

Paweł Miotła

II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Diagnostyka i terapia zakażenia układu moczowego u pacjentki w wieku pomenopauzalnym – opis sytuacji klinicznej

Streszczenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM), których doświadcza nawet 60% kobiet po menopauzie i które u niemal połowy z nich mają charakter nawrotowy, są jedną z najczęstszych przyczyn stosowania antybiotyków w tej grupie. Można zatem przyjąć, że ZUM stanowią istotny czynnik przyczyniający się do rozwoju antybiotykooporności, która z kolei odpowiada za dynamicznie narastającą śmiertelność w grupie pacjentów wymagających hospitalizacji. W przedstawionym opisie sytuacji klinicznej pokazano zarówno potencjalne pułapki diagnostyczne, jak i możliwości terapii pozwalające na zmniejszenie liczby nawrotów ZUM oraz ograniczenie nadmiernego stosowania antybiotyków.

Słowa kluczowe

zakażenia układu moczowego, antybiotykooporność, rak pęcherza moczowego, immunomodulacja, antybiotykoterapia

Opis przypadku

Kobieta 62-letnia (ostatnia miesiączka w 50. roku życia, dwa porody siłami natury) zgłosiła się z objawami o charakterze częstomoczu, pieczenia w okolicy cewki moczowej oraz okresowo występującymi epizodami nietrzymania moczu poprzedzonego wzrostem ciśnienia śródbrzusznego. Pacjentka zgłosiła, że jakieś 2–3 tygodnie wcześniej wystąpił również epizod krwimoczu, który pojawił się w trakcie wakacyjnego wyjazdu w góry i który nie był konsultowany przez lekarza.

W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyień od normy, również w zakresie narządu płciowego. Badanie ultrasonograficzne nie wykazało przerostu

błony śluzowej macicy ani innych zmian mogących być przyczyną np. krwawienia z dróg rodnych, które pacjentka mogłaby błędnie zinterpretować jako krwimocz. Wykluczono również możliwość krwawienia kontaktowego spowodowanego przez uszkodzenie nabłonka pochwy. Kobieta samodzielnie stosowała preparaty kwasu hialuronowego w celu poprawy stopnia nawilżenia pochwy. Nie stwierdzono zmian wskazujących na obecność kamicy układu moczowego (zarówno w górnym, jak i dolnym jego odcinku). Test paskowy wykonany ze świeżej próbki moczu wykazał obecność leukocytów, azotynów oraz ślad erytrocytów. Ze względu na fakt, że pacjentka od 30 lat paliła papierosy

(ok. 5–6 sztuk/dobę) zlecono wykonanie badania cytologicznego osadu moczu.

Ponadto w ciągu ostatnich 3 miesięcy pacjentka miała już epizod zakażenia układu moczowego (ZUM) leczony w sposób empiryczny z wykorzystaniem trometamolu fosfomycyny w formie doustnej (3 g), dlatego zlecono wykonanie posiewu moczu w celu przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii. W posiewie moczu uzyskano najczęstszy uropatogen odpowiedzialny za rozwój ZUM – *Escherichia coli* w mianie > 10⁵ CFU/ml. Szczegóły dotyczące antybiogramu zamieszczono w tabeli 1. Na podstawie uzyskanego wyniku antybiogramu zdecydowano o zastosowaniu terapii trimetoprimem z sulfametoksazolem w dawce 2 razy 960 mg doustnie przez 3 dni. Jednocześnie pacjentce zlecono immunomodulację z wykorzystaniem preparatu Uro-Vaxom (OM-89) – jedna kapsułka rano na czczo przez 90 dni.

Uzyskany po upływie 10 dni od pobrania wynik cytologii osadu moczu pozwolił wykluczyć podejrzenie złośliwego procesu nowotworowego w obrębie pęcherza moczowego. W wykonanej kontrolnej analizie moczu po upływie 14 dni od rozpoczęcia terapii nie stwierdzono odchyłań od normy. Zalecono pacjentce kontynuowanie immunoterapii przez wspomniany powyżej okres 3 miesięcy.

