

Zakażenia układu moczowego w opiece paliatywnej

Urinary tract infections in palliative care

Agnieszka Toczek-Wasiak¹, Bartłomiej Salata², Tomasz Dzierżanowski²

¹Zakład Medycyny Paliatywnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Zakażenia układu moczowego należą do jednych z najczęściej występujących chorób infekcyjnych. Pacjenci objęci opieką paliatywną są obciążeni zwiększonym ryzykiem pojawienia się tej choroby. Objawy zakażenia mogą być uciążliwe i znacząco wpływają na jakość życia chorych. Obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany. Dominują zakażenia powikłane. Do rozpoznania niezbędny jest wywiad lekarski, badanie fizykalne i badania dodatkowe. Złotym standardem jest posiew moczu. Podstawą leczenia jest usunięcie czynników modyfikowalnych i antybiotykoterapia celowana. Po wdrożeniu leczenia złagodzenie objawów towarzyszących zakażeniu uzyska 60–90% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. W każdym przypadku należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko z zastosowania terapii przeciwdrobnoustrojowej.

Słowa kluczowe: zakażenie układu moczowego, opieka paliatywna, opieka u kresu życia, antybiotykoterapia.

Abstract

Urinary tract infections are among the most common infectious diseases. Palliative care patients have an increased risk of this disease. Symptoms of the infection can be bothersome, and they can significantly impact the patients' quality of life. The clinical manifestation can be varied. Complicated infections predominate. A medical interview, physical examination, and additional tests are necessary for diagnosis. Urine culture is the gold standard. The mainstay of treatment is the removal of modifiable factors and targeted antibiotic therapy. Sixty to ninety per cent of patients with advanced cancer will get relief from urinary tract infection symptoms after treatment. In every case, the potential benefits and risks of antimicrobial therapy should be considered.

Key words: urinary tract infection, palliative care, end-of-life care, antibiotic therapy.

Adres do korespondencji

Agnieszka Toczek-Wasiak, Zakład Medycyny Paliatywnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce,
e-mail: atoczwas@gmail.com

WPROWADZENIE

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są jednymi z najczęstszych chorób infekcyjnych oraz częstą przyczyną hospitalizacji [1]. Stanowią około 40% wszystkich zakażeń szpitalnych i 10–20% zakażeń pozaszpitalnych [1]. Z powodu infekcji 27% pacjentów objętych opieką paliatywną otrzymuje antybiotyki w ostatnim tygodniu życia [2]. W Korei odsetek ten sięga nawet 63,8% [3]. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, w wieku podeszłym, wyniszczonych oraz w immunosupresji zmienia się przebieg kliniczny zakażeń, co może stanowić problem diagnostyczny. Zarówno samo zakażenie, brak rozpoznania

istniejącego zakażenia, jak i nieprawidłowe rozpoznanie prowadzące do niepotrzebnej antybiotykoterapii może negatywnie wpłynąć na jakość życia pacjenta [4]. Nadużywanie antybiotyków sprzyja tworzeniu się szczepów opornych, a racjonalna antybiotykoterapia jest jedyną opcją opóźniania rozwoju oporności bakteryjnej [5]. U pacjentów objętych opieką paliatywną powszechna jest kolonizacja organizmami wielolekoopornymi [6]. Zakażenia układu moczowego mogą powodować dokuczliwe objawy, a nawet prowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia pacjenta. Po wdrożeniu antybiotykoterapii z powodu ZUM zmniejszenie dokuczliwych objawów odnotowano w przypadku 60–90% chorych z zaawansowaną chorobą

nowotworową [7, 8]. W porównaniu z leczeniem innych infekcji (górných dróg oddechowych, skórnych, jamy ustnej i gardła) leczenie ZUM przynosi największe korzyści w zakresie poprawy jakości życia u tych chorych.

DEFINICJA I PODZIAŁ

Zakażenie układu moczowego to reakcja zapalna wywołana obecnością bakterii, grzybów lub wirusów na nabłonku przejściowym wyścielającym drogi moczowe. Dawniej sądzono, iż w warunkach prawidłowych mocz powinien być jałowy. Obecnie przyjmuje się, że drogi moczowe nie są jałowe i posiadają własną mikrobiotę [9, 10]. Drobnoustroje zasiedlające drogi moczowe należą do około 100 gatunków z ponad 50 rodzajów, jednak ich biomasa jest zbyt mała, by wykryć ich obecność standardowymi badaniami. Ich wpływ na występowanie ZUM i funkcje ochronne nie są dokładnie poznane. Wiadomo natomiast, iż skład mikrobioty zmienia się w chorobie nowotworowej i chorobach metabolicznych [10]. W zależności od części układu moczowego zajętej zakażeniem wyróżnia się:

- zakażenia dolnego odcinka układu moczowego (zapalenie cewki moczowej, pęcherza moczowego i gruczołu krokowego),
- zakażenia górnego odcinka układu moczowego (odmiedniczkowe zapalenie nerek).

Ze względu na czas trwania zakażenia dzieli się na ostre i przewlekłe, a ze względu na etiologię na swoiste (łac. *Mycobacterium tuberculosis*) i nieswoiste. Najbardziej praktyczny z klinicznego punktu widzenia jest podział zakażeń układu moczowego na niepowikłane (pierwotne) i powikłane (wtórne). Zakażenia powikłane to zakażenia u pacjentów z nieprawidłowościami budowy i funkcji układu moczowego, z zaburzeniami miejscowych i ogólnoustrojowych mechanizmów obronnych. Wywoływane są najczęściej przez typowe drobnoustroje wywołujące ZUM oraz szczepy odporne. Za zakażenie powikłane uważa się każde zakażenie układu moczowego u kobiety z czynnościowym lub anatomicznym zaburzeniem odpływu moczu lub upośledzeniem mechanizmów obronnych oraz każde zakażenie układu moczowego u mężczyzny. Zróznicowanie nieprawidłowości prowadzących do wystąpienia powikłanego ZUM będzie powodować odmienności w manifestacji klinicznej, profilaktyce i leczeniu przyczynowym tych zakażeń. Wśród pacjentów objętych opieką paliatywną ze względu na wiek i współistniejące schorzenia dominują zakażenia powikłane [11, 12].

