

# Zakażenia bakteryjne u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Zofia Adamska

Promotor:

Dr hab. n. med. Marek Karczewski

Oddział Transplantologii, Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Plastycznej  
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM w Poznaniu

Poznań 2015

## Spis treści

1. Wykaz skrótów
2. Wstęp
  - a. Zakażenia szpitalne u operowanych pacjentów
    - i. Zapalenie płuc
    - ii. Zakażenie układu moczowego
    - iii. Zakażenie miejsca operowanego
    - iv. Zakażenie krwi i sepsa
    - v. Inne zakażenia
  - b. Zakażenia u pacjentów z niewydolnością nerek i dializowanych
    - i. Zakażenia cewników naczyniowych
    - ii. Zakażenia ujścia cewnika otrzewnowego i zapalenie otrzewnej
  - c. Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki
    - i. Zakażenia układu moczowego
    - ii. Zakażenie miejsca operowanego
    - iii. Zakażenie krwi i sepsa
    - iv. Zapalenie płuc
  - d. Charakterystyka patogenów odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne pacjentów po przeszczepieniu nerki
3. Cel pracy
4. Pacjenci i metody
5. Wyniki
  - a. Częstość i rodzaj występujących zakażeń
  - b. Czynniki ryzyka zakażeń
  - c. Wpływ zakażenia na funkcję nerki przeszczepionej
  - d. Charakterystyka bakterii wywołujących zakażenia i ich lekowrażliwości
  - e. Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki w porównaniu z ogółem pacjentów operowanych
6. Dyskusja
7. Wnioski

8. Streszczenie w języku polskim
9. Streszczenie w języku angielskim
10. Spis tabel, wykresów i rycin
11. Bibliografia

## Wykaz skrótów

ACCP/SCCM – Amerykańskie Towarzystwo Torakochirurgiczne/ Towarzystwo Intensywnej Terapii (ang. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)

ADO – automatyczna dializa otrzewnowa (ang. automatic peritoneal dialysis)

AST – Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (ang. American Society of Transplantation)

BAL – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. bronchoalveolar lavage)

BKV – Wirus BK (ang. BK virus)

BMI – Indeks masy ciała (ang. Body Mass Index)

CADO – ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (ang. CAPD continuous ambulatory peritoneal dialysis)

CCDO – ciągła cykliczna dializa otrzewnowa (ang. CCPD - continuous cycling peritoneal dialysis)

CCI - Indeks Charlsona (ang. Charlson Comorbidity Index)

ChNS – choroba niedokrwienna serca

CMV - cytomegalowirus (ang. Cytomegalovirus)

CPE - Enterobacteriaceae produkujące karbapenemazy (ang. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae)

CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)

DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus)

DGF – opóźniona funkcja nerki przeszczepionej (ang. delayed graft function)

EBV – Wirus Ebstein-Barr (ang. Epstein-Barr virus)

ECDC – Europejskie Centrum Prewencji i Kontroli Zachorowań (ang. European Center for Disease Prevention and Control)

ESBL – beta-laktamazy o poszerzonym spektrum substratowym (ang. extended-spectrum beta-lactamase)

ERA – Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ang. European Renal Association)

FUO – gorączka niewiadomego pochodzenia (ang. fever of unknown origin)

GFR – przesączanie kłębuszkowe (ang. glomerular filtration rate)

HAI – zakażenie związane ze służbą zdrowia (ang. healthcare associated infection)

HAP – szpitalne zapalenie płuc (ang. hospital-acquired pneumonia)

HBV – Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)

HCAP – zapalenie płuc związane z kontaktem ze służbą zdrowia (ang. healthcare-associated pneumonia)

HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)

HIV - Wirus ludzkiego upośledzenia odporności. (ang. human immunodeficiency virus)

HSV - Wirus opryszczki pospolitej (ang. herpes simplex virus)

KPC – Klebsiella pneumoniae produkująca karbapenemazy (ang. Klebsiella pneumoniae carbapenemase)

KTx – przeszczepienie nerki (ang. Kidney Transplantation)

LCMV – Wirus limfocytarnego zapalenia spłotu naczyńiówkowego i opon mózgowych (ang. lymphocytic choriomeningitis virus)

MDR – odporne na wiele leków (ang. multidrug resistant)

MMF – Mykofenolan mofetylu

MPA – Kwas mykofenolowy

MRSA – Staphylococcus aureus oporny na metycylinę (ang. metycyline resistant staphylococcus aureus)

NDM - New Delhi metallo-beta-lactamase

NNIS – Narodowy Program Obserwacji Zakażeń Nosokomialnych (ang. National Nosocomial Infection Surveillance)

NT – nadciśnienie tętnicze

OIT – oddział intensywnej terapii

OXA - 48 – oksacylinaza (ang. Oxacillinase)

PCP - Zapalenie płuc Pneumocystis jiroveci (ang. Pneumocystis jiroveci pneumonia)

PML - Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)

PTLD – Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. post-transplant lymphoproliferative disorder)

SIRS - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SSI-S – Powierzchnowe zakażenie miejsca operowanego (ang. Surgical Site Infection-superficial)

SSI-D – Głębokie zakażenie miejsca operowanego ( ang. Surgical Site Infection – deep)

SSI-O – Zakażenie narządu operowanego (ang. Surgical Site Infection – Organ)

VAP – zapalenie płuc u chorych sztucznie wentylowanych (ang. ventilator-associated pneumonia)

VRE – Enterococci odporne na wankomycynę (ang. vancomycin resistant enterococci)

VZV - wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. varicella-zoster virus)

ZMO – zakażenie miejsca operowanego

ZUM - zakażenie układu moczowego

## **Wstęp**

Od niemal 30 lat przeszczepienie narządów unaczynionych jest uznaną metodą leczenia niewydolności serca, płuc, wątroby, oraz nerek. Przez ten czas nastąpił rozwój technik chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego, zmierzający do poprawy wyników przeszczepień. Jednak nadal potencjalne komplikacje techniczne wraz z supresją układu odpornościowego predysponują biorców przeszczepów narządu unaczynionego do występowania zakażeń [1].

W Polsce żyje obecnie około 10 000 pacjentów po przeszczepieniu narządu unaczynionego. Na jakość życia pacjenta po transplantacji ma wpływ operacja przeszczepienia narządu, a następnie trwające całe życie przewlekłe leczenie, w tym przede wszystkim leczenie immunosupresyjne, ale także leczenie wszelkich innych chorób które pojawią się w ciągu życia chorego. Szczególne ważne miejsce zajmują tutaj choroby, których ryzyko wystąpienia po przeszczepieniu narządu jest większe niż w ogólnej populacji - zwłaszcza zakażenia, gdyż stosowana immunosupresja zmienia obraz występujących u pacjentów infekcji i wymusza modyfikację standardowego leczenia [2]. Pacjenci leczeni immunosupresyjnie są wyjątkowi jeśli chodzi o patogenezę, przebieg, leczenie i ciężkość zakażeń. Także zalecenia co do ich dalszego monitorowania, prewencji zakażeń, diagnostyki i leczenia są inne niż dla ogółu populacji [3]. Czynniki ryzyka zakażeń i wywołujące je patogeny są charakterystyczne nie tylko dla rodzaju przeszczepionego narządu, okresu po przeszczepieniu, ale także dla ośrodka przeszczepiającego [1].

### **Zakażenia szpitalne u pacjentów operowanych**

Infekcje bakteryjne należą do najczęstszych powikłań chirurgicznych. We wczesnym okresie okołozabiegowym u pacjentów występują najczęściej zakażenia układu oddechowego (18,1-42%), układu moczowego (39-42,5%) rany operacyjnej (11,3-25%), zakażenia krwi [4].

Zakażenia w chirurgii powodują dłuższy pobyt w szpitalu, rehospitalizacje, kolejne zabiegi chirurgiczne i zwiększają koszty leczenia, zarówno dla szpitala jak i dla pacjenta [4].

Zakażeniem szpitalnym określa się zakażenie, które rozwinęło się w czasie pobytu pacjenta w szpitalu w okresie po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala lub po wypisaniu ze

szpitala, które nie manifestowało się klinicznie i nie było w fazie inkubacji w chwili przyjęcia do szpitala.

Zakażenia szpitalne dzielą się na:

- egzogenne - które wystąpiły w czasie pobytu pacjenta w szpitalu, najczęściej wywołane przez florę szpitalną nabytą od innego pacjenta bądź za pośrednictwem personelu medycznego (tzw. zakażenia krzyżowe) lub innych źródeł (sprzęt medyczny, płyny, żywność, itp.);
- endogenne - każde zakażenie, które nie było stwierdzone przy przyjęciu do szpitala oraz nie było w okresie inkubacji, a wystąpiło podczas pobytu w szpitalu i zostało spowodowane przez florę własną pacjenta;
- niesklasyfikowane - np. wewnątrzmaciczne, okołoporodowe [5].

## **Zapalenie płuc**

Szpitalne zapalenie płuc jest definiowane przez Europejskie Centrum Kontroli Zakażeń (ECDC) objawami klinicznymi zapalenia płuc, objawami w badaniu obrazowym oraz gorączką  $>38^{\circ}\text{C}$  i leukopenią  $<4$  tys. lub leukocytozą  $>12$  tys. [6]. Musi ono wystąpić po ponad 48 godzinach od przyjęcia do szpitala, u chorego, który w momencie przyjęcia nie był zaintubowany. Wczesna postać zapalenia występuje do 4 doby hospitalizacji i rzadziej jest powodowana przez wielooporne patogeny. Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP) to zapalenie płuc, które wystąpiło po upływie 48–72 godzin po intubacji dotchawiczej [6].

Czynniki ryzyka wystąpienia szpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez wielooporne drobnoustroje to: antybiotykoterapia w ciągu ostatnich 90 dni, czas trwania obecnej hospitalizacji  $\geq 5$  dni, częste występowanie szczepów opornych na antybiotyki w lokalnej populacji ogólnej lub na danym oddziale szpitalnym, oraz obecność czynników ryzyka zapalenia płuc związanego z kontaktem ze służbą zdrowia (HCAP), takich jak: hospitalizacja przez  $\geq 2$  dni w ciągu ostatnich 90 dni, pobyt w zakładzie opiekuńczym lub w domu opieki przewlekłej, podawanie leków dożylnie w warunkach domowych (w tym antybiotyków), dializoterapia w ciągu ostatnich 30 dni, leczenie rany w domu, obecność bakterii opornych na wiele leków u członka rodziny, a także leczenie immunosupresyjne lub choroba przebiegająca z upośledzeniem odporności. Dokładna zapadalność na szpitalne zapalenie płuc (HAP) zwykle wynosi 5–15 przypadków na 1000 hospitalizacji, a zapadalność



na zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP) jest 6–20 razy większa niż zapadalność na zapalenie płuc u chorych niewentylowanych [5].

### **Zakażenia układu moczowego**

Zakażenia układu moczowego stanowią 30-50 % zakażeń szpitalnych i są w związku z tym jedną z najczęstszych postaci zakażeń szpitalnych. Czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zakażeń układu moczowego są przede wszystkim zabiegi diagnostyczne i lecznicze wykonywane w okolicy zewnętrznych narządów płciowych oraz w obrębie układu moczowego (cewnikowanie pęcherza moczowego i inne zabiegi przezcewkowe), a także zastój moczu, przewlekająca się antybiotykoterapia, chemio- i radioterapia, wtórne upośledzenie odporności, niedożywienie chorych, długotrwała hospitalizacja oraz nieprzestrzeganie zasad aseptyki i antyseptyki [8].

Ryzyko zakażenia związane z prawidłowo wykonanym cewnikowaniem pęcherza moczowego i z pozostawieniem cewnika w pęcherzu wynosi: po jednorazowym cewnikowaniu - 1-5%, w przypadku pozostawienia cewnika w pęcherzu i drenażu pęcherza w systemie zamkniętym powyżej 72-96 godz. - 15-26%, w systemie otwartym - 80-100% [8].

Wśród czynników etiologicznych zakażeń dróg moczowych dominują pałeczki Gram-ujemne, w tym *E. coli*, odpowiedzialna za 80-90% przypadków zakażeń pozaszpitalnych. Udział *E. coli* w zakażeniach szpitalnych układu moczowego jest mniejszy i wynosi ok. 40-60%. Częściej izoluje się inne pałeczki Gram-ujemne, w tym wielooporne szczepy szpitalne: *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* oraz enterokoki, gronkowce i grzyby, aczkolwiek udział poszczególnych drobnoustrojów w zakażeniach dróg moczowych jest zróżnicowany w zależności od specyfiki oddziału, a także szpitala. Wyniki monitorowania czynników etiologicznych zakażeń dróg moczowych i ich wrażliwości na antybiotyki w oddziale są podstawą ustalania metod kontroli i zapobiegania zakażeniom oraz wdrażania odpowiednich procedur postępowania [8].

### **Zakażenie miejsca operowanego**

Zakażenia miejsca operowanego (ZMO) są zakażeniami występującymi do 30 dni od zabiegu lub do 12 miesięcy, jeśli w trakcie zabiegu wszczepiono implant. Do ich rozpoznania nie jest konieczne uzyskanie dodatniego wyniku posiewu. Występują one u 2,6%

operowanych pacjentów stanowiąc w ten sposób średnio 11,3 - 25 % wszystkich zakażeń szpitalnych. W zależności od ośrodka w Europie ZMO stwierdza się u 1,5-20% operowanych chorych, a śmiertelność z nim związana wynosi 2-3% [4].

ECDC dzieli ZMO na powierzchowne zakażenie miejsca nacięcia (SSI-S), głębokie zakażenie miejsca nacięcia (SSI-D) oraz zakażenie narządu/przestrzeni (SSI-O) [9].

Czynniki ryzyka ZMO dzieli się na:

- środowiskowe – do których zalicza się architekturę bloku operacyjnego, sposób przygotowania zestawów operacyjnych, zachowanie personelu, przygotowanie aparatury i pacjenta oraz sprzątnięcie bloku operacyjnego;
- zależne od pacjenta – wiek, stan odżywienia, cukrzyca, palenie tytoniu, otyłość, współistniejące zakażenia, zaburzona odpowiedź immunologiczna, czas pobytu w szpitalu przed zabiegiem
- miejscowe – lokalizacja rany, technika chirurgiczna (krwiak, zbiornik chłonki, martwica, dreny, szwy, ciała obce)
- bakteryjne – odległe miejsca zakażenia, jednostki opieki długoterminowej, wcześniejsze hospitalizacje, czas zabiegu, klasa lub typ rany, pobyt na oddziale intensywnej terapii, stosowane uprzednio antybiotyki, golenie miejsca operowanego, liczba, intensywność i oporność bakterii [4].

Rany operacyjne dzieli się na cztery klasy :

I – czyste – nie mające kontaktu ze zmianami zapalnymi, światłem układu oddechowego, pokarmowego, płciowego lub moczowego;

II - czyste-skażone - gdy dochodzi do otwarcia wyżej wymienionych układów w stopniu kontrolowanym, po przygotowaniu;

III – skażone – otwarte, świeże rany powypadkowe;

IV- brudne – stare rany pourazowe oraz rany w których dochodzi do kontaktu z obszarem zakażenia lub perforacji trzewi [4].

Operacja przeszczepienia nerki zalicza się w tej kategorii do klasy II - ran czystych skażonych, ponieważ dochodzi w jej trakcie do kontrolowanego otwarcia układu moczowego [4].

## Zakażenie krwi i sepsa

Według konsensusu na temat sepsy Amerykańskiego Towarzystwa Torakochirurgicznego i Towarzystwa Intensywnej Terapii (ACCP/SCCM) z 1992 r., zespół uogólnionej reakcji zapalnej (tzw. SIRS) definiujemy jako reakcję organizmu na różne czynniki, co przejawia się: wystąpieniem gorączki powyżej 38 st. C lub obniżeniem temperatury poniżej 36° C; tachykardią powyżej 90 uderzeń na minutę; zwiększeniem częstości oddechów powyżej 20 na minutę lub zmniejszeniem ciśnienia parcjalnego CO<sub>2</sub> poniżej 32 mmHg, a także wzrostem leukocytozy powyżej 12 tys./dl lub wystąpieniem leukopenii poniżej 4 tys./dl [10].

Ciężką sepsę charakteryzują dodatkowo hipotonia, oliguria, kwasica metaboliczna i małopłytkowość. Wstrząs septyczny jest rozpoznawany od momentu, gdy hipotonia utrzymuje się, mimo podawania prawidłowej ilości płynów. Sytuacja ta wymaga zastosowania leków inotropowych lub obkurczających naczynia krwionośne. Zgony występują w 25-30% ciężkiej sepsy i w 30-70% we wstrząsie septycznym. Potwierdzeniem sepsy są dodatnie posiewy krwi, które jednak występują jedynie u 20-40% pacjentów z sepsą i 40-70% pacjentów we wstrząsie septycznym [13].

Do najczęstszych patogenów wywołujących sepsę należą: *Staphylococcus koagulans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa* [12].

Wczesne rozpoczęcie leczenia ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii oraz rokowania. Niestety często zdarza się, że przy braku jednoznacznego obrazu klinicznego rozpoznanie posocznicy stawia się dopiero w zaawansowanej fazie choroby. W piśmiennictwie wskazuje się na rolę prokalcytoniny jako potencjalnego, wczesnego markera zakażenia [12].

W przypadku rozpoznania ciężkiej sepsy konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie intensywnego leczenia przeciwwstrząsowego. Chorzy powinni być leczeni w ramach oddziału intensywnej terapii. Przed inicjacją leczenia przeciwdrobnoustrojowego należy pobrać materiał do badań mikrobiologicznych (zawierający co najmniej 2 próbki krwi). Antybiotykoterapia empiryczna powinna obejmować podanie co najmniej dwóch leków o różnym spektrum, w tym leku, który wykazuje aktywność przeciwko domniemanym czynnikom etiologicznym. Efekt wstępnego leczenia należy ocenić po upływie 48-72 godzin, należy wziąć też pod uwagę uzyskane w tym czasie ewentualne wyniki badania

mikrobiologicznego. Długość leczenia antybiotykiem celowanym powinna trwać od 7 do 10 dni [12].

W trakcie leczenia należy także na bieżąco oceniać stan pacjenta oraz obecność potencjalnych źródeł zakażeń, a w razie ich obecności podjąć odpowiednie działania jak np. usunięcie potencjalnie skażonych cewników naczyniowych, usunięcie martwiczych tkanek, drenaż ropni. Konieczna jest także kontrola poziomu glikemii, rozważenie leczenia preparatami krwiopochodnymi (przetoczenie masy erythrocytarnej, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 7 g/dl oraz masy płytkowej jeśli liczba płytek spada poniżej 5 tys./ml). Należy prowadzić także profilaktykę owrzodzeń stresowych [12].

### **Inne zakażenia**

U pacjentów pooperacyjnych, zwłaszcza w stanie ciężkim, zdarzają się także zakażenia skóry i błon śluzowych, przewodu pokarmowego, zwłaszcza powodowane przez *Clostridium difficile*, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu [2].

## **Zakażenia u pacjentów z niewydolnością nerek i dializowanych**

Wśród pacjentów dializowanych infekcje bakteryjne występują znacznie częściej niż w ogólnej populacji. Wpływ na to zdają się mieć toksyny mocznicowe, upośledzające funkcję zarówno limfocytów jak i granulocytów. Nie bez znaczenia jest też ciągłe naruszanie bariery ochronnej organizmu jaką stanowią skóra i błony śluzowe np. w trakcie hemodializy [13].

## **Zakażenia cewników naczyniowych**

Częstą przyczyną chorobowości i umieralności u pacjentów hemodializowanych jest zakażenie odcewnikowe – przy długotrwałej obecności cewników dożylnych możliwa jest migracja bakterii ze skóry pacjenta przez miejsce ujścia cewnika, a także kontaminacja cewnika w trakcie dializy, podawania wlewów dożylnych, a także w razie wystąpienia bakteriemii. Najczęściej cewniki takie kolonizują bakterie Gram-dodatnie, zwykle szczepy gronkowca, niemniej jednak bakterie Gram-ujemne mogą powodować nawet do 40% tego typu zakażeń. W razie uzyskania dodatnich posiewów krwi lub wystąpienia objawów ogólnych (leukocytoza, gorączka) należy usunąć cewnik i zastosować ogólnoustrojową antybiotykoterapię [13]. Bakteriemia związana z zakażeniem cewnika tunelizowanego (permanentnego) występuje dość często – 2-5 razy na 1000 dni/pacjenta i występuje u 59-81% pacjentów, u których stwierdza się gorączkę albo dreszcze [14].

Leczenie antybiotykiem powinno trwać do uzyskania ujemnych posiewów krwi, co zazwyczaj oznacza okres dwóch-trzech tygodni. Dłuższe leczenie – do 6 tygodni - jest konieczne gdy występują odległe zakażenia, takie jak zapalenie wsierdza, czy kości. Nowy cewnik można założyć kilka dni po uzyskaniu ujemnych posiewów krwi. Szanse na utrzymanie cewnika w trakcie leczenia infekcji są niskie (<30%), ale w razie konieczności hemodializoterapii niektórzy autorzy wskazują na możliwość wymiany samego cewnika po przewodniku (skuteczność >80%), co pozwala na oszczędzenie dojścia dożylnego i jednoczesne wyleczenie zakażenia [13].

## **Zakażenia ujścia cewnika otrzewnowego i zapalenie otrzewnej**

U pacjentów leczonych dializą otrzewnową wciąż największym zagrożeniem pozostaje zapalenie otrzewnej. W latach 80 i 90 w Stanach Zjednoczonych ryzyko jego

wystąpienia wynosiło 1,1-1,3 epizodu/pacjenta/rok, jednak rozwój metod dializy i samych cewników doprowadziła do ograniczenia zapadalności do jednego epizodu na pacjenta na 24 miesiące [15].

Uważa się, że zapalenie otrzewnej najczęściej wynika z niewłaściwej techniki przyłączenia lub odłączenia worka dializacyjnego, co umożliwia bakteriom dostęp do jamy otrzewnej przez światło cewnika. Możliwa jest też migracja bakterii kanałem cewnika, poprzez ścianę jelita (zwłaszcza w przypadku biegunek lub zabiegów w obrębie jelita grubego), krwiopochodna czy przezpochwowa. W ponad 90% przypadków przy wystąpieniu objawów zapalenia otrzewnej udaje się uzyskać dodatnie posiewy płynu z otrzewnej. 80-90% tych zakażeń powodują bakterie, głównie *Staphylococcus epidermidis* i *aureus*, ale także *Streptococci*, rzadziej *Klebsiella*, *Enterobacter* czy *Pseudomonas*. Pozostałe 10% powodują najczęściej grzyby z rodzaju *Candida*. W leczeniu stosuje się wankomycynę lub cefalosporyny pierwszej generacji w połączeniu z antybiotykami skutecznymi wobec bakterii Gram-ujemnych (np. ceftazydym). Antybiotyki te podaje się w pierwszej kolejności dootrzewnowo (i.p.), choć w razie podejrzenia bakteriemii należy zastosować antybiotykoterapię ogólnoustrojową. W przypadku niepowikłanego zakażenia leczenie powinno trwać 21 dni. W przypadku opornego (brak odpowiedzi na właściwe leczenie przez 5 dni) lub nawracającego zapalenia otrzewnej (zapalenie spowodowane tym samym drobnoustrojem po 4 tygodniach od zakończenia leczenia antybiotykiem) należy usunąć cewnik otrzewnowy. Możliwe jest jednoczesowe wyprowadzenie nowego cewnika w przypadku zakażenia nawracającego [13]. W około jednej piątej przypadków z zapaleniem otrzewnej związane jest zakażenie zewnętrznego ujścia cewnika otrzewnowego lub zakażenie tunelu cewnika [16].

## Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych. O ich wystąpieniu decydują wirulencja drobnoustroju z jednej strony, a podatność gospodarza z drugiej [17]. Infekcje stanowią drugą przyczynę śmierci pacjentów po przeszczepieniu [18] oraz występują z częstością około 45% w pierwszych 3. latach po przeszczepieniu [19]. Występowanie różnych typów zakażeń, ich częstość i ciężkość zależy od czasu po przeszczepieniu, co przedstawia rycina 1. [20].

< 1 miesiąca	1-6 miesięcy	>6 miesięcy
<p>Infekcje patogenami lekoopornymi: MRSA, VRE, Candida</p> <p>Aspiracja</p> <p>Infekcje odcewnikowe</p> <p>Zakażenie rany</p> <p>Nieszczeloności zespożeń i niedokrwienie</p> <p>Clostridium difficile</p> <p>Zakażenia pochodzące od dawcy (rzadko): HSV, LCMV, rhabdovirus, Wirus Zachodniego Nilu, HIV, Trypanosoma cruzi</p> <p>Zakażenia pochodzące od biorcy (kolonizacja): Aspergillus, Pseudomonas</p>	<p>Z profilaktyką p PCP i przeciwwirusową:</p> <p>BKV, C. difficile, HCV, adenowirus, cryptococcus neoformans, mycobacterium tuberculosis, grypa.</p> <p>Bez profilaktyki:</p> <p>Pneumocystis jiroveci, HSV, VZV, CMV, EBV, HBV, listerioza, nokarioza, toxoplazmoza, leishmanioza, strongyloidoza, T. cruzi.</p>	<p>Pozaszpitalne zapalenia płuc</p> <p>Zakażenia układu moczowego</p> <p>Aspergilloza i grzybice atypowe</p> <p>Nocardioza i rhodococcus spp.</p> <p>Późne infekcje wirusowe: CMV, HBV, HCV, HSV, SARS, Wirus Zachodniego Nilu, poliomawirus JC.</p> <p>Rak skóry, chłoniak (PTLD)</p>

Rycina 1. Zakażenia występujące w różnym czasie po przeszczepieniu nerki.

Zmodyfikowano [na podstawie 24]

Wyróżnia się 3 główne okresy występowania zakażeń po przeszczepieniu narządów:

- do pierwszego miesiąca po zabiegu – zakażenia wczesne
- 2-6 miesiąca po przeszczepieniu
- powyżej 6 miesięcy po przeszczepieniu – zakażenia późne [21].

W pierwszym miesiącu po zabiegu występują głównie pooperacyjne zakażenia bakteryjne, a do większości zakażeń w ogóle dochodzi między 4, a 6 miesiącem po przeszczepieniu. Ich postać kliniczna jest zróżnicowana: występują zakażenia rany, głębokie zakażenia przeszczepionego narządu, zapalenia płuc, układu moczowego, dróg żółciowych, aż do sepsy [17]. We wczesnym okresie po transplantacji zakażenia bakteryjne są często związane z powikłaniami chirurgicznymi [22].

Zakażenia występujące do 6 miesiąca po przeszczepieniu to zakażenia florą własną pacjenta lub florą przeniesioną od dawcy, który często przebywał przez dłuższy czas na oddziałach intensywnej terapii, a więc często był zakażony wieloopornymi patogenami. Dodatkowo, biorca jest w tym wczesnym okresie poddawany najsilniejszej immunosupresji, dlatego też infekcje będą występować częściej i dawać bardziej skąpe objawy. Z drugiej jednak strony pacjenci w tym okresie znajdują się pod bardzo ścisłą obserwacją, co ułatwia szybkie rozpoznanie zakażenia i wdrożenie leczenia [23].

Drugie potencjalne źródło infekcji – normalna flora biorecy narządu, pochodząca z przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, może być odmienna od występującej u osób zdrowych, ze względu na dotychczasowe, często bogate historie chorób pacjentów z niewydolnością nerek i zawierać odporne i potencjalnie patogenne szczepy bakterii Gram-ujemnych, oraz gronkowców i enterokoków [17].

Etiologia wczesnych zakażeń po przeszczepieniu narządu nie różni się znacznie od innych zakażeń pooperacyjnych, wywołanych głównie przez bakterie, a rzadziej, w powikłanej postaci — przez grzyby. Udział poszczególnych grup bakterii jest jednak zróżnicowany w zależności od rodzaju przeszczepionego narządu i postaci klinicznej powikłania [17].

W zakażeniach wewnątrzbrzusznych po przeszczepieniu nerki, nerki i trzustki oraz wątroby dominują pałeczki Gram-ujemne. U chorych otrzymujących w okresie okołoperacyjnym, profilaktycznie leki aktywne wobec beztlenowców, udział tych bakterii w zakażeniu jest mniejszy, z wyjątkiem powikłań związanych z przetoką jelitową i powtórna operacją. We wczesnym okresie zakażenia częściej występują pałeczki jelitowe z rodzaju



Enterobacter, Escherichia coli, a także Klebsiella pneumoniae, natomiast w powikłanej postaci długotrwałe leczonego zakażenia: Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia i Stenotrophomonas oraz wyselekcjonowane szczepy odporne na podstawowe cefalosporyny, fluorochinolony i aminoglikozydy [17].

Enterococci, wykrywane zwykle w zakażeniach mieszanych, oraz Staphylococcus aureus odporny na metycylinę (MRSA) izoluje się częściej w zakażeniach będących powikłaniem późnym oraz w przypadku sepsy. U chorych długo dializowanych przed przeszczepieniem istnieje istotnie większe ryzyko występowania bakterii z rodzaju Enterococci opornych na wankomycynę (VRE). W zakażeniach układu moczowego występują najczęściej Escherichia coli i inne pałeczki jelitowe o znacznej oporności na antybiotyki [17].

Po stronie gospodarza wpływ na zapadalność na zakażenia mają stosowane po zabiegu immunosupresanty – w sposób oczywisty zmniejszają one naturalną odporność na infekcje, a także upośledzają gojenie ran. Pacjenci po przeszczepieniu przez długi okres czasu - niejednokrotnie kilka miesięcy - przebywają w szpitalu, co samo w sobie stanowi czynnik ryzyka zakażeń, mają też za sobą liczne wcześniejsze hospitalizacje, gdzie mogli już wcześniej nabyć nosicielstwa potencjalnie chorobotwórczych szczepów bakterii, a także cierpią na liczne choroby towarzyszące [2]. Czynniki takie jak zaburzenia integralności naturalnych barier (skóry, błon śluzowych), neutropenia, limfopenia, zaburzenia metaboliczne – np. cukrzyca, mocznica, czy niedożywienie, także upośledzają odpowiedź układu immunologicznego. Pacjenci wielokrotnie hospitalizowani mają częstą styczność z wieloopornymi, szpitalnymi szczepami bakterii – często o większej wirulencji niż te występujące w środowisku zewnętrznym. Ekspozycja pacjentów po przeszczepieniu na mikroorganizmy może więc być środowiskowa lub endogenna – dla pacjentów stosujących leki immunosupresyjne zagrożenie stanowią zarówno powszechnie występujące szczepy bakterii, jak i ich własna flora bakteryjna [17].

Przykładowo, pacjenci wielokrotnie hospitalizowani znacznie częściej są nosicielami bakterii z gatunku Klebsiella, niż ogół populacji – nosicielstwo tej bakterii w populacji ogólnej wynosi 5-38% w odbytncy i 1-6% w nosogardle, podczas gdy u pacjentów hospitalizowanych nosicielstwo to wynosi: 77% w odbytncy, 42% na rękach i 19% w gardle [25].

Co najistotniejsze - zakażenia u biorców przeszczepów stanowią znacznie groźniejszy problem, niż u immunokompetentnych osób operowanych. Cechują się bowiem zmniejszoną

odpowiedzią zapalną, skąpoobjawowym przebiegiem klinicznym, szybkim zajęciem narządów i tkanek, występowaniem nadkażeń albo nawrotów, oraz uogólnianiem się choroby, a także częstym przechodzeniem w stan przewlekły. Stanowią w ten sposób zagrożenie dla funkcji graftu oraz życia pacjenta, znacznie poważniejsze, niż w ogólnej populacji. Nierzadko, częściej niż u osób immunokompetentnych, dochodzi u nich do zakażenia mieszaną florą obejmującą dwa lub więcej drobnoustrojów [17].

Taki, specyficzny przebieg kliniczny nakazuje szybką diagnostykę i intensywne leczenie. Terapię zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu należy wdrożyć jak najszybciej, stąd jest to najczęściej leczenie empiryczne, modyfikację którego przeprowadza się po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych. W ciężkich i średnio ciężkich infekcjach należy zredukować dawki leków immunosupresyjnych [17].

Pierwszym objawem wskazującym na zakażenie u pacjenta po przeszczepieniu narządu unaczynionego jest często gorączka. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby najczęstszą jej przyczyną są infekcje (ok. 78%) w większości bakteryjne, lecz u niewielkiego odsetka chorych (ok. 4%) gorączka może także świadczyć o odrzucaniu przeszczepu.[26] Podobnie po przeszczepieniu nerki – większość przypadków gorączki powodują choroby infekcyjne. Jednak jednym z największych problemów diagnostycznych u chorych po przeszczepieniu jest gorączka o nieznanym etiologii (FUO), która może mieć u nich inne przyczyny, niż u pozostałych pacjentów [2]. Definicja FOU obejmuje gorączkę przedłużającą się lub nawracającą od ponad 3 tygodni, gdy temperatura ciała wynosi powyżej 38,3 °C i utrzymuje się długotrwale, lub wielokrotnie powraca oraz nie udało się wyjaśnić jej przyczyny, pomimo prowadzenia diagnostyki przez ponad 3 dni w szpitalu, lub w trakcie 3 wizyt ambulatoryjnych [27].

Inne kryteria FUO zostały przyjęte dla pacjentów hospitalizowanych, z neutropenią oraz nosicieli wirusa HIV – wtedy dotyczy ona gorączki powyżej 38,3 °C trwającej lub nawracającej w ciągu 4 tygodni ambulatoryjnie, lub w ciągu 3 dni hospitalizacji, oraz której przyczyna nie została odkryta w trakcie trzydniowej hospitalizacji z przynajmniej dwudniową inkubacją posiewów [28].

Najczęstszymi przyczynami gorączki u pacjentów po przeszczepieniu narządów są: zapalenie płuc (30-80%), rzadziej zakażenie miejsca operowanego, układu moczowego, skóry i błon śluzowych, układu pokarmowego, opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, krwi (w tym sepsa), borelioza, gruźlica, infekcje wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, a także ostre

odrzucanie przeszczepu czy choroby nowotworowe oraz autoimmunologiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe, a nawet leki [2].

W okresie od 2. do 6. miesiąca po przeszczepieniu bardzo istotna dla ograniczenia występowania zakażeń jest profilaktyka przeciwko *Pneumocystis jirovecii* oraz przeciwwirusowa – jej stosowanie zmienia znacznie profil występujących w tym czasie zakażeń [14]. Dla tego okresu charakterystyczne są bowiem zakażenia oportunistyczne, czyli zakażenia drobnoustrojami powszechnymi w środowisku, ale chorobotwórczymi dla osób z obniżoną odpornością, lub patogenami, które u osób immunokompetentnych wywołują łagodne infekcje, a u pacjentów w immunosupresji – choroby o ciężkim przebiegu. Zakażenia oportunistyczne u pacjentów po transplantacji wywoływane są przez: wirusy: CMV, herpeswirus 6 (human Herpes virus 6 – HHV-6), EBV, HVC, HVB, czy HIV, są to też zakażenia grzybicze – *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jirovecii* oraz rzadko zakażenia wywołane przez gatunki: *Nocardia*, *Listeria*, *Legionella* i *Toxoplasma gondii* [17].

Po upływie 6 miesięcy od przeszczepienia u pacjentów występują takie zakażenia, jak w ogólnej populacji – powodowane przez te same drobnoustroje, co w u pozostałych chorych (aczkolwiek przebieg zakażeń jest cięższy i rokowanie gorsze); izoluje się również, tak jak we wcześniejszym okresie drobnoustroje oportunistyczne, charakterystyczne dla chorych z zaburzeniami odporności. Częściej występują zakażenia wywołane przez paciorkowce z grupy *Streptococcus viridans*, dwoinki zapalenia płuc oraz szczepy odporne na penicylinę. W przebiegu zakażeń OUN izoluje się gatunki takie jak *Listeria monocytogenes* i *Nocardia* spp. oraz stwierdza zakażenia wirusowe dróg oddechowych (np. wirusami grypy, paragrypy, RSV) i zakażenia układu moczowego. Taki profil zakażeń obserwuje się u 80% biorców [17].

Częstość zakażeń w odległym czasie po przeszczepieniu u chorych z dobrą czynnością przeszczepu jest zbliżona do występującej w normalnej populacji, chociaż ich przebieg może być cięższy, a rokowanie - gorsze. Częściej występują zakażenia wywołane przez odporne na penicylinę paciorkowce z grupy *Streptococcus viridans*, gronkowce, w tym szczepy MRSA, odporne na antybiotyki beta-laktamowe i enterokoki odporne na penicyliny. Rzadko występują groźne zakażenia centralnego układu nerwowego wywołane przez *Listeria monocytogenes* i nocardioza układu oddechowego [17].

Ryzyko infekcji oportunistycznych zwiększa się u biorców z częstymi epizodami ostrego odrzucania lub odrzucania przewlekłego, czego przyczyną może być zwiększona immunosupresja. Dotyczy to, według opracowania M. Durlik około 10% chorych po

przeszczepieniu narządu [17]. Wielu autorów zwraca uwagę na zwiększoną częstość zakażeń bakteryjnych u pacjentów którzy przebyli epizod ostrego odrzucania [29, 30, 31, 32]. W badaniu Alangaden [32] infekcje występowały u 70 % osób które przebyły epizod ostrego odrzucania, oraz u 47 % pacjentów bez odrzucania. Dane takie można tłumaczyć silniejszą immunosupresją stosowaną w leczeniu ostrego odrzucania. Jednak istnieją też teorie zgoła odwrotne, według których ZUM stanowi czynnik inicjujący proces ostrego odrzucania. W przebiegu infekcji dochodzi bowiem do wiązania fragmentów ściany komórkowej bakterii z receptorami Toll-like (TLR) komórek cewek nerkowych, makrofagów oraz komórek dendrytycznych, a także do wydzielania przez komórki nabłonka cewek nerkowych defensyn. B-defensyna 2 jest ligandem dla TLR-4 i także powoduje aktywację komórek dendrytycznych – w ten sposób endo- i egzogenne ligandy TLR stymulują aktywację alloreaktywnych limfocytów T, stymulując ostre odrzucanie. Jako, że nie w każdym przypadku po ZUM dochodzi jednak do ostrego odrzucania, muszą też istnieć czynniki ograniczające odpowiedź limfocytów T [33].

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w chirurgii transplantacyjnej jest powszechnie przyjętą metodą postępowania, jednakże wybór leku i okres jego podawania są zróżnicowane w poszczególnych ośrodkach [17].

Leczenie zakażeń bakteryjnych powinno być zgodne z otrzymanym wynikiem antybiogramu, do tego czasu stosuje się terapię empiryczną, monitoruje się stan kliniczny pacjenta, stężenia CRP (białka C-reaktywnego) i prokalcytoniny, istnieją przy tym doniesienia o większej skuteczności pomiarów prokalcytoniny dla wczesnego wykrywania i monitorowania zakażenia [32].

Narastającym problemem w transplantologii są także wielolekooporne szczepy bakterii gram ujemnych (MDR - multidrug resistant) z gatunków takich jak *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter*. W tego typu zakażeniach (zwłaszcza bakteriami opornymi na karbapenemy) próbuje się stosować leczenie skojarzone kilkoma antybiotykami w dużych dawkach i przedłużonych wlewach (kolistyna, tigecyklina) [17]. Pomimo wcześnie wdrożonego, prawidłowego leczenia, zakażenia takie stanowią zagrożenie dla życia pacjenta oraz czynności graftu [35].

### **Zakażenia układu moczowego**

Po przeszczepieniu nerki najczęstszymi infekcjami są ZUM występujące zwłaszcza u kobiet, pacjentów z utrudnionym odpływem moczu, czy pozostawionym w moczowodzie

cewnikiem „double J” [2]. W związku z tym są one najlepiej zbadanymi i opisanymi w piśmiennictwie zakażeniami po przeszczepieniu nerki.

Zakażenia układu moczowego po przeszczepieniu nerki występują wg. M. Durlik z częstością 35 – 80%. [17] W tym szerokim zakresie mieszczą się częstości podawane w innych badaniach, tak jak Sorto – 35,8 % [30], czy Fiorante - 52,9% [36]. Różnice te wynikają z różnych metod stosowanych w ośrodkach prowadzących badania, np. Sorto w swoim opracowaniu nie uwzględnia bezobjawowej bakteriurii, którą natomiast uwzględnia Fiorante. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (AST) podają częstość ZUM na poziomie 13,84 na 100 pacjentów, na rok u biorców przeszczepu nerkowego, oraz odpowiednio: 3,09 - wątroby, 2,41 - serca i 1,36 - płuca – widać więc wyraźnie, że znacznie wyższy odsetek tego typu zakażeń występuje właśnie po przeszczepieniu nerki [37].

Zakażenia u pacjentów stosujących leki immunosupresyjne często są skąpoobjawowe, dlatego też pogarszająca się czynność nerki, zmniejszenie diurezy i wzrost stężenia kreatyniny mogą być pierwszymi objawami zakażenia. Przy objęciu zakażeniem mięszu nerki występuje wysoka gorączka z dreszczami i bólem brzucha. U pacjentów z nawracającymi zakażeniami częściej opisuje się rozwój przewlekłej dysfunkcji przeszczepionego narządu z powodu włóknienia tkanki śródmiąższowej nerki [17].

W porównaniu ze zdrowymi osobami, pacjenci po transplantacji mają, poza stosowaną immunosupresją, także inne czynniki ryzyka ZUM, takie jak refluks moczu do nerki przeszczepionej, istniejące już wcześniej zaburzenia urologiczne, oraz przebyte liczne zabiegi na drogach moczowych. Wszystko to sprawia, że zakażenia układu moczowego występują u pacjentów po przeszczepieniu nerki z częstością do 60% w pierwszym roku. Czynniki ryzyka ZUM po przeszczepieniu nerki podzielono w piśmiennictwie na potwierdzone – powtarzające się we wszystkich badaniach, dobrze udokumentowana, oraz przypuszczalne – te co do których doniesienia są nieliczne lub rozbieżne. Obie kategorie dzieli się też na czynniki przedtransplantacyjne, okołotransplantacyjne i potransplantacyjne, zależnie od czasu ich oddziaływania na pacjenta (vide tabela1) [23].

M. Durlik jako istotne czynniki ryzyka ZUM wymienia z kolei nawracające zakażenia przed przeszczepieniem, powikłania urologiczne, utrzymywanie cewnika w pęcherzu i obecność refluksu do wszczepionego moczowodu oraz niedokrwienno-reperfuzyjne uszkodzenie nerki [17].

Jednym z najszerzej dyskutowanych w literaturze potencjalnych czynników ryzyka ZUM jest stentowanie dróg moczowych cewnikiem „double J”. Publikowane na ten temat doniesienia pozostają jednak rozbieżne, zarówno wśród badań retrospektywnych [38, 39, 40] jak i randomizowanych prób klinicznych [41, 42].

<b>Potwierdzone czynniki ryzyka ZUM</b>		
<b>Przedtransplantacyjne</b>	<b>Okołotransplantacyjne</b>	<b>Potransplantacyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Płeć żeńska</b></li> <li>- <b>Wiek</b></li> <li>- <b>Nieprawidłowości anatomiczne dróg moczowych</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszczep od dawcy zmarłego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przebyty epizod ostrego odrzucania</li> <li>- Infekcja CMV w wywiadzie</li> <li>- Refluks pęcherzowo-mocwodowy/ zwężenie zespolenia pęcherzowo-mocwodowego</li> </ul>
<b>Przypuszczalne czynniki ryzyka ZUM</b>		
<b>Przedtransplantacyjne</b>	<b>Okołotransplantacyjne</b>	<b>Potransplantacyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>KZN nerek własnych</b></li> <li>- <b>choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, stan odżywienia)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- indukcja przeciwciałami mono lub poliklonalnymi</li> <li>- zastosowanie cewnika „double J”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trójlekowe protokoły lekowe zawierające azatioprynę lub mykofenolan sodu/mofetylu</li> <li>- zastosowanie takrolimusu, a nie cyklosporyny A w przypadku CNI</li> <li>- kolejna transplantacja</li> </ul>

**Tabela 1. Potwierdzone i przypuszczalne czynniki ryzyka ZUM (zmodyfikowano na podstawie [23]).**

Zgodnie z definicją, stwierdzającą, że ZUM związane z czynnościowymi, metabolicznymi lub anatomicznymi nieprawidłowościami w układzie moczowym lub z czynnikami lub schorzeniami obniżającymi odporność organizmu należy uznać za powikłane, każde ZUM u pacjenta po przeszczepieniu nerki przyjmującego immunosupresję jest zakażeniem powikłanym [23].

ZUM po przeszczepieniu powodują głównie mikroorganizmy z grup: Enterobacteriaceae, Enterococci, Staphylococci i Pseudomonas. Przedłużające się i nawracające zakażenia mogą też być powodowane przez patogeny nietypowe dla ZUM – tak jak np. w gruźliczym zapaleniu pęcherza [43]. Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (AST) definiuje w swoich zaleceniach 4 rodzaje ZUM:

1. Bezobjawowa bakteriuria – dodatnie posiewy moczu powyżej  $10^8$  cfu/l (lub  $10^5$  cfu/ml) bez objawów dysurycznych. Znaczenie bezobjawowej bakteriurii jest niepewne, w związku z tym nie musi ona być uznawana za ZUM w badaniach klinicznych.
2. Ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego - dodatni posiew moczu powyżej  $10^8$  cfu/L ( $10^5$  cfu/mL) z towarzyszącymi objawami dysurycznymi.
3. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek lub ostre odmiedniczkowe zapalenie nerki przeszczepionej – dodatni posiew moczu z objawami dysurycznymi oraz tkliwością graftu lub okolicy lędźwiowej (przy zapaleniu nerek własnych) z towarzyszącą gorączką i możliwą bakteriurią.
4. Ropień okołonerkowy: dodatni posiew materiału z nakłucia zbiornika okołonerkowego lub pobranego śródoperacyjnie [44].

Durlik [17] wyróżnia następujące postacie kliniczne zakażeń układu moczowego:

- Wczesne, występujące w okresie pierwszych 3–4 miesięcy po transplantacji, są związane z zakażeniem mięszu nerki, a także, przy opóźnionym leczeniu, mogą doprowadzić do rozwoju posocznicy.
- Późne - w odległym czasie po transplantacji, są wstępujące i zwykle ograniczone do błony śluzowej pęcherza.
- Przewlekłe - często rozwijają się we wczesnym okresie po przeszczepieniu u chorych z upośledzoną czynnością nerki, otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów. Leczenie tej postaci jest trudne i rokowanie dotyczące przeżycia przeszczepu złe.



Dlatego też wskazana jest profilaktyka zakażeń układu moczowego trimetoprimem-sulfametoksazolem 480 mg na dobę lub 960 mg co drugą dobę przez pierwsze 6 miesięcy po transplantacji. Nie zaleca się natomiast leczenia bezobjawowej bakteriurii [45].

### **Zakażenie miejsca operowanego**

We wczesnym okresie pooperacyjnym, praktycznie po każdym zabiegu, a szczególnie po transplantacji, dużym problemem są zakażenia miejsca operowanego. Zakażeniu mogą ulegać zwłaszcza krwiaki w okolicy przeszczepionego narządu. Ciężkość tych zakażeń zależy od rodzaju przeszczepionego narządu – po przeszczepieniu serca i płuc może dochodzić do zakażeń śródpiersia [47], a po transplantacji wątroby istnieje możliwość powstania ropni wątroby [2]. Po przeszczepieniu nerki może również dojść do zakażenia samej rany operacyjnej, zakażenia krwiaka okołonerkowego wokół nerki przeszczepionej, czy powstania ropnia tej nerki. Ryzyko zakażeń zwiększają powikłania chirurgiczne, takie jak na przykład nieszczelność zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, czy chłonkotok [2].