Jednocześnie rekomendowano redukcję masy ciała, która w czasie pierwszej wizyty wynosiła 80 kg przy wzroście 155 cm (BMI = 33,3 kg/m²). Powyższe zalecenie wynikało z ogólnozdrowotnych korzyści wynikających ze zmniejszenia masy ciała, a ponadto miało na celu zmniejszenie objawów wysiłkowego nietrzymania moczu. Obecność objawów nietrzymania moczu (niezależnie od etiologii) sprzyja częstszym nawrotom ZUM.

Po upływie 3 miesięcy pacjentka nie zgłaszała nawrotów objawowego ZUM. Udało się jej zmniejszyć masę ciała do 75 kg (BMI = 31,2 kg/m²), przy czym nie zaobserwowano zmian w zakresie liczby epizodów nietrzymania moczu podczas wysiłku. Zalecono dalszą kontrolę diety oraz ćwiczenia mięśni dna miednicy pod nadzorem fizjoterapeuty w celu uzyskania pożądanych wyników w zakresie lepszej kontroli nad fazą gromadzenia moczu.

Komentarz

Jednym z częściej opisywanych obecnie zagrożeń, które jak się uważa, będzie miało istotny wpływ na najbliższe lata funkcjonowania ochrony zdrowia, jest narastająca oporność drobnoustrojów na antybiotyki. Biorąc pod uwagę częstość występowania

ZUM, których doświadcza nawet 60% kobiet i które u niemal połowy z nich mają charakter nawrotowy, można przyjąć, że stanowią one istotny czynnik odpowiedzialny za wspomnianą powyżej antybiotykkooporność [1, 2].

Antybiotykkooporność odpowiada za dynamicznie narastającą śmiertelność w grupie pacjentów wymagających hospitalizacji zarówno ze względu na brak możliwości włączenia skutecznej antybiotykoterapii, jak i wskutek predysponowania do zakażenia *Clostridium difficile* [3]. Z tego powodu zagadnienia związane z antybiotykowrażliwością oraz antybiotykkoopornością podlegają również analizom z obszaru tzw. uczenia maszynowego z wykorzystaniem sztucznej inteligencji w celu przewidywania skuteczności określonych grup antybiotyków u danego pacjenta na podstawie danych retrospektywnych z jego wywiadu chorobowego [4]. Badania dotyczące antybiotykowrażliwości w przypadku ZUM, które były prowadzone m.in. na terenie Polski, wykazały istotny wzrost antybiotykkooporności uropatogenów, do którego doszło w ciągu niespełna dekady. W przypadku ciprofloksacyny wzrosła ona z 6,7% do 18,2%, a w przypadku terapii skojarzonej polegającej na zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym zwiększyła się z 3,3% do 11,1%. Szczególnie wysokie wskaźniki antybiotykkooporności obserwowano w grupie pacjentek po menopauzie, np. 27,2% w odniesieniu do kombinacji trimetoprimu z sulfametoksazolem czy 24,2% dla ciprofloksacyny [5, 6].

Z punktu widzenia epidemiologii ZUM u kobiet istotne jest wyodrębnienie grupy szczególnie podatnej na ich rozwój oraz ewentualne nawroty, które definiuje się jako przebycie przynajmniej 2 zakażeń układu moczowego w ciągu 6 miesięcy lub przynajmniej 3 zakażeń układu moczowego w ciągu roku [2]. Trzeba również pamiętać,

Tabela 1. Wyniki antybiotykowrażliwości *Escherichia coli* w analizowanej próbce moczu

Preparat (nazwa międzynarodowa)	Wrażliwość
ampicylina	R
trimetoprim z sulfametoksazolem	S
ciprofloksacyna	S
amoksycyлина z kwasem klawulanowym	S
nitrofurantoina	R
cefaleksyna	S
cefuroksym	S

S (sensitive) – wrażliwy, R (resistant) – oporny

że ryzyko wystąpienia ZUM rośnie wraz z wiekiem pacjentki, a szczególnie nasila się w okresie pomenopauzalnym, czemu mogą sprzyjać zarówno zmiany atroficzne nabłonka pochwy, jak i zaburzenia związane z fazą gromadzenia moczu (np. nietrzymanie moczu) czy fazą pomikcyjną (np. zaleganie moczu wynikające z hipoaaktywności wypieracza pęcherza moczowego lub zaburzeń statyki narządu płciowego) [3].

