Přehled diagnostiky a terapie infekcí močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Eva Burešová, MUDr. Pavel Kratochvíl, MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Infekce močových cest (IMC) mohou mít zásadní vliv na průběh a prognózu pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). V běžné praxi se s nimi denně potýkají lékaři, kteří mají tyto pacienty v péči. Přesto stále chybí jednoznačné doporučení, kterým by se měli urologové, neurologové a praktičtí lékaři řídit. Následující přehled se zabývá touto problematikou, včetně diagnostiky a terapie IMC u pacientů s RS.

Klíčová slova: infekce močových cest, roztroušená skleróza, neurogení močový měchýř, relaps roztroušené sklerózy.

Overview of diagnosis and treatment of urinary tract infections in patients with multiple sclerosis

Urinary tract infections (UTIs) can have a profound effect on the course and prognosis of patients with multiple sclerosis (MS). In routine practice, they are encountered on a daily basis by the physicians in charge of these patients. However, there is still lacking an unequivocal recommendation that urologists, neurologists, and general practitioners should follow. The present review deals with this issue, including the diagnosis and treatment of UTIs in patients with MS.

Key words: urinary tract infections, multiple sclerosis, neurogenic bladder, multiple sclerosis relapse.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je demyelinizační proces CNS, který patří mezi nejčastější neurologická onemocnění postihující dospělou populaci. Vrchol výskytu je mezi 20. a 45. rokem života. Třikrát častěji jsou postiženy ženy než muži. Jedná se o progresivní onemocnění, které ve většině případů končí výrazným neurologickým postižením. Klinický obraz je pestrý a až u 90 % pacientů s RS jsou přítomny i mikční dysfunkce, které se souhrnně označují jako neurogení měchýř.

Zatímco příčina vzniku RS zůstává neobjasněná, je známa patofyziologie nemoci. Jedná se o autoimunitní reakci, kdy imunitní buňky napadají myelin míchy a buňky CNS (1, 2, 3). Nejčastější typ RS představuje remitentně relabující (RR) forma (přibližně 85 % pacientů s RS), která je charakterizovaná střídáním relapsů a remisí. Relaps je definován jako zhoršení neuro-

logického deficitu (senzorického, motorického, vizuálního, ...), který trvá nejméně 24 hodin. Jeho začátek může být subakutní či akutní nebo se může zhoršovat postupně (dny až týdny) (4). Při relapsu tedy dochází k výraznému zhoršení neurologického postižení, které se po jeho odeznění ve většině případů částečně nebo zcela upraví na původní stav anebo přetrvává, a tím dochází k progresi onemocnění (5). Prognózu onemocnění tedy nejvíce ovlivňuje výskyt těchto relapsů. Bohužel není jednoznačně znám mechanismus, který je vyvolává, tudíž jejich výskyt a délka trvání jsou nepředvídatelné. Největším rizikovým faktorem, který může relaps vyvolat, jsou bezesporu respirační a močové infekce. Není přesně známo, zda se jedná o infekci samotnou či imunitní odpověď, kterou tento zánět vyvolá, co vede k progresi onemocnění (5, 6). Největší riziko je 1–2 týdny před začátkem infekce a až 5 týdnů po ní (5, 6).

Infekce močových cest (IMC) se často vyskytují u pacientů s RS. Předpokládá se, že zhruba 30 % pacientů během svého života prodělá infekci močových cest. Exaktní údaje se nedají zjistit, protože chybí přesně stanovená definice pro IMC u neurologických pacientů, proto i v literatuře jsou popisovány rozdílné incidence IMC u pacientů s RS (13–80 %) (7). Obecně se dá říci, že riziko vzniku IMC se zvyšuje s délkou trvání nemoci a vyšší hodnotou EDSS (Expanded Disability Status Scale) (8). IMC představují 3. nejčastější příčinu hospitalizací pacientů s RS (9, 10). U RR formy RS bylo prokázáno větší riziko exacerbace po IMC. Tyto relapsy asociované s infekcí, zejména IMC, byly spojeny s větším rizikem hospitalizace kvůli zhoršení neurologického nálezu a zhoršení mikčních dysfunkcí (11).

IMC patří k prediktivním faktorům, které mají vliv na mortalitu pacientů s RS. Na základě retrospektivní analýzy databáze pacientů s RS ve

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Burešová, eva.buresova@fnol.cz

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(3): 119–121

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2017

Velké Británii bylo prokázáno, že jejich přežívání bylo negativně ovlivněno komorbiditami, kterými byly IMC, ale i jiné infekce, dále kardiovaskulární onemocnění a životní styl (kouření a alkohol) (8). Přesto v odborné literatuře chybí jednoznačné doporučení týkající se diagnostiky a terapie IMC u pacientů s RS.

Diagnostika IMC

Klinický obraz

U pacientů s RS bývá obtížné diagnostikovat IMC jen na základě klinických symptomů. Typické příznaky jako jsou strangurie či bolesti za sponou mohou chybět. Dále urgencye či frekventní močení se i bez přítomnosti infekce u pacientů s RS běžně vyskytují v rámci neurologického postižení (příznaky hyperaktivity detruzoru) (12). Varovnými příznaky tedy nejčastěji bývá zhoršení již existujících chronických potíží či inkontinence moči. Proto mezi symptomy často patří zápachající či kalná moč anebo hematurie. Pacienti s RS ale mohou mít i celkové příznaky jako jsou bolesti zad, břicha, snížená chuť k jídlu, letargie či zhoršení neurologického stavu (13).