### **Bakteriemia i sepsa**

U pacjentów w ciężkim stanie, zwłaszcza w czasie pobytu na OIT, dość często występują również zakażenia krwi. Najczęstszymi patogenami je powodującymi są *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz gronkowce koagulazoujemne – takie jak *St. epidermidis* i *St. saprophyticus*. Wiele z nich to drobnoustroje wielooporne (według szacunków: 50% *E. coli* i 30% *P. aeruginosa*) [48].

Według zaleceń AST bakteriemia musi być udokumentowana dodatnim posiewem krwi oraz ustalonym, towarzyszącym źródłem zakażenia. Potencjalnymi źródłami bakteriemii mogą być centralne dostępy naczyniowe, zapalenia płuc, infekcje brzuszne, zakażenia skóry, tkanek miękkich, czy opon mózgowych. Skażenie próbki można odróżnić od rzeczywistych dodatnich posiewów krwi poprzez powtarzanie posiewów krwi obwodowej ze świeżych wkłuć, a nie z założonych wcześniej cewników. Pojedynczy dodatni posiew koagulazoujemnych bakterii z rodzaju *Staphylococcus*, bez towarzyszących objawów często jest spowodowany zanieczyszczeniem próbki i nie powinien być kwalifikowany jako bakteriemia [44].

## Zapalenie płuc

Bakteryjne zapalenie płuc definiuje się według AST jako obecność jednego lub więcej poniższych objawów: kaszel, krwioplucie, gorączka, duszność, opłucnowy ból w klatce piersiowej, z towarzyszącymi zmianami w zdjęciu rentgenowskim lub tomografii komputerowej klatki piersiowej. Diagnozę ustala się na podstawie powyższych kryteriów oraz dodatniego posiewu płwociny, BAL lub biopsji płuca. Możliwe jest też wystąpienie ropniaka opłucnej definiowanego dodatnim posiewem płynu z jałowego nakłucia opłucnej [44].

Zapalenie płuc u pacjentów po transplantacji stanowi 30-80 % przyczyn gorączki u tych pacjentów i jest powodowane we wczesnym okresie pooperacyjnym głównie przez *E. coli* i *St. aureus*, natomiast po 3 miesiącach od zabiegu głównie przez *St. pneumoniae*, *H. influenzae*, czynniki wirusowe i grzybicze. [46] Możliwe są też zakażenia patogenami z rodzajów takich jak *Pseudomonas*, *Legionella*, czy *Nocardia*. Zapalenia płuc występują szczególnie często u chorych po przeszczepieniu serca oraz serca i płuc [2].

## **Charakterystyka bakterii odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne u pacjentów po transplantacji**

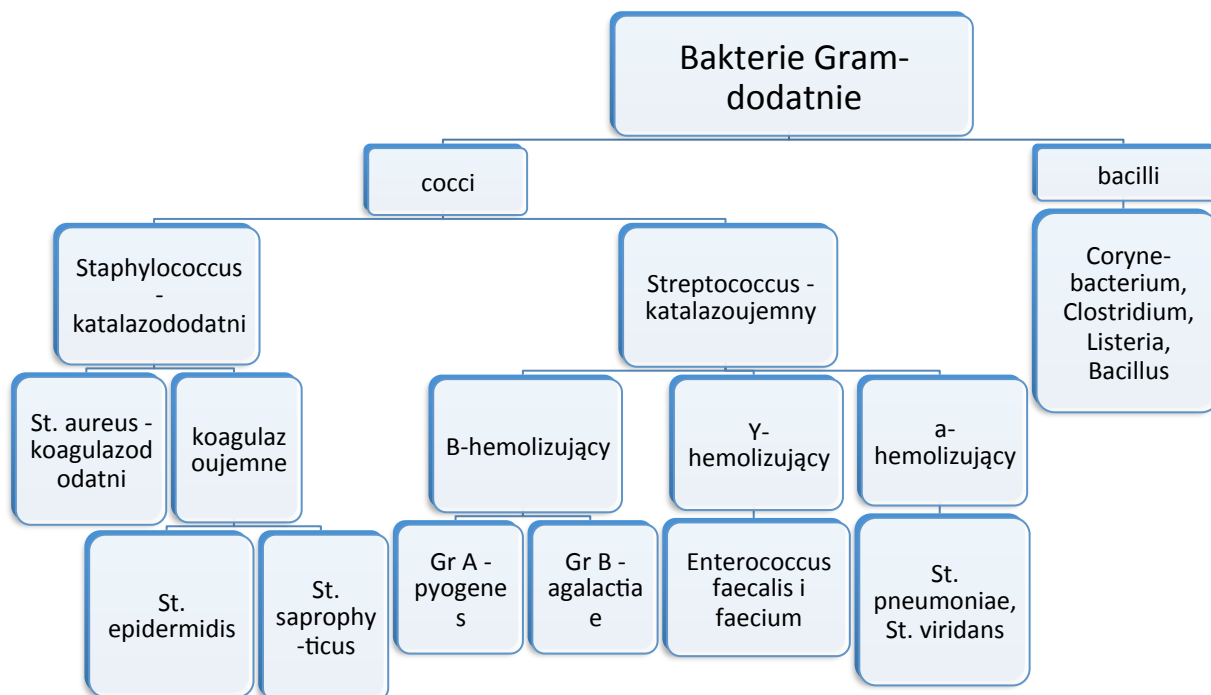
Bakterie chorobotwórcze dzieli się według barwienia metodą Grama na dwie grupy. Metoda ta pozwala doświadczalnie zróżnicować te organizmy na duże grupy Gram-dodatnie i Gram-ujemne, ze względu na różnice w budowie ściany komórkowej oraz, co za tym idzie, także pewne różnice w fizjologii i podatności na leki [49]. Ryciny 2. i 3. przedstawiają dalszy podział tych podstawowych grup bakterii, uwzględniając najpowszechniejsze bakterie chorobotwórcze.

Wśród bakterii Gram-dodatnich powodujących zakażenia szpitalne dominują *St. epidermidis*, *St. haemolyticus* i *St. aureus*, powodując zakażenia układu moczowego, rany i krwi [50].

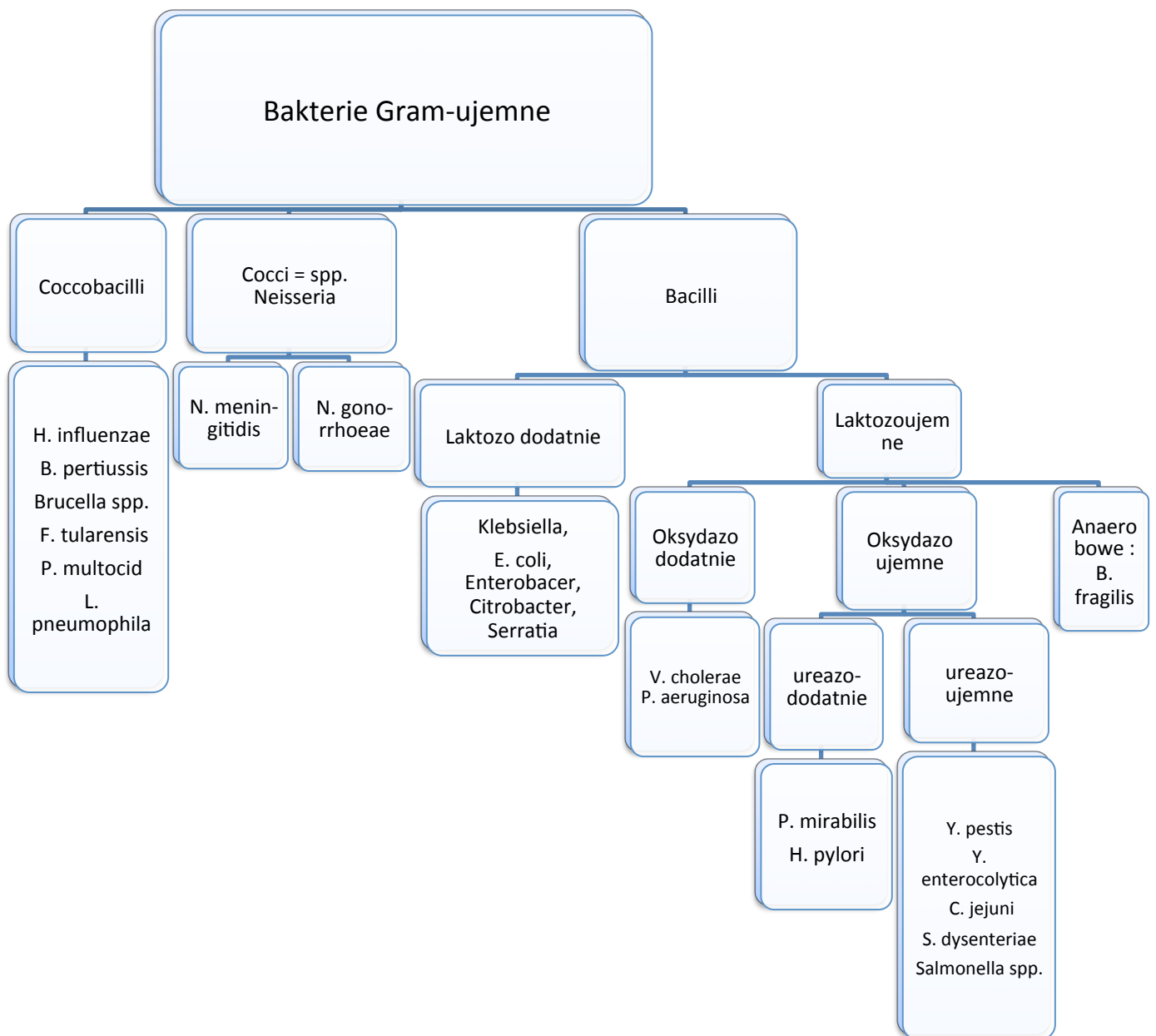
Gronkowce (Staphylococci) są to bakterie mogące powodować ropnie, zakażenia szpiku, kości, płuc, wsierdzia, posocznice, czy zatrucia pokarmowe. *St. aureus* występuje u 30% zdrowych ludzi (nosicieli) i stanowi jeden z najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych.[51] Znajduje się w drogach oddechowych i na skórze zdrowych nosicieli i często jest przyczyną zakażeń skórnych, układu oddechowego i zatruc pokarmowych. Jest to patogen zwykle wrażliwy na antybiotyki B-laktamowe, występuje jednak również odporny na nie szczep MRSA (methycyline-resistant Staphylococcus aureus), w leczeniu którego stosuje się wankomycynę. U uczulonych na penicyliny stosuje się cefalosporyny, erytromycynę, oraz klindamycynę [52].

*St. epidermidis* jest bakterią Gram-dodatnią występującą powszechnie w środowisku, zwłaszcza na skórze, która rzadko powoduje objawowe zakażenia. Posiada ona zdolność wytwarzania biofilmów szczególnie na tworzywach sztucznych – na przykład cewnikach dożylnych – stąd ryzyko zakażeń dostępów naczyniowych czy cewników otrzewnowych. [49] Mimo to, często powoduje oportunistyczne zakażenia u pacjentów osłabionych lub z upośledzoną opornością, zwłaszcza hospitalizowanych [51].

*St. haemolyticus* jest trudną w leczeniu, oportunistyczną bakterią, wytwarzającą biofilmy na tworzywach sztucznych podobnie jak *St. epidermidis* i często odporną na antybiotyki. Powoduje infekcje nozokomialne zwłaszcza u immunoniekompetentnych pacjentów. Może powodować bakteriemie, zakażenia układu moczowego, ran, płuc, a nawet zapalenia wsierdzia, kości, stawów czy opłucnej, a także wszczepionych protez – sztucznych zastawek serca, zastawek płynu mózgowo-rdzeniowego, protez ortopedycznych, czy cewników naczyniowych do hemodializ [54].



Rycina 2. Klasyfikacja Gram-dodatnich bakterii chorobotwórczych [zmodyfikowane na podstawie 55]



Rycina 3. Klasyfikacja Gram-ujemnych bakterii chorobotwórczych [zmodyfikowano na podstawie 56]

W populacji częstą przyczyną infekcji są paciorkowce (*Streptococcus*), zwłaszcza *St. pyogenes* (grupy A) powodujący anginę, różę, cellulitis, martwicze zapalenie powięzi, zapalenie płuc, bakterięmię i płonice. Streptococci są naturalnie wrażliwe na penicylinę, cefalosporyny, oraz erytromycynę.

*Streptococcus pneumoniae* z kolei jest jednym z najczęstszych przyczyn pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc, ucha środkowego, opon mózgowych, zatok i oskrzeli. Zwykle jest wrażliwy na penicylinę, jednak występuje dużo szczepów opornych w leczeniu których należy zastosować trzecią generację cefalosporyn lub wankomycynę [51].

Z kolei grupa D paciorkowców czyli Enterococci, do których należą *Ent. faecalis* i *Ent. faecium*, stanowiąca naturalną florę przewodu pokarmowego była szeroko reprezentowana w wynikach posiewów, powodując ZUM, ZMO i bakterięmię. Są to bakterie oportunistyczne, u pacjentów z upośledzoną odpornością powodujące głównie ZUM czy zapalenie wsierdzia [51].

Duże znaczenie u pacjentów hospitalizowanych mają zakażenia laseczkami Gram-dodatnimi *Clostridium difficile*, powodujące biegunki związane ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniaste zapalenie jelit. W ogólnej populacji 3% zdrowych osób i 20% osób po kilkukrotnym pobycie w szpitalu jest nosicielami *C. difficile*. Najczęściej zakażenie jest przenoszone przez personel medyczny. W leczeniu stosuje się zaprzestanie stosowania dotychczas używanego antybiotyku, który spowodował zakażenie, oraz metronidazol lub wankomycynę doustnie [51].

Większość najcięższych zakażeń u pacjentów po przeszczepieniach powodują bakterie Gram-ujemne. Ich podział przedstawia Rycina 3. Należące do fizjologicznej flory jelitowej bakterie z rodziny Enterobacteriaceae mogą koniugować i wymieniać informację genetyczną, co przyczynia się do nabywania oporności na wiele leków oraz pozwala na nabywanie genów kodujących syntezę toksyn i czynników kolonizacyjnych. Należą do nich oportunistyczne bakterie *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, czy *Pseudomonas*.

*E. coli* jest bakterią powszechnie powodującą biegunkę i ZUM w populacji osób zdrowych. Jest wszechobecna, jej rezerwuar znajduje się zwłaszcza w jelicie grubym. Jest to najczęstszy patogen powodujący niepowikłane ZUM u kobiet. Choć z natury jest wrażliwa na trimetoprim-sulfametoksazol, często występują też szczepy oporne [51].

Bakterie z rodzaju *Klebsiella* powodują zapalenia płuc, posocznice, zakażenia u pacjentów z niedoborem odporności, hospitalizowanych, ZUM, zapalenia jelita. Do rodzaju *Klebsiella* zalicza się gatunki: *pneumonia*, *oxytoca*, *ozeane* i *rhinoscleromatis*, jednak za większość zakażeń odpowiada *K. pneumoniae*. Drobnoustroje te mają zdolność wymiany

plazmidów przez co nabywają odporności na antybiotyki i zdolności produkcji toksyn [51].

*K. pneumoniae* znajduje się w drogach oddechowych około 10% zdrowej populacji. Przy obniżonej odporności i cukrzycy powoduje zapalenia i ropnie płuc, ZUM, posocnicę, w których rokowanie jest poważne. Zwykle występują szczepy wielooporne – empirycznie stosuje się aminoglikozydy i cefalosporyny, ale celem wyboru leku zawsze należy wykonać oznaczenie wrażliwości na antybiotyki [51].

Zwłaszcza w ostatnich latach zakażenia *Enterobacteriaceae* produkującymi karbapenemazy (CPE), do których należą: KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) i OXA-48 (oxacillinase); stanowią poważny problem w opiece zdrowotnej. Ich głównym rezerwuarem jest przewód pokarmowy pacjenta, a głównym wektorem przenoszenia – ręce personelu szpitalnego. Na przenoszenie zakażenia bakteriami z rodzaju *Klebsiella* duży wpływ mają stosowane na oddziale antybiotyki – stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulonowym, metronidazolu, klindamycyny, czy piperacyliny z tazobaktamem zwiększa intensywność kolonizacji przewodu pokarmowego przez *Klebsiella pneumoniae* ESBL (+). Oddziały na których przebywają pacjenci z niedoborami odporności lub w immunosupresji – takie jak oddział transplantologii - mają większe ryzyko stania się ogniskami epidemicznymi *K. pneumoniae*. Drugim typem potencjalnych ognisk epidemicznych są oddziały internistyczne o profilu „geriatrycznym”. Podstawą postępowania w ogniskach epidemicznych jest edukacja i higiena personelu oraz badania przesiewowe i izolacja pacjentów z CPE [57].

W Poznaniu i Wielkopolsce niedawno zanotowano regionalną epidemię *K. pneumoniae*. Od grudnia 2012 r do września 2014 potwierdzono 140 przypadków wystąpienia zakażenia *Klebsiella* NDM, w tym 7 zakażeń krwi w 3 szpitalach, jednym z nich był szpital w którym prowadzono badania do niniejszej rozprawy [57].

Bakterie z rodzaju *Enterobacter*, stanowiące fizjologiczną florę jelitową często powodują szpitalne ZUM u pacjentów w złym stanie ogólnym, a także bakterie i posocnicę. Najczęściej izolowane szczepy produkują B-laktamazy inaktywujące penicylinę i cefalosporyny pierwszej generacji [51].

Z kolei *Pseudomonas aeruginosa* naturalnie występuje w glebie i wodzie, ale u pacjentów z niedoborami odporności występuje jako bakteria oportunistyczna. Zakażenie może być zlokalizowane w miejscu uszkodzenia tkanki, ale często dochodzi do bakteriemii i posocnicy. U pacjentów wyniszczonych zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* odpowiada za 10 % wszystkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi i jest związane z 50% śmiertelnością. Są to bakterie odporne na dezynfekcję, dlatego często wywołują zakażenia szpitalne.

Najczęściej zakażone są osoby oparzone, chorzy na mukowiscydozę i chorzy z długotrwałe utrzymywanymi cewnikami dożylnymi. Rozpoznanie wymaga hodowli i izolacji patogenu, a leczenie określenia wrażliwości na antybiotyki, gdyż są to bakterie wielooporne [51].



## Cel pracy

Celem badań były:

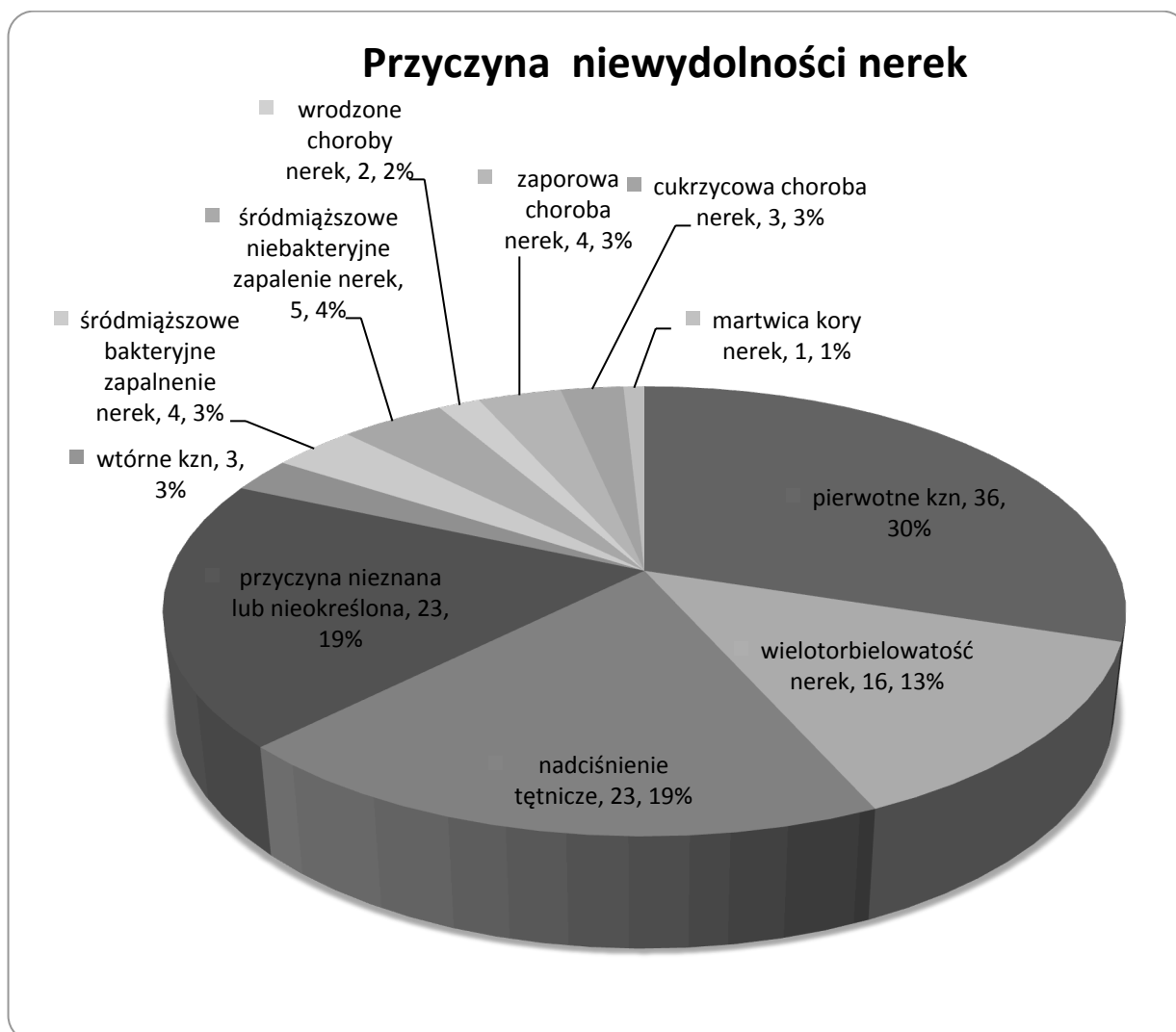
- retrospektywna ocena częstości występowania i rodzaju zakażeń bakteryjnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki w okresie sześciu miesięcy od zabiegu
- ocena związku uznanych czynników ryzyka zakażeń z ich występowaniem i porównanie z publikowanymi wynikami badań
- ocena wpływu zakażenia na czynność nerki przeszczepionej w 14. dniu, 1. i 6. miesiącu po zabiegu, porównanie z przebiegiem bez zakażenia
- charakterystyka bakterii wywołujących różne rodzaje zakażeń i ich lekowrażliwości u badanych pacjentów
- porównanie częstości występowania zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu nerki z częstością zakażeń u innych chorych operowanych i w ogólnej populacji szpitala.

## Pacjenci i metody

W badaniu przeanalizowano historie chorób 120 pacjentów Oddziału Transplantologii Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, którzy przeszli operację przeszczepienia nerki w okresie od stycznia 2013. do czerwca 2014. roku na Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu. Badanie miało charakter retrospektywny, nie wymagało więc zgody komisji bioetycznej.

Obserwacja obejmowała bezpośredni okres pooperacyjny – do czasu wypisania z oddziału – dla wszystkich 120 pacjentów, miesięczną obserwację 87 oraz półroczną 51 pacjentów, znajdujących się pod opieką towarzyszącej oddziałowi Poradni Transplantacyjnej. Ze względu na brak alokacji narządów, w Polsce pacjenci przyjeżdżają na operację przeszczepienia nerki z terenu całego kraju, do ośrodka, w którym narząd został pobrany. Dlatego też często chcą kontynuować opiekę ambulatoryjną w najbliższym im ośrodku transplantacyjnym, jednak zawsze pozostają pod opieką pierwotnego ośrodka przez okres pooperacyjny, do czasu pierwszej wizyty w poradni, a niejednokrotnie także wracają z późniejszymi powikłaniami, jeśli takie wystąpią.