W konsensusie dotyczącym stosowania antybiotyków w terapii niepowikłanych ZUM u osób dorosłych zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii uwzględnić następujące kryteria:

- indywidualne ryzyko danego pacjenta,
- rodzaj uropatogenów występujących na danym obszarze oraz ich wrażliwość na poszczególne antybiotyki,
- skuteczność określonej formy antybiotykoterapii w danej populacji,
- potencjalne działania niepożądane danego leku po uwzględnieniu predyspozycji pacjenta do ich ewentualnego wystąpienia,
- wpływ antybiotykoterapii na mikrobiom organizmu pacjenta.

Zwłaszcza ten ostatni punkt jest szeroko analizowany w ostatnich latach, co umożliwiają techniki sekwencjonowania genetycznego wykorzystywane do rozpoznawania poszczególnych drobnoustrojów [7].

U analizowanej pacjentki wystąpiło kilka czynników, które należało uwzględnić w planowaniu dalszej diagnostyki oraz celowanej terapii. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na jej status pomenopauzalny, który sprzyja rozwojowi ZUM oraz ich nawrotom. Dodatkowo występowały objawy nietrzymania moczu, które zwiększały to ryzyko. Niepokojącym objawem był krwimocz w wywiadzie, zwłaszcza w zestawieniu z wieloletnim paleniem papierosów. Jest on jednym z pierwszych objawów wskazujących na rozwój nowotworów złośliwych w obrębie pęcherza moczowego. Szacuje się, że w 20% raków pęcherza moczowego może to być jedyny objaw choroby [8]. Jednocześnie u większości pacjentek występowanie krwimoczu może być jednym z objawów aktywnej infekcji dróg moczowych lub kamicy układu moczowego, dlatego diagnostyka różnicowa obejmowała powyższe rozpoznania. Uzyskany finalnie wynik badania cytologicznego moczu, który stanowi skuteczne narzędzie w rutynowej diagnostyce przesiewowej, pozwolił wykluczyć złośliwy proces nowotworowy w obrębie układu moczowego [9].

Ze względu na fakt, że pacjentka była leczona z powodu ZUM w ciągu ostatnich 3 miesięcy z wykorzystaniem 3 g trometamolu fosfomycyny, lek ten nie został już uwzględniony w ewentualnej terapii empirycznej. Ponadto stosowała dopochwowo preparaty kwasu hialuronowego, które znajdują zastosowanie w przypadku menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego i stanowią ewentualną alternatywę dla osób, które nie chcą stosować miejscowej estrogenoterapii [10]. W związku z powyższym zdecydowano się na wykonanie posiewu moczu oraz leczenie zgodnie z wynikiem antybiogramu z zastosowaniem kombinacji trimetoprimu z sulfametoksazolem w dawce 2 razy 960 mg doustnie przez 3 dni.

Pomimo stosunkowo wysokiej oporności *Escherichia coli* wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem w przypadku tej pacjentki terapia ta była możliwa do przeprowadzenia z oczekiwanym sukcesem klinicznym.

Należy zwrócić uwagę, że pacjentka otrzymała jednocześnie zalecenie rozpoczęcia immunomodulacji z wykorzystaniem lizatu bakteryjnego w formie preparatu Uro-Vaxom (OM-89), który ma najwyższy stopień rekomendacji w profilaktyce nawrotów ZUM w wytycznych opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne [11]. Zawarty w preparacie Uro-Vaxom (OM-89) liofilizat białek szczepów *Escherichia coli* przyczynia się do poprawy humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej, a badania przedkliniczne wskazują, że dotyczy ona również innych patogenów odpowiedzialnych za rozwój ZUM [12].

Warto pamiętać, że immunomodulacja może być stosowana równocześnie z antybiotykoterapią. W razie konieczności zastosowania antybiotyku np. ze względu na zakażenie dróg oddechowych rozpoczęta immunomodulacja również powinna być kontynuowana [13].