ETIOPATOGENEZA

Wystąpienie ZUM uzależnione jest od wirulencji patogenu oraz sprawności funkcjonowania układu moczowego i odpornościowego. Ze względu na krótką cewkę moczową i jej lokalizację blisko odbytu i pochwy kobiety chorują częściej niż mężczyźni [13]. Drobnoustrojami powodują-

cymi ZUM są głównie bakterie, rzadziej grzyby lub wirusy. Większość infekcji układu moczowego powodowana jest przez jeden patogen, jednak u pacjentów przewlekle cewnikowanych, z wielochorobowością i w wieku podeszłym mogą występować infekcje spowodowane przez kilka szczepów bakteryjnych jednocześnie. Z badania Laudisio i wsp. wynika, iż u pacjentów domów opieki odsetek pacjentów z ZUM o etiologii wielobakteryjnej może stanowić nawet 39% [14].

Najczęstszym patogenem zarówno niepowikłanych, jak i powikłanych ZUM jest uropatogenna *Escherichia coli* (UPEC). Stanowi ona około 65% zakażeń powikłanych. Pozostałe to *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Streptococcus gr. B* (tab. 1) [15–18].

Do powikłanego ZUM najczęściej dochodzi drogą wstępującą przez cewkę moczową bakteriami kolonizującymi przewód pokarmowy. Są to głównie *Escherichia coli* i inne *Enterobacterales* [16, 17]. Przy sprzyjających warunkach, takich jak zaburzenia odporności czy zaburzenia składu mikrobioty, przyczyną infekcji wstępującej układu moczowego mogą być patogeny oportunistyczne, takie jak *Candida albicans*. Dotyczy to głównie pacjentów z cukrzycą, osób poddawanych steroidoterapii, antybiotykoterapii o szerokim spektrum lub przewlekle cewnikowanych [18]. U pacjentów z cukrzycą ryzyko wystąpienia ZUM jest większe niż w populacji zdrowej, ponieważ hiperglikemia powoduje mikroangiopatię, neuropatię i glukozurię, upośledzenie fagocytozy, chemotaksji i adhezji, co upośledza funkcje obronne układu moczowego [19].

Pozostałe możliwe drogi zakażenia to droga krwiopochodna, limfatyczna lub związana z nieprawidłowymi połączeniami układu moczowego, np. z przewodem pokarmowym (przetoki). Krwiopochodne ZUM występują rzadko i spowodowane są najczęściej przez *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* i *Mycobacterium tuberculosis*, które powodują pierwotne zakażenia w innych częściach ciała [20].

O rozwoju ZUM decyduje zjadliwość drobnoustrojów oraz sprawność mechanizmów obronnych gospodarza. Czynniki zjadliwości drobnoustrojów przedstawiono

Tabela 1. Najczęstsze patogeny powodujące powikłane zakażenia układu moczowego [15–18]

Patogen	Występowanie (%)
Uropatogenna <i>Escherichia coli</i>	65
<i>Enterococcus spp.</i>	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8
<i>Candida spp.</i>	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Streptococcus gr. B</i>	2

w tabeli 2., naturalne mechanizmy obronne gospodarza w tabeli 3.

Niektóre szczepy bakterii w obrębie gatunku są wyposażone w wyspecjalizowane czynniki wirulencji, np. fimbrie i wici, które umożliwiają wstępowanie bakterii z mikrobioty kału, przedstonka pochwy lub okolic ujścia zewnętrznego cewki moczowej do wyższych pięter układu moczowego [21]. Umożliwia to inwazję układu moczowego przy prawidłowo działających mechanizmach obronnych.

W powikłanych ZUM często mechanizmy obronne nie funkcjonują prawidłowo, dlatego zakażenia mogą być powodowane przez mniej zjadliwe szczepy bakteryjne lub przez mikrobiotę fizjologiczną [22, 23]. Zaburzenia czynników obronnych gospodarza w patogenie powikłanych ZUM mają większe znaczenie niż zjadliwość drobnoustrojów [24].

CZYNNIKI RYZYKA POWIKŁANEGO ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO

Czynniki ryzyka wystąpienia powikłanego ZUM można podzielić na następujące grupy:

- utrudnienie lub blokada odpływu moczu,
- zmiany inwolucyjne układu moczowego i odpornościowego związane z wiekiem,
- nieprawidłowe połączenia anatomiczne,
- dysfunkcja nerowo-mięśniowa,
- zaburzenia odporności,
- czynniki jatrogenne.

Najistotniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu układu moczowego jest blokada w odpływie moczu wynikająca z wady anatomicznej (wrodzonej lub nabytej) lub zaburzeń czynnościowych układu moczowego [28].

Tabela 2. Mechanizmy zjadliwości drobnoustrojów [25]

Fimbrie – umożliwiają przyleganie bakterii do skóry, błon śluzowych oraz nabłonka dróg moczowych (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>)
Ureaza – powoduje alkalizację moczu i inaktywację układu dopełniacza (<i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Staph. saprophyticus</i> i <i>epidermidis</i> , <i>Serratia spp.</i>)
Proteaza – rozcina przeciwciała, co zaburza zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną gospodarza (<i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>)
Hemolizyny – toksyny komórkowe uszkodzające nabłonek (30–60% szczepów <i>E. coli</i> oraz pałeczki <i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> i gronkowce)
Aerobaktyna – system pozyskiwania żelaza (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i>)
Zdolność do szybkiego namnażania się w moczu lub tworzenia biofilmu (pałeczki Gram-ujemne zwłaszcza <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> oraz <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>)

Zastój moczu ułatwia inwazję drobnoustrojów, które w normalnych warunkach nie są patogenne. U pacjentów objętych opieką paliatywną blokada w odpływie moczu może być spowodowana przez rosnący guz, zwężenie cewki moczowej lub moczowodu z powodu nacieku nowotworowego, zapalenia, krwawienia do pęcherza moczowego i następczego zablokowania odpływu moczu skrzepinami lub może wynikać z powikłań po leczeniu endoskopowym, chirurgicznym lub radioterapii. Szacuje się, iż do 45% zwężeń cewki moczowej dochodzi z przyczyn jatrogennych, 20% związanych jest z przewlekłym zapaleniem, a 30% ma przyczynę idiopatyczną [29].