W grupie 120 ocenianych pacjentów 37,5% stanowiły kobiety (n=45), a 62,5% mężczyźni (n=75). Średnia wieku wynosiła 47,2 (+/-12,7) lat. 83 (69%) osoby były hemodializowane przed przeszczepieniem, 11 (9%) miało dializy otrzewnowe. U 9 pacjentów (8%) stosowano oba typy dializ. Dla pozostałych 17 pacjentów były to przeszczepy wyprzedzające. Średni czas dializowania pacjentów przed przeszczepieniem wynosił 27,7 miesięcy +/- 22 miesiące. 9 (8%) pacjentów chorowało na cukrzycę, 6 (5%) miało otyłość, 21 (18%) dusznicę bolesną, a 100 (83%) nadciśnienie tętnicze. 8 było HBV-dodatnich, a 1 HCV-dodatni. Przyczyny niewydolności nerek u badanych pacjentów przedstawia wykres 1.



**Wykres 1. Przyczyny wystąpienia niewydolności nerek u badanych pacjentów (liczność, procent).**

Najczęstszą przyczyną niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (u 30% chorych), następnie nadciśnienie tętnicze (19% chorych), przyczyny nieznane lub nieokreślone (u 19% chorych). Inne przyczyny występowały rzadziej.

Dla 16 (13%) pacjentów było to kolejne przeszczepienie nerki, a dwoje otrzymało nerkę od żywego dawcy.

Przed zabiegiem przeszczepienia nerki oraz w czwartej dobie pooperacyjnej u 82 pacjentów (68%) zastosowano indukcję immunosupresji baziliksimabem w zerowej i czwartej dobie pooperacyjnej. U większości pacjentów stosowano inhibitor kalcineuryny – takrolimus – n=89 (74,1%). 17 (14,2%) pacjentów otrzymało immunosupresję bazującą na cyklosporynie A (inhibitor kalcineuryny), a 14 na ewerolimusie (inhibitorze mTOR), co stanowi 11,7%. Wszyscy pacjenci otrzymywali sterydy – solumedrol dożylnie przez pierwsze

3 doby (odpowiednio 500 mg, 250 mg i 125 mg), a następnie prednizon doustnie, w zmniejszanych dawkach, rozpoczynając od 20 mg. Wszyscy otrzymywali również mykofenolan mofetylu (MMF) lub kwas mykofenolowy (MPA).

Cewnik Foley'a standardowo utrzymywano 2 doby, wydłużając ten czas w razie potrzeby. Średni okres pooperacyjnego utrzymania cewnika wyniósł ostatecznie 4,22 (+/-6,95) doby.

W 65 przypadkach użyto cewnika „double J” do zszynowania zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. Usuwano je po 6 tygodniach, a końcówki cewników wysyłano na posiew. Dodatkowo posiewy uzyskano w 7 przypadkach (10,8%).

Wszyscy pacjenci otrzymali okołoperacyjną profilaktykę antybiotykową – 2g ceftriaksonu pół godziny przed nacięciem skóry i po 12 godzinach od pierwszej dawki.

Od 7 dnia po przeszczepieniu pacjenci otrzymywali profilaktykę 480 mg trimetoprimu-sulfametoksazolu na dobę oraz 3x400mg acyklowiru, zastępowanego następnie walgancyklowirem po wypisaniu ze szpitala. Profilaktykę tę kontynuowano przez 6 miesięcy.

Każdemu pacjentowi przy przyjęciu pobierano wymazy z nosa w kierunku MRSA oraz z odbytu w kierunku MRSA i VRE, a przy usunięciu cewnika Foley'a pobierano posiew moczu. W razie wystąpienia gorączki pobierano posiew krwi, a w razie objawów dysurycznych także kolejny posiew moczu.

Po wypisaniu ze szpitala pacjenci pozostawali pod opieką przyszpitalnej poradni transplantacyjnej, gdzie byli kontrolowani po około miesiącu od przeszczepienia, a następnie co 1-2 miesiące zależnie od chorób towarzyszących i dolegliwości. W razie wystąpienia dodatkich posiewów lub objawów zakażenia pacjenci znajdujący się pod opieką poradni byli przyjmowani na oddział transplantologii, jeśli wymagał tego ich stan, lub leczenia ambulatoryjnie.

W badaniu oceniano takie parametry jak: BMI pacjentów, wiek, czas pobytu w szpitalu, czas utrzymania cewnika Foley'a, użycie cewnika „double J”, reoperacje, utraty graftu, zgony, funkcję nerki przeszczepionej po 14-stu dniach, miesiącu i 6-ściu miesiącach od przeszczepienia, rodzaj immunosupresji, niezgodności HLA, obecność zakażeń wirusowych i chorób towarzyszących. Celem oceny funkcji nerki przeszczepionej obliczano GFR na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta. Badano zależność wystąpienia zakażenia bakteryjnego w postaci: zakażenia układu moczowego, zakażenia miejsca operowanego, krwi, zapalenia płuc i innych zakażeń od potencjalnych czynników ryzyka oraz wpływ tych zakażeń na dalszy przebieg pooperacyjny, w szczególności na: długość pobytu w szpitalu, czynność nerki przeszczepionej, reoperacje, utraty graftu i zgony.

## **Analiza statystyczna**

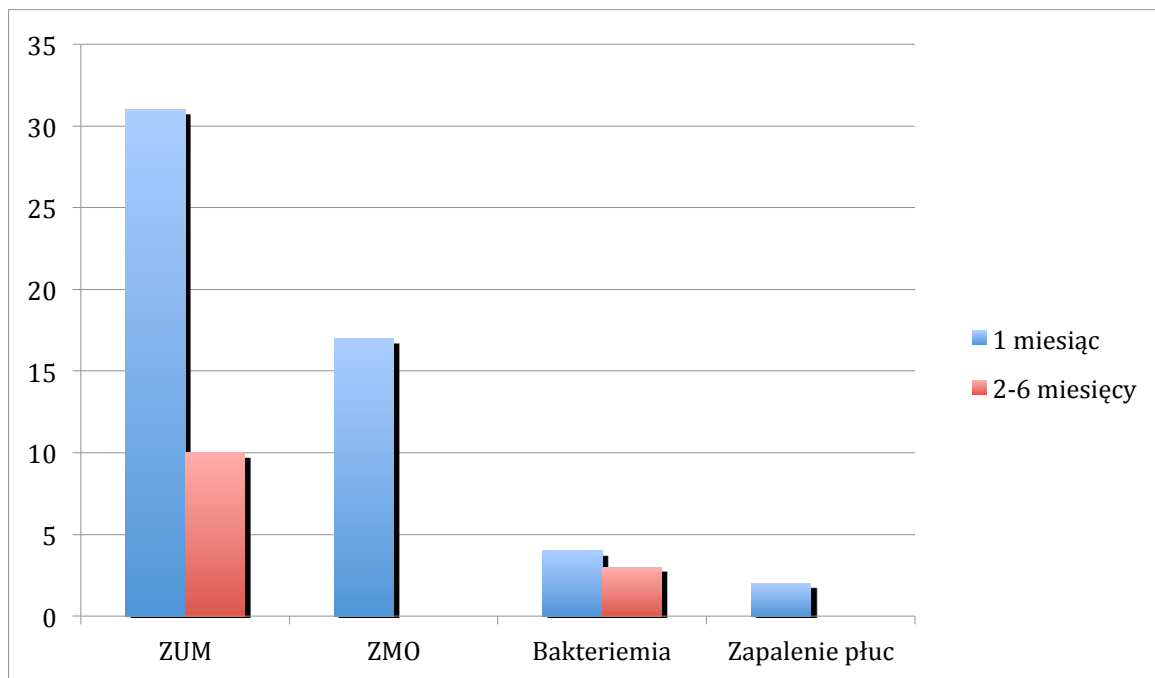
Statystyczna analiza danych przeprowadzona została w dwóch etapach. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę jednowymiarową badającą wzajemny związek występowania zakażeń i potencjalnych czynników ryzyka zakażeń. Dla zmiennych ilościowych analiza jednowymiarowa przeprowadzona została w oparciu o test t-studenta dla zmiennych niezależnych, a przy braku spełnienia jego założeń, korekta Cochran-Coxa lub test nieparametryczny Manna-Whitneya. Dla zmiennych dychotomicznych analiza jednowymiarowa wykonana została przy pomocy testu chi-kwadrat Pearsona, a przy małych licznosciach, testu dokładnego Fishera.

W etapie drugim, w celu sprawdzenia niezależnego (od czynników antropometrycznych - wieku i BMI) wpływu potencjalnych czynników ryzyka na prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia wykorzystano wielowymiarowy model regresji logistycznej w korekcji o te dwie zmienne.

We wszystkich analizach statystycznych przyjęto poziom istotności  $\alpha=0.05$ . W obliczeniach wykorzystano pakiet statystyczny PQStat 1.4.8

## Wyniki

Wśród 120 ocenianych pacjentów u 50 (41,7%) wystąpiły powikłania w postaci infekcji bakteryjnej w ciągu pierwszego półrocza od zabiegu. U 16 pacjentów (13,3%) współwystąpił więcej niż jeden typ zakażenia, najczęściej, dziesięciokrotnie (8,3%) zakażenie miejsca operowanego z zakażeniem układu moczowego. Liczbę i rodzaj zakażeń w pierwszym i od drugiego do szóstego miesiąca po przeszczepieniu przedstawia wykres 2.



**Wykres 2. Ilość poszczególnych zakażeń w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu nerki i w czasie od 2 do 6 miesiąca.**

W 41 przypadkach wystąpiło zakażenie układu moczowego (ZUM), definiowane jako bakteriuria powyżej  $10^5$  CFU lub dodatni posiew moczu, co stanowi 82% wczesnych zakażeń i 34% wszystkich pacjentów po przeszczepieniu. 31 z 41 ZUM wystąpiło w ciągu pierwszego miesiąca od zabiegu, co stanowi 75% zaobserwowanych ZUM i daje częstość występowania w pierwszym miesiącu na poziomie 25,8%.

Drugim pod względem częstości było zakażenie miejsca operowanego (ZMO), które wystąpiło u 17 pacjentów (14%), u 7 wystąpiła bakteriemia (5,8% pacjentów), a u 2 zapalenie płuc (1,6% pacjentów). Wszystkie ZMO i 4 z 7 zakażeń krwi wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca po operacji, co daje częstość występowania na poziomie 3,3% w pierwszym miesiącu pooperacyjnym. Wystąpiło też jedno zakażenie odleżyny u pacjentki z uogólnionym

zakażeniem, w której przypadku ciężka sepsa doprowadziła do zgonu około miesiąc po przeszczepieniu. W sumie w pierwszym miesiącu po zabiegu częstość zakażeń bakteryjnych wyniosła 30,8%, a w miesiącach od 2. do 6. – 10,8 %.

W tabeli 2 przedstawiono obserwowaną populację pacjentów pod względem występujących w niej powikłań oraz potencjalnych czynników ryzyka zakażeń.

**Tabela 2. Porównanie częstości występowania powikłań (reoperacje, utraty graftu, zgony) oraz czynników ryzyka zakażeń u pacjentów bez zakażenia po przeszczepieniu nerki (n=70) i z zakażeniem (n=50). Statystyki opisowe przedstawione za pomocą: licznosc (procent), srednia ± odchylenie standardowe, mediana (kwartyl dolny, kwartyl gorny).**

	brak zakażenia (licznosc = 70)		zakażenie (licznosc = 50)	
Reoperacje	3 (4.3%)		10 (20.0%)	
Utrata graftu	1 (1.4%)		4 (8.0%)	
Zgon	0 (0%)		3 (6.0%)	
GFR 14 doba*	60.8±23.8	64.6 (46.4, 81.6)	51±29.2	47.1 (25, 70.2)
GFR 1miesiac* (n=87)	68.2±21.2	64.2 (54.1, 83.2)	62.1±29.6	60.1 (41.8, 71.8)
GFR 6miesiacy* (n=51)	77.2±20.7	78.5 (67.1, 92.3)	73.2±23.2	67.9 (55.6, 95.5)
Pobyt w szpitalu (w dobach)	13.8±4.2	13 (11, 15)	22.2±12.5	18 (14, 26)
Wiek (w latach)	43.2 ± 12.7	40.0 (36.0, 55.8)	52.8 ± 13.6	57 (41.5, 63.5)
BMI (w kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.0	23.7 (21.5, 25.7)	24.5 ± 3.3	24.5 (22.4, 26.5)
Everolimus	6 (8.6%)		8 (16.0%)	
Cyklosporyna	9 (12.9%)		8 (16.0%)	
Takrolimus	55 (78.6%)		34 (68.0%)	
Basiliximab	51 (72.9%)		31 (62.0%)	
Niezgodności HLA A+B	5.7±3.4	7 (3, 7)	5.2±3.4	5 (2, 7)
Niezgodność HLA DR		20 (10, 20)		20 (10, 20)
Wirusy	7 (10.0%)		2 (4.0%)	
Cewnik „double J”	41 (58.6%)		24 (48.0%)	
Kolejny KTx	9 (12.9%)		7 (14.0%)	
Cewnik Foley’a (w dobach)	3.2±1.9	3 (2, 3)	5.9±10.8	3 (2, 4)
Cukrzyca	5 (7.1%)		4 (8.0%)	
ChNS	9 (12.9%)		12 (24.0%)	
NT	59 (84.3%)		41 (82.0%)	

\*GFR wyrażony w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



Średni czas pobytu w szpitalu wszystkich obserwowanych pacjentów wyniósł 17 dni (+/- 9 dni), obliczony biorąc pod uwagę zarówno pacjentów z zakażeniem jak i tych bez niego. 13 pacjentów było reoperowanych, a u 5 wykonano graftektomię. 3 pacjentów zmarło w czasie obserwacji.

U pacjentów pozostających pod obserwacją naszego ośrodka mierzono poziom kreatyniny w 14 dobie pooperacyjnej, oraz po miesiącu i 6 miesiącach od zabiegu. Średni GFR badanych pacjentów wyniósł 56.75 +/- 26,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - w 14stej dobie pooperacyjnej (n=120), 65.37 +/- 25.37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - po miesiącu od zabiegu (n=87), i 75.51 +/- 21.47 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - po sześciu miesiącach (n=51).

### Czynniki ryzyka zakażeń

**Tabela 3. Analiza jednowymiarowa związku poszczególnych potencjalnych czynników ryzyka z wystąpieniem zakażenia w pierwszym półroczu po przeszczepieniu nerki.**

Potencjalne czynniki ryzyka	wartość p
Wiek w latach	<b>0.0001</b>
BMI w kg/m <sup>2</sup>	0.2177
Everolimus	0.2114
Cyklosporyna	0.6264
Takrolimus	0.1921
Basiliximab	0.2075
niezgodności A+B	0.3343
Niezgodność DR	0.9829
Wirusy HBV i HCV	0.3019
Cewnik „double J”	0.2519
Kolejny KTx	0.8559
Cewnik Foleya w dobach	0.3984
Pobyt w szpitalu w dobach	<b>0.000004</b>
Cukrzyca	0.7355
ChNS	0.0611
NT	0.2417

Jak przedstawiono w tabeli trzeciej, porównanie dwóch grup pacjentów – z infekcją bakteryjną oraz bez niej – wykazało, że jedynymi statystycznie istotnymi czynnikami związanymi z wystąpieniem zakażenia w pierwszym półroczu po przeszczepieniu w naszym ośrodku były wiek pacjenta oraz czas pobytu w szpitalu (wartość p odpowiednio .0001 i .00004).

Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w występowaniu czynników ryzyka zakażenia bakteryjnego takich jak: rodzaj stosowanej immunosupresji, indukcja przeciwciałami monoklonalnymi (baziliksimumab), liczba niezgodności HLA, wszczepienie cewnika “double J”, długość utrzymania cewnika Foley’a po zabiegu, ani choroby towarzyszące.

W tabeli 4. przedstawiono związek wybranych czynników z zakażeniem występującym po przeszczepieniu nerki.

**Tabela 4. Analiza jednowymiarowa związku podanych cech i występowania zakażenia**

	wartość p
reoperacje	<b>0.0142</b>
utrata graftu	0.1592
zgon	0.0698
GRF 14 doba	<b>0.0455</b>
GFR 1 miesiąc	0.2773
GFR 6 miesiąc	0.5157
Pobyt w szpitalu w dobach	<b>0.000004</b>

Infekcje bakteryjne okazały się mieć istotny związek z odległymi rezultatami zabiegu, to jest z wydłużeniem pobytu szpitalnego ( $p=0.000004$ ), zwiększeniem ryzyka reoperacji ( $p=0.0142$ ) oraz z gorszą funkcją nerki przeszczepionej we wczesnym okresie pooperacyjnym, wyrażoną poprzez GFR w 14stej dobie od zabiegu ( $p=0.0455$ ). Nie miały natomiast statystycznie istotnego wpływu na ryzyko utraty graftu, zgonu, czy dalszą funkcję nerki przeszczepionej (wyrażoną poprzez GFR w 1-szym i 6-stym miesiącu po przeszczepieniu), choć należy mieć na uwadze zmniejszającą się z czasem liczbę obserwowanych pacjentów ( $n=51$  w 6-stym miesiącu po zabiegu).

U części pacjentów po przeszczepieniu tworzy się mechanizm tzw. “błędnego koła” –

pacjent z zakażeniem dłużej przebywa w szpitalu, a dłuższe przebywanie w szpitalu zwiększa ryzyko zakażeń.

Wpływ infekcji bakteryjnych na dalszy przebieg pooperacyjny pacjentów po przeszczepieniu nerki przedstawia tabela 5.

**Tabela 5. Regresja logistyczna badająca związek poszczególnych czynników z występowaniem zakażenia w korekcji o wiek i BMI.**

Potencjalne czynniki ryzyka	wartość p	iloraz szans	-95% CI	+95% CI
Everolimus	0.6925	1.28	0.38	4.28
Cyklosporyna	0.6196	0.75	0.24	2.31
Takrolimus	0.9818	1.01	0.40	2.53
Basiliximab	0.4069	0.70	0.31	1.61
niezgodności A+B	0.5083	0.96	0.86	1.08
Niezgodność DR	0.6587	1.02	0.95	1.09
Wirusy	0.2712	0.39	0.07	2.11
Cewnik „double J”	0.1017	0.51	0.23	1.14
Kolejny KTx	0.6766	1.27	0.41	3.92
Cewnik Foleya w dobach	0.1646	1.09	0.96	1.24
Pobyt w szpitalu w dobach	<b>0.0005</b>	<b>1.16</b>	<b>1.07</b>	<b>1.27</b>
Cukrzyca	0.4841	0.59	0.13	2.62
ChNS	0.9457	1.04	0.33	3.24
NT	0.1729	4.67	0.51	42.79

Wyniki badania wskazują, że jedynie czas pobytu w szpitalu wiązał się istotnie z występowaniem zakażenia ( $p=0.0005$ ), natomiast czynniki powszechnie uznawane za powodujące wzrost ryzyka zakażeń, a w szczególności ZUM, takie jak na przykład: implantacja cewnika „double J”, długość utrzymania cewnika Foleya, czy cukrzyca jako choroba współistniejąca, nie są w naszym ośrodku czynnikami statystycznie istotnie związanymi z występowaniem zakażeń ( $p$  odpowiednio .1017; .1646; .4841).

Częstość występowania potencjalnych czynników ryzyka u pacjentów z ZUM i bez ZUM przedstawia tabela 6., a związek tych czynników z wystąpieniem ZUM tabela 7.

**Tabela 6. Statystyki opisowe wybranych czynników ryzyka ZUM u pacjentów z ZUM i bez ZUM, przedstawione za pomocą: licznosc (procent), srednia  $\pm$  odchylenie standardowe, mediana (kwartyl dolny, kwartyl gorny).**

	Brak ZUM (n= 79)	ZUM (n= 41)
Cewnik „double J”	45 (57.0%)	20 (48.8%)
Cewnik Foleya (w dobach)	4.2 $\pm$ 6.6 3 (2, 3)	4.4 $\pm$ 7.8 3 (2, 3)
Cukrzyca	6 (7.6%)	3 (7.3%)

**Tabela 7. Analiza jednowymiarowa związku poszczególnych czynników ryzyka ZUM z występowaniem ZUM.**

Potencjalne czynniki ryzyka	P
Cewnik „double J”	0.3936
Cewnik Foleya (w dobach)	0.8808
Cukrzyca	1.0000

Wpływ potencjalnych czynników ryzyka na występowanie ZUM skorygowane o BMI i wiek pacjentów przedstawia tabela 8.

**Tabela 8 Regresja logistyczna badająca wpływ poszczególnych czynników ZUM na wystąpienie ZUM w korekcji o wiek i BMI.**

Potencjalne czynniki ryzyka	P	Iloraz szans	-95% CI	+95% CI
Cewnik „double J”	0.1978	0.58	0.25	1.33
Cewnik Foleya (w dobach)	0.8664	1.00	0.94	1.05
Cukrzyca	0.4129	0.52	0.11	2.50

Wyniki przedstawione w tabelach 6, 7 i 8 potwierdzają, że u ocenianych pacjentów nie wykazano statystycznie istotnego związku między wybranymi czynnikami ryzyka zakażeń układu moczowego i jego wystąpieniem w populacji po przeszczepieniu nerki.

## Patogeny powodujące zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki

**Tabela 9a. Patogeny powodujące ZUM w grupie badanej (liczność, procent)**

ZUM	n=41	
Enterococcus faecalis	9	22%
Candida species	5	12%
Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae	5	12%
Enterococcus faecium	4	10%
Escherichia coli	4	10%
Staphylococcus epidermidis	1	2%
Pseudomonas aeruginosa	1	2%
Klebsiella pneumoniae ssp. ozeane	1	2%
Staphylococcus haemolyticus	1	2%
Więcej niż 1 patogen	10	24%

Jak przedstawiono w tabeli 9a, u pacjentów po przeszczepieniu nerki zakażenia powodowane są często przez oportunistyczne patogeny, nie powodujące tak znacznego odsetka infekcji w populacji pacjentów immunokompetentnych. Stąd też większość zakażeń układu moczowego było spowodowanych przez więcej niż 1 patogen (24%), następnie Enterococcus faecalis (22%) i Klebsiella pneumoniae ssp. Pneumoniae ESBL+ (12 %). Ponadto zaobserwowano 5 infekcji grzybiczych.

**Tabela 9b. Patogeny powodujące zakażenia krwi w grupie badanej (liczność, procent)**

Zakażenia krwi	n=7	
Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae	3	43%
Enterococcus faecalis	1	14%
Acinetobacter baumannii	1	14%
Więcej niż 1 patogen	2	29%

Wystąpiło 7 przypadków zakażenia krwi, z których 5 miało początek w ZUM (Klebsiella pneumoniae, Ent. faecalis i Acinetobacter baumannii) a 2 były zakażeniami

odcewnikowymi (por. tabela 9b).

**Tabela 9c. Patogeny powodujące ZMO w grupie badanej (liczność, procent)**

<b>ZMO</b>	<b>n=17</b>	
St. epidermidis	6	35%
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae	4	24%
E. coli	2	12%
Ent. faecalis	2	12%
St. aureus	1	6%
P. aeruginosa	1	6%
St. capitis	1	6%

Jak przedstawia tabela 9c. w 17 przypadkach doszło do infekcji miejsca operowanego (ZMO), najpowszechniejszym patogenem je wywołującym był St. epidermidis (n=6). Wystąpiły 2 przypadki zapalenia płuc – jedno legionellozowe i jedno spowodowane przez Pseudomonas aeruginosa i stwierdzone w posiewie BAL.

W tabeli 10 przedstawiono wrażliwość patogenów powodujących ZUM na antybiotyki.

