

Piotr Wilkowski¹, Ewa Hryniewiecka¹, Kornelia Jasińska², Michał Ciszek¹

MULTI-DRUG RESISTANT STRAINS AS ETIOLOGICAL AGENTS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS AFTER SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

SZCZEPY WIELOLEKOOPORNE JAKO CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW

¹Department of Immunology, Transplantology and Internal Diseases, Medical University of Warsaw
Klinika Immunologii, Transplantologii oraz Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Chair and Department of Medical Microbiology, Medical University of Warsaw
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ABSTRACT

INTRODUCTION. Urinary tract infections (UTIs) caused by multi-drug resistant strains are a serious and growing problem in organ transplant (TX) recipients.

AIM OF THE STUDY. The aim of the study was to assess the prevalence and risk factors of UTIs caused by multi-drug resistant strains in hospitalized patients after kidney or liver transplantation in a large transplant center.

MATERIAL AND METHODS. 392 cases of UTIs in patients after kidney or liver TX hospitalized in 2014, 2015 and 2016 were analyzed. Among the assessed cases of UTIs, 66.07% occurred in women, 33.93% – in men, 80.1% – in kidney TX recipients and 19.9% – in liver TX recipients. The median age of the patients was 57.51 years and the median time since TX was 41.44 months.

RESULTS. Most episodes of UTIs were observed during the first year after TX – 121 (30.78%) of cases. A total of 506 pathogens were cultured: 345 Gram-negative bacteria (68.182%), 146 Gram-positive bacteria (28.854%) and 15 fungi (2.964%). More than one pathogen was found in 25.51% of urine cultures. Among bacteria (n=491), a resistance mechanism was detected in 166 (33.81%) pathogens (133 Gram-negative and 33 Gram-positive). The most common etiological agents were: *E. coli* ESBL- (23.72%), *K. pneumoniae* ESBL+ (17.19%), *E. faecalis* (11.27%) and *E. faecium* (7.71%). Diabetes was present in 129 (35.46%) of patients, and the number of UTI cases was similar in the group with and without diabetes.

CONCLUSIONS. Compared to the general population, in hospitalized patients after kidney or liver transplantation UTIs occur more often in men and are more often caused by Gram-positive bacteria. In 33.81% of cases UTIs are caused by multi-drug resistant strains, predominantly Gram-negative bacteria.

Keywords: kidney transplantation, liver transplantation, immunosuppression, urinary tract infection, multi-drug resistance, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zakażenia układu moczowego (ZUM) szczepami wielolekoopornymi są poważnym i stale narastającym problemem dotyczącym biorców przeszczepów narządowych (TX).

CEL PRACY. Celem pracy była ocena częstości występowania i czynników ryzyka występowania ZUM wywołanego szczepami wielolekoopornymi u hospitalizowanych pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby w dużym ośrodku transplantacyjnym.

MATERIAŁ I METODY. Przeanalizowano 392 przypadki ZUM u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby hospitalizowanych w latach 2014-2016. Wśród ocenianych przypadków ZUM – 66,07% występowało u kobiet, 33,93% u mężczyzn, 80,1% u biorców przeszczepu nerki oraz 19,9% u biorców przeszczepu wątroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 57,51 lat, a mediana czasu od transplantacji – 41,44 miesiąca.

WYNIKI. W badanej grupie najczęściej epizodów ZUM stwierdzono w pierwszym roku po TX – 121 (30,78%) przypadków. Z posiewów wyhodowano łącznie 506 patogenów: 345 bakterii Gram-ujemnych (68,182%), 146

bakterii Gram-dodatnich (28,854%) oraz 15 grzybów (2,964%). Więcej niż jeden patogen stwierdzono w 25,51% posiewów moczu. Wśród bakterii (n=491) mechanizm oporności wykryto u 166 (33,81%) patogenów (133 Gram-ujemnych oraz 33 Gram dodatnich). Do najczęstszych czynników etiologicznych należały: *E. coli* ESBL- (23,72%), *K. pneumoniae* ESBL+ (17,19 %), *E. faecalis* (11,27%) oraz *E. faecium* (7,71%). Cukrzyca występowała u 129 (35,46%) pacjentów, liczba przypadków ZUM była podobna w grupie z i bez cukrzycy.

WNIOSKI. U hospitalizowanych biorców przeszczepów narządowych w porównaniu z populacją ogólną, ZUM częściej występują u mężczyzn oraz częściej są wywołane przez bakterie Gram-dodatnie. W 33,81% przypadków są one spowodowane przez szczepy wielolekooporne, z przeważającym udziałem bakterii Gram-ujemnych.