Bezobjawowy bakteriomocz może występować nawet u co drugiej kobiety w wieku pomenopauzalnym. W przypadku braku objawów klinicznych wynik analizy moczu wskazujący na zakażenie układu moczowego nie wymaga stosowania antybiotykoterapii [11]. Jednocześnie, biorąc pod uwagę niepokój niektórych pacjentek wywołany „dodatnim” wynikiem analizy moczu, można rozważyć wykorzystanie leków ziołowych lub immunomodulujących o udowodnionej skuteczności w celu profilaktycznym, zwłaszcza gdy wywiad chorobowy wskazuje na występowanie w przeszłości nawrotowych ZUM [14, 15].

Podsumowując opis powyższej sytuacji klinicznej, należy odnieść się również do objawów nietrzymania moczu, które występowały u tej pacjentki i które mogą zwiększać częstość występowania objawowych ZUM. Ze względu na współwystępującą otyłość zalecono redukcję masy ciała oraz wdrożenie ćwiczeń mięśni dna miednicy mniejszej w celu zmniejszenia lub nawet wyeliminowania nietrzymania moczu. Jest to pierwsza linia terapii zaburzeń fazy gromadzenia moczu i u wielu pacjentek przynosi istotną poprawę [16]. Z tego powodu warto ją wdrożyć, również w nieco szerszym kontekście zdrowotnym, jak w przypadku tej chorej w odniesieniu do profilaktyki ZUM.

Podsumowanie

Jak pokazuje zaprezentowana sytuacja kliniczna, w celu redukcji nawrotów ZUM należy rozpatrzyć szereg działań zarówno farmakologicznych, jak i behawioralnych. Tylko szersze spojrzenie na zagadnienie ZUM pozwala uzyskać odpowiednią perspektywę do wdrożenia właściwego leczenia i uzyskania optymalnego efektu klinicznego, który pozwoli pacjentce cieszyć się życiem bez dokuczliwych objawów ze strony dolnych dróg moczowych.

Piśmiennictwo

1. Cartwright R, Miotla P. Pinning down the evidence for acupuncture for recurrent urinary tract infection. *BJOG* 2020; 127: 1469.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49: 53-70.
3. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL i wsp. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2021; 174: 822-827.
4. Stracy M, Snitser O, Yelin I i wsp. Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science* 2022; 375: 889-894.
5. Naber KG, Schito G, Botto H i wsp. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
6. Miotla P, Romanek-Piva K, Bogusiewicz M i wsp. Antimicrobial resistance patterns in women with positive urine culture: does menopausal status make a significant difference? *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4192908.
7. Kranz J, Schmidt S, Lebert C i wsp. The 2017 update of the German Clinical Guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: Therapy and prevention. *Urol Int* 2018; 100: 271-278.
8. Duggan B, O'Rourke D, Anderson N i wsp. Biomarkers to assess the risk of bladder cancer in patients presenting with haematuria are gender-specific. *Front Oncol* 2022; 12: 1009014.
9. Levy JJ, Liu X, Marotti JD i wsp. Large-scale longitudinal comparison of urine cytological classification systems reveals potential early adoption of The Paris System criteria. *J Am Soc Cytopathol* 2022; 11: 394-402.
10. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020; 27: 976-992.
11. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>. Dostęp: 2.11.2022
12. Brodie A, El-Taji O, Jour I i wsp. A retrospective study of immunotherapy treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol* 2020; 14: 130-134.
13. <https://recap-cystitis.com/hcp/guidelines-on-management-of-recurrent-cystitis>. Dostęp: 2.11.2022.
14. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T i wsp. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 821-828.
15. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA i wsp. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 451-456.
16. Howard Z, Ross L, Weir KA i wsp. A group program for overweight and obese women with urinary incontinence (ATHENA): an implementation-effectiveness hybrid type 3 study. *Int Urogynecol J* 2022; 33: 991-1000.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Paweł Miotła
II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
e-mail: pmiotla@wp.pl