**Tabela 10. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z dodatknych posiewów moczu. (74 patogeny, liczność, procent wrażliwych patogenów).**

Antybiotyki/ patogen	K. pneumoniae ssp. pneumoniae	Ent. faecium	Ent. faecalis	Ent. avium	Ent. cloace	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	St. epidermidis	St. haemolyticus	St. gallolyticus	Candida ssp.
<b>Liczność</b>	16	5	21	1	1	1	6	5	3	2	13
<b>Penicyliny</b>											
<b>Penicylina benzylowa</b>										100%	
<b>Amoksycylina z kw.klawulonowym</b>						17%					
<b>Ampicylina</b>	20%	100%	100%							50%	
<b>Piperacylina z tazobaktamem</b>	31%				100%		66%				
<b>Cefalosporyny</b>					100%		66%			100%	
<b>Fluorochinolony</b>											
<b>Ciprofloksacyna</b>	6%				100%		50%				
<b>Lewofloksacyna</b>								20%		50%	
<b>Norfloksacyna</b>	6%				100%		33%				
<b>Moxifloksacyna</b>								20%		50%	
<b>Aminoglikozydy</b>											
<b>Amikacyna</b>	69%				100%	100%	83%				
<b>Gentamycyna</b>	81%		9,5%		100%		83%	80%	33%		
<b>Streptomycyna</b>			14%								
<b>Tobramycyna</b>						100%		80%	33%		
<b>Makrolidy</b>											
<b>Erytromycyna</b>								40%		50%	

Antybiotyk/ patogen	K. pneumoniae ssp. pneumoniae	Ent. faecium	Ent. faecalis	Ent. avium	Ent. cloacae	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	St. epidermidis	St. haemolyticus	St. gallolyticus	Candida ssp.
<b>Liczność</b>	16	5	21	1	1	1	6	5	3	2	13
<b>Karbapenemy</b>											
<b>Imipenem</b>	100%	20%	95%	100%	100%	100%	100%				
<b>Meropenem</b>	25%					100%					
<b>Etrapienem</b>	94%				100%		100%				
<b>Glikopeptydy</b>											
<b>Wankomycyna</b>		100%	95%	100%				80%	66%	50%	
<b>Teikoplanina</b>		100%	95%	100%				20%	100%	50%	
<b>Inne</b>											
<b>Kolistyna</b>	12,5%					100%					
<b>Klindamycyna</b>								40%	100%		
<b>Metronidazol</b>											
<b>Trimetoprim/ sulfametoksazol</b>	6%				100%		17%	40%		50%	
<b>Tetracyklina</b>								40%		50%	
<b>Tygecyklina</b>	12,5%	80%	100%	100%			80%		100%		
<b>Linezolid</b>		100%	100%	100%				80%	100%		
<b>Kwas fusydynowy</b>								80%	100%		
<b>Nitrofurantoina</b>							83%			50%	
<b>Fosfomicyna</b>								80%			



Antybiotykyk/ patogen	Leki przeciwgrzybicze											
	Liczność	K. pneumoniae ssp pneumoniae	Ent. faecium	Ent. faecalis	Ent. avium	Ent. cloace	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	St. epidermidis	St. Haemolyticus	St. gallolyticus	Candida
Flukonazol	16	5	21	1	1	1	6	5	3	2	13	54%
Vorikonazol												46%
Amfoterycyna B												85%
Mykafungina												8%

W tabeli 10 uwzględniono pierwszorazowo dodatnie posiewy moczu oraz posiewy z innymi niż wcześniejsze patogenami, a także nawroty zakażeń po kontrolnych ujemnych posiewach moczu. Nie uwzględniano powtórnych posiewów z identyfikacją tego samego patogenu, o tej samej lekowrażliwości. Tym samym jeden pacjent mógł chorować na ZUM więcej niż raz, oraz w trakcie jednego ZUM mógł mieć więcej niż jeden patogen zidentyfikowany w badaniu bakteriologicznym (stąd 74 patogeny zidentyfikowane w trakcie 41 zakażeń układu moczowego). W pierwszorazowych posiewach moczu najliczniej wystąpił *Ent. faecalis* (13 z 35 posiewów, 37%), natomiast w późniejszych ZUM (1-6 miesiąca) *K. pneumoniae* (13 z 39 posiewów, 33%). Uwagę zwraca wysoki odsetek Gram-ujemnych bakterii, zwykle nie występujących z tak dużą częstością u osób immunokompetentnych – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* i *Pseudomonas aeruginosa* stanowią 23 z 74 zidentyfikowanych patogenów (31%). Co niepokojące bardzo częstą przyczyną ZUM okazuje się *K. pneumoniae ssp. pneumoniae* oporna na ciprofloksacynę w 94%, a wrażliwa często jedynie na karbapenemy. Podobnie *E. coli* występująca w posiewach moczu badanych, była w 50 % oporna na standardowe leczenie ciprofloksacyną, co sugeruje że nie należy stosować tego antybiotyku celem empirycznego leczenia ZUM u pacjentów po przeszczepieniu nerki w niniejszym ośrodku.

W tabeli 11 przedstawiono antybiotykowrażliwość patogenów powodujących zakażenia krwi.

Tabela 11. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z posiewów krwi (9 patogenów, liczność, procent wrażliwych patogenów).

Antybiotyk/ patogen	K. pneumoniae ssp pneumoniae	Ent. faecalis	Acinetobacter baumanii	St. epidermidis	St. haemolyticus
<b>Liczność</b>	3	2	1	2	1
<b>Penicyliny</b>					
<b>Amoksylicyna z kw. klawulonowym</b>					
<b>Ampicylina</b>	100%				
<b>Piperacylina z tazobaktamem</b>	66%				
<b>Fluorochinolony</b>					
<b>Ciprofloksacyna</b>					
<b>Lewofloksacyna</b>			100%		
<b>Norfloksacyna</b>					
<b>Moxifloksacyna</b>			100%		
<b>Aminoglikozydy</b>					
<b>Amikacyna</b>	66%				
<b>Gentamycyna</b>	100%		100%		100%
<b>Streptomycyna</b>					
<b>Tobramycyna</b>			100%		
<b>Karbapenemy</b>					
<b>Imipenem</b>	100%		100%		
<b>Meropenem</b>	100%				
<b>Etrapienem</b>	100%				
<b>Glikopeptydy</b>					
<b>Wankomycyna</b>	100%		100%		100%
<b>Teikoplanina</b>	100%		100%		100%

Antybiotyk/ patogen	Liczność					
	K. pneumoniae ssp pneumoniae	Ent. faecalis	Acinetobacter baumannii	St. epidermidis	St. haemolyticus	Inne
	3	2	1	2	1	
Kolistyna	100%		100%			
Klindamycyna				50%		
Metronidazol						
Trimetoprim/ sulfametoksazol				50%		
Doksycyklina						
Tygecyklina	100%	100%		100%	100%	
Linezolid		100%		100%	100%	
Kwas fusydynowy				100%	100%	
Fosfomycyna				100%		

Podobnie jak w posiewach moczu, również w posiewach krwi stwierdzono znaczny odsetek bakterii Gram-ujemnych – stanowiły one przyczynę niemal połowy (4 z 9, 44%) bakteriemii u badanych pacjentów. Najczęstszą przyczyną zakażenia krwi była K. pneumoniae wrażliwa na gentamycynę, karbapenemy, kolistynę i tigacyklinę.

W tabeli 12. przedstawiono antybiotykowrażliwość patogenów powodujących ZMO.

Tabela 12. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z posiewów z rany (19 patogenów, liczność procent wrażliwych patogenów).

Antybiotyk/ patogen	K. pneumoniae	ssp pneumoniae Ent. faecium	Ent. faecalis	St. aureus	St. capitis	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	St. epidermidis
Liczność	4	2	2	1	1	1	2	6
<b>Penicyliny</b>								
Tykarcylina z kw. klawulonowym	100%							
Ampicylina		50%						
Piperacylina z tazobaktamem	100%							
Oksacylina				100%	100%			
Cefalosporyny	100%						50%	
<b>Fluorochinolony</b>								
Ciprofloksacyna	100%							
Lewofloksacyna				100%	100%			50%
Moxifloksacyna	100%				100%	50%		
<b>Aminoglikozydy</b>								
Amikacyna	50%					100%	100%	
Gentamycyna	50%		50%	100%	100%	100%	100%	50%
Streptomycyna	50%							
Tobramycyna				100%	100%	100%	100%	33%
<b>Makrolidy</b>								
Erytromycyna				100%	100%			50%
<b>Karbapenemy</b>								
Imipenem	100%		100%				100%	
Meropenem	100%					100%	100%	
Etrapienem	100%						100%	

Antybiotyki/ patogen	Liczność								
	K. pneumoniae ssp pneumoniae	Ent. faecium	Ent. faecalis	St. aureus	St. capitis	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	St. epidermidis	
	4	2	2	1	1	1	2	6	
	<b>Glikopeptydy</b>								
Wankomycyna		100%	100%	100%	100%			100%	
Teikoplanina		100%	100%		100%			66%	
	<b>Inne</b>								
Kolistyna	100%					100%	100%		
Klindamycyna				100%	100%			66%	
Tetracyklina				100%	100%			33%	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	25%				100%			66%	
Tygecyklina	50%	100%	100%	100%	100%		100%	100%	
Linezolid		50%	100%	100%	100%			100%	
Kwas fusydynowy				100%				100%	
Fosfomycyna				100%				100%	

Również w posiewach z ran operacyjnych widać niepokojący trend – brak wrażliwości wyhodowanych bakterii na antybiotyki stosowane w leczeniu empirycznym jako leki pierwszego rzutu, a przeciwnie, wrażliwość jedynie na znacznie bardziej zaawansowane, jak karbapenemy czy glikopeptydy.

### Lekowrażliwość patogenów i wyniki leczenia zakażeń

Standardowe leczenie zakażeń pojawiających się u pacjentów po transplantacji polegało na podawaniu dożylnym antybiotyku – początkowo empirycznie ciprofloksacyny lub ceftriaksonu, a następnie, przez 10-14 dni antybiotyku dobranego według posiewu. Kontrolne posiewy były ujemne u 26 pacjentów z ZUM, 4 pacjentów z bakteriami, 13 pacjentów z ZMO. W przypadku ZUM w 10 kontrolnych posiewach wystąpiły inne

bakterie niż w pierwotnym posiewie, a w 5 przypadkach po kontrolnym ujemnym posiewie moczu wystąpił nawrót zakażenia. U pacjentów z bakteriami w 3 przypadkach w kontrolnych posiewach wystąpiły inne bakterie niż w pierwotnym posiewie. W przypadku ZMO u 4 pacjentów w kontrolnych posiewach nadal występowały te same patogeny, pozostałe kontrolne posiewy były ujemne.

2 zakażenia krwi *Klebsiella pneumoniae* ESBL (+) zostały wyleczone – kontrolne posiewy były ujemne, jedno zakażenie tym patogenem zostało wyleczone, jednak kontrolne posiewy wykazały obecność *Staphylococcus hominis* ssp *hominis* oraz *Staphylococcus epidermidis*, a następnie *Streptococcus mitis* i *Streptococcus oralis* – a więc bakterii rzadko powodujących zakażenia, oportunistycznych. Chory ten był wielokrotnie hospitalizowany z powodu nawracających zakażeń, aż do graftektomii z powodu powikłań zakażenia.

Troje pacjentów zmarło w trakcie obserwacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednakże w 2 z 3 przypadków w obecności towarzyszącego ciężkiego zakażenia. Przyczyny zgonu tych pacjentów stanowiły: zawał mięśnia sercowego po reoperacji z powodu zwężenia zespolenia pęcherzowo-moczowodowego, zawał mięśnia sercowego w trakcie leczenia nawracających zakażeń *K. pneumoniae* oraz zgon z powodu obrzęku płuc, jednak z współwystępowaniem sepsy.

W jednym z tych przypadków ZUM powodowany przez *Ent. faecalis* wystąpił po 2 tygodniach od przeszczepienia, następnie po miesiącu w posiewie krwi stwierdzono *Klebsiella pneumoniae* ssp *pneumoniae* ESBL (+). Pacjenta wielokrotnie hospitalizowano celem antybiotykoterapii dożylniej z powodu nawracających ZUM i sepsy *K. Pneumoniae* z licznymi powikłaniami narządowymi, takimi jak krwawienie z przewodu pokarmowego, udar mózgu, padaczka poudarowa, aż do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych około pół roku po przeszczepieniu.

W kolejnym przypadku obserwowano niewydolność oddechową z powodu obrzęku płuc, który wystąpił w przebiegu opóźnionej funkcji nerki przeszczepionej (DGF) z towarzyszącym ZUM, ZMO i zapaleniem płuc, z zakażeniem odleżyny i *Clostridium difficile* w kale. W trakcie leczenia na oddziale intensywnej terapii stwierdzono ciężką sepsę, która ostatecznie doprowadziła do zgonu pacjentki.

Jak już wspomniano, u znacznej części pacjentów wystąpiły symultanicznie różne typy zakażeń. Najczęściej było to ZUM z towarzyszącym jedynie ZMO – 8 razy, ZMO z towarzyszącą bakterią 3-krotnie, ZUM z towarzyszącą bakterią dwukrotnie, oraz jednokrotnie ZUM z zapaleniem płuc, ZUM z ZMO i bakterią. W jednym przypadku w ciężkiej sepsie wystąpiły: ZUM, ZMO, zapalenie płuc i odleżyny.

Obserwacje te sugerują, że zakażenia nawet jeśli nie zwiększają statystycznie istotnie ryzyka utraty graftu i zgonu chorego, przyczyniają się znacznie do pogorszenia jego stanu ogólnego, zwłaszcza jeśli są to ciężkie, wielomiejscowe, nawracające czy powodowane wieloopornymi patogenami infekcje.

### **Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki w porównaniu z ogółem pacjentów operowanych**

Na Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Plastycznej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu, gdzie badania zostały przeprowadzone, wykonuje się rocznie około 1200 zabiegów. Przeprowadzona w 2014 roku Analiza Zakażeń Szpitalnych i Czynników Alarmowych wykazała, że wystąpiły w tymże oddziale 84 zakażenia szpitalne/rok, co stanowi około 38% zakażeń występujących w całym szpitalu, w tym :

- 22 ZMO (26% zakażeń)
- 13 ZUM (15,5% zakażeń)
- 14 zakażeń krwi (16,5% zakażeń)
- nie wystąpiły szpitalne zakażenia układu oddechowego
- 14 zakażeń układu pokarmowego (16,5% zakażeń)
- 5 zakażeń skóry (6% zakażeń)
- 15 seps po zabiegu operacyjnym (18% zakażeń)
- 1 odcewnikowe zakażenie łożyska naczyniowego (1% zakażeń)

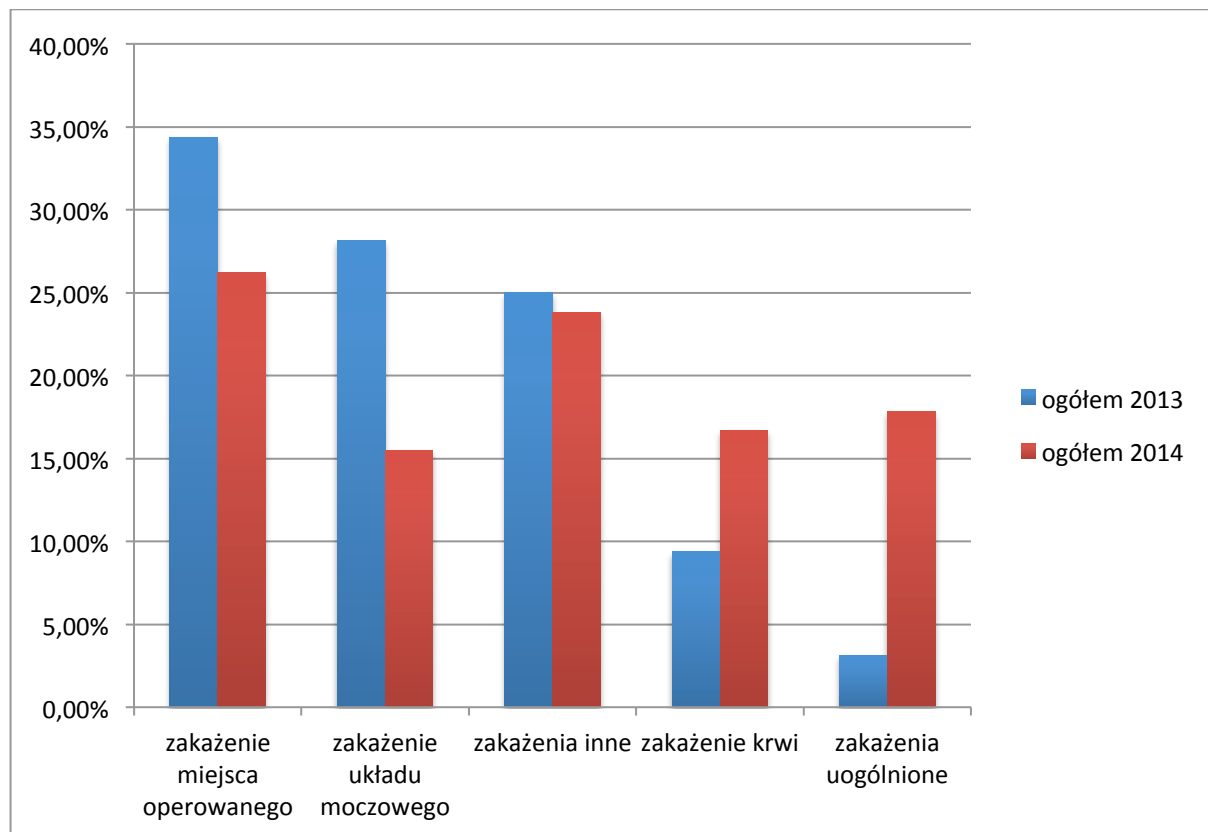
Tym samym zakażenia bakteryjne wystąpiły średnio u 5,5 % osób hospitalizowanych w tym oddziale i u 2,95 % chorych hospitalizowanych w całym szpitalu, wliczając także oddziały niezabiegowe.

Z kolei w roku 2013 zarejestrowano jedynie 32 zakażenia szpitalne w tym oddziale, w tym:

- 11 ZMO (34% zakażeń)
- 9 ZUM (28 % zakażeń)
- 3 zakażenia krwi (10% zakażeń)

- 1 sepsa po zabiegu operacyjnym (3% zakażeń)
- 8 innych zakażeń (25%)

Dane te przedstawiono na wykresie 3.



**Wykres 3. Zakażenia na Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej Naczyniowej i Plastycznej w latach 2013 i 2014 – procent ogółu zakażeń.**

W tych latach u osób po przeszczepieniu nerki zakażenie wystąpiło w 41,5%, a ZUM stanowiło 84% wszystkich zakażeń, co świadczy o zupełnie innej wadze tego problemu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, niż u pozostałych operowanych (ZUM na poziomie 15% w 2013 r. i 28% w 2014 r. u ogółu pacjentów oddziału chirurgii).

W porównaniu z danymi pacjentów leczonych w całym oddziale w roku 2014, ryzyko wystąpienia zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu jest ok. 6-krotnie większe ( $p < 0.0001$ ,  $RR = 5.95$ ,  $95\%CI: [4.43, 8.00]$ ), a ZUM 34-krotnie większe ( $p < 0.0001$ ,  $RR = 34.17$ ,  $95\%CI: [18.47, 63.22]$ ), niż u pacjentów chirurgicznych. Ryzyko zakażenia miejsca operowanego jest 8-krotnie większe po przeszczepieniu nerki ( $p < 0.0001$ ,  $RR = 7.73$ ,  $95\%CI: [4.22, 14.14]$ ), a ryzyko bakteriemii 5-krotnie większe ( $p = 0.0004$ ,  $RR = 5.00$ ,  $95\%CI: [2.06, 12.15]$ ), niż u pozostałych pacjentów operowanych.



## Dyskusja

W niniejszym badaniu zakażenie bakteryjne wystąpiło u 41% badanych pacjentów w ciągu pierwszego półrocza po zabiegu, w tym u 30,8% w ciągu pierwszego miesiąca, a więc częstość zakażeń była wysoka, a zarazem najwyższa bezpośrednio po zabiegu przeszczepienia nerki. Jest to zatem powikłanie niezwykle istotne dla stanu świeżo operowanych pacjentów.

Stwierdzona częstość zakażeń jest większa niż w badaniu Snydera i wsp. [19], którym objęto ponad 46 tys. biorców nerek przeszczepionych, operowanych w latach 1995-2003, i w którym infekcje bakteryjne są najczęściej występującym typem zakażenia w ciągu 3 letniej obserwacji pacjentów po przeszczepieniu. Jak opisano, występowały one ze średnią częstością 23,2% na rok, wykazując tendencję spadkową z biegiem czasu – tak jak w niniejszym badaniu, mimo iż obserwacja jest w nim znacznie krótsza. Według Snydera w pierwszym roku po przeszczepieniu jakiejkolwiek infekcje wystąpiły u 77,7% pacjentów, a infekcje bakteryjne u 37,5%, co jest wartością nieco mniejszą od uzyskanej w niniejszej półrocznej obserwacji, jednakże jest to porównywalny rząd wielkości. Ponadto najczęstszą przyczyną hospitalizacji z powodu infekcji w pierwszym roku od zabiegu w badaniu Snydera okazał się ZUM, a w latach kolejnych było to zapalenie płuc. Co ciekawe, w tym długoletnim badaniu obserwacyjnym, częstość zakażeń zmniejszyła się z biegiem lat, dla pacjentów przeszczepionych w późniejszych latach obserwacji, bardzo nieznacznie – badanie to trwało bowiem 8 lat. Sugeruje to niewielki wpływ postępu medycyny, na skuteczność zapobiegania zakażeniom w tej szczególnej grupie pacjentów.

Natomiast Veroux [66] w swoim badaniu opisuje występowanie większej niż w niniejszym badaniu liczby infekcji bakteryjnych, podaje bowiem wystąpienie 232 infekcji bakteryjnych u 110 pacjentów na przestrzeni 21 +/- 10 miesięcznej obserwacji. Występowanie więcej niż jednego zakażenia u jednego pacjenta (średnio 2,1 infekcji/pacjenta) potwierdza obecność wśród biorców przeszczepu nerkowego grupy o zwiększonej tendencji do zapadania na zakażenia bakteryjne.

Większość opisywanych w piśmiennictwie zakażeń bakteryjnych występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu, dlatego właśnie badaniem objęty został ten wczesny okres po zabiegu – do 6 miesięcy. Jest to też czas, gdy zakażenia bakteryjne stanowią największe zagrożenie dla przeszczepionego narządu – w późniejszym okresie wzrastające zagrożenie dla pacjenta i nerki przeszczepionej stanowią zakażenia wirusowe

oraz procesy immunologiczne odrzucania narządu [17]. Galindo [63] podaje nawet zakażenia jako pierwszą przyczynę zgonu pacjentów w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu. Wyraźnie najistotniejsze są więc zakażenia występujące w czasie pół roku po zabiegu [19] i ten punkt stanowi granicę obserwacji wielu badań (np. Sorto [30]). Veroux [66] zaobserwował, że większość zakażeń występuje w ciągu pierwszego półrocza po zabiegu i łączy to z faktem iż wpływ immunosupresji na układ odpornościowy jest wtedy największy. Także w polskim piśmiennictwie [17] już po 6 miesiącach od przeszczepienia zakażenia uznawane są za późne. Wyróżnia się w publikacjach trzy ramy czasowe występowania zakażeń po przeszczepieniu narządów, rozgraniczone ze względu na czynniki chirurgiczne, poziom immunosupresji oraz ekspozycję środowiskową:

- do pierwszego miesiąca po zabiegu – zakażenia wczesne, kiedy większość zakażeń związana jest z powikłaniami chirurgicznymi
- 2-6 miesiąca po przeszczepieniu, kiedy występują głównie infekcje oportunistyczne
- powyżej 6 miesięcy po przeszczepieniu – zakażenia późne, podobne do tych występujących w populacji ogólnej [21].