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, przeszczepienie wątroby, immunosupresja, zakażenie układu moczowego, wielolekooporność, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

INTRODUCTION

Multidrug-resistant bacteria are a growing problem in modern medicine, posing a particular threat to immunocompromised patients, such as patients after solid-organ transplantation. The emergence of new resistance mechanisms among bacteria results in a decrease in the effectiveness of standard therapies. The increasing share of resistant strains in the etiology of infections leads to therapeutic difficulties, frequent, long hospitalizations and an increase in treatment costs.

The degree and mechanisms of multidrug resistance are defined and denoted by acronyms. Among Gram-negative bacteria, the most common type of antibiotic resistance is the production of beta-lactamases, and among them, extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and metallo-beta-lactamases (MBLs), which are enzymes containing metal in their active center. The enzyme NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase) belongs to this group. Among Gram-positive bacteria, one of the most common types of multi-drug resistance is the VRE mechanism (vancomycin-resistant *Enterococcus*), defining glycopeptide-resistant enterococcal strains, and the MR mechanism (methicillin-resistant), defining resistance to methicillin.

The epidemiology of urinary tract infections (UTIs) varies by patient population and location. This is especially true for populations with chronic diseases, immunocompromised populations and those who have frequent contact with health care facilities, such as solid-organ transplant recipients. We conducted a retrospective epidemiological study to determine the role of multidrug-resistant strains in the etiology of urinary tract infections among kidney or liver transplant recipients in a large-volume transplant center.

WSTĘP

Bakterie wielolekooporne to narastający problem we współczesnej medycynie stanowiący szczególnie zagrożenie dla pacjentów z upośledzeniem odporności, takich jak osoby po transplantacji narządów. Pojawienie się nowych mechanizmów oporności wśród bakterii skutkuje obniżeniem skuteczności standardowych terapii. Narastający udział szczepów opornych w etiologii zakażeń prowadzi do trudności terapeutycznych, częstych, długich hospitalizacji oraz wzrostu kosztów leczenia.

Stopień i mechanizmy wielolekooporności są zdefiniowane i oznaczane akronimami angielskimi. Wśród bakterii Gram-ujemnych najczęściej występującym typem antybiotykooporności jest wytwarzanie betalaktamaz, a wśród nich jako wielolekooporne określa się betalaktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL, extender-spectrum beta-lactamases) oraz metalobetalaktamazy (MBL, metallo-beta-lactamases) będące enzymami zawierającymi metal w swoim centrum aktywnym. Do tej grupy należy enzym NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase). Wśród bakterii Gram-dodatnich jednym z najczęstszych rodzajów wielolekooporności jest mechanizm VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) oznaczający szczepy enterokoków odporne na glikopeptydy oraz mechanizm MR (methicillin-resistant) oznaczający oporność na metycylinę.

Epidemiologia zakażeń układu moczowego (ZUM) zmienia się w zależności od populacji pacjentów i lokalizacji. Dotyczy to szczególnie populacji z chorobami przewlekłymi, upośledzoną odpornością oraz mających częsty kontakt z placówkami ochrony zdrowia, takich jak osoby po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Przeprowadziliśmy retrospektywne badanie epidemiologiczne mające na celu określenie udziału szczepów wielolekoopornych w etiologii zakażeń układu moczowego wśród biorców przeszczepu nerki lub wątroby w dużym ośrodku transplantacyjnym.

MATERIAL AND METHODS

The study analyzed a total of 392 patients with urinary tract infections diagnosed among subjects at various times after kidney or liver transplantation, receiving immunosuppressive treatment and hospitalized at the Department of Immunology, Transplantology and Internal Diseases of the Medical University of Warsaw during the period between 2014 and 2016.

Midstream urine samples were collected on a transport medium and delivered to the laboratory within 2 hours. Urine cultures were performed on MacConkey agar and CPS agar (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Incubation was carried out at 37°C for 24 hours under aerobic conditions. Identification of bacteria and antimicrobial susceptibility was performed using the Vitek2 system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). In the case of a severe UTI, the microbiology laboratory was asked to identify all strains found.

Medical records of all patients were analyzed in terms of factors predisposing to infections. The following factors were analyzed: sex, type of transplanted organ (kidney/liver), diabetes and time since transplantation.

Statistical analysis. Statistical analyzes were performed using Statistica 13 software (Statsoft Inc., USA). Parametric variables are presented as means \pm standard deviation, and non-parametric variables are presented as median and interquartile range. Categorical variables are presented as frequencies (n) and percentages. The groups' sizes were compared using Pearson's chi-square test.

RESULTS

The number of cases of urinary tract infection in the analyzed years was as follows: 120 cases (30.61%) in 2014, 131 cases (33.42%) in 2015 and 141 cases (35.97%) in 2016. 133 analyzed cases were noted in men (33.93%), and 259 – in women (66.07%). The study group consisted of 314 kidney transplant recipients (80.1%) and 78 liver transplant recipients (19.9%). Cases of diabetes accounted for 35.46% of the study group (139 patients). The median age of study participants was 57.51 years. The median time since organ transplantation was 41.44 months.