Istotnym czynnikiem ryzyka ZUM, zwłaszcza u pacjentów objętych opieką paliatywną, jest zaparcie [30–32]. Przepełniona twardymi masami kałowymi odbytnica powoduje ucisk na cewkę moczową, blokując swobodny odpływ moczu. Ucisk na pęcherz moczowy powoduje objawy naglącego parcia, zwiększa się częstość mikcji, a objętość wydalanego moczu jest mniejsza. Zwiększa się również objętość zalegająca moczu predysponująca do infekcji. Z powodu zaparcia mogą wystąpić objawy z dolnego odcinka układu moczowego (ang. *lower urinary tract symptoms* – LUTS), które nie mają związku z zakażeniem. Wdrożenie leczenia przeciwaparciowego i uzyskanie regularnych wypróżnień powoduje ustąpienie LUTS [32]. Nietrzymanie moczu, jako jeden z objawów LUTS, jest jednym z najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów objętych opieką paliatywną i występuje z częstością 71%, natomiast problemy z oddawaniem moczu zgłasza około 20% pacjentów [33]. Objawy te mogą błędnie sugerować ZUM.

Kolejnym czynnikiem, który wpływa na zwiększenie ryzyka zatrzymania lub blokady odpływu moczu, a przez to pośrednio wpływa na wystąpienie ZUM są działania niepożądane leków. Opisywano zatrzymanie moczu (ang.

Tabela 3. Mechanizmy obronne przeciw zakażeniom układu moczowego [26, 27]

Bakteriostatyczne działanie moczu (wysokie stężenie mocznika i kwasów organicznych, kwaśny odczyn pH 5,5)
Obecność immunoglobulin klasy IgA, IgG, białka Tamma-Horsfalla
Mukopolisacharydowa warstwa ochronna na błonie śluzowej pęcherza moczowego
Mechaniczne działanie strumienia moczu, regularne i pełne opróżnianie pęcherza podczas mikcji
Ruchy perystaltyczne moczowodów, szczelność zastawek moczowodowo-pęcherzowych
Fizjologiczna mikrobiota pochwy i okolicy ujścia cewki moczowej u kobiet (pałeczki kwasu mlekowego, gronkowce koagulazoujemne, paciorkowce i maczugowce saprofityczne blokują receptory nabłonka dróg moczowych dla bakterii uropatogennych)
Przeciwbakteryjne właściwości wydzieliny gruczołu krokowego
Długość cewki moczowej u mężczyzn

urinary retention – UR) przy stosowaniu leków o działaniu antycholinergicznym (np. leków przeciwpyschotycznych, leków przeciwdepresyjnych), opioidów i środków przeciwdziałających, agonistów receptorów α -adrenergicznych, benzodiazepin, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), środków zwiotczających (w tym leków rozkurczowych) i antagonistów kanału wapniowego [34–40]. Z badań obserwacyjnych wynika, że mogą one odpowiadać za około 10% przypadków zatrzymania moczu [39]. U pacjentów hospitalizowanych w oddziale medycyny paliatywnej statystycznie istotne ryzyko UR powodują leki antydopaminergiczne (haloperidol, tietylperazyna, promazyna, risperidon, metoklopramid, tiapryd, pernazyna, kwetiapina, olanzapina, mianseryna) [41]. Dlatego w celu zmniejszenia ryzyka retencji moczu należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków. Pacjentami najbardziej narażonymi na polekowe zatrzymanie moczu są pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami anatomii układu moczowego (zwężenie cewki, łagodny rozrost gruczołu krokowego). Stosując leki z wyżej wymienionych grup, trzeba mieć świadomość zwiększonego ryzyka ZUM i należy poinformować pacjenta o postępowaniu w razie zatrzymania lub blokady odpływu moczu. Pacjenci objęci opieką paliatywną w leczeniu objawowym przyjmują często więcej niż jeden lek zwiększający ryzyko UR. Jednak z badań przez Bergstra i wsp. wynika, iż całkowita liczba przyjmowanych grup leków zwiększających ryzyko UR nie wpływa na zwiększoną potrzebę cewnikowania [41]. Dlatego nie należy ograniczać leczenia objawowego z powodu zagrożenia retencją moczu, a przez to zwiększonym ryzykiem ZUM.

U pacjentów w wieku podeszłym dużą rolę w powstawaniu zakażeń układu moczowego odgrywają czynniki związane ze starzeniem się układu moczowego i odpornościowego. W układzie moczowym dochodzi do zmniejszenia napięcia mięśni przepony miednicy, osłabienia mięśni tłoczni brzusznej. Choroby ogólnoustrojowe i zmiany zwyrodnieniowe w obrębie kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego wpływają na czynność nerwów obwodowych, przyczyniając się do zaburzenia procesu oddawania moczu i mechanizmów opróżniania pęcherza moczowego. W badaniach urodynamicznych wykazano, iż wiek starczy wiąże się ze zmniejszoną pojemnością pęcherza moczowego, wzrostem ilości niehamowanych skurczów, zmniejszoną szybkością przepływu moczu, obniżonym ciśnieniem w cewce moczowej (szczególnie u kobiet) oraz zwiększoną objętością moczu zalegającego [42, 43]. Zmniejszenie wydzielania estrogenów u kobiet prowadzi do zaniku nabłonka pochwy i cewki moczowej, wzrasta pH wydzieliny pochwy co powoduje zmianę mikrobioty pochwy z bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w kierunku kolonizacji bakteriami należącymi do rzędu *Enterobacterales* [44]. Wraz z wiekiem i osłabieniem mięśni dna miednicy u kobiet dochodzi do obniżenia ułożenia macicy i pochwy, czemu może towarzyszyć również jednoczesne obniżenie dolnych dróg moczowych oraz końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Zmiany te sprzyjają występowaniu objawów dyzurycznych niezwiązanych z ZUM. U mężczyzn w wieku podeszłym

łagodny rozrost gruczołu krokowego jest najczęstszą chorobą układu moczowego, która prowadzi do zaburzeń oddawania moczu, utrudnienia wypływu moczu i zalegania moczu po mikcji, co sprzyja rozwojowi bakterii w pęcherzu moczowym [47].

