

Strategie léčby recidivujících cystitid u žen

MUDr. Michael Pešl, FEBU

Urologické oddělení Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Zhruba polovina žen během svého života prodělá alespoň jednu ataku akutní cystitidy. Až u třetiny z nich dojde k recidivě obtíží. Ta může být způsobena perzistencí infekce v důsledku zánětlivého ložiska, nebo reinfekcí jiným bakteriálním kmenem po delším časovém intervalu. U reinfekcí vystačíme s farmakoterapií, standardní metodou volby je dlouhodobá antibiotická profylaxe. Slibné výsledky byly prezentovány při použití Uro-Vaxomu. Důležitá jsou i režimová opatření. V případě perzistující uroinfekce je třeba nalézt a odstranit příčinu obtíží.

Klíčová slova: recidivující infekce močových cest, antimikrobiální terapie, profylaxe.

Strategy of treatment for recurrent cystitis in women

Roughly half of women suffer at least one episode of acute cystitis during their life. In as many as one-third of them, the condition recurs. This may be caused by a persistent infection due to an inflammatory focus or reinfection with another bacterial strain after a longer time interval. In the case of reinfections, pharmacotherapy is usually sufficient, with long-term antibiotic prophylaxis being the standard method of choice. Promising results have been obtained with the use of Uro-Vaxom. Also of importance are regimen measures. When urinary infection is persistent, it is necessary to find and remove its cause.

Key words: recurrent urinary tract infection, antimicrobial treatment, prophylaxis.

Urol. praxi, 2011; 12(5): 288–291

Úvod

S infekcí močových cest (IMC) se u pacientů v produktivním věku v rámci urologické praxe setkáváme častěji u žen. Zhruba polovina žen během svého života prodělá alespoň jednu ataku akutní cystitidy. U 20–30 % z nich dojde během 3–4 měsíců k recidivě obtíží (1). Patogenem je až v 95 % případů *E. coli*, dalšími vyvolavateli jsou *Proteus mirabilis* a *Klebsiella sp.*, event. enterokoky (9).

Recidivující uroinfekce

Recidivující uroinfekce bývají způsobeny opětovným pomnožením bakterií z ložiska v močových cestách (bakteriální perzistence), nebo novou infekcí bakteriemi mimo močový trakt (reinfekce). Bakteriální perzistence je způsobena stejným vyvolavatelem, obtíže se většinou vracejí v krátkých intervalech. Reinfekce vzniká až po delším intervalu a příčinou je infekce jinými bakteriálními kmeny. Odlišení těchto dvou případů je důležité pro léčbu, protože pacienti s bakteriální perzistencí mohou být vyléčeni chirurgicky, odstraněním zánětlivého fokusu nebo korekcí anatomické abnormality. Oproti tomu pacienti s reinfekcí vyžadují dlouhodobou antimikrobiální terapii.

O recidivujících infekcích močových cest (RIMC) hovoříme tehdy, zaznamenáme-li alespoň dvě ataky akutní IMC během 6 měsíců, nebo alespoň 3 ataky během 12 měsíců. Recidivující infekce se také častěji vyskytují u mladých, jinak

zdravých žen bez anatomické či fyziologické poruchy urogenitálního traktu. Důležitý pro vznik RIMC je také vliv nejčastěji podávaných antibiotik na vaginální flóru (2). Koncentrace trimetoprimu a fluorochinolonů jsou ve vaginálním sekretu vysoké, což vede k eradikaci *E. coli*, avšak minimálně ovlivní růst fyziologické anaerobní či mikroaerofilní vaginální flóry. Nitrofurantoin a β -laktamy k eliminaci *E. coli* z vagíny nevedou. Časná reinfekce je vždy podezřelá z přítomnosti vezikoenterální píštěle či jiné organické příčiny obtíží.