Cytując ten sam czasowy podział infekcji Snyderman [22] zauważa również, że po 6 miesiącach od przeszczepienia dalszy przebieg kliniczny oraz ewentualne występowanie zakażeń zależy od obecności lub braku przewlekłego odrzucania.

Poszczególne typy zakażeń występują u pacjentów po przeszczepieniu nerki z różną częstością. Zgodnie z przewidywaniami, jak już kilkakrotnie wspomniano – najczęstszym zakażeniem po przeszczepieniu nerki okazało się ZUM – tak jak we wszystkich publikacjach cytowanych w tej pracy. W niniejszym badaniu u 41 z 50 pacjentów z zakażeniami wystąpiły zakażenia układu moczowego, dając tym samym częstość na poziomie 34% w czasie półrocznej obserwacji. Ponadto 31 z 41 ZUM, a więc 75% wystąpiło w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu, dając w ten sposób częstość w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu na poziomie 25,8%.

Mimo, iż uzyskana częstość ZUM wydaje się bardzo wysoka, jest porównywalna z opisywaną w badaniach międzynarodowych, jak i polskich autorów. W podobny sposób jak niniejsze, przeprowadzone zostało badanie Sorto, w którym uzyskano częstość ZUM 35,8% w pierwszym roku po przeszczepieniu [30], Memikoglu – 41,2 % w trakcie obserwacji trwającej średnio 38 +/- 25 miesięcy [60], czy Chuang – 43 % w ciągu obserwacji średnio 42 miesięcznej [62]. Veroux podaje wystąpienie ZUM u 34,4% pacjentów w ciągu 21 +/- 10 miesięcznej obserwacji [66]. Z kolei Galindo [63] w mniejszym badaniu na grupie 129

biorców nerek stwierdził ZUM aż u 69,8% pacjentów w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu, jednak jednocześnie podaje, że ciężkie infekcje wystąpiły u 30,2 % badanych. Z kolei Abbott [91] podaje, że w badaniu do którego użyta została baza danych pacjentów po przeszczepieniu ze Stanów Zjednoczonych częstość ZUM wyniosła 17 % w ciągu pierwszego półrocza, a w ciągu 3 lat po przeszczepieniu 60% dla kobiet i 45% dla mężczyzn. Jednakże, już cytując te wyniki Karuthu [20] zauważa, że prawdopodobnie niedoszacowują one częstości występowania zakażeń, ze względu na sposób zbierania danych.

Według Wynera częstość ZUM pojawiających się po wypisaniu pacjenta ze szpitala przekracza 90% u pacjentów po przeszczepieniu nerki – a więc praktycznie zakażenie to wystąpi u każdego pacjenta [92]. Gołębiowska [29] z kolei, dzieli w swoim badaniu ZUM na bezobjawową bakteriurię, stanowiącą 65% z zaobserwowanych 151 zakażeń, zakażenie dolnych dróg moczowych – 13%, oraz zakażenie górnych dróg moczowych – 22%. Znaczna większość bezobjawowej bakteriurii może być jedną z przyczyn znacznych rozbieżności w częstości ZUM podawanej w różnych badaniach – nie zawsze jest ona wliczana do ZUM, a jej rozpoznanie zależy od częstości wykonywanych posiewów moczu w okresie bezobjawowym, co ma miejsce głównie zaraz po przeszczepieniu. W tym samym badaniu Gołębiowskiej, aż 48% ZUM wystąpiło w ciągu pierwszego miesiąca po przeszczepieniu, a więc wtedy, kiedy częstotliwość wykonywania posiewów jest niewątpliwie największa. W niniejszym badaniu posiew moczu u pacjentów bez objawów zakażenia wykonywano jedynie po usunięciu cewnika Foley'a, a więc w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Pozostałe posiewy wykonywano jedynie przy wystąpieniu objawów dysurycznych, gorączki, czy prowadzeniu diagnostyki z powodu pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej.

ZUM jest niewątpliwie częstym i potencjalnie groźnym powikłaniem przeszczepienia, zgodni co do tego są wszyscy autorzy. Jego ryzyko zmniejsza profilaktyka antybiotykowa – przynajmniej 6 miesięczna – trimetoprimem-sulfametoksazolem, a u pacjentów uczulonych nitrofurantoiną. Odmiedniczkowe zapalenie nerki przeszczepionej może prowadzić do bakteriemii, sepsy, upośledzać funkcję graftu, a nawet przyczynić się do zgonu pacjenta, dlatego też powinno być leczone hospitalizacją oraz dożylną podażą antybiotyków przez co najmniej 14 dni [46]. Jest ono częstą komplikacją po przeszczepieniu [95].

Udowodniono, że podaż trimetoprimu-sulfametoksazolu jako profilaktyki ZUM przynajmniej 6, a nawet 9 miesięcy po przeszczepieniu zmniejsza częstość infekcji bakteryjnych, zwłaszcza ZUM. Udowodniono też statystycznie mniejszą liczbę jakichkolwiek infekcji bakteryjnych u pacjentów otrzymujących trimetoprim-sulfametoksazol [96]. Nie da

się stwierdzić tego w niniejszych badaniach, jako, że wszyscy pacjenci zgodnie z zaleceniami, otrzymują taką 6-ście miesięczną profilaktykę.

Uprzednio, u pacjentów poddawanych profilaktyce ciprofloksacyną opisywano zwiększone ryzyko zapalenia płuc powodowanego *Pneumocystis jirovecii* [96]. Choć niektórzy autorzy sugerują bezterminowe stosowanie profilaktyki trimetoprimem-sulfametoksazolem, nie udowodniono jego statystycznie istotnego działania po 9 miesiącach od przeszczepienia. Późniejsze ZUM zdają się przebiegać łagodniej – zwykle nie powodują bakteriemii i nie upośledzają funkcji nerki. Zalecenia z 1980 roku proponowały leczenie ZUM antybiotykami przez nawet 6 tygodni – obecnie ryzyko i ciężkość zakażeń wydaje się zmniejszać, dlatego też czas ten może być krótszy, ale pacjenci z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami nadal wymagają długotrwałego leczenia [98].

Badacze zgadzają się, że ZUM są najczęstszą postacią zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu nerki, co jasno wynika z niniejszego badania, oraz że mogą przechodzić w sepsy, oraz powodować pogorszenie funkcji graftu i skracać czas przeżycia pacjenta [96]. Z kolei różna długość obserwacji w różnych badaniach i różne definicje ZUM utrudniają bezpośrednie porównanie częstości ZUM, jednak badacze zauważają, że z pewnością stanowi ono najczęstsze zakażenie po przeszczepieniu nerki i stanowi w tej grupie pacjentów jeden z istotniejszych problemów klinicznych. Dlatego też zaleca się leczenie ZUM po przeszczepieniu nerki 7-14 dniową antybiotykoterapią, a w przypadku wystąpienia powikłań - przedłużenie leczenia powyżej 2 tygodni [20].

W obserwowanej grupie pacjentów bakteriemia wystąpiła w 5,8% przypadków pacjentów, na przestrzeni od 2 tygodni do 3 miesięcy po przeszczepieniu. Z 7 zaobserwowanych bakteriemii 4 było powodowane przez bakterie Gram-ujemne, a 3 przez Gram-dodatnie. Jest to zbyt mała grupa by jednoznacznie określić statystycznie istotny wpływ lub jego brak na ryzyko zgonu, utraty graftu, niewydolności nerki przeszczepionej czy inne parametry, tudzież ustalić statystycznie istotne czynniki ryzyka zakażenia krwi.

Badacze są zgodni, że bakteriemie, tak samo jak i pozostałe postaci zakażeń bakteryjnych, są częstsze u pacjentów po przeszczepieniu z powodu stosowanej immunosupresji i, jak podaje Daskalaki [100], zmniejszają przeżycie zarówno graftu, jak i pacjenta. Czynniki ryzyka zgonu z powodu sepsy stanowią wiek, współwystępowanie cukrzycy, niewydolności nerek, serca, czy płuc, a także rodzaj zakażenia i zjadliwość patogenu oraz stan czynnościowy układu immunologicznego [10].

W badaniach amerykańskich stwierdzono, że sepsa po przeszczepieniu narządów występuje 40x częściej w porównaniu do populacji ogólnej i dotyczy 19-35% pacjentów po

przeszczepieniu wątroby, 5% po transplantacji nerki, 25% po transplantacji płuc i 10% po transplantacji serca [101].

W niniejszym badaniu bakteriemia występowała jedynie pięciokrotnie częściej u pacjentów po przeszczepieniu niż u pozostałych. 4 z 7 bakteriemii wystąpiły w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Sepsa po transplantacji najczęściej występuje w ciągu pierwszych 30 dni po zabiegu i dotyczy 5,5-7,4 % pacjentów w zależności od ośrodka i rodzaju przeszczepu [97]. Po przeszczepieniu wątroby występuje średnio dwukrotnie częściej niż po przeszczepieniu nerki [45]. Sepsa wczesna, czyli do 6 miesięcy po zabiegu jest najczęściej powodowana przez bakterie Gram-ujemne [98].

Częstość bakteriemii uzyskana w niniejszym badaniu wpasowuje się w powyższe wyniki badań. Galindo [63] podaje natomiast w swoim badaniu znacznie większą częstość bakteriemii - 25,6% na rok, podobnie jak Veroux [66] – 15 % w 21 +/- 10 miesięcy. W retrospektywnym badaniu, w którym ujął 26 przypadków bakteriemii, Daskalaki stwierdził, że większość tych infekcji (69%) wystąpiła w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu, a w połowie przypadków z posiewu moczu otrzymano ten sam patogen, co z posiewów krwi [100]. Z kolei Silva [105] także stwierdził w swoim badaniu częstość bakteriemii na poziomie 5,6 % w badaniu obejmującym ponad 3300 pacjentów po przeszczepieniu nerki. 37,8% z nich miało swój początek w zakażeniu układu moczowego, a 30,3 % spowodowała E. coli. Z kolei badanie Linares na grupie 902 pacjentów po przeszczepieniu nerki, wątroby lub nerki i trzustki wykazało częstość bakteriemii na poziomie 7,4%, w tym po przeszczepieniu nerki 4,8%, 4,5% po jednoczesnym przeszczepieniu nerki i trzustki, natomiast po przeszczepieniu wątroby aż 12% [84].

Ponieważ badacze są zgodni, że większość seps po przeszczepieniu ma swoje źródło w zakażeniu układu moczowego oraz, że posocznica stanowi bezpośrednio ryzyko dla przeżycia zarówno graftu, jak i pacjenta, sugeruje się zapobieganie i prawidłowe leczenie ZUM jako profilaktykę bakteriemii i innych poważnych komplikacji [109].

Zakażenie miejsca operowanego – najskąpiej opisane w literaturze transplantacyjnej, gdyż dotyczące chirurgii w ogóle, wystąpiło w niniejszym badaniu u 17 pacjentów, a więc z częstością rzędu 14% i ośmiokrotnie częściej niż w ogólnej populacji pacjentów chirurgicznych. Dla porównania Galindo [63] stwierdził częstość zakażenia rany na poziomie 20,9%, z kolei Veroux [66] zaobserwował je jedynie u 4% pacjentów po przeszczepieniu. Różnice te mogą wynikać z różnego definiowania ZMO, które w niniejszym badaniu stwierdzano przy uzyskaniu dodatniego posiewu z rany, a posiewy pobierano we wszystkich przypadkach ropienia, wycieku, czy rozchodzenia się rany operacyjnej, a także przy

reoperacjach z powodu krwiaków czy zbiorników chłonki w okolicy przeszczepionego narządu.

ZMO stanowi zagadnienie ogólnochirurgiczne, a jego profilaktyką jest okołoperacyjne podanie 1 lub 2 dawek antybiotyku – tak jak czyni się to każdorazowo przy zabiegu przeszczepienia. Jak pokazało już badanie Cohena [106] okołoperacyjna profilaktyka antybiotykowa przy zabiegu przeszczepienia nerki zabezpiecza przed wczesnymi zakażeniami rany operacyjnej, nie ma zaś wpływu na częstość ZUM czy pozostałych zakażeń.

Ankieta przeprowadzona przez Midtvedt [107] wykazała że profilaktyka antybiotykowa jest stosowana w 90% ośrodków zajmujących się przeszczepianiem nerek na całym świecie i jest to praktyka powszechnie zalecana.

Z kolei zapalenie płuc wystąpiło w niniejszym badaniu jedynie u dwóch pacjentów, budując częstość 1,6%. Jedno z tych zakażeń stanowiło legionellowe zapalenie płuc, bardzo charakterystyczne dla pacjentów po przeszczepieniu. Legionella pneumophila należy bowiem do patogenów oportunistycznych i powoduje zakażenia występujące zwykle kilka tygodni po zabiegu, często związane z epizodem ostrego odrzucania [108]. Warto pamiętać, że u pacjentów w immunosupresji zakażenie może przybierać niecharakterystyczne obrazy kliniczne, opisano bowiem nawet przypadki zapalenia otrzewnej L. pneumophila, w którym wrota zakażenia stanowił najprawdopodobniej cewnik Tenckoffa [109], czy wywołanych tą bakterią ropni płuc [110].

W badaniu Veroux [64] zapalenie płuc wystąpiło u 12 % pacjentów, co może być tłumaczone dłuższą obserwacją, jako, że według Snydera, częstość zapaleń płuc rośnie w 2gim i trzecim roku po przeszczepieniu [23]. Mermel [51] podaje, że około 4% pacjentów po transplantacji narządu unaczynionego rozwija bakteryjne zapalenie płuc, zwłaszcza w okresie pierwszych 3 miesięcy po zabiegu. Najwyższe ryzyko mają pacjenci po przeszczepieniu serca i płuca – na poziomie aż 22% - oraz wątroby – 17%, po przeszczepieniu samego serca jest to ryzyko na poziomie 5%, a najmniejsze ryzyko – rzędu 1-2 %, zgodne z uzyskaną częstością - cechuje pacjentów po przeszczepieniu nerki. Najczęstszymi patogenami powodującymi zapalenia płuc bezpośrednio po transplantacji były St. aureus i Legionella pneumophila, a śmiertelność w tych zakażeniach wyniosła aż 60%.

W niniejszym badaniu poszukiwano statystycznie istotnych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia bakteryjnego po przeszczepieniu nerki, głównie z uwagi na ogromną wartość kliniczną takiej wiedzy. Znając czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń w danym ośrodku transplantacyjnym można dążyć do ich wyeliminowania, a w przypadku gdy są one niemodyfikowalne, objąć pacjentów je posiadających jeszcze dokładniejszą obserwacją.

Statystycznie istotne czynniki ryzyka przedstawiane w piśmiennictwie różnią się bowiem znacznie w zależności od ośrodka, sposobu przeprowadzenia badania, czy sprawdzanych potencjalnych czynników. Cervera, w badaniu dotyczącym epidemiologii zakażeń po przeszczepieniu, zwraca uwagę, iż późne infekcje po przeszczepieniu – powyżej 6 miesięcy – są niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz, że pacjenci o zwiększonym ryzyku powinni być ściślej monitorowani niż reszta populacji biorców [91].

Celem identyfikacji tych właśnie „pacjentów o zwiększonym ryzyku” przeprowadzono analizę statystyczną, która wykazała, że w badanej grupie statystycznie istotny związek z wystąpieniem zakażenia miał jedynie wiek pacjenta i długość pobytu w szpitalu. O ile wiek można jednoznacznie uznać za czynnik ryzyka zakażenia, o tyle przedłużający się pobyt w szpitalu z jednej strony przyczynia się do możliwości nabycia zakażenia, z drugiej jednak – często sam jest spowodowany zakażeniem i stosowaną, zwykle przynajmniej 14-dniową antybiotykoterapią. Pozostałe badane czynniki, takie jak szeroko omawiane w literaturze płeć, BMI, rodzaj stosowanej immunosupresji czy choroby towarzyszące nie okazały się statystycznie istotne dla wystąpienia zakażenia w tym badaniu.

Wiek pacjentów jest mocno potwierdzonym czynnikiem ryzyka infekcji w badaniach wielu autorów. W badaniu Snydera stwierdzono, że im starszy pacjent tym większe ryzyko zakażenia, jednak jedynie w pierwszym roku po przeszczepieniu [19]. Pacjenci z cukrzycową chorobą nerek i pacjenci dializowani przez ponad 3 lata również mieli wyższe ryzyko infekcji bakteryjnej w badaniu Snydera [19], co już nie znalazło potwierdzenia w niniejszym badaniu. Badanie Maier-Kriesche [86] z kolei łączy czas dializ z wynikami przeszczepienia, zarówno od dawców żywych, jak i zmarłych. W badaniu tym wyraźnie gorsze były wyniki przeszczepień u pacjentów, którzy mieli za sobą ponad 2 lata dializoterapii, w porównaniu z pacjentami dializowanymi krócej niż 6 miesięcy. Autorzy tamtego badania twierdzą także, że czas dializ jest najsilniejszym modyfikowalnym czynnikiem wpływającym na wynik transplantacji. Porównując przeżycie graftu stwierdzono, iż biorca przeszczepienia od dawcy zmarłego oczekujący poniżej 6 miesięcy ma podobne rokowanie do biorcy przeszczepienia od dawcy żywego oczekującego ponad 2 lata [86]. Co ciekawe, Snyder [19] wymienia przeszczepienie od dawcy zmarłego jako istotny czynnik zwiększający ryzyko infekcji, w porównaniu z przeszczepieniem od dawcy żywego, czego nie można było stwierdzić w niniejszym badaniu ze względu na śladową liczbę wykonywanych w Polsce przeszczepień od dawców żywych, i tylko 2 przeszczepienia od dawcy żywego w grupie badanej.

Jeśli chodzi o typ stosowanej immunosupresji, w badaniu Snydera stwierdzono, że pacjenci otrzymujący takrolimus mieli nieco niższe ryzyko infekcji bakteryjnych, wirusowych

i grzybiczych, niż otrzymujący cyklosporynę. Także pacjenci, którzy nie otrzymali indukcji immunosupresji, mieli nieco wyższe ryzyko infekcji bakteryjnej [19], co można tłumaczyć tym, że być może pacjenci po indukcji nie otrzymywali przesadnej immunosupresji zwiększającej ryzyko zakażenia, w przeciwieństwie do tych bez indukcji.

Galindo [63] zwraca uwagę na liczbę dni hospitalizacji jako ważny czynnik ryzyka zakażenia, oraz na związek między BMI pacjenta a długością pobytu w szpitalu i tym samym twierdzi, że wyższy BMI skutkuje większym ryzykiem infekcji. W jego badaniu ryzyko ciężkich infekcji zwiększały też cukrzyca, implantacja cewnika „double J”, zakażenie CMV oraz podanie baziliximabu, co jednak nie potwierdziło się dla naszego ośrodka.

Cervera wymienia jako niezależne czynniki ryzyka późnych infekcji po przeszczepieniu narządu unaczynionego: wiek, płeć żeńską, zakażenie HCV, przewlekłą niewydolność narządu przeszczepionego, wczesne zakażenie CMV oraz co interesujące – wczesną infekcję bakteryjną [87]. Sugeruje to wysokie ryzyko nawracania infekcji u biorców przeszczepów. Dodatkowo badanie to wymienia też niezależne czynniki ryzyka zgonu pacjentów po przeszczepieniu, mianowicie zakażenie HCV, wiek oraz właśnie późną infekcję bakteryjną, definiowaną tutaj jako zakażenie występujące po 6. miesiącu od przeszczepienia, przy przynajmniej rocznej obserwacji [87].

Silnie potwierdzonym w badaniach czynnikiem ryzyka zakażeń jest też płeć żeńska, co jednak nie znalazło potwierdzenia w niniejszym badaniu, być może ze względu na znacznie mniejszą liczbę kobiet w grupie badanej (45 pacjentek, 37,5%). W badaniu Snydera płeć jest wymieniana obok wieku jako najistotniejszy czynnik zwiększający częstość zakażeń [19]. W populacji osób zdrowych ZUM naturalnie częściej występuje u kobiet, głównie ze względu na różnice anatomiczne [4]. Prawdopodobnie z tego samego powodu płeć żeńska jest często wymieniana jako jeden z pierwszych czynników ryzyka ZUM po przeszczepieniu nerki, obok wieku, czasu cewnikowania pęcherza moczowego, implantacji cewnika „double J”, czy anomalii układu moczowego [2]. Memlikoglu [60] podaje nawet płeć żeńską jako jedyny statystycznie istotny czynnik ryzyka ZUM odnaleziony w swoim badaniu. Chang [62] jako istotne czynniki ryzyka wymienia obok płci jeszcze wiek, refluks moczu, oraz stosowanie azatiopryny i przeszczepienie od dawcy zmarłego, a Gołębiowska [29] przebyty epizod ostrego odrzucania lub infekcję CMV. W niniejszym badaniu płeć żeńska nie stanowiła jednak istotnego statystycznie czynnika ryzyka ZUM, tak samo jak zakażenia w ogóle.

Lim [84] w pracy dotyczącej nawracających ZUM wymienia jako istotne czynniki ryzyka kamicej nerkową, cukrzycę i wcześniejszą dializoterapię. Zauważa też, że kamica



nerkowa była istotnie częstsza u pacjentów z nawracającym ZUM (43% do 7%). Gołębiowska [29] zaznacza także, że wszyscy pacjenci w obserwacji ze zwężeniem zespolenia pęcherzowo-moczowodowego cierpieli na nawracające ZUM.

Implantacja cewnika „double J” i cewnikowanie pęcherza moczowego są także powszechnie uważane za istotne czynniki ryzyka ZUM, zwłaszcza bezpośrednio po przeszczepieniu [94]. Czynniki te nie okazały się jednak statystycznie istotne w przeprowadzonym badaniu. Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ERA) zaleca używanie cewników „double J” przy każdym przeszczepieniu nerki osobie dorosłej, usuwanie go po 4-6 tygodniach i jednoczesne podawanie trimetoprimu-sulfametoksazolu jako profilaktyki zakażeń odcewnikowych [99].

Najszerzej omawiane w literaturze są czynniki ryzyka wystąpienia ZUM, jako najczęstszego i najbardziej charakterystycznego zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Nieco inaczej przedstawiają się natomiast czynniki ryzyka pozostałych typów zakażeń, gdzie cewnikowanie pęcherza moczowego, implantacja cewnika „double J” czy zaburzenia odpływu moczu nie mają już tak bezpośredniego związku z zakażeniem. Jednakże, jak stwierdził Silva [105], czynnikami ryzyka wczesnych bakteriemii (w jego badaniu przyjęto definicję wczesnej bakteriemii jako występującej do 6 miesięcy od przeszczepienia) były epizody ostrego odrzucania, wszczepianie cewników „double J” oraz przeszczepienie od zmarłego dawcy. Czynniki ryzyka późnej bakteriemii (powyżej 6 miesięcy) okazały się również epizody ostrego odrzucania, przeszczepienie od zmarłego dawcy oraz Indeks Charlsona (CCI, Charlson Comorbidity Index, indeks służący do oceny ryzyka zakażenia) większy równy 3 [105]. Natomiast czynnikami ryzyka zgonu z powodu sepsy okazały się wstrząs, niewydolność oddechowa oraz ocena w skali APACHE II (Acute Physiology oraz Chronic Health Evaluation II) większa lub równa 20 [105].

Ciekawe wyniki uzyskali też Valdez-Ortiz i współpracownicy w kohortowym badaniu dotyczącym czynników ryzyka infekcji wymagającej hospitalizacji [88]. Po przebadaniu 360 chorych po przeszczepieniu, wśród których u 161 pacjentów wystąpiły 323 infekcje, czynnikami ryzyka istotnymi statystycznie okazały się tocień rumieniowaty układowy, choroba nowotworowa, wcześniejsze przeszczepienie nerki, leczenie przeciwozryzowe w przeszłości oraz stężenie albumin w surowicy  $<3,5\text{mg/dl}$ , a więc niedobiałczenie. Co zaskakujące, dyslipidemia oraz przewlekła choroba nerek o nieustalonej etiologii stanowiły w badaniu czynniki zmniejszające ryzyko infekcji wymagającej hospitalizacji. Tak jak w większości badań, również w tym stwierdzono, że najczęstszą infekcją występującą po

przeszczepieniu jest ZUM, następnie zapalenie płuc, krwi oraz zakażenie żołądkowo-jelitowe, a najczęstszym patogenem je powodującym E. coli oraz Enterococci.