A total of 506 organisms were found in the 392 patients with urinary tract infection and positive urine culture. In 292 cases (74.49%), the cause of urinary tract infection was only 1 pathogen, in 87 cases (22.19%) – 2 pathogens, in 12 cases (3.06%) – 3 pathogens and in 1 case (0.26%), there were 4 pathogens. The pathogens included: Gram-negative bacteria – 345 (68.182%),

MATERIAŁ I METODY

W badaniu analizowano łącznie 392 przypadki zakażeń układu moczowego rozpoznane wśród pacjentów w różnym okresie po operacji przeszczepienia nerki lub wątroby, przyjmujących leczenie immunosupresyjne i hospitalizowanych w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2014-2016.

Próbki moczu ze środkowego strumienia zostały pobrane na podłoże transportowe i dostarczone do laboratorium w ciągu 2 godzin. Hodowlę przeprowadzono na agarze MacConkey'a oraz agarze CPS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francja). Inkubację prowadzono w temperaturze 37°C przez 24 godziny w warunkach tlenowych. Identyfikację bakterii i podatności na środki przeciwdrobnoustrojowe przeprowadzono za pomocą systemu Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francja). W przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia układu moczowego laboratorium mikrobiologiczne było proszone o identyfikację wszystkich stwierdzanych szczepów.

Przeanalizowano dokumentację medyczną wszystkich pacjentów pod kątem czynników predysponujących do zakażeń. Uwzględniono takie czynniki jak: płeć, rodzaj przeszczepionego narządu (nerka/wątroba), współwystępowanie cukrzycy oraz okres od przebytej transplantacji.

Analiza statystyczna. Analizy statystyczne wykonano z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 13 (Statsoft Inc., USA). Zmienne o rozkładzie parametrycznym przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe, a zmienne o rozkładzie nieparametrycznym przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartylowy. Zmienne o charakterze kategoryjnym przedstawiono jako licznosci (n) i wartości procentowe. Licznosci pomiędzy grupami porównywano z zastosowaniem testu chi-kwadrat Pearsona.

WYNIKI

Liczba przypadków zakażenia układu moczowego w analizowanych latach rozkładała się następująco: 120 przypadków (30,61%) w 2014 roku, 131 przypadków (33,42%) w 2015 oraz 141 przypadków (35,97%) w 2016 roku. 133 analizowane przypadki dotyczyły mężczyzn (33,93%), a 259 – kobiet (66,07%). Badana grupa składała się z 314 biorców przeszczepu nerki (80,1%) i 78 biorców przeszczepu wątroby (19,9%). Przypadki osób z cukrzycą stanowiły 35,46% badanych (139 osób). Mediana wieku badanych osób wynosiła 57,51 lat. Mediana czasu od transplantacji narządu wynosiła 41,44 miesiąca.

W 392 przypadkach pacjentów z dodatnimi posiewami z zakażeniem układu moczowego uzyskano

Gram-positive bacteria – 146 (28.854%) and fungi – 15 (2.964%).

Among bacteria (n=491), the multi-drug resistance mechanism was observed in 166 pathogens (33.81%). 133 multidrug-resistant Gram-negative bacteria (80.12% of multidrug-resistant bacteria, 38.55% of Gram-negative bacteria and 27.09% of all bacteria) and 33 multidrug-resistant Gram-positive bacteria (19.88% of multidrug-resistant bacteria, 22.60% of Gram-positive bacteria and 6.72% of all bacteria) (Fig. 1). Multi-drug resistance was significantly more common among Gram-negative strains ($p=0.0068$). The frequency of individual multi-drug resistance mechanisms among Gram-negative and Gram-positive

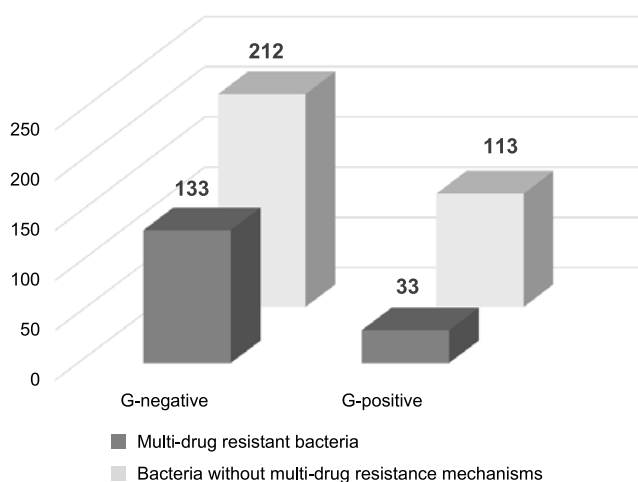


Figure 1. Presentation of the identified bacterial strains by type of microorganism and the presence of multi-drug resistance mechanisms.