Większa podatność na choroby infekcyjne (w tym ZUM) oraz nowotwory złośliwe u pacjentów w wieku podeszłym związana jest z immunosescencją, czyli starzeniem się układu immunologicznego. Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w układzie odpornościowym charakteryzujących się spadkiem odporności wrodzonej i nabytej [45]. Obniża się liczba dziewiczych limfocytów T i limfocytów B, spada aktywność cytotoksyczna komórek NK. Pojawiają się zaburzenia równowagi pro- i przeciwzapalnej poprzez zmiany wytwarzania interleukin IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α czy IFN- γ [46]. Z wiekiem nasila się autoimmunizacja i uogólniony stan zapalny z jednoczesnym deficytem immunologicznym.

Nieprawidłowe połączenia anatomiczne pomiędzy układem moczowym a innymi układami u pacjentów objętych opieką paliatywną są powikłaniami stanów zapalnych, guzów nowotworowych w obrębie jelit i miednicy mniejszej oraz powikłaniami leczenia chirurgicznego i radioterapii. Są to przetoki pęcherzowo-jelitowe, pęcherzowo-pochwowe oraz inne przetoki złożone. Szacuje się iż około 10–20% przetok pęcherzowo-jelitowych spowodowanych jest chorobą nowotworową, natomiast około 2% ma związek z wcześniej przebytą radioterapią [47]. Przetoki pęcherzowo-jelitowe dotyczą głównie połączenia z jelitem grubym – 70%, jelitem cienkim – 13%, odbytnicą – 11% i rzadziej wyrostkiem robaczkowym (poniżej 3%) [48]. Występują częściej u mężczyzn [49]. Uważa się, iż u kobiet położenie macicy pomiędzy pęcherzem, a końcowym odcinkiem jelita grubego ma znaczenie ochronne [49]. Objawami świadczącymi o istnieniu przetoki pęcherzowo-jelitowej są obecność gazu w moczu lub kału oraz zakażenie układu moczowego [50, 51].

Nieprawidłowe połączenia z drogami rodnymi u kobiet obejmują przetoki pęcherzowo-pochwowe i dużo rzadziej przetoki cewkowo-pochwowe [52]. Najczęstszym powodem ich powstania są przyczyny jatrogenne [53, 54]. Głównym objawem sugerującym tę patologię jest stały wyciek moczu z pochwy.

Na pogorszenie funkcjonowania układu moczowego, a zwłaszcza dolnych dróg moczowych, wpływa upośledzenie czynności układu nerwowego i mięśniowego. Postępujące wyniszczenie związane z chorobą nowotworową powoduje zaniki mięśniowe i wpływa na osłabienie mięśni biorących udział podczas mikcji. Uszkodzenie rdzenia kręgowego wynikające ze zmian zwyrodnieniowych, guzów pierwotnych lub przerzutowych oraz uszkodzenie nerwów obwodowych spowodowane chorobami takimi jak cukrzyca, AIDS, polineuropatia czy będące następstwem leczenia onkologicznego (chemio- lub radioterapii) dodatkowo przyczyniają się do zaburzenia oddawania moczu i prawidłowych mechanizmów opróżniania pęcherza moczowego [55].

Obniżenie odporności jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka wystąpienia ZUM u pacjentów objętych opieką paliatywną. Ma ono związek nie tylko z wiekiem tej grupy pacjentów, ich schorzeniami współistniejącymi, ale również z samą chorobą nowotworową, leczeniem przyczynowym i objawowym. Bardzo często w tej grupie pacjentów współistnieje kilka czynników wpływających na czynność układu immunologicznego jednocześnie. Czynniki wpływające na wystąpienie wtórnych zaburzeń odporności przedstawiono w tabeli 4. [56, 57].

Główną przyczyną immunosupresji polekowej u pacjentów w opiece paliatywnej jest steroidoterapia, ze względu na powszechne użycie tej grupy leków w leczeniu objawowym [58]. Istnieją dowody, iż dawka prednizonu powyżej 10 mg na dobę (lub dawka ekwiwalentna innego steroidu) lub dawka całkowita powyżej 700 mg wpływa na układ immunologiczny i zwiększa ryzyko zakażeń głównie oportunistycznych [59–61]. Wśród czynników jatrogennych zwiększających ryzyko ZUM u pacjentów objętych opieką paliatywną jest cewnikowanie pęcherza moczowego. W Stanach Zjednoczonych około 70–80% powikłanych zakażeń układu moczowego związanych jest z przewlekłym cewnikowaniem [62]. Do innych czynników jatrogennych możemy zaliczyć badania diagnostyczne (cystoskopia) lub konsekwencje leczenia przyczynowego.

OBJAWY

Obraz kliniczny ZUM może być bardzo zróżnicowany, zależny od zajętego piętra układu moczowego, od przebiegu bezobjawowego, poprzez objawy zapalenia cewki moczowej, pęcherza moczowego, do odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy. Do typowych miejscowych ob-