Přetrvávající infekce

Přetrvávající IMC svědčí o tom, že iniciální terapie nevedla k eliminaci symptomů a nezařadila růst bakterií v močových cestách. Pokud symptomy neodezní do konce terapie, nebo objeví-li se krátce po ukončení léčby, mělo by proběhnout vyšetření močového sedimentu a kulturační vyšetření moči. V případě, že potíže jsou výrazné, doporučuje se empirická změna antimikrobiální léčby. Fluorochinolony mají široké spektrum působnosti a dosahují v této indikaci excelentních výsledků. Měly by být podávány alespoň 7 dní. Kontrolní kultura moči by měla být provedena během léčby a dále 7 dní po jejím ukončení.

Nejčastější příčinou přetrvávající bakteriurie je skutečnost, že na empiricky podané antibiotikum nebyla bakterie primárně citlivá. Další příčinou je sekundárně získaná rezis-

tence mikroorganismů k ordinovaným antibiotikům. Ta může být způsobena přenosem plazmidů mezi bakteriemi (typicky β -laktamy, tetracykliny, sulfonamidy). Dále se může vyvinout rezistence u dříve citlivých bakteriálních kmenů během antimikrobiální terapie (asi 5 % pacientů s ATB terapií). Rozpoznání je jednoduché - v močové kultivaci se prokáže rezistentní bakterie, která byla dříve citlivá na dané ATB. Třetí možností je přítomnost druhého patogenu, rezistentního na zvolenou ATB, který byl v malém množství přítomen již před léčbou a eradikace dominantního (citlivého) patogenu tento rezistentní kmen demaskuje. Pokud opakované kulturační vyšetření moči prokáže původce citlivého na podávanou ATB, je na místě funkční a radiologické vyšetření uropoetického traktu.

Méně častou příčinou přetrvávající pozitivní kultivace je Münchausenův syndrom. Tyto pacientky (naprostá většina jsou ženy) si tajně inokulují uropatogenní agens do močového měchýře, nebo úmyslně neužívají předepsanou antimikrobiální terapii. Vzhledem k vynalézavosti a úpornosti těchto žen nebývá diagnostika v těchto případech jednoduchá. Pomocným vyšetřením v těchto případech může být psychiatrické a psychologické vyšetření.

Profylaxe

Úspěch dlouhodobé profylaxe závisí z velké části na účinku antimikrobiálního preparátu na

patogenní mikroby v introitu pochvy a ve střevě. Mezi preparáty vhodné k dlouhodobé profylaxi patří TMP-SMX, nitrofurantoin, cefalexin a fluorchinolony.

Trimetoprim-sulfametoxazol vede k eradikaci gram-negativní aerobní flóry ze střevního a introitálního rezervoáru. Vzhledem k tomu, že střevo je rezervoár pro organizmy kolonizující periuretrální oblast a následně způsobující akutní cystitidy, infekcím předejdeme eradikací patogenů z této oblasti. Stamey prokázal, že koncentrace TMP-SMX ve vaginálním sekretu převyšují sérové koncentrace. Dále je známo, že během noční profylaxe dosahuje močová koncentrace TMP-SMX baktericidního účinku i při použití léčiva v nízkých dávkách.

Ve studiích zabývajících se dlouhodobou ATB profylaxí je používána dávka 40 mg TMP a 200 mg SMX nebo samotný TMP 100 mg/den, vždy na noc. V současnosti není jednoznačný konsenzus stran délky profylaxe, její doporučovaná délka je obvykle 6 až 12 měsíců. Někteří autoři doporučují i delší (24 měsíců, výjimečně až 5 let). Délka profylaxe může být přizpůsobena na základě závažnosti pacientčích příznaků a měla by zohledňovat preference lékaře i pacientky. Obecně se výskyt IMC díky profylaxi sníží o 95 % (3).