Rycina 1. Graficzne przedstawienie zidentyfikowanych szczepów bakterii z podziałem na rodzaj drobnoustroju oraz obecności mechanizmów wielolekooporności.

łącznie wzrost 506 drobnoustrojów. W 292 przypadkach (74,49%) przyczyną zakażenia układu moczowego był wyłącznie 1 patogen, w 87 przypadkach (22,19%) – 2 patogeny, w 12 przypadkach (3,06%) – 3 patogeny oraz w 1 przypadku (0,26%) były to 4 patogeny. Wśród stwierdzonych patogenów występowały: bakterie Gram-ujemne – 345 (68,182%), bakterie Gram-dodatnie – 146 (28,854%) oraz grzyby – 15 (2,964%).

Wśród bakterii (n=491) mechanizm oporności stwierdzono w przypadku 166 patogenów (33,81%). Stwierdzono 133 bakterie Gram-ujemne wielolekooporne (80,12% bakterii wielolekoopornych, 38,55% bakterii Gram-ujemnych i 27,09% wszystkich bakterii) oraz 33 bakterie Gram-dodatnie wielolekooporne (19,88% bakterii wielolekoopornych, 22,60% bakterii Gram-dodatnich i 6,72% wszystkich bakterii) (Ryc. 1). Wielolekooporność występowała istotnie częściej w przypadku szczepów Gram-ujemnych ($p=0,0068$). Częstość występowania poszczególnych mechanizmów wielolekooporności wśród bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz częstość ich współwystępowania przedstawiono w Tabeli 1. Najczęściej stwierdzane patogeny z uwzględnieniem występowania mechanizmów wielolekooporności przedstawiono w Tabeli 2.

Analizowano czynniki mogące wiązać się z częstszym występowaniem zakażeń układu moczowego. Stwierdzono, że ZUM wystąpiło w badanej grupie u 78 (19,9%) pacjentów po zabiegu przeszczepienia wątroby oraz u 314 (80,1%) pacjentów po przeszczepieniu nerki. Mężczyźni stanowili 33,93% (133) grupy badanej, a kobiety – 66,07% (259). Zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi u mężczyzn występowało w 103 (78,03%) przypadkach, natomiast u kobiet – w 187 (73,91%) przypadkach ($p=0,37$). Zakażenie

Table 1. The incidence of individual multi-drug resistance mechanisms among Gram-negative and Gram-positive bacteria and the frequency of co-occurrence of multi-drug resistance mechanisms in urine cultures in the study group.

Tabela 1. Częstość występowania poszczególnych mechanizmów wielolekooporności wśród bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz częstość współwystępowania mechanizmów wielolekooporności w posiewach moczu w grupie badanej.

		N (%)
Gram-negative bacteria	All multi-drug resistant strains	133 (100.00%)
	ESBL drug resistance mechanism	123 (92.48%)
	MBL drug resistance mechanism	9 (6.77%)
	NDM drug resistance mechanism	8 (6.02%)
	Strains with 2 multi-drug resistance mechanisms	5 (3.62%)
	Strains with 3 multi-drug resistance mechanisms	1 (0.73%)
Gram-positive bacteria	All multi-drug resistant strains	33 (100.00%)
	RE drug resistance mechanism	24 (72.73%)
	MR drug resistance mechanism	9 (27.27%)
	2 multi-drug resistance mechanisms	0 (0.0%)
	3 multi-drug resistance mechanisms	0 (0.0%)

bacteria and the frequency of their co-occurrence are presented in Table 1. The most common pathogens, taking into account the presence of multi-drug resistance mechanisms, are presented in Table 2.

Factors that may be associated with a higher incidence of urinary tract infections were analyzed. It was found that UTI occurred in the study group in 78 (19.9%) patients after liver transplantation and in 314 (80.1%) patients after kidney transplantation. Men constituted 33.93% (133) of the study group, and women – 66.07% (259). Infection with Gram-negative bacteria occurred in 103 (78.03%) cases in men and in 187 (73.91%) cases in women ($p=0.37$). Infection with Gram-positive bacteria occurred in 41 (31.06%) cases in men, and in 91 (35.97%) cases in women ($p=0.34$).

In women, infections with multi-drug resistant strains accounted for 25.97% of UTIs, and in men – 47.73% of the analyzed cases ($p=0.025$). During the first year after transplantation, infections with multi-drug resistant strains accounted for 59.50% of UTIs, and beyond the first year after transplantation – 31.06% of the analyzed cases ($p<0.00001$). In diabetic patients, infections with multi-drug resistant strains accounted for 40.58% of UTIs, similarly to non-diabetic patients (39.68% of the analyzed cases; $p=0.86$).