jawów podmiotowych, występujących w zakażeniu dolnego odcinka dróg moczowych należą: dyzuria, częstomocz, nykturia, mimowolne oddawanie moczu. Objawami zakażenia górnego odcinka układu moczowego są: gorączka, dreszcze, bóle w okolicy lędźwiowej, ból brzucha, nudności, wymioty i bóle głowy. W badaniu fizykalnym stwierdza się objaw Goldflama. Rozpoznanie ZUM u pacjentów objętych opieką paliatywną może stanowić istotny problem diagnostyczny, ze względu na brak charakterystycznych objawów klinicznych. Występowanie u tych chorych takich czynników ryzyka, jak wiek podeszły, immunosupresja, wyniszczenie, niedożywienie, przyjmowanie NLPZ lub glikokortykosteroidów oraz obecność chorób przewlekłych (niedoczynność tarczycy, przewlekła choroba nerek, niewydolność wątroby) wpływa na odmienną manifestację kliniczną, niż znana u pacjentów zdrowych. W tej grupie pacjentów może nie występować gorączka, a nawet infekcja może przebiegać z obniżoną temperaturą ciała. W przeprowadzonych badaniach u pacjentów w podeszłym wieku przebieg bezgorączkowy urosepsy wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [63]. Pogorszenie stanu ogólnego, zaburzenia poznawcze, zmiany zachowania (pobudzenie, splątanie, apatia), brak apetytu, zaburzenia równowagi i upadki mogą być jedynymi objawami ZUM. Jednak ze względu na wysoki odsetek bezobjawowej bakteriurii u pacjentów w wieku podeszłym, w diagnostyce różnicowej należy rozważyć inne przyczyny powyższych stanów, zwłaszcza jeśli w wywiadzie i badaniu fizykalnym brak współistniejących objawów ze strony układu moczowego i ogólnoustrojowych objawów infekcji. Nie wykazano, aby leczenie bezobjawowej bakteriurii miało istotny wpływ na ustąpienie delirium u osób starszych [64, 65]. Gdy w przebiegu ZUM dojdzie do urosepsy, mogą wystąpić: tachykardia, tachypnoe, nudności i wymioty, bolesność i napięcie brzucha, wstrząs. Objawy te są wskazaniem do pilnej diagnostyki, nawet jeśli pacjent nie manifestował wcześniej typowych objawów dla ZUM. Jednak tylko jedna trzecia starszych pacjentów z rozwijającą się urosepsą ma objawy typowe dla ZUM [63]. Brak możliwości zebrania dokładnego wywiadu chorobowego niejednokrotnie pogłębia trudności diagnostyczne. Pacjenci z zaburzeniami otępiennymi, pogorszeniem kontaktu mogą w ogóle nie zgłaszać objawów. Należy również pamiętać, że nie zawsze objawy sugerujące zakażenie układu moczowego (parcia naglące, zwiększona częstość mikcji, bolesność mikcji, ból tenesmoidalny) współistnieją z zakażeniem układu moczowego. Objawy te mogą być wynikiem choroby nowotworowej, przebytej chemio- lub radioterapii czy zaparcia.

Tabela 4. Przyczyny wtórnych niedoborów odporności [56, 57]

Spowodowane stanem klinicznym pacjenta
Nowotwory, szczególnie hematologiczne (m.in. przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy)
Wyniszczenie, niedożywienie
Zakażenia wirusowe (AIDS)
Choroby przewlekłe niekorzystnie wpływające na metabolizm i syntezę białek (cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność wątroby)
Choroby z autoagresją (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów)
Zakażenia bakteryjne
Brak śledziona
Zmiany układu immunologicznego związane z wiekiem
Spowodowane czynnikami jatrogennymi
Leki (glikokortykosteroidy, cytotstatyki, czynniki alkilujące, antymetabolity, interferony, przeciwciała monoklonalne, białka wiążące TNF, opioidy)
Leczenie przyczynowe nowotworów (chemioterapia i radioterapia)

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie ZUM jedynie na podstawie objawów klinicznych jest obarczone ryzykiem błędu w jednej trzeciej przypadków [66]. U pacjentów objętych opieką paliatywną odsetek ten może być znacznie wyższy, ze względu na

nietypowe objawy oraz na częste występowanie w tej grupie pacjentów LUTS przy braku współistniejącej infekcji.

Podstawowym badaniem w diagnostyce ZUM jest badanie ogólne moczu, ze szczególnym uwzględnieniem liczby leukocytów, erytrocytów oraz stężenia azotynów. Szybkim badaniem potwierdzającym obecność leukocytów w moczu jest wykrywanie za pomocą testu paskowego esterazy leukocytów. Czulość testu, podobna jest do oceny liczby leukocytów w badaniu mikroskopowym moczu i zależy od populacji pacjentów oraz liczby bakterii w moczu. Sama leukocyturia jednak nie może stanowić podstawy różnicowania pomiędzy zapaleniem i bezobjawowym bakteriomoczem [67].

Największe znaczenie ma badaniem mikrobiologiczne – posiew moczu. Powikłane ZUM wymagają wykonania posiewu moczu u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia. Rozpoznanie zakażenia wymaga wykazania znamiennego bakteriomoczu przy współistniejących objawach ZUM. W tabeli 5. przedstawiono kryteria rozpoznania znamiennego bakteriomoczu.

Bakteriomocz bezobjawowy to obecność w moczu szczepu bakterii w znamienym mianie, któremu nie towarzyszy odpowiedź zapalna układu moczowego, leukocyturia oraz dolegliwości i objawy przedmiotowe. Pojawia się u około 10% mężczyzn i około 20% kobiet po 65. roku życia. Jego częstość występowania wzrasta z wiekiem, około 50% kobiet w wieku ponad 80 lat ma bezobjawowy bakteriomocz [64, 78–80]. U pacjentów objętych opieką instytucjonalną bakteriomocz występuje u około 50% kobiet i 40% mężczyzn, a u pacjentów przewlekłe cewnikowanych bakteriomocz stwierdza się u 100% chorych [67]. Zawsze należy zwracać szczególną uwagę i instruować pacjentów oraz personel o właściwym sposobie pobierania próbek moczu na badanie ogólne oraz posiew, ich prawidłowy transport i przechowywanie.

Pozostałymi badaniami, które są użyteczne w diagnostyce ZUM są morfologia krwi z rozmazem, białko C-re-

aktywne (CRP), prokalcytonina, kreatynina i mocznik. Przy podejrzeniu zastoju moczu warto wykonać badanie ultrasonograficzne, które może uwidocznzyć wodonercze lub kamice. Badania obrazowe (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) wykorzystywane są rzadko, najczęściej przy podejrzeniu występowania przetok, nacieków nowotworowych lub powikłań (podejrzenie ropnia nerk, ropnia okołonerkowego, roponercza, zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych).

W rozpoznaniu należy brać pod uwagę wywiad, całość kształtu obrazu klinicznego i badania dodatkowe.

