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2021.05.001.
50. Markiewicz Z, Korska D, Popowska M: *Antybiotyki w dobie narastającej lekooporności*. PZWL, Warszawa 2021.
51. Binsker U, Kasbohrer A, Hammerl JA: Global colistin use: a review of the emergence of resistant *Enterobacteriales* and the impact on their genetic basis. *FEMS Microbiol Rev* 2022; 46: 1–37. doi: 10.1093/femsre/ruab049.
52. Izdebski R: Mobile MCR-1-associated resistance to colistin in Poland. *J Antimicrob Chem* 2016; 71: 2331–2333. doi: 10.1093/jac/dkw261.
53. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 203–218. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.
54. Appelbaum PC: The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 16–23.
55. Wardal E, Żabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E: VanA-Enterococcus faecalis in Poland: hospital population clonal structure and vanA mobilome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 12445–12461. doi: 10.1007/s10096-022-04479-4.
56. Werner G, Coque TM, Franz CMAP, et al.: Antibiotic resistant enterococci – tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 60–79.
57. Hryniewicz W, Pawlik K, Deptuła A, Wanke-Rytt M (eds.): *Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń*. 1. Zakażenia układu moczowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2017.
58. Yarbrough ML, Potter RF: Urine cultures. w: *Clinical Microbiology Procedure Handbook* (eds. AL Leber, C-AD Burnham). ASM Press, Wiley 2023.
59. McCallin S, Kessler TM, Leitner L: Management of uncomplicated urinary tract infection in the post-antibiotic era: select non-antibiotic approaches. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(10): 1267–1271.
60. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, et al.: Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981–1989.
61. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, et al.: Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int* 2019; 123: 753–768.
62. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK: Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2020; 6: 593–604.
63. Chen YY, Tsung-Hsuan S, Hui-Hsuan L: Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 17–25.
64. Canales J, Rada G: Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? *Medwave* 2018; 18: e7186.

65. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE: Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol* 2013; 20: 6607–6614.
66. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, et al.: Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses* 2018; 114: 49–54.
67. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M: Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2017; 147: 2282–2288.
68. Luís Â, Domingues F, Pereira L: Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J Urol* 2017; 198: 614–621.
69. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al.: Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 988–996.
70. Kyriakides R, Jones P, Somani BK: Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systematic review of the literature. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1166–1169.
71. Cooper TE, Teng C, Howell M, et al.: D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: CD013608.
72. Nalliah S, Fong JSH, Thor AYY, Lim OH: The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: a network meta-analysis. *Indian J Urol* 2019; 35: 147–155.
73. Ahmed H, Davies F, Francis N: Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2017; 7: e015233.
74. Nicolle LE: Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1): 35–39; discussion 63–65. Errata w: *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1): 215.
75. Hof H, Juretschke C: Nitroxoline: an option for the treatment of urinary tract infection with multi-resistant uropathogenic bacteria. *Infection* 2019; 47(3): 493–495. doi: 10.1007/s15010-018-1253-y.
76. Gupta K, Stamm WE: Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 554–556. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00104-8.
77. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29(4): 745–758. doi: 10.1086/520427.
78. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE: Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307(6): 583–589. doi: 10.1001/jama.2012.80.
79. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, et al.: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(8): 949–955. doi: 10.1001/jama.293.8.949.
80. 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.
81. Hooton TM: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4): 259–268. doi: 10.1016/s0924-8579(00)00350-2.
82. Poletajew S: Leczenie nawrotowych niepowikłanych zakażeń układu moczowego. *Prz Urol* 2016; 6(100).
83. Cai T, Tamanini I, Collini L, et al.: Management of recurrent cystitis in women: when prompt identification of risk factors might make a difference. *Eur Urol Focus* 2022; 8(5): 1476–1482.
84. Foxman B, Somsel P, Tallman P, et al.: Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(7): 710–718.
85. Hooton TM: Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women. w: *EAU/International Consultation on Urological Infections* (eds. TKG Naber, AJ Schaeffer, CF Hyned, et al.). European Association of Urology, Arnhem 2010.
86. Nicolle LE: Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3): 647–662.
87. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF: Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1569–1581.
88. Dashe JS, Gilstrap LC: Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3): 617–629.
89. Gilstrap LC, Leveno KJ, Cunningham FG, et al.: Renal infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(5): 709–716.
90. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E: Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(2): 124–128.
91. Gilstrap LC, Ramin SM: Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28(3): 581–591.
92. Pfau A, Sacks TG: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14(4): 810–814.
93. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al.: Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001209.
94. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA: Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD009279.
95. Vazquez JC, Villar J: Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD002256.
96. Nørgaard M, Skriver MV, Sørensen HT, et al.: Risk of miscarriage for pregnant users of pivmecillinam: a population-based case-control study. *APMIS* 2008; 116(4): 278–283.
97. Insulander M, Lebbad M, Stenström TA, Svenungsson B: An outbreak of cryptosporidiosis associated with exposure to swimming pool water. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(5): 354–360.
98. Ansalidi Y, Martinez de Tejada Weber B: Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(10): 1249–1253.
99. Lutay N, Ambite I, Grönberg Hernandez J, et al.: Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest* 2013; 123(6): 2366–2379. doi: 10.1172/JCI66451.
100. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al.: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; 55(6): 771–777. doi: 10.1093/cid/cis534.
101. Tencer J: Asymptomatic bacteriuria – a long-term study. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22(1): 31–34. doi: 10.1080/00365599.1988.11690380.
102. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M: Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group: Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1576–1583. doi: 10.1056/NEJMoa021042.
103. Silver SA, Baillie L, Simor AE: Positive urine cultures: a major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20(4): 107–111. doi: 10.1155/2009/702545.
104. Trautner BW: Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol* 2011; 9(2): 85–93. doi: 10.1038/nrurol.2011.192.
105. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, et al.: Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J* 2005; 2(1): 32–35.
106. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, et al.: Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(12): 4109–4114. doi: 10.1093/ndt/gfr198.
107. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, et al.: Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(1): 127–131. doi: 10.1007/s10096-012-1727-2.
108. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, et al.: Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16(10): 2943–2953. doi: 10.1111/ajt.13829.
109. Bonkat G, Widmer AF, Rieken M, et al.: Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterisation. *World J Urol* 2013; 31(3): 565–571. doi: 10.1007/s00345-012-0930-1.
110. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, et al.: European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(Suppl 1): S68–S78. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.033.
111. Cooper FP, Alexander CE, Sinha S, Omar MI: Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7(7): CD011115. doi: 10.1002/14651858.CD011115.pub2.
112. Dasgupta R, Grabe M: Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol* 2009; 23(10): 1567–1570. doi: 10.1089/end.2009.1520.
113. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al.: Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 19–24. doi: 10.1086/313580.
114. Sousa R, Muñoz-Mahamad E, Quayle J, et al.: Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis* 2014; 59(1): 41–47. doi: 10.1093/cid/ciu235.