In the study group 139 (35.46%) patients were diabetic. Infection caused by Gram-negative bacteria occurred in 183 (74.09%) non-diabetic patients and in 107 (77.54%) diabetic patients ($p=0.45$). Infection caused by Gram-positive bacteria occurred in 89 (36.03%) non-diabetic patients and in 43 (31.16%) diabetic patients ($p=0.33$).

In 121 (30.87%) cases, infection occurred within 12 months after transplantation. During the 1st year after transplantation urinary tract infection occurred in the group of patients after kidney transplantation in 121 (39%) cases compared to 0 (0.0%) in the group of patients after liver transplantation ($p<0.000001$). During the first year after transplantation, UTI caused by Gram-negative bacteria occurred in 93 (76.86%) cases, and after the first year – in 197 (74.62%) cases ($p=0.64$). During the first year after transplantation UTI caused by Gram-positive bacteria occurred in 42 (34.71%) cases, and after the first year – in 90 (34.09%) cases ($p=0.91$).

DISCUSSION

Urinary tract infections are one of the most common and growing reasons for presentation of patients to health care services (1). The emergence of multi-drug resistant strains is an additional cause of therapeutic difficulties. In the general population, they are more common in patients with risk factors such as: previous hospitalization, previous use of

Table 2. The most common pathogens, including the incidence of multi-drug resistance mechanisms.

Tabela 2. Najczęściej stwierdzane patogeny z uwzględnieniem występowania mechanizmów wielolekooporności.

Pathogen and multi-drug resistance mechanism	N (%)
<i>Escherichia coli</i> ESBL-	120 (23.72)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	87 (17.19)
<i>Enterococcus faecalis</i>	57 (11.27)
<i>Enterococcus faecium</i>	39 (7.71)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL-	24 (4.74)
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	24 (4.74)
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	23 (4.55)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (2.77)
<i>Proteus mirabilis</i>	13 (2.57)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM MBL	9 (1.78)
<i>Citrobacter freundii</i>	9 (1.78)
<i>Morganella morganii</i>	8 (1.58)
<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL-	8 (1.58)
<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+	7 (1.38)
<i>Candida albicans</i>	6 (1.19)
Others	58 (11.46)

bakteriami Gram-dodatnimi u mężczyzn występowało w 41 (31,06%) przypadkach, natomiast u kobiet – w 91 przypadkach (35,97%) ($p=0,34$).

U kobiet zakażenia szczepami wielolekoopornymi stanowiły 25,97% ZUM, a u mężczyzn – 47,73% badanych przypadków ($p=0,025$). U osób w pierwszym roku po TX zakażenia szczepami wielolekoopornymi stanowiły 59,50% ZUM, a ponad rok po przeszczepieniu – 31,06% badanych przypadków ($p<0,00001$). U pacjentów z cukrzycą zakażenia szczepami wielolekoopornymi stanowiły 40,58% ZUM, podobnie, jak u pacjentów nie chorujących na cukrzycę – 39,68% badanych przypadków ($p=0,86$).

W badanej grupie 139 (35,46%) osób chorowało na cukrzycę. Zakażenie spowodowane bakteriami Gram-ujemnymi występowało w 183 (74,09%) przypadkach osób bez cukrzycy oraz w 107 (77,54%) osób z cukrzycą ($p=0,45$). Zakażenie spowodowane bakteriami Gram-dodatnimi występowało w 89 (36,03%) przypadkach pacjentów bez cukrzycy oraz w 43 (31,16%) przypadkach osób z cukrzycą ($p=0,33$).

W 121 (30,87%) przypadkach pacjentów zakażenie wystąpiło w ciągu 12 miesięcy po transplantacji. W pierwszym roku po transplantacji zakażenie układu moczowego wystąpiło w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki w 121 (39%) przypadkach w porównaniu z 0 (0,0%) w grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby ($p<0,000001$). W pierwszym roku po przeszczepieniu ZUM spowodowane przez bakterie

antibiotics, artificial materials in the urinary tract and stay in a care facility (2).

This problem also affects patients after organ transplantation (3). Urinary tract infections in this population are by definition complicated infections, and according to epidemiological data, they are caused by other etiological factors and are characterized by a different pathophysiology (4). Depending on the analyzed population and the time since transplantation, the main pathogens causing UTI after kidney transplantation are different, and include: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* or *Enterococci* (5, 6).

Generally, without indication of the organ involved, infections with multi-drug resistant strains affect 15% of liver transplant recipients and 14% of kidney transplant recipients (7). It has also been shown that recurrent UTIs are associated with poorer survival rates of kidney transplants and transplant recipients, as well as with a higher incidence of multi-drug resistant Gram-negative bacteria (8). The colonization with multi-drug resistant Gram-negative bacteria of the gastrointestinal tract results in frequent and distant in time infections caused by these bacteria (9, 10).