LECZENIE

U pacjentów u schyłku życia głównym celem terapii jest złagodzenie uciążliwych objawów [3].

Należy pamiętać, iż bakteriomocz jako izolowane kryterium bez objawów klinicznych (bakteriomocz bezobjawowy) nie jest podstawą rozpoznania ZUM i nie może być wskazaniem do rozpoczęcia leczenia [64, 79, 81–83].

Leczenie powikłanego ZUM to przede wszystkim usunięcie modyfikowalnych czynników ryzyka, np. uzyskanie odpływu moczu przy uropatii zaporowej, zamknięcie nieprawidłowych połączeń między układem moczowym, a innymi układami. W razie trudności usunięcia przetok możliwe jest wytworzenie stomii (na układzie moczowym lub pokarmowym) omijających te połączenia. Zaleca się odpoczynek, właściwe nawodnienie, leczenie objawowe (przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwwymiotne) i antybiotykoterapię.

Po pobraniu moczu na posiew należy wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną uwzględniającą lokalną oporność bakteryjną. Jeśli chory przebywał w szpitalu i miał wykonywane zabiegi na drogach moczowych, należy podejrzewać zakażenie szpitalne, które może być spowodowane przez szczepy odporne na fluorochinolony. Zawsze

Tabela 5. Kryteria rozpoznania znamiennego bakteriomoczu [68–77]

Kryterium	Miano
Pacjenci z powikłanym ZUM w próbce moczu ze środkowego strumienia	$\geq 10^5$ CFU/ml
Nawracające niepowikłane ZUM u kobiet w posiewie moczu ze środkowego strumienia	$\geq 10^5$ CFU/ml
Kobiety z objawami ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek (OOZN) w próbce moczu ze środkowego strumienia	$\geq 10^4$ CFU/ml
Kobiety nie będące w ciąży z objawami ostrego zapalenia pęcherza moczowego w próbce moczu ze środkowego strumienia	$\geq 10^3$ CFU/ml
Mężczyźni z ZUM, w próbce moczu ze środkowego strumienia	$\geq 10^3$ CFU/ml
Pacjenci z objawami ZUM cewnikowani w sposób ciągły lub przerywany w próbce moczu pobranej przez świeżo założony cewnik	$\geq 10^3$ CFU/ml
W moczu pobranym poprzez nadłonowe nakłucie pęcherza moczowego	Każdy wynik CFU/ml, jeśli uzyskany drobnoustrój nie wchodzi w skład mikroflory skóry

CFU (ang. colony-forming unit) – jednostka tworząca kolonie; wynik podaje się w liczbie CFU jednego szczepu bakteryjnego w mililitrze moczu, ZUM – zakażenia układu moczowego

po uzyskaniu wyniku posiewu moczu należy wdrożyć antybiotykoterapię celowaną, odpowiednio modyfikując leczenie. Leczenie należy kontynuować przez 10–14 dni. U chorych przewlekle cewnikowanych leczenie należy wdrożyć dopiero jeśli wystąpią objawy ogólne zakażenia (gorączka). Zawsze należy rozważyć zasadność utrzymania cewnika [84–86]. W tabeli 6. zestawiono antybiotyki stosowane w leczeniu powikłanego ZUM. Dawki stosowanych leków należy dostosować do stopnia wydolności nerek mierzonego klirenssem kreatyniny.

PROFILAKTYKA

Działania profilaktyczne, mające zminimalizować ryzyko wystąpienia ZUM, są niezwykle istotne u pacjentów objętych opieką paliatywną, jako populacji o zwiększonym ryzyku jego wystąpienia. Należą do nich: właściwe nawodnienie (preferencyjnie drogą doustną), unikanie sytuacji przetrzymywania moczu (np. zależność od opiekuna, niedostępność toalety) i czynników zaburzających wpływ moczu. Powinno się regularnie oceniać ilość przyjmowanych płynów przez pacjenta oraz zasadność przyjmowania leków, które mogą wpływać na zatrzymanie lub ograniczenie przepływu moczu, jak i leków o działaniu immunosupresyjnym. Szczególnie ważna jest higiena okolicy moczowo-płciowej wymagająca regularnej wymiany bielizny, podkładow higienicznych oraz mycia po każdej defekacji. Profilaktyka i właściwe leczenie zaparcia jest kluczowe nie tylko w zapobieganiu ZUM, ale w poprawie jakości życia związanej ze zmniejszeniem występowania LUTS. Zaleca się unikanie niepotrzebnego cewnikowania i regularną ocenę wskazań do utrzymania cewnika i prawidłową higienę u pacjentów już zacewnikowanych. U pacjentów z cukrzycą, należy dążyć do normalizacji glikemii [19]. Stosowanie substancji pochodzenia roślinnego, takich jak sok z żurawiny, D-mannoza, arbutyna i berberyna nie jest

rutynowo zalecane u pacjentów objętych opieką paliatywną, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów. Z wymienionych substancji, skuteczna wydaje się D-mannoza, która poprzez blokowanie fimbrii *E. coli* utrudnia wiązanie się jej z nabłonkiem dróg moczowych. Wypijanie na noc 2 g tego cukru w 200 ml wody zmniejsza liczbę nawrotów ZUM [99]. Picie soku z żurawiny może zapobiegać nawrotom ZUM ze względu na hamowanie adhezji *E. coli* do nabłonka dróg moczowych oraz zakwaszanie moczu. Dowody kliniczne wykazujące skuteczność soku żurawinowego są jednak sprzeczne i wymagają dalszych badań 100–103. Brak jest również przekonujących dowodów do stosowania doustnych probiotyków w prewencji ZUM. Przyjmowanie ich miało na celu przywrócenie naturalnej mikrobioty jelitowej i zapobieganie rozprzestrzenianiu się patogenów chorobotwórczych z jelita w rejon cewki moczowej i pochwy [104]. Natomiast stosowanie probiotyków dopochwowo, głównie *Lactobacillus crispatus*, który stanowi 90% fizjologicznej miktobioty pochwy, zapobiega nawracającym ZUM, poprzez przywrócenie jej prawidłowego składu [105]. Bakterie probiotyczne dzięki zdolności przywierania do komórek nabłonka moczowego, pochwy oraz odbytu tworzą naturalną barierę ochronną i zapobiegają przyleganiu chorobotwórczych patogenów. Wskazane są u kobiet z powikłanymi, nawracającymi ZUM oraz poddawanych długotrwałej antybiotykoterapii. W zanikowym zapaleniu cewki moczowej skuteczna jest miejscowa hormonoterapia [106], jednak jej zastosowanie ze względu na przeciwwskazania i profil nowotworów u pacjentek objętych opieką paliatywną ma niewielkie znaczenie.