Badanie przeprowadzone na grupie 120-osobowej jest zbyt małe, by wyznaczyć czynniki ryzyka poszczególnych zakażeń – sepsy, ZMO, czy zapalenia płuc, gdyż nie wystąpiło wystarczająco dużo tego typu zakażeń dla przeprowadzenia wartościowych analiz statystycznych i wyciągnięcia wniosków dotyczących całej populacji chorych po przeszczepieniu. Niemniej jednak należy zauważyć, że statystycznie związane z zakażeniem okazały się w badaniu oczywiste, acz często bagatelizowane lub pomijane w obliczu bardziej zaawansowanych czynników ryzyka zakażeń takich jak rodzaj immunosupresji, stosowanie cewników „double J” – długość pobytu w szpitalu i wiek pacjenta. Należy jednak zachować ostrożność w wyciąganiu bezpośrednich wniosków, że obecność cewników czy rodzaj immunosupresji nie wpływają na ryzyko zakażenia. W całej grupie badanej stosowane były cewniki Foley’a oraz immunosupresja, cała grupa ma też wyższe ryzyko zakażeń niż populacja hospitalizowanych, acz immunokompetentnych pacjentów. Są to aspekty w sposób oczywisty zwiększające ryzyko zakażenia dla całej badanej grupy, których jednak nie da się w transplantologii wyeliminować. Możliwe do wykazania jako statystycznie istotne czynniki ryzyka przy badaniu retrospektywnym przeprowadzonym jedynie na grupie pacjentów po przeszczepieniu, są czynniki różniące tych pacjentów między sobą i niejako podwyższające jeszcze bardziej ich, już i tak wysokie per se – ryzyko zakażenia. Nie ma na przykład możliwości wykazania w statystycznej analizie wpływu immunosupresji na ciężkość zakażenia, z powodu braku adekwatnej grupy kontrolnej. Nie ulega jednak wątpliwości, że pacjenci po przeszczepieniu nerki, stosujący leki immunosupresyjne są bardziej narażeni na zakażenia bakteryjne, i że będą one dla nich bardziej niebezpieczne niż w ogólnej populacji [17].

Dlatego też w tej grupie pacjentów szczególnie istotna jest profilaktyka zakażeń – zarówno okołoperacyjna jak i późniejsza – oraz czujność w diagnostyce rozpoczynających się, często skąpoobjawowych zakażeń, które mogą mieć bardzo poważne konsekwencje w erze wieloopornych szczepów bakterii [20]. Skoro więc istnieją mniej lub bardziej pewne czynniki ryzyka wystąpienia infekcji, oraz narzędzia do wyrażania tego ryzyka w skali numerycznej należałoby zwłaszcza na oddziałach transplantologii różnicować postępowanie z pacjentami zależnie od grupy ryzyka zakażenia. Podobnie przy wystąpieniu infekcji – postępowanie kliniczne, takie jak antybiotyk wybierany do leczenia empirycznego, być może powinno być zróżnicowane zależnie od ryzyka obliczanego indywidualnie dla danego pacjenta w danym ośrodku.

Działania te są tym ważniejsze, że występowanie zakażeń bakteryjnych może nie pozostawać bez wpływu na dalsze rokowanie pacjenta co do życia oraz co do przeżycia nerki przeszczepionej, a jak wynika z badania zdecydowanie wpływa na ryzyko reoperacji, czynność nerki przeszczepionej w 14stej dobie po zabiegu i długość pobytu chorego w szpitalu. Co prawda, według wyników przeprowadzonego badania zakażenia wydają się nie stanowić bezpośredniego zagrożenia dla życia pacjenta, czy też zagrożenia dla przeszczepionego narządu, nie należy jednak zapominać, że wystąpił także przypadek, w którym zakażenie układu moczowego uległo uogólnieniu, a sepsa doprowadziła do zgonu pacjentki – a więc zakażenia są realnym zagrożeniem, nawet, jeżeli nie da się go wyrazić liczbowo jako istotne statystycznie. Nie udowodniono wpływu zakażenia na ryzyko zgonu pacjenta czy utraty graftu, jednak należy pamiętać, że w stosunkowo niewielkiej grupie badanej występuje wyższe ryzyko błędów statystycznych w tym względzie. Nie sposób także wyrokować o wpływie zakażeń na długość życia pacjentów po krótkiej, bo jedynie półrocznej obserwacji. Tak więc niewielka grupa badana i krótki czas obserwacji stanowią istotne ograniczenie dla wyciągania daleko idących wniosków z przeprowadzonego badania.

Memikoglu [60] podaje zwiększone ryzyko utraty graftu i wyższe wartości kreatyniny wśród pacjentów z ZUM, nie stwierdza jednak wpływu na śmiertelność pacjentów, a Lim [84] zauważa z kolei, że pacjenci, którzy przeszli ZUM, zarówno jednorazowo, jak i nawracające, mają zwiększone tempo obniżania się eGFR. Zwraca w związku z tym uwagę na to, jak ważne jest adekwatne leczenie już rozpoczynającego się zakażenia, tak by zapobiec nawracaniu infekcji i wydłużyć żywotność graftu. Chang [62] w długoletnim (1996-2002), kohortowym badaniu obejmującym 500 pacjentów stwierdził związek między ZUM a ryzykiem zgonu pacjenta, przy braku wpływu na ryzyko utraty graftu. Gołębiwska [29] natomiast stwierdza, że wystąpienie ZUM nie upośledza funkcji graftu na przestrzeni pierwszego roku po transplantacji.

Mimo, iż badanie nie wykazało wpływu zakażeń na dalszą funkcję nerki przeszczepionej, niektóre z infekcji, zwłaszcza te wywołane przez tzw. „Superbugs” – wielooporne bakterie (MDR), niewrażliwe praktycznie na żadne standardowo dostępne w leczeniu szpitalnym antybiotyki, np. *Klebsiella pneumoniae* NDM (+) [111] stanowią potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, gdyż zakażenie nimi prowadzi do ciężkiej sepsy, która z kolei łatwo może spowodować utratę graftu czy zgon w obrazie wstrząsu septycznego [112].

Obecnie minimalizacja immunosupresji celem uniknięcia zakażeń nie jest postępowaniem bezpiecznym dla pacjenta, gdyż zwiększa ryzyko odrzucenia zależnego od

przeciwciał. Wyższe dawki leków immunosupresyjnych zmniejszają ryzyko odrzucania, ale nie zgonu pacjenta. Dlatego też pojedyncze zakażenia, które poddają się leczeniu zdają się nie obciążać nadto organizmu biorcy i nie mieć szczególnego wpływu na dalsze losy graftu, jednak w zakażeniach nawracających, czy zakażeniach szczególnie zjadliwymi patogenami należy rozważyć minimalizowanie lub odstawienie immunosupresji ze wskazań życiowych, by ratować życie pacjenta, a nie jedynie graftu.

Jako, iż leczenie zakażeń w erze opornych na wiele leków patogenów przysparza wielu problemów klinicznych i niejednokrotnie ma poważne konsekwencje dla pacjentów [35] wielu badaczy kładzie coraz większy nacisk na zapobieganie infekcjom. Wśród metod profilaktyki Avery [89] wymienia przede wszystkim świadomość ryzyka epidemiologicznego, wczesne wykrywanie infekcji, a dopiero kolejno: szczepienia oraz profilaktykę farmakologiczną.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu dotyczącym skuteczności takiej profilaktyki Fox [90] stwierdził, że pacjenci otrzymujący trimetoprim-sulfametoksazol mieli statystycznie istotne niższe ryzyko infekcji bakteryjnych już w trakcie hospitalizacji związanej z przeszczepieniem, a także po wypisaniu do domu. Największą skuteczność uzyskano względem zakażeń układu moczowego i bakteriemii – a więc dwóch najistotniejszych klinicznie zakażeń po przeszczepieniu nerki. Paradoksalnie, pacjenci otrzymujący profilaktykę mieli też niższe ryzyko zakażenia *Candida albicans*, być może ze względu na rzadsze leczenie antybiotykami.

Stosowanie tej profilaktyki ograniczyło częstość infekcji zarówno *P. jirovecii*, jak i innymi patogenami wrażliwymi na trimetoprim-sulfametoksazol – w wynikach posiewów widać pojedyncze patogeny wrażliwe na ten antybiotyk, a *P. jirovecii* nie wystąpiło wcale. Profilaktyka, zarówno ta okołoperacyjna, jak i późniejsza, powoduje jednak faworyzowanie bakterii opornych często na wszystkie standardowo stosowane antybiotyki. W niniejszym badaniu wiele zakażeń było powodowanych mieszaną florą bakteryjną (24% ZUM i 29% bakteriemii), w ciągu wielu zakażeń dochodziło też do nadkażenia kolejnym patogenem w trakcie leczenia pierwotnego zakażenia. Stąd też znacznie liczniejsze wyniki posiewów niż wskazywałyby na to częstość zakażeń.

W badaniu stwierdzono 41 zakażeń układu moczowego, w tym 10 florą mieszaną, w przebiegu tych zakażeń wyizolowano 74 patogeny z posiewów moczu, którym oznaczono lekowrażliwość. W uzyskanych posiewach moczu znaczną większość stanowią bakterie odporne na penicyliny, cefalosporyny, a nawet fluorochinolony, aminoglikozydy i makrolidy – takie jak wyizolowane 21-krotnie *Ent. faecalis* oraz 16-krotnie *K. pneumoniae*, wrażliwe

w znacznej części dopiero na karbapenemy, glikopeptydy, czy linezolid. Nawet wyizolowana z moczu sześciokrotnie *E. coli* była wrażliwa na ciprofloksacynę jedynie w połowie przypadków, zawsze zaś na karbapenemy. Można zauważyć, że flora bakteryjna powodująca ZUM zmienia się z czasem i ośrodkiem przeszczepiającym, gdyż np. Sorto w swoim badaniu [30] jako najczęstszy patogen powodujący ZUM wymienia *E. coli*, tak samo jak Memlikoglu, u którego powodowała ona prawie 60 % ZUM [60] oraz Lim [84] z 64 %, czy Galindo [63]. Według Wynera patogeny powodujące ZUM po przeszczepieniu to, poza powszechnie występującymi bakteriami Gram-ujemnymi - *Enterococci*, *Staphylococci* i *P. aeruginosa* [92]. Lim w swoim badaniu zauważa już jednak, że właśnie w nawracających ZUM częściej występują wielooporne szczepy bakterii, zwłaszcza produkujące ESBL [80].

W bakteriamiach częstość zakażeń powodowanych przez *K. pneumoniae* jest jeszcze wyższa i wynosi 43%. W ich leczeniu także niezbędne okazują się karbapenemy – zwłaszcza tych zakażeń mających swój początek w ZUM. Ponownie, w badaniu Daskalaki najczęstszą przyczyną bakteriemii była *E. coli* (23%), następnie *K. pneumoniae* (19%), *P. aeruginosa* (11%), *St. epidermidis* (11%), *A. baumannii* (7,7%) oraz *Ent. faecalis* (7,7%)[100].

Zakażenia miejsca operowanego z kolei, choć najczęściej powodowane przez *St. epidermidis*, już na drugim miejscu mają *K. pneumoniae*. Także w leczeniu tych zakażeń niezbędne będą zaawansowane grupy antybiotyków – karbapenemy, wankomycyna, tygacyklina czy linezolid.

W wielu badaniach zwraca się uwagę na coraz powszechniejsze występowanie bakterii wieloopornych (MDR) wśród powodujących zakażenia szpitalne, zwłaszcza u pacjentów nieimmunokompetentnych. Często, co da się zauważyć w niniejszych wynikach, są to zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi na co dzień występującymi w środowisku i niewywołującymi zakażeń u osób zdrowych. Badanie Al-Hasana [102] zwraca uwagę, iż bakterie wywołane przez bakterie Gram-ujemne cechują się wyższą śmiertelnością u pacjentów po przeszczepieniu narządu unaczynionego, niż wywołane przez bakterie Gram-dodatnie. W swoim badaniu na grupie 3367 biorców stwierdził on wystąpienie 223 bakteriemii spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne, z największą ich częstością w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Największą częstość zakażenia stwierdził u biorców jednoczesnego przeszczepu nerki i trzustki (18%), a samo przeszczepienie nerki znalazło się na trzecim miejscu z częstością występowania 6,6%. Najczęstszym patogenem w tymże badaniu okazała się *E. coli* powodując 36,8% bakteriemii. Śmiertelność w ciągu 28-dni od rozpoznania wyniosła 4,9 %, jednakże u biorców przeszczepu nerkowego jedynie 1,6%. Mimo to już samo stwierdzenie sepsy powodowanej przez Gram-ujemne bakterie

pogarszało długofalowe rokowanie, zwiększając ryzyko zgonu w ciągu roku z 5,7% do 15,7 %[105].

Z kolei najczęstszym patogenem powodującym bakteriemie w badaniu Linares [80] była E.coli, z których 54% stanowiły szczepy ESBL (+). Najczęstszym źródłem zakażenia krwi także w tym badaniu okazało się zakażenie układu moczowego (27%), a dopiero kolejnym cewnik naczyniowy (18%). W trakcie obserwacji zmarło 2 pacjentów, ale z przyczyn innych niż sepsa, dlatego też autorzy stwierdzili, że bakteriemie są częstym problemem po przeszczepieniu, zwłaszcza wątroby, nie prowadzą natomiast do wzrostu śmiertelności [80]. Ponieważ badanie to wykonano na przestrzeni wielu lat (1997-2007) dało się zauważyć rosnącą oporność bakterii na antybiotyki, np. E. coli na fluorochinolony (od 0 do 44 % opornych szczepów), czy ampicylinę (50 do 76%). W czasie badania pojawiły się też szczepy E. coli produkujące ESBL – pierwsze szczepy wyizolowano w 2000 roku, a do 2007 ich częstość występowania wzrosła do 8%[102].

Ponieważ badania do niniejszej rozprawy zostały przeprowadzone na Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Plastycznej, gdzie mają miejsca zarówno zabiegi przeszczepiania nerek, w ilości około 80-90 rocznie, jak i operacje ogólnochirurgiczne, włącznie z ostrodyżurowymi, w liczbie około 1200 rocznie, można było porównać pod względem występowania zakażeń pacjentów po przeszczepieniu nerki z pacjentami chirurgicznymi, leczonymi w podobnych warunkach. Przeprowadzona w 2014 roku Analiza Zakażeń Szpitalnych i Czynników Alarmowych wykazała, że wystąpiły w tymże oddziale 84 zakażenia szpitalne (5.5% hospitalizowanych), co stanowi około 38% zakażeń występujących w całym szpitalu, a w 2013 roku jedynie 32 zakażenia pooperacyjne (2,13% hospitalizowanych). Najprawdopodobniej różnica ta wynika z różnego raportowania zakażeń w szpitalu, a dokładniej z niedostatecznego raportowania zakażeń w roku 2013, gdy nastąpiło wdrożenie tego obowiązku, dlatego też liczba zakażeń wśród biorców przeszczepu została porównana z ogółem hospitalizowanych w 2014 roku.

Obliczono, że zakażenia bakteryjne wystąpiły średnio u 5,5 % osób hospitalizowanych w tym oddziale w 2014 roku i u 2,95 % chorych hospitalizowanych w tymże roku w całym szpitalu, wliczając także oddziały niezabiegowe. Dane te sugerują, że już sam, jakikolwiek zabieg chirurgiczny zwiększa ryzyko zakażenia, nawet u immunokompetentnych pacjentów (26% ZMO i prawie dwukrotnie wyższy odsetek zakażeń w oddziale chirurgii niż w całym szpitalu), co jest zgodne z aktualną wiedzą medyczną [4].

W tym samym czasie u osób po przeszczepieniu nerki zakażenie wystąpiło w 41,5%, a ZUM stanowiło 84% zakażeń wszystkich typów zakażeń, co świadczy o zupełnie innej

wadze tego problemu u pacjentów po transplantacji nerki, oraz stanowi uzasadnienie dla podjęcia i przeprowadzenia niniejszych badań.

Wśród biorców przeszczepu nerkowego zakażenia występowały około sześciokrotnie częściej niż u pozostałych pacjentów tego samego oddziału chirurgii. We wszystkich cytowanych publikacjach badacze są zgodni co zwiększonego ryzyka infekcji u pacjentów w immunosupresji, oczywiście podając przy tym różne częstości zakażeń. Jednakże liczne badania wykazały, że biorcy przeszczepów nerek mają przez całe swoje życie zwiększone ryzyko zakażeń w porównaniu z ogólną populacją, a zwiększają je m. in. immunosupresja, choroby towarzyszące takie jak cukrzyca, kamica nerkowa [61], wiek, płeć żeńska [62], utrzymanie cewnika Foleya i cewnika typu „double J” oraz sama przedłużona hospitalizacja.

Dodatkowo dla pacjentów po przeszczepieniu charakterystyczne są nadkażenia oraz nawroty i uogólnianie się choroby, a także częste przechodzenie w stan przewlekły. Nierzadko, częściej niż u osób immunokompetentnych, dochodzi do zakażenia mieszaną florą obejmującą dwa lub więcej drobnoustrojów, co widać w uzyskanych wynikach posiewów – 24% ZUM było spowodowane przez więcej niż jeden patogen. Taki przebieg kliniczny nakazuje szybką diagnostykę i intensywne leczenie. Dlatego też zaleca się jak najszybsze rozpoczynanie leczenia empirycznego oraz modyfikowanie go po otrzymaniu wyników posiewów z antybiogramem [17], jak było to czynione na Oddziale Transplantologii, na którym przeprowadzono badanie.

Z immunosupresją wiąże się też występowanie innych patogenów niż u chorych immunokompetentnych – szczepy powszechnie występujące w populacji powodują u tych chorych ciężkie zakażenia, a liczne pobyty szpitalne zwiększają prawdopodobieństwo zakażenia groźnymi szczepami wieloopornymi [17]. Dlatego też większość zaobserwowanych w badaniu zakażeń spowodowały bakterie Gram-ujemne, występujące powszechnie w populacji i rzadko powodujące objawowe zakażenia u immunokompetentnych

W ostatnim dwudziestoleciu nastąpił znaczny postęp w transplantologii, zarówno w pobieraniu i przygotowywaniu narządów do transplantacji, jak i w technikach operacyjnych. Rozwój ten doprowadził do znacznego ograniczenia występowania powikłań operacyjnych oraz do wypracowania technik ich leczenia, co z kolei ograniczyło znacznie liczbę zgonów pacjentów świeżo po przeszczepieniu. Z kolei rozwój immunologii pozwala na optymalny dobór par dawca-biorca, a coraz większa wiedza o chorobach podstawowych, które doprowadziły do niewydolności narządu, pozwala na optymalne leczenie transplantacjami narządów unaczynionych. Nowoczesne, zaawansowane schematy

immunosupresji umożliwiając z kolei kontrolę nad ostrym i przewlekłym odrzucaniem narządu przeszczepionego [45].

Wszystkie te punkty rozwoju doprowadziły do wzrostu pierwszorocznego przeżycia pacjentów po przeszczepieniu nerki o 41% w przypadku narządów pobranych od dawcy zmarłego i o 10% w przypadku narządów pobranych od dawcy żywego w czasie ostatnich 20 lat [2]. Jednakże w tym samym czasie nie zanotowano późniejszego wzrostu przeżycia pacjentów z funkcjonującą nerką przeszczepioną. Liczba zgonów pacjentów z funkcjonującym greftem jest w przybliżeniu taka sama, tak jak liczba retransplantacji i powrotów do leczenia nerkozastępczego [58].

Obecnie największym zagrożeniem dla życia pacjentów po przeszczepieniu narządu są kolejno: zawał mięśnia sercowego, zakażenie i choroba nowotworowa [2, 60]. Podczas gdy choroby układu sercowo-naczyniowego oraz nowotwory stanowią główne przyczyny zgonów w populacji ogólnej, zakażenia są szczególnie charakterystyczne dla populacji chorych po przeszczepieniu [59].

Zakażenia, niezależnie od ich ciężkości stanowią przyczynę 1,7 mln hospitalizacji rocznie w USA, czyli na 350 mln mieszkańców [79]. 0,7 mln pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia cierpi na sepsę, a 210 tys. umrze z jej powodu, co znaczy, że spowoduje ona więcej zgonów rocznie niż zawały serca [80]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki infekcje bakteryjne stanowią 47% wszystkich zakażeń, na pozostałe 53 % składają się infekcje wirusowe, grzybicze i pasożytnicze [21].

Zakażenia, zwłaszcza występujące krótko po przeszczepieniu, zdają się być zagrożeniem dla prawidłowego funkcjonowania greftu [63]. Wedle wyników niniejszego badania pogarszają one wczesną funkcję nerki przeszczepionej (GFR w 14stej dobie po zabiegu), pogarszają stan ogólny chorych, mogą też prowadzić do liczniejszych reoperacji, graftektomii i wydłużają hospitalizację, głównie dlatego, iż wymagają przynajmniej dwutygodniowej dożylniej podaży antybiotyków, a następnie wykonania kontrolnych posiewów, a często także dalszej antybiotykoterapii, czy nawet leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii [64].

Jak podają niektóre badania nawet 80% pacjentów będzie cierpiało z powodu infekcji bakteryjnej w pierwszym roku po transplantacji. Immunosupresja, niezbędna dla ochrony greftu przed ostrym i przewlekłym odrzucaniem, powoduje wyższe ryzyko komplikacji zakaźnych [66], stąd znacznie większy odsetek chorych z zakażeniem, wśród chorych po przeszczepieniu, niż u pozostałych pacjentów tego samego oddziału, około 6-ście krotnie większy.



Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu występują z różną częstością i ciężkością w zależności od ośrodka, używanych w nim procedur i leczonych pacjentów - ich wcześniejszego stanu, wieku, czy chorób towarzyszących, dlatego też są to dane trudne do porównania i wyciągnięcia jednoznacznych wniosków. W przyszłości rozwój transplantologii i immunologii może pomóc ograniczyć liczbę zakażeń po przeszczepieniu poprzez dążenie do zmniejszenia immunosupresji – np. przez wytworzenie tolerancji operacyjnej, czy lepszy dobór dawca-biorca przy przeszczepach krzyżowych, a więc sam rozwój transplantologii może spowodować niejako naturalne ograniczenie częstości zakażeń.

Uzyskane wyniki sugerują także, że pomimo wszechstronnej opieki nad pacjentami po przeszczepieniu, ryzyko zakażenia pozostaje bardzo wysokie, a najważniejsze czynniki ryzyka zakażeń - niemożliwe do zmodyfikowania – tak jak wiek pacjenta, należy więc dążyć do ograniczenia tych czynników które podlegają modyfikacji, jednocześnie nie zwiększając ryzyka odrzucania przeszczepu, czy zgonu pacjenta z innych przyczyn – na przykład ograniczać długość pobytu w szpitalu, jak i ograniczać do niezbędnego poziomu używanie cewników Foley'a, „double J”, czy nawet, acz rozsądnie, leków immunosupresyjnych, dbać o higienę pacjenta i aseptyczne warunki pracy na oddziale transplantologii, a także właściwe leczenie chorób towarzyszących.