In one study the authors have found the rate of UTI episodes among organ recipients to be 0.45 for kidney transplant recipients and 0.06 for liver transplant recipients per 1,000 days of transplanted organ functioning (11). The same study showed a lower incidence of UTI episodes 6 months after transplantation, which may be related to a decrease in the intensity of immunosuppressive therapy. In our study, we confirmed a higher incidence of UTI during the first year after transplantation.

The risk factors for UTI after kidney transplantation include: female sex, urological abnormalities and the presence of artificial material in the urinary tract (12). The incidence of UTI according to gender, assessed in our study, does not differ significantly from the incidence of urinary tract infections in the population of kidney transplant recipients in the study of Chuang et al. (13). However, it has been found to be much more common in men than in the general population (14). In the general population, the incidence of UTI in men is estimated at approximately 19%, and in our study, men accounted for 33.93% of the study group.

The most common etiological factors in solid-organ transplant recipients are Gram-negative bacteria (70%) with the dominance of *Escherichia coli* strains (3), which is also consistent with the results of our study (*Escherichia coli* – 28.27%; *Klebsiella pneumoniae* – 21.93%). Other common etiological factors include: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. and coagulase-negative *Staphylococci* (3, 11, 12, 15). In our study, the most common

Gram-ujemne wystąpiło w 93 (76,86%) przypadkach, natomiast po 1. roku – w 197 (74,62%) przypadkach ($p=0,64$). W pierwszym roku po przeszczepieniu ZUM spowodowane przez bakterie Gram-dodatnie wystąpiło w 42 (34,71%) przypadkach, natomiast po 1. roku – w 90 (34,09%) przypadkach ($p=0,91$).

DYSKUSJA

Zakażenia układu moczowego są jedną z najczęstszych oraz narastających przyczyn zgłaszania się po poradę medyczną (1). Pojawienie się szczepów wielolekoopornych stanowi dodatkową przyczynę trudności terapeutycznych. W populacji ogólnej częściej dotyczy pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak: przebyta hospitalizacja, wcześniejsze stosowanie antybiotyków, sztuczne materiały w obrębie układu moczowego oraz pobyt w placówce opiekuńczej (2).

Problem ten dotyczy także osób po transplantacji narządów (3). Zakażenia układu moczowego w tej grupie z definicji należą do infekcji powikłanych, a według danych epidemiologicznych są wywołane przez inne czynniki etiologiczne i charakteryzują się odmienną patofizjologią (4). W zależności od badanej populacji i czasu od transplantacji wskazuje się na główne patogeny powodujące ZUM po przeszczepieniu nerki, do których należą: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* lub bakterie z grupy enterokoków (5, 6).

Ogólnie, bez wskazania zajętego narządu infekcje szczepami wielolekoopornymi dotyczą 15% biorców przeszczepów wątrób oraz 14% osób po transplantacji nerki (7). Wykazano także, że nawrotowe ZUM wiążą się z gorszymi wynikami przeżywalności przeszczepionych nerek oraz biorców przeszczepów, a także z częstszym występowaniem Gram-ujemnych bakterii wielolekoopornych (8). Sam wpływ nosicielstwa wielolekoopornych bakterii Gram-ujemnych w przewodzie pokarmowym skutkuje częstymi oraz odległymi w czasie zakażeniami wywołanymi przez te bakterie (9, 10).

W jednym z badań stwierdzono, że wskaźnik występowania epizodów ZUM wśród biorców narządów wynosi 0,45 dla biorców przeszczepów nerek oraz 0,06 dla biorców przeszczepów wątrób na 1000 dni funkcjonowania przeszczepionego narządu (11). W tym samym badaniu wykazano niższą częstość występowania epizodów ZUM wraz z upływem 6 miesięcy po przebytej transplantacji, co może być związane z obniżeniem intensywności leczenia immunosupresyjnego. W przeprowadzonym przez nas badaniu potwierdziliśmy częstsze występowanie ZUM w pierwszym roku po transplantacji.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia ZUM po transplantacji nerki wymienia się: płeć żeńską, nie-

etiological agents were: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. The available publications do not specify the contribution of multi-drug resistant strains in UTI etiology. They constituted a significant percentage in the population we studied: they consisted over 33% of the identified bacterial strains. Gram-negative bacteria prevailed, of which as many as 133 out of 345 (38.55%) demonstrated existence of a resistance mechanism. This observation is consistent with the widespread global trend of rapid spread of resistance mechanisms among Gram-negative bacteria in the hospital environment (16).

A retrospective study conducted in a group of 133 organ recipients at one center in China showed the share of multi-drug resistant strains in the etiology of various infections reaching 9.9% in the 3-month follow-up period after transplantation. The bacteria producing ESBL beta-lactamases were also found most frequently, and the urinary tract was the most common site of infection (17). In the present study, we have observed the ESBL mechanism in 92.48% of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. It is reported that up to 75% of multidrug-resistant Gram-negative bacteria isolated in recipients of solid-organ grafts are ESBL+ *Enterobacteriaceae* (18). Also in our study, the most frequently found mechanism of drug resistance was the ESBL mechanism (74.1% of cases of multi-drug resistant strains and 25.05% of all bacteria). Similarly, in the study by Gong et al., ESBL+ *Enterobacteriaceae* accounted for 23.2% of infections after kidney transplantation.