PODSUMOWANIE

U pacjentów objętych opieką paliatywną zazwyczaj współistnieje wiele czynników ryzyka ZUM jednocześnie. W tej grupie pacjentów dominują zakażenia powi-

Tabela 6. Antybiotyki stosowane w leczeniu powikłanego zakażenia układu moczowego [12, 24, 77, 85–98]

Rzut leczenia	Antybiotyk	Dawka
Leki I rzutu	Lewofloksacyna p.o.	500 mg co 24 godz.
	Ciprofloksacyna i.v. p.o.	400 mg co 12 godz. 500 mg co 12 godz.
	Ampicylina/sulbaktam i.v.	1,5 g co 6 godzin
	β-laktam, np. ampicylina i.v. w skojarzeniu z aminoglikozydem, np. amikacyna i.v. lub gentamycyną i.v.	1–2 g co 4–6 godz. 15 mg/kg co 24 godz. 3–7,5 mg/kg co 24 godz.
	Ceftriakson i.m./i.v.	1–2 g co 24 godz. (10–14 dni)
	Cefotaksym i.v.	1 g co 12 godz. (10–14 dni)
	Ceftazydym	1–2 g co 8–12 godz.
	Cefepim i.v.	1 g co 12 godz. (10–14 dni)
Leki II rzutu	Piperacylina/tazobaktam i.v.	2,25–4,5 g co 6, 8 lub 12 godz.
	Karbapenem, np. entarpen lub meropenem i.v.	1 g co 24 godz. 0,5–1,0 g co 8 godz.

klane, a obraz kliniczny choroby jest często nietypowy. U każdego chorego z podejrzeniem zakażenia powinno się wykonać posiew moczu. Podstawą leczenia jest usunięcie czynników modyfikowalnych, które doprowadziły do ZUM oraz celowana antybiotykoterapia. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym celem terapii jest kontrola objawów oraz poprawa przeżywalności w dobrej jakości życia. W ostatnich dniach życia głównym celem terapii jest uzyskanie złagodzenia uciążliwych objawów. W każdym przypadku należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania terapii przeciwdrobnoustrojowej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU International*. 2012; 110: E830-836.
- Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK i wsp. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med* 2013;16:1568-1574.
- Kwon KT. Implementation of antimicrobial stewardship programs in end-of-life care. *Infect Chemother* 2019; 51: 89-97.
- Izett-Kay M, Barker KL, McNiven A, Toye F. Experiences of urinary tract infection: a systematic review and meta-ethnography. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 724-739.
- Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 Suppl: 11-20.
- Datta R, Juthani-Mehta M. Burden and management of multi-drug-resistant organisms in palliative care. *Palliat Care* 2017; 10: 1178224217749233.
- White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 438-443.
- Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 175-182.
- Ackerman AL, Chai TC. The bladder is not sterile: an update on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2019; 14: 331-341.
- Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmer PE, de Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio* 2020; 11: e00218-20.
- Nicolle LE. Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. *J Infect Dis* 2001; 183 Suppl 1: S5-8.
- Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T i wsp. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 586-600.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A (1 SUPPL. 1): 5-13.
- Laudisio A, Marinocci F, Fontana D i wsp. The burden of comorbidity is associated with symptomatic polymicrobial urinary tract infection among institutionalized elderly. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 805-812.
- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 26-59.
- Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 587-596.
- Levison ME, Kaye D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 109-115.
- Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 6: S437-51.
- Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Nabera KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2012; 77: 40-48.
- Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 303-332.
- Mainil J. *Escherichia coli* virulence factors. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 152: 2-12.
- Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017; 8: 1566.
- Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: a review. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9922.
- Kranz J, Wagenlehner FME, Schneidewind L. Complicated urinary tract infections. *Urologe* 2020; 59: 1480-1485.
- Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 430-441.
- Ali ASM, Townes CL, Hall J, Pickard RS. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J Urol* 2009; 182: 21-28.
- Okrągła E, Szychowska K, Wolska L. [Mechanisms of urinary tract sterility maintenance]. *Post Hig* 2014; 68: 684-694.
- Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, Combs AJ, Glassberg KI. Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2013; 190: 1495-1500.
- Tritschler S, Roosen A, Füllhase C, Stief CG, Rübber H. Urethral stricture: etiology, investigation and treatments. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: 220-226.
- Carter D, Beer-Gabel M. Lower urinary tract symptoms in chronically constipated women. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1785-1789.
- Ortega MV, Kim Y, Hung K i wsp. Women with chronic constipation have more bothersome urogenital symptoms. *Tech Coloproctol* 2022; 26: 29-34.
- Charach G, Greenstein A, Rabinovich P, Groskopf I, Weintraub M. Alleviating constipation in the elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology* 2001; 47: 72-76.
- Elie A, Lancker V, Velghe A i wsp. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 90-104.
- Crisafulli S, Cutroneo PM, Verhamme K i wsp. Drug-induced urinary retention: an analysis of a national spontaneous adverse drug reaction reporting database. *Eur Urol Focus* 2021; S2405-4569(21)00180-2.
- Verhamme KMC, Dieleman JP, van Wijk MAM i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and increased risk of acute urinary retention. *Arch Int Med* 2005; 165: 1547-1551.
- Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatou K, Montanari E, Trinchieri A. Urinary side effects of psychotropic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1333-1348.
- Afonso ASM, Verhamme KMC, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int* 2011; 107: 1265-1272.
- Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D. Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 866-874.
- Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Safety* 2008; 31: 373-388.