Nitrofurantoin (vstřebává se v proximální části GIT), který nepostihuje střevní flóru, je přítomen v krátkých intervalech ve vysokých koncentracích v moči, což vede k eliminaci bakterií z moči, a tím brání vzniku IMC. Na rozdíl od TMP-SMX nitrofurantoin nezabrání kolonizaci vaginálního introitu bakteriemi rodu *Enterobacteriaceae*. Nitrofurantoin v profylaktickém režimu se používá v dávce 200 mg/den. Je třeba znát i jeho možné nežádoucí účinky (NÚ). Mezi časté patří akutní plicní postižení a alergické reakce. Neuropatie, změny v krevním obraze, hepatopatie a chronické plicní postižení jsou méně časté. Riziko NÚ stoupá s věkem. V případě výskytu chronického kašle během léčby nitrofurantoinem je třeba léčbu zastavit a provést plicní vyšetření. Mezi další léčiva používaná v profylaxi je možno uvést ciprofloxacin (125 mg/den) a cefalexin (125 nebo 250 mg/den). Cefalexin v dávce 250 mg nebo nižší nevede ke vzniku rezistence střevní flóry. Vzhledem k ceně chinolonů a nemožnosti aplikace v těhotenství je doporučováno jejich použití až v případě nemožnosti použít některý z dříve jmenovaných preparátů. K dlouhodobé ATB profylaxi přistupujeme až po zaléčení akutní ataky IMC, potvrzeném negativním kultivačním vyšetřením.

Zahájení léčby pacientkou

Při tomto způsobu léčby jsou pacientky vybaveny indikačními papírkami na chemické vyšetření moči, event. soupravou na kultivaci moči, které použijí v případě vzniku mikčních obtíží charakteristických pro IMC. Pacientkám je předem vydáno antimikrobiální léčivo, které začnou užívat po odebrání moči na výše uvedená vyšetření. K tomuto účelu jsou vhodná širokospektrá ATB dosahující vysokých koncentrací v moči z důvodu minimalizace rizika vzniku rezistentních kmenů. Těmto požadavkům dobře vyhovují fluorchinolony. Jako alternativní preparáty lze použít nitrofurantoin a TMP-SMX. Moč na kultivační vyšetření pacientky donesou do urologické ambulance co nejdříve po odběru, dle výsledku je léčba dále přizpůsobena. Podmínkou pro tento postup je dobře poučená, spolupracující pacientka, která je motivovaná a schopná aktivního přístupu při léčbě.

Postkoitální profylaxe

Antimikrobiální profylaxe aplikovaná postkoitálně je založena na poznání, že pohlavní styk je jedním z možných rizikových faktorů vzniku uroinfekce u žen. Tato metoda je většinou doporučována pacientkám, u kterých dochází ke vzniku IMC v časové souvislosti s koitem. Dobrý účinek této terapie (jednorázová aplikace nitrofurantoinu, cefalexinu, TMP-SMX a fluorchinolony) byl prokázán ve více studiích.

Perorální imunostimulancia

Koncem osmdesátých let byl v Evropě registrován přípravek Uro-Vaxom. Tento preparát obsahuje 6 mg lyofilizovaných bakteriálních lyzátů z 18 kmenů *E. coli* nejčastěji přítomných při IMC. Preparát je vhodně upraven tak, aby účinná látka prošla žaludkem a došlo k jejímu vstřebání až v ileu a jejunu. Rozpoznání bakteriálních lyzátů jako „nebezpečné signály“ vede k nastartování imunitní odpovědi a stimulaci antigen-přeznávajících buněk (APC) v Peyronských plátech. Urychluje se dozrávání dendritických buněk, je zesílena fagocytární aktivita makrofágů a zvyšuje se exprese adhezivních molekul na jejich povrchu. Zvyšuje se také produkce TNF-alfa a IL-12 a T-lymfocyty zvyšují produkci IFN-gama. Pomocné Th-lymfocyty stimulují proliferaci T i B lymfocytů, které migrují do MALT tkání včetně uropoetického traktu, kde jsou zodpovědné za imunoprotekci pomocí sekrece imunoglobulinu A (IgA).

Účinností Uro-Vaxomu se zabývalo pět dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných stu-

dií. Minimální délka léčby byla ve všech těchto studiích 90 dní, v jedné studii byla po tříměsíční pauze použita posilující (booster) dávka v podobě desetidenní aplikace v 7–9. měsíci. Ve všech studiích byla potvrzena signifikantní redukce recidiv IMC (22–65 %). Výhodou také bylo zjištění, že pacienti s atakami IMC během léčby Uro-Vaxomem trpěli méně symptomy a obtíže u nich trvaly kratší dobu. Logicky došlo i k výrazné redukci použitých antibiotik. Preventivní efekt na recidivu IMC byl nejvíce patrný u pacientů s posilující (booster) dávkou (4).