Despite the higher incidence of UTI in recipients of solid-organ transplants with diabetes, no significant relationship between the occurrence of diabetes and the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacteria was found, although in type 2 diabetes urinary tract infections caused by Gram-negative bacteria are much more common (19).

Mixed infections (caused by several microorganisms) are a major therapeutic problem, especially among transplant recipients. Although the presence of several microorganisms can often result from sample contamination, it is difficult to quantify the extent of the problem even in the general population. The studies conducted so far do not focus on this issue, describing such culture results as difficult to interpret (20). Our research shows the scale of the problem: 25.51% of urine cultures were found to contain more than one organism, with the co-occurrence of multi-drug resistant strains. In the study group urinary tract infections of fungal etiology occurred in 2.96% of cases and this result is consistent with observations from other centers (5, 21).

prawidłowości urologiczne oraz obecność sztucznego materiału w drogach moczowych (12). Oceniona w naszym badaniu częstość występowania ZUM w zależności od płci nie różni się znacząco od częstości występowania zakażeń układu moczowego w populacji biorców przeszczepu nerki w badaniu Chuang i wsp. (13). Stwierdzono jednak, że występuje ono znacznie częściej u mężczyzn niż w populacji ogólnej (14). W populacji ogólnej częstość występowania ZUM u mężczyzn szacuje się na około 19%, a w naszym badaniu mężczyźni stanowili 33,93% grupy badanej.

Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi u biorców przeszczepów unaczynionych są bakterie Gram-ujemne (70%) z dominacją szczepów *Escherichia coli* (3), co także jest zgodne z wynikami przeprowadzonego przez nas badania (*Escherichia coli* – 28,27%; *Klebsiella pneumoniae* – 21,93%). Do pozostałych często występujących czynników etiologicznych należą: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* oraz koagulazo-ujemne gronkowce (3, 11, 12, 15). W przeprowadzonym przez nas badaniu najczęstszymi czynnikami etiologicznymi były: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis*. W dostępnych w literaturze badaniach brak wyszczególnienia, jaki udział w wywoływaniu ZUM stanowiły szczepy wielolekooporne, których znaczący udział wykazano w przeprowadzonym przez nas badaniu – wynosił on ponad 33% zidentyfikowanych szczepów bakterii. Stwierdzono przewagę bakterii Gram-ujemnych, spośród których aż u 133 z 345 (38,55%) wykazano mechanizm oporności. Obserwacja ta jest zgodna z powszechnym, światowym trendem szybkiego rozprzestrzeniania się mechanizmów oporności wśród bakterii Gram-ujemnych w środowisku szpitalnym (16).

Retrospektywne badanie przeprowadzone w grupie 133 biorców narządów w jednym ośrodku w Chinach wykazało udział szczepów wielolekoopornych w etiologii różnych zakażeń sięgający 9,9% w 3-miesięcznym okresie obserwacji po przebytej transplantacji. Najczęściej stwierdzano również bakterie wytwarzające betalaktamazy ESBL, a najczęstszą lokalizacją infekcji był układ moczowy (17). W przedstawianym badaniu u 91,73% bakterii wielolekoopornych Gram-ujemnych stwierdziliśmy mechanizm ESBL. Wskazuje się, że spośród wielolekoopornych bakterii Gram-ujemnych izolowanych u biorców przeszczepów unaczynionych do 75% stanowią bakterie *Enterobacteriaceae* ESBL+ (18). Również w przeprowadzonym przez nas badaniu najczęściej stwierdzanym mechanizmem lekooporności był mechanizm ESBL (74,1% przypadków wielolekooporności i 25,05% wszystkich bakterii). Podobnie w badaniu Gongga i wsp. bakterie

However, the group of patients we analyzed included only patients hospitalized for various reasons, and not the population of all solid-organ transplant recipients with urinary tract infections, which are often treated in outpatient setting. Determining the share of multi-drug resistant strains among solid-organ transplant recipients treated in outpatient setting requires further research.

CONCLUSIONS

Among hospitalized kidney or liver transplant recipients, urinary tract infections are more common in males than in the general population and are more often caused by Gram-positive bacteria. In a significant proportion of UTI cases (33.81% of cases), multi-drug resistant strains with a dominant share of Gram-negative bacteria are the etiological factor. Urinary tract infections are a significant problem not only among kidney transplant recipients, but also in patients after liver transplantation, which suggests the important influence of immunosuppressive therapy. It has been found that 1/3 of cases of UTI occur within the first year after organ transplantation. The mixed etiology is responsible for 25.51% of diagnosed urinary tract infections in kidney or liver transplant recipients.