40. De Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 499-504.
41. Bergstra TG, Gutmanis I, Byrne J i wsp. Urinary retention and medication utilization on a palliative care unit: a retrospective observational study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017; 31: 212-217.
42. Finkbeiner AE. The aging bladder. *Rev Urol* 2004; 6: S3.
43. Gomez F, Andrienne R. [Normal ageing of the male and female genito-urinary tract]. *Rev Med Liege* 2014; 69: 343-348.
44. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62: 45-51.
45. Tylutka A, Zembroń-Łacny A. Immunological aging and clinical consequences. *Post Hig* 2020; 74: 259-270.
46. Yu Y, Zheng S. Research progress on immune aging and its mechanisms affecting geriatric diseases. *Aging Med* 2019; 2: 216-222.
47. Daniels IR, Bekdash B, Scott HJ, Marks CG, Donaldson DR. Diagnostic lessons learnt from a series of enterovesical fistulae. *Colorectal Dis* 2002; 4:459-462.
48. Keady C, Hechtel D, Joyce M. When the bowel meets the bladder: optimal management of colorectal pathology with urological involvement. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12: 208-225.
49. Shaydakov ME, Pastorino A, Tuma F. Enterovesical fistula. *StatPearls*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532936/>.
50. Pontari MA, McMillen MA, Garvey RH, Ballantyne GH. Diagnosis and treatment of enterovesical fistulae. *Am Surgeon* 1992; 58: 258-263.
51. Allona Almagro A, Sanz Migueláñez JL, Pérez Sanz P, Pozo Mengual B, Navío Niño S. [Urinary fistula: update]. *Actas Urol Esp* 2002; 26: 776-795.
52. Radovanović M, Džamić Z, Vuksanović A, Pejić T, Nikić P. [Vesicovaginal fistulas: results of surgical treatment during ten years]. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140: 756-759.
53. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznik RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. *Radiographics* 2009; 29: 1073-1083.
54. Janane A, Hachi H, Tijami F i wsp. [Post-radiotherapy ureterovaginal fistula. 12 case reports]. *Ann Urol (Paris)* 2003; 37: 99-101.
55. Tofte N, Nielsen ACY, Trøstrup H i wsp. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment. *APMIS* 2017; 125: 385-391.
56. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): S195-203.
57. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol* 2019; 10: 33.
58. Shih A, Jackson KC. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21: 69-76.
59. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-963.
60. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-963.
61. Liu D, Ahmet A, Ward L i wsp. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 30.
62. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE i wsp. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 464-479.
63. Laborde C, Bador J, Hacquin A i wsp. Atypical presentation of bacteremic urinary tract infection in older patients: frequency and prognostic impact. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 523.
64. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Am Fam Physician* 2020; 102: 99-104.
65. Latuga NM, Grant PC, Levy K, Luczkiewicz DL. Treatment of positive urine cultures at end-of-life and the effect on terminal delirium management. *Am J Hosp Palliat Care* 2021; 104990912111057848.
66. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 361.
67. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-654.
68. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1150-1158.
69. Pfau A, Leibovici L. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women: Spontaneous remission and single-dose vs. multiple-day treatment. *Arch Int Med* 1994; 154: 2501-2502.
70. Bass III PF, Ann J, Jarvis W, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care* 2003; 30: 41-61.
71. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-1037.
72. Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and urinary tract infections in the elderly. *Urol Clin North Am* 2015; 42: 561-568.
73. Stapleton AE. Urine culture in uncomplicated UTI: interpretation and significance. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18: 15.
74. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 316-322.
75. Gm Giesen L, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 78.
76. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD i wsp. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
77. Urological Infections EAU Guidelines on. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (accessed: June 20, 2022).
78. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 673-688.
79. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 90-96.
80. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF i wsp. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1611-1615.
81. Coussement J, Kamar N, Matignon M i wsp. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 398-405.
82. Zeng G, Zhu W, Lam W, Bayramgil A. Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World Journal of Urology*. 2020;38(11):2709-2720.
83. Tudela P, Molinos S, Esquerrà A, Carreres A. Asymptomatic bacteriuria in emergency. A frequent cause of diagnostic error. *Med Clin* 2019; 152: 29-32.
84. Kranz J, Schmidt S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-associated urinary tract infections in adult patients. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 83-88.
85. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2019; 25: 228-240.

86. Clarke K, Hall CL, Wiley Z i wsp. Catheter-associated urinary tract infections in adults: diagnosis, treatment, and prevention. *J Hosp Med* 2020; 15: 552-556.
87. Cao D, Shen Y, Huang Y i wsp. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infections: evidence-based analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 658095.
88. Xue Z, Xiang Y, Li Y, Yang Q. A systematic review and meta-analysis of levofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 9765-9771.
89. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L i wsp. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care* 2021; 25: 307.
90. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 2020; 132: 234-250.
91. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18: 211-226.
92. Sabih A, Leslie SW. Complicated urinary tract infections. *Stat-Pearls*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/> (accessed: June 18, 2022).
93. Petrosillo N, Granata G, Boyle B, Doyle MM, Pinchera B, Taglietti F. Preventing sepsis development in complicated urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 47-61.
94. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Top Spin Cord Inj Rehabil* 2019; 25: 228.
95. Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik antybiotykoterapii. Wydawnictwo Medyczne Alfa-Medica Press 2022.
96. Hryniewicz W, Holecki M, Duława J i wsp. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Available from: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/uklmoczowyinternet.pdf> (accessed: March 17, 2022).
97. Ternes B, Wagenlehner FME. [Guideline-based treatment of urinary tract infections]. *Urologe A* 2020; 59: 550-558.
98. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Available from: www.antybiotyki.edu.pl (accessed: July 7, 2022).
99. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79-84.
100. De Llano DG, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: relevant considerations. *Molecules* 2020; 25: 3523.
101. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 23-30.
102. Gbinigie O, Allen J, Williams N i wsp. Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? A feasibility randomised trial. *BMJ Open* 2021; 11: e046791.
103. Caljouw MAA, van den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJM, Gussekloo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 103-110.
104. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008772.
105. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, Mensing Van Charante N, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-1989.
106. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005131.