Přestože byl pozitivní efekt Uro-Vaxomu potvrzen v několika rozsáhlých kvalitních studiích, chybí výsledky z dlouhodobého sledování (pouze jedna ze zmíněných pěti studií měla sledování delší než 6 měsíců). Také zatím neproběhlo přímé srovnání standardní ATB profylaxe s perorálními imunostimulancii.

Hormonální suplementace

Nárůst IMC můžeme pozorovat u žen po menopauze. Estrogeny, jejichž hladina po menopauze klesá, podporují osídlení pochvy laktobacily, které přeměňují glykogen na laktát, a tím udržují nízké pH poševního prostředí, což vede k inhibici růstu mnoha uropatogenů. Klesající hladina estrogenů napomáhá častějším IMC i přímým vlivem na oslabení mukopolysacharidového povrchu urotelu, což umožňuje adhezi bakterií ke sliznici dolních cest močových. Používání lokálních vaginálních estrogenů v postmenopauze zvyšuje obranyschopnost estrogen-senzitivních tkání (uretrální sliznice, trigonum) (10). Efekt této léčby byl prokázán rozsáhlou metaanalýzou (5). V této indikaci se používají topické přípravky s obsahem estrogenu (vaginální krém v dávce odpovídající 0,5 mg estriolu každý večer po dobu dvou týdnů, dále dvakrát týdně celkem 8 měsíců).

Ostatní terapeutické možnosti

Brusinkový koncentrát obsahuje proanthokyanidy, které blokují adhezenci patogenů na urotel (6). Randomizované studie na pacientech s nízkým rizikem IMC ukázaly, že denní dávka 200–750 ml brusinkového džusu snižuje riziko opakované IMC o 12–20 % (7). Problémem je různá koncentrace účinných látek v těchto doplňcích stravy. Existují i práce, které tento podpůrný efekt na prevenci IMC nepotvrdily (8). Není také vyřešena otázka délky užívání brusinkových koncentrátů, ale většina odborníků doporučuje alespoň tříměsíční terapii.

Pacientky s recidivujícími IMC by dle většiny autorů měly být poučeny o možných rizikových faktorech, mezi něž patří např. používání spermi-
cidů, časté soulože, střídání sexuálních partnerů, osobní hygiena, frekvence mikce, způsob otírání po mikci, typ spodního prádla apod. Tato doporučení však naráží na fakt, že zatím nebyl spolehlivě defi-
nován vliv těchto faktorů na riziko vzniku IMC.

Závěr

Pacienti s RIMC zasluhují pozornost uro-
logů. U reinfekcí vystačíme s farmakoterapií.
Standardní metodou volby je dlouhodobá ATB
profylaxe, slibné výsledky byly prezentovány
při použití Uro-Vaxomu. Důležité je poučení
pacientů o dodržování režimových opatření.
V případě perzistující IMC je třeba nalézt a od-
stranit příčinu obtíží.

Literatura

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509–515.
2. Fihn SD. Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259–266.
3. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: Diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 793–806.
4. Bauer HW, Allousi S, Egger G, Blumlein H-M, Cozma G, Schulman CC on behalf of Multicenter UTI Study Group. A Long-Term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542–548.
5. Cardozo L, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15–20.
6. Foo LY, Lu Y, Howell AB, et al. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli. *J Nat Prod* 2000; 63: 1225–1228.

7. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9: 1558–1562.
8. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1413–1419.
9. Horáčková M, Teplan V. Infekce močového traktu u dospělých (dělení, diagnostika, léčba a prevence). *Aktual. v Nefrol.* 2003; 9(3): 109–118.
10. Chmel R. Močová infekce a inkontinence u žen v postmenopauze. *Lék listy* 2003; 38: 19–22.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2011

MUDr. Michael Pešl, FEBU

Urologické odd. Fakultní nemocnice
Na Bulovce, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 28
pesl_m@hotmail.com