REFERENCES

1. Bruxvoort KJ, Bider-Canfield Z, Casey JA, et al. Outpatient Urinary Tract Infections in an Era of Virtual Healthcare: Trends From 2008 to 2017. *Clin Infect Dis* 2020;71(1):100-8.
2. Tenney J, Hudson N, Alnifaity H, et al. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J* 2018;26(5):678-84.
3. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13507.
4. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020;17(10):586-600.
5. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20(4):401-9.
6. Magruder M, Sholi AN, Gong C, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun* 2019;10(1):5521.

Enterobacteriaceae ESBL+ odpowiadały za 23,2% zakażeń po przeszczepieniu nerki.

Pomimo częstszego występowania ZUM u biorców przeszczepów narządów unaczynionych z cukrzycą, nie stwierdzono istotnego związku występowania cukrzycy z częstością obecności bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, chociaż w cukrzycy typu 2 zakażenia układu moczowego wywołane przez bakterie Gram-ujemne występują zdecydowanie częściej (19).

Dużym problemem terapeutycznym, szczególnie wśród grupy biorców narządów są zakażenia mieszane (wywołane przez kilka drobnoustrojów). Chociaż często obecność kilku drobnoustrojów może wynikać z zanieczyszczenia próbki, trudno określić skalę tego problemu nawet w populacji ogólnej. Dotychczas przeprowadzane badania nie skupiają się na tym zagadnieniu określając takie wyniki posiewów jako trudne do interpretacji (20). Nasze badania pokazują skalę tego problemu: w przypadku 25,51% posiewów moczu stwierdzono obecność ponad jednego drobnoustroju, przy czym obserwowano także współwystępowanie szczepów wielolekoopornych.

W badanej przez nas grupie zakażenia układu moczowego o etiologii grzybiczej występowały w 2,96% przypadków i jest to wynik zgodny z obserwacjami z innych ośrodków (5, 21). Oceniana przez nas grupa pacjentów obejmowała jednak wyłącznie osoby hospitalizowane z różnych przyczyn, a nie populacji wszystkich biorców narządów unaczynionych z zakażeniami układu moczowego, którzy są często leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Określenie udziału szczepów wielolekoopornych wśród biorców przeszczepów narządów unaczynionych leczonych w warunkach pozaszpitalnych wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

Wśród hospitalizowanych biorców przeszczepu nerki lub wątroby zakażenia układu moczowego częściej niż w populacji ogólnej występują u osób płci męskiej oraz częściej są wywołane przez bakterie Gram-dodatnie. W znacznej części przypadków ZUM (33,81% przypadków) czynnikiem etiologicznym są szczepy wielolekooporne z dominującym udziałem bakterii Gram-ujemnych. Zakażenia układu moczowego są istotnym problemem nie tylko wśród biorców przeszczepu nerki, lecz także u pacjentów po transplantacji wątroby, co sugeruje istotne znaczenie leczenia immunosupresyjnego. Stwierdzono, że 1/3 przypadków ZUM występuje w okresie pierwszego roku od czasu transplantacji narządu. Współwystępowanie zakażeń o mieszanej etiologii dotyczy 25,51% rozpoznanych zakażeń układu moczowego u biorców przeszczepu nerki lub wątroby.

7. Bartoletti M, Giannella M, Tedeschi S, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32(3):551-80
8. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(10):1758-66.
9. Hong Nguyen M, Shields RK, Chen L, et al. Molecular Epidemiology, Natural History, and Long-Term Outcomes of Multidrug-Resistant Enterobacteriales Colonization and Infections Among Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2022;74(3):395-406.
10. Wilkowski P, Gajko K, Marczak M, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal Carriage of *Klebsiella Pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Kidney Graft Recipients. *Transplant Proc* 2018;50(6):1874-7.
11. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):595-603.
12. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013;18:195-204.
13. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19(2):230-5.
14. Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, et al. Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(2):131-6.
15. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20(2):e12828.
16. Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, et al. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9(1):29.
17. Jin M, Zeng L, Zhang W, et al. Clinical features of multidrug-resistant organism infections in early postoperative solid organ transplantation in a single center. *Ann Palliat Med* 2021;10(4):4555-62.
18. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2017;19(6).
19. Abdulla MC, Jenner FP, Alungal J. Urinary tract infection in type 2 diabetic patients: risk factors and antimicrobial pattern. *IJRMS* 2017;3(10):2576-79.
20. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1150-8.
21. Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38(8):2414-5.

Received: 22.02.2023

Accepted to publication: 21.04.2023

Otrzymano: 22.02.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.04.2023 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji

Michał Ciszek

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Nowogrodzka 59,

02-006 Warszawa

Tel.: 22 502 16 41

E-mail: mciszek@onet.pl