## Wnioski

- W retrospektywnej ocenie pacjentów po przeszczepieniu nerki obserwowanych przez 6 miesięcy po zabiegu częstość występowania zakażeń wyniosła 41,7%. Większość zakażeń stanowiły ZUM, które wystąpiły u 41 pacjentów, dając częstość na poziomie 34,1% i występowały najczęściej w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Oprócz nich występowały też ZMO, bakteriemia i zapalenia płuc.
- Jedynie starszy wiek pacjentów jako czynnik ryzyka zakażenia wiązał się istotnie statystycznie z ich wystąpieniem, natomiast inne, wymieniane w piśmiennictwie czynniki ryzyka, takie jak długość stosowania cewnika Foley'a, stosowanie cewników "double J", płeć żeńska, otyłość, cukrzyca, anomalie układu moczowego okazały się nie mieć istotnego statystycznie związku z wystąpieniem zakażenia. Żadne ze stosowanych immunosupresantów nie zwiększały ryzyka zakażenia bardziej od pozostałych, podobnie jak niezgodności w układzie HLA.
- W badanym materiale, zakażenia pogarszały istotnie czynność nerki przeszczepionej ocenianej w 14-stym dniu po zabiegu i nie wpływały istotnie na jej czynność w 1-szym i 6-stym miesiącu po transplantacji.
- Zakażenie układu moczowego było najczęściej wywoływane przez mieszaną florę bakteryjną (w 24% przypadków), następnie przez *Ent. faecalis* (22%) i *K. pneumoniae* (12%). Zakażenie krwi w większości przypadków miało związek z ZUM i było najczęściej wywołane przez *K. pneumoniae* (43% przypadków). ZMO było wywoływane najczęściej przez *St. epidermidis* (35%). Wszystkie wyhodowane patogeny były wrażliwe na dożylnie antybiotyki.
- Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki występowały 6 razy częściej niż w populacji pozostałych chorych operowanych. Wszystkie typy zakażeń występowały istotnie częściej, niż u ogółu pacjentów oddziału chirurgicznego, jednak największą różnicę stwierdzono w występowaniu ZUM (u pacjentów po transplantacji aż 34 razy częściej).

**Streszczenie rozprawy doktorskiej**  
**„Zakażenia bakteryjne u pacjentów po przeszczepieniu nerki”**  
**lek. Zofia Adamska**

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, zakażenia bakteryjne, immunosupresja

W pracy zatytułowanej „Zakażenia bakteryjne u pacjentów po przeszczepieniu nerki” przedstawiono problematykę infekcji bakteryjnych u pacjentów w ciągu pół roku po przeszczepieniu nerki, na podstawie retrospektywnej analizy 120 historii chorób pacjentów, którzy przeszli ten zabieg w 2013 i 2014 roku w Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Plastycznej Szpitala Klinicznego im. H. Świącickiego w Poznaniu.

Celem badań była ocena częstości występowania, rodzaju oraz potencjalnych czynników ryzyka zakażeń bakteryjnych u pacjentów niniejszego ośrodka, a także ocena ich wpływu na funkcję nerki przeszczepionej, charakterystyka drobnoustrojów wywołujących te zakażenia i porównanie ich częstości z pozostałą populacją oddziału chirurgicznego.

Oceniano takie parametry jak: rodzaj zakażenia, czas jego wystąpienia, wiek, płeć, BMI, choroby towarzyszące występujące u pacjentów, czas pobytu w szpitalu, użycie cewnika „double J”, czas utrzymania cewnika Foley’a, czynność nerki przeszczepionej wyrażoną poprzez GFR, reoperacje, utraty graftu, czy zgony. Zebrane dane poddano analizie statystycznej przy użyciu pakietu statystycznego PQStat 1.4.8.

W badaniu uzyskano częstość zakażeń bakteryjnych na poziomie 41,7% w ciągu pół roku od zabiegu, przy czym zakażenie układu moczowego wystąpiło z częstością 34%, zakażenie miejsca operowanego – 14%, bakteriemia – 5,8%, a zapalenie płuc 1,6%. Jedynym istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka zakażenia okazał się być starszy wiek pacjentów. Wystąpienie zakażenia istotnie wydłużało długość pobytu w szpitalu, zwiększało ryzyko reoperacji oraz pogarszało funkcję nerki przeszczepionej w 14-stym dniu po zabiegu. Stwierdzono, że zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu występowały około sześciokrotnie częściej, niż u pozostałych pacjentów tego samego oddziału chirurgicznego.

## **Abstract**

### **Bacterial infections in renal transplant recipients**

**Zofia Adamska MD**

Key words: renal transplantation, bacterial infection, immunosuppression

The dissertation entitled “Bacterial infections in renal transplant recipients” presents the problem of bacterial infections occurring after kidney transplantation. It is based upon the retrospective analysis of medical history of 120 patients, who underwent kidney transplantation in 2013 and 2014 in the Department of Transplantology, General, Vascular and Plastic Surgery of Clinical Hospital of Poznan University of Medical Sciences.

The aim of this research was to assess the frequency, type, and risk factors of bacterial infections, their influence on further graft function, as well as characterization of pathogens causing such infections and comparison of their frequency among post-transplant patients with the frequency of bacterial infections in the general surgery department.

In course of this study, factors like: type of infection, time of its’ occurrence, patients’ age, gender, BMI, concomitant diseases, length of hospital stay, “double J” catheter usage, Foley catheter usage, graft function described by GFR, reoperations, graft loss incidences and deaths were assessed. Afterwards the statistical analysis of the data was performed with PQStat 1.4.8 package.

The frequency of bacterial infections in the first 6 months after kidney transplantation turned out to be 41.7% in this study, with urinary tract infections - 34%, wound infection – 14%, bloodstream infection – 5.8%, and pneumonia 1.6%. The only statistically significant risk factor for bacterial infection was the patient’s age. The occurrence of such infection caused longer hospital stay, higher risk of reoperations and worse graft function in the 14<sup>th</sup> day after surgery. It was found that bacterial infections appear 6 times more often in patients after kidney transplantation than in other surgical patients in the same department.

## Spis tabel, wykresów i rycin

### TABELE

Str. 23 - Tabela 1. Potwierdzone i przypuszczalne czynniki ryzyka ZUM

Str. 40 - Tabela 2. Porównanie częstości występowania powikłań (reoperacje, utraty graftu, zgony) oraz czynników ryzyka zakażeń u pacjentów bez zakażenia po przeszczepieniu nerki (n=70) i z zakażeniem (n=50). Statystyki opisowe przedstawione za pomocą: licznosc (procent), srednia  $\pm$  odchylenie standardowe, mediana (kwartyl dolny, kwartyl gorny).

Str. 41 - Tabela 3. Analiza jednowymiarowa związku poszczególnych potencjalnych czynników ryzyka z wystąpieniem zakażenia w pierwszym półroczu po przeszczepieniu nerki.

Str. 42 - Tabela 4. Analiza jednowymiarowa związku podanych cech i występowania zakażenia

Str. 43 - Tabela 5. Regresja logistyczna badająca związek poszczególnych czynników z występowaniem zakażenia w korekcji o wiek i BMI.

Str. 44 - Tabela 6. Statystyki opisowe wybranych czynników ryzyka ZUM u pacjentów z ZUM i bez ZUM, przedstawione za pomocą: licznosc (procent), srednia  $\pm$  odchylenie standardowe, mediana (kwartyl dolny, kwartyl gorny).

Str. 44 - Tabela 7. Analiza jednowymiarowa związku poszczególnych czynników ryzyka ZUM z występowaniem ZUM.

Str. 44 - Tabela 8 Regresja logistyczna badająca wpływ poszczególnych czynników ZUM na wystąpienie ZUM w korekcji o wiek i BMI.

Str. 45 - Tabela 9a. Patogeny powodujące ZUM w grupie badanej (licznosc, procent)

Str. 45 - Tabela 9b. Patogeny powodujące zakażenia krwi w grupie badanej (licznosc, procent)

Str. 46 - Tabela 9c. Patogeny powodujące ZMO w grupie badanej (licznosc, procent)

Str. 47-49 - Tabela 10. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z dodatnich posiewów moczu. (74 patogeny, licznosc, procent wrażliwych patogenów).

Str. 50-51 - Tabela 11. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z posiewów krwi (9 patogenów, licznosc, procent wrażliwych patogenów).

Str. 52-53 - Tabela 12. Wrażliwość na antybiotyki patogenów wyhodowanych z posiewów z rany (19 patogenów, licznosc procent wrażliwych patogenów).

## WYKRESY

Str. 35 - Wykres 1. Przyczyny wystąpienia niewydolności nerek u badanych pacjentów (liczność, procent).

Str. 38 - Wykres 2. Ilość poszczególnych zakażeń w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu nerki i w czasie od 2 do 6 miesiąca.

Str. 56 - Wykres 3. Zakażenia w Oddziale Transplantologii, Chirurgii Ogólnej Naczyniowej i Plastycznej w latach 2013 i 2014 – procent ogółu zakażeń.

## RYCINY

Str. 15 - Rycina 1. Zakażenia występujące w różnym czasie po przeszczepieniu nerki.

Str. 28 - Rycina 2. Klasyfikacja Gram-dodatnich bakterii chorobotwórczych

Str. 29 - Rycina 3. Klasyfikacja Gram-ujemnych bakterii chorobotwórczych

## Bibliografia

1. Green M., Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation 2013; 13:3-8
2. Pączek L., Mucha K., Foronczewicz B.: Zakażenia w transplantologii. Tom 5 Transplantologia Praktyczna. Wydawnictwo naukowe PWN
3. Avery R. K., Michaels M. G., Strategies for Safe Life After Solid Organ Transplantation; American Journal of Transplantation 2013; 13; 304-310
4. J. Szmidt, J. Kuźdżała: Podstawy chirurgii, wyd. MP wydanie II, 322-344
5. Kwiatkowski S., Kwiatkowska K.: Profilaktyka okołoperacyjna w urologii - zapobieganie zakażeniom szpitalnym. Przegląd urologiczny 2012/2 (72); s. 8-12
6. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf>
7. Niederman M.S, Craven D.E. (Co-Chairs), Wunderink R.G. et al., Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005; 171: 388–416
8. Giedrys-Kalemba S., Jursa J.: Zakażenia dróg moczowych na oddziałach urologicznych. Przegląd Urologiczny 2007/4 (44), s. 98-102
9. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf>
10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun; 20(6):864-74
11. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine 2001, 345: 1368-1377
12. Barchnicka A., Posocznica w okresie okołoperacyjnym – diagnostyka, leczenie, rokowanie. <http://www.leczenieokolooperacyjne.pl/artykuly/art,69,posocznica-w-okresie-okolooperacyjnym-diagnostyka-leczenie-rokowanie.html>

13. Daugridas J., Blake P., Todd S. Podręcznik dializoterapii, wyd. II polskie, Wydawnictwo Czalej; s. 350-371
14. Allon M.: Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5):779-91.
15. Ghahramani N., Gorban-Brennan N., Kliger A.S., Finkelstein F.O.. Infection rates in end-stage renal disease patients treated with CCPD and CAPD using the UltraBag system. *Adv Perit Dial.* 1995;11:164-7.
16. Piraino B., Bailie G.R., Bernardini J., Boeschoten E., Gupta A, Holmes C., Kuijper E.J., Li P.K., Lye W.C., Mujais S., Paterson D.L., Fontan M.P., Ramos A., Schaefer F., Uttley L.; ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int.* 2005 Mar-Apr;25(2):107-31.
17. Durlik M., Zakażenia u chorych po przeszczepieniu narządu. [http://klinikamedycynytransplantacyjnej.wum.edu.pl/system/files/zakazenia\\_u\\_chorych\\_po\\_przeszczepieniu\\_narzadu\\_m.\\_durlik.pdf](http://klinikamedycynytransplantacyjnej.wum.edu.pl/system/files/zakazenia_u_chorych_po_przeszczepieniu_narzadu_m._durlik.pdf)
18. Ko K.S., Cho D.O., Ahn J.H., Lee T.W., Ihm C.G., Chang S.G., Chai S.E., Park H.C., Hong S.H., Joo H.Z., et al: Infections after renal transplantation. *Transplant Proc.* 26: 2072–2074, 1994
19. Snyder J.J., Israni A.K., Peng Y., Zhang L., Simon T.A., Kasiske B.L.: Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 75: 317–326, 2009
20. Karuthu S., Blumberg E.A. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2058-70
21. Patel R., Paya C.V. Infections in solid organ transplantation recipients. *Clin Micro Rev* 1997; 10:86–124.
22. Snyderman D. Epidemiology of Infections after Solid-Organ Transplantation, *Clinical Infectious Diseases* 2001;33(Suppl 1):S5–8
23. Góbiewska J, Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. et al. Zakażenia układu moczowego u pacjentów po transplantacji nerki. *Forum nefrologiczne* 2011, tom 4, nr 2, 110-118
24. Fishman J.A.: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357: 2601–2614, 2007



25. Podschun R., Ullmann U., Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:589-603
26. Chang F.Y., Singh N., Gayowski T. et al. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Inf Dis* 1998; 26:59-65
27. Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom II.* Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.
28. Petersdorf R.G., Beeson P.B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1-30
29. Gołębiewska J., Dębińska-Ślizień A., Rutkowski B. et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 43, 2985-2990 (2011)
30. Sorto R., Irizar S.S., Gelgadilo G., et al. Risk factors for urinary tracks infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42:280-281
31. Gołębiewska J., Dębska-Ślizień A., Komarnicka J., Samet A., Rutkowski B., *Zakażenia układu moczowego u biorców nerki.* Sepsis 2011
32. Alangaden G.J., Thyagarajan R., Gruber S.A., et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin. Transplant* 2006; 20, 401-409
33. Audard V., Amor M., Desvaux D., et al. Acute graft pyelonephritis: a potencial cause of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1128-1130
34. Suberviola B., Castellanos-Ortega A., Ballesteros M.A., et al. Early identification of infectious complications in lung transplant recipients using procalcitonin. *Transplant Inf Dis* 2012; 14: 461-467
35. Karczewski M., Tomczak H., Stronka M., et al. Is Multiresistant Klebsiella pneumoniae New Delhi Metallo-beta-Lactamase (NDM-1) a New Threat for Kidney Transplant Recipients? *Transplant. Proceed.* 09/2014; 46(7):2409-10.
36. Fiorante S., Lopez-Medrano F., Lizasoain M., et al. Systematic screaning and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78: 774-781

37. Parasuraman R., Julian K., Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation 2013; 13: 327-336
38. Kamath N.S., John G.T., Neelakantan N., Kirubakaran M.G., Jacob G.C., Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. Transpl. Infect. Dis. 2006, 8: 140-147
39. Giakoustidis G. Diplaris K., Antoniadis N. et al. Impact of double J ureteric stent in kidney transplantation: single center experience. Transplant Proc. 2008; 40: 3173-3175
40. Mathe Z., Treckmann J.W. Heuer M., et al. Stented uretero-vesical anastomosis in renal transplantation: does it influence the rate of urinary tract infections ? Eur. J. Med. Res. 2010; 15: 297-302
41. Osman Y., Ali-El-Dein B., Shoekir A.A., Kamal M., Sheheb El-Dein A.B. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? Urology 2005; 65: 867-871.
42. Tavakoli A., Surange R.S., Pearson R.C. et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. J. Urol. 2007; 177: 2260 – 2264.
43. Munoz P., Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. Clin Infect Diseases 2001, 33 supl 1 s 53-57
44. Zalecenia AST: <http://www.regenmedcanada.com/downloads/AST%20monitoring.pdf>
45. Durlik M., Rutkowski B.: Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Wyd. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji Warszawa 2014 s 5-64
46. Mermel M.A., Maki D.G. Bacterial pneumonia in solid organ transplantation. Semir Respir Infect 1990 5 : 10-29
47. Levin T., Suh B, Beltramo D, et al.: Aspergillus mediastinitis following orthotopic heart transplantation: case report and review of the literature. Transpl Infect Dis 2004; 6:129-131
48. Linares L., Garcia-Gomez J.F., Cervera C., et al.: Early bacteremia after solid organ transplantation. Transplant Proceedings 2009; 41: 2262-2264
49. [https://pl.wikipedia.org/wiki/Barwienie\\_metod%C4%85\\_Grama](https://pl.wikipedia.org/wiki/Barwienie_metod%C4%85_Grama)

50. [http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje%20kompodium\\_20150504.pdf](http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje%20kompodium_20150504.pdf)
51. Virelli G: Mikrobiologia i choroby zakaźne. Elsevier Urban & Partners 2007
52. [http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\\_aureus](http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus)
53. [http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\\_epidermidis](http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_epidermidis)
54. [http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\\_haemolyticus](http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_haemolyticus)
55. [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gram-Positive\\_Classification.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gram-Positive_Classification.png)
56. [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gram-negative\\_Bacteria\\_-\\_Lab\\_methods\\_algorithm.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gram-negative_Bacteria_-_Lab_methods_algorithm.svg)
57. [http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/ogniska\\_epidemiczne](http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/ogniska_epidemiczne)
58. Snyder J.J., Israni A.K., Peng Y. et al. Rates of first infection following kidney transplant in the United States *Kidney Int* 2009 75: 317-326
59. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R. et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4:1662-1668
60. Memikoğlu K.O., Keven K., Erbay B. et al. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3131-3134.
61. Lim J.H., Cho J.H., Park S.H. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1584-9.
62. Chuang P., Parikh C.R., Langone A. et al. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant.* 2005 Apr;19(2):230-5.
63. Galindo Sacristán P., Pérez Marfil A., Osuna Ortega A. et al. Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3620-3.
64. Riviera-Sanchez R., Delgado-Ochoa D., Arriaga-Alba M. et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation, *BCM Infectious Diseases* 2010, 10:245

65. Karuthu S., Blumberg E.A. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2058-70
66. Veroux M., Giuffrida G., Veroux P. et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc.* 2008 Jul-Aug;40(6):1873-6.
67. Berry C. L. *Transplantation Pathology.* Springer Science & Business Media, 1999, p 19-31
68. Mehrabi A., Fonouni H., Ayoub E. et al. A single center experience of combined liver kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23: 102-114
69. Kowalski M.J., Post D.R., Mannon R.B., et al., Assessing relative risk of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay *Transplantation* 2006; 82: 663-668
70. Budde K., Matz M., Durr M., et al., Biomarkers of over immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90: 316-322
71. Wang D., Wu W., Yang S., et al., Post-transplant monitoring of soluble CD30 level as predictor of graft outcome: a single center experience from China. *Transpl Immunol* 2012; 27:146-150
72. He J., LI Y., Zhang H., Immune function assay (ImmuneKnow) as a predictor of allograft rejection and infection in kidney transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: E351-E358
73. Nakamura S., Nakaya T., Iida T.: Metagenomic analysis of bacterial infections by means of highthroughput DNA sequencing. *Exp Biol Med.* 2011; 236: 968-971
74. Storek J., Espino G., Dawson M.A., et al. Low B-cell and monocyte count in day 80 are associated with high infection rates between days 100 and 365 after allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 96: 3290-3293
75. Perrakis A., Yedibela S., Schellerer V. et al., Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010 ; 42:4187-4190
76. Grammatikopoulos T., Dhawan A., Bansal S., et al., Baseline evaluation of serum markers of inflammation and their utility in clinical practice in paediatric liver transplant recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 365-370

77. Hambach L., Eder M., Dammann E. et al., Diagnostic value of procalcitonin serum level in comparison with C-reactive protein in allogenic stem cel transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 643-651
78. Suberviola B., Castellanos-Ortega A., Ballesteros M.A., et al. Early identification of infectious complications in lung transplant recipients using procalcitonin. *Transplant Inf Dis* 2012; 14: 461-467
79. Nebehay S.: Health care is “High risk buissiness” WHO 201, Medscape.com, Reuters health information.
80. Hotchkiss R.S., Karl I.E.: The patophysiology and treatment of sepsis *N eng J of med.* 2003, 348:138-150
81. Liapis H., Wang H., *Pathology of Solid Organ Transplantation*; p 31-45
82. Kumar D. and Humar A., *AST Handbook of Transplant Infections*, American Society of Transplantation 2011
83. Karuthu S., Blumberg E.A. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058-70
84. Lim J.H., Cho J.H., Park S.H. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1584-9.
85. <http://poltransplant.pl>
86. Meier-Kriesche H.U., Kaplan B., Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcome: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-1381
87. Cervera C., Fernandez-Ruiz M., Valledor A. et al., Epidemiology and risk factors for late infections in solid transplant recipients. *Transpl Inf Dis* 2011; 13:598-607
88. Valdez-Ortiz R., Sifuentes-Osornio J., Cameron W. et al., Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study Ottawa, Canada DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.11.004>
89. Avery R. K., Infections and immunizations in organ transplant recipients: a preventive approach. *Clevel. Clin. J. Med.* 1994. 61:386–392.
90. Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O., Maki D.G. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal

- transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* **1990**; 89:255–74.
91. Abbott K.C., Swanson S.J., Richter E.R., Bohem E.M., Agodoa L.Y., Peters T.G., Barbour G., Lipnick R., Cruess D.F.: Late urinary tract infections after kidney transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 44: 353-362, 2004
  92. Wyner L. M. The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid-organ transplants. 1994 *Semin. Urol.* 12:134–139.
  93. Ariza-Heredia E.J., Beam E.N., Razonable R.R., et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant.* 2013 May 6;18:195-204.
  94. Bonkat G., Rieken M., Siegel F.P., Widmer A.F. et al. Microbial ureteral stent colonization in renal transplant recipients: frequency and influence on the short-time functional outcome. *Transpl Infect Dis.* 2012 Feb;14(1):57-63.
  95. Schmaldienst S., Dittrich E., Horl W.H. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 125–130.
  96. Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O. et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990; 89: 255–274.
  97. Hibberd P.L., Tolkoff-Rubin N.E., Doran M. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992; Doc No 15.
  98. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 1): S53–57.
  99. ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND

RECIPIENT Nephrol. Dial. Transplant. (2013) 28(suppl 2): ii1-ii71.doi: 10.1093/ndt/gft218

[http://ndt.oxfordjournals.org/content/28/suppl\\_2/ii1.full.pdf+html](http://ndt.oxfordjournals.org/content/28/suppl_2/ii1.full.pdf+html)

100. Daskalaki E., Koukoulaki M., Drakopoulos S. et al. Bloodstream infections in renal transplant recipients: a single center study. *Transplant Proc.* 2014 46 (9) 3191-3
101. Silva M. Jr, Marra AR, Pereira CA, et al. Bloodstream infections after kidney transplantation epidemiology, microbiology, associated risk factors and outcome. *Transplantation* 2010 90: 581-587
102. Al-Hasan M.N., Razonable R.R., Eckel-Passow J.E., et al.; Incident rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ. *Am J Transplant* 2009; 9: 835-843
103. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
104. [https://en.wikipedia.org/wiki/APACHE\\_II](https://en.wikipedia.org/wiki/APACHE_II)
105. Al-Hasan M.N., Razonable R.R., Kremers W.K., Impact of Gram-negative bloodstream infections on long term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2011 91: 1206-1210
106. Cohen J., Rees A., Williams G.: A prospective randomized controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation, *J Hosp Infect* 1988; 11: 357–363.
107. Midtvedt K., Hartmann A., Midtvedt T., et al.: Routine perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1637-1641.
108. Ampel, N. M., and E. J. Wing. 1990. Legionella infection in transplant patients. *Semin. Respir. Infect.* 5:30–37.
109. Arnouts, P. J., M. R. Ramael, D. K. Ysebaert, G. A. Verpooten, M. E. de Broe, E. A. vanMarck, and S. R. Pattyn. 1991. Legionella pneumophila peritonitis in a kidney transplant patient. *Scand. J. Infect. Dis.* 23:119–122.
110. Bauling, P. C., R. Weil, and G. P. Schroter. 1985. Legionella lung abscess after renal transplantation. *J. Infect.* 11:51–55.

111. Moellering R. NDM-1 A cause for Worldwide Concern, *The New England Journal of Medicine* 363;25, Dec 16, 2010 2377-9
112. Brayman, K. L., E. Stephanian, A. J. Matas, W. Schmidt, W. D. Payne, D. E. R. Sutherland, P. F. Gores, J. S. Najarian, and D. L. Dunn. 1992. Analysis of complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch. Surg.* 127:38–47.