Vyšetření moči

Základním laboratorním vyšetřením je analýza moči. Jako první nejlépe dostupná metoda je použití indikačního papírku. Test na leukocytovou esterázu detekuje přítomnost intracelulárních partikulí monocytů a granulocytů v moči. Vyšetření ale není specifické jen pro bakteriální infekci, například nesprávně pozitivní výsledky mohou být přítomny u pacientů se zavedeným PMK. Test na nitrity je schopný odhalit nitrát-redukující bakterie v moči, mezi které patří *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* a *Proteus*. Výsledky ale mohou být nesprávně negativní například u *Enterokoka*. Na základě vyhodnocení metaanalýzy zahrnující děti, dospělou populaci, těhotné ženy, pacienty po operačních výkonech a úrazech míchy byla stanovena citlivost vyšetření leukocytové esterázy, resp. nitritů – senzitivita 48–86 %, resp. 45–60 %, a specifita 17–93 %, resp. 85–98 %. Pokud se oba testy zkombinovaly a byly oba pozitivní, pak byla senzitivita 75–92 % a specifita 65–87 % (14). Nicméně chybí data týkající se pacientů s RS.

Nejpřesnějším vyšetřením je vyšetření močového sedimentu. Při pozitivním nálezu se do-

poručuje vždy vyšetřit kultivaci moči k potvrzení diagnózy IMC. V závislosti na způsobu získání vzorku moči se liší i definice positivity kultivačního vyšetření (střední proud moči – 105 v 1 ml, cévkovaná moč – 104 v 1 ml, suprapubická punkce – přítomnost jakékoli bakterie). Speciální skupinu představují pacienti s permanentním močovým katétre, kdy se ve většině případů jedná o kolonizaci močových cest (asymptomatická bakteriurie).

Recidivující infekce močových cest (RIMC)

Zvláštní skupinou jsou pacienti s recidivujícími IMC (dle definice EAU – výskyt 3 IMC během roku nebo 2 IMC za 6 měsíců) (15). Přítomnost močových dysfunkcí, mezi které u pacientů s RS patří detruzorová hyperaktivita, detruzorosfinkterická dyssynergie a nekompletní vyprázdnění močového měchýře, dále ženské pohlaví a imunosupresivní terapie jsou rizikovými faktory pro výskyt RIMC (8, 16, 17). Stagnace zbytkové moči po mikci umožňuje pomnožení bakterií a perzistenci infekce (18). Při postmikčním reziduu větším než 100 ml se výrazně snižuje riziko infekce, pokud se pravidelně provádí intermitentní katetrizace (7, 16, 18). Naopak trvale zavedený močový katétr (PMK) zvyšuje riziko IMC. Na povrchu PMK vzniká biofilm, který představuje ideální prostředí pro růst bakterií, a tak přestavuje otevřenou cestu pro šíření patogenů do měchýře. Dále mechanickým drážděním může PMK traumatizovat stěnu močového měchýře, a tak poškozovat vrstvu glykosaminoglykanů, která normálně chrání urotel před průnikem bakterií (19). Naproti tomu se při poruše evakuace močového měchýře řešené pravidelnou intermitentní katetrizací riziko IMC výrazně snižuje (17).

Terapie IMC

Asymptomatická bakteriurie

Cílená antibiotická terapie asymptomatické bakteriurie nepřináší pacientům s RS žádný benefit, a z toho důvodu nemusí být léčena (15). Jedinou výjimkou jsou pacienti s akutním relapsem, kteří vyžadují parenterální léčbu vysokými dávkami kortikoidů. V těchto případech je při pozitivním nálezu v analýze moči nutno doplnit kultivační vyšetření a zároveň podávat ATB (více je tato problematika rozvedena níže).

Symptomatická IMC

Při symptomatické IMC je doporučena ATB terapie. Začíná se s empirickou léčbou širokospektrým antibiotikem, nejlépe dle lokálních všeobecných doporučení a předpokládané rezistence v normální populaci. Pokud jsou známy výsledky předchozích kultivačních vyšetření pacienta, mohou napomoci s volbou správné léčby, která se může změnit na cílenou terapii na základě aktuálních výsledků bakteriálního vyšetření moči. Není známo přesné doporučení, jak dlouho by měla terapie u pacientů s RS trvat. Nicméně IMC se dle všeobecné definice dají v těchto případech považovat za komplikované, protože u pacientů s RS jsou přítomny funkční abnormality urologického traktu, tudíž se dá předpokládat, že je větší riziko, že běžná léčba může selhat (15). Všeobecně je doporučována 5–7denní antibiotická léčba, která se dle závažnosti infekce může prodloužit až na 14 dní (18).

Podezření na IMC u relapsu RS

V případě relapsu jsou pro pacienty s RS lékem volby vysoké dávky kortikoidů, které se podávají několik dní (20). Nicméně tato léčba je kontraindikovaná v případě přítomnosti infekce, kdy kortikoidy potlačují imunitní odpověď organismu, a tím se zvyšuje riziko systémové reakce a výskytu život ohrožujících komplikací (20, 21). Proto je vždy nutné před zahájením léčby vyšetřit moč k vyloučení IMC. Pokud je podezření na infekci, měla by se poslat moč na kultivaci a zahájit empirická ATB terapie. Při závažné uroinfekci s celkovými příznaky (schvácenost, febrilie, elevace CRP) by se začátek kortikoidní léčby měl jednoznačně odložit.

Recidivující IMC

Nejsou známa data, týkající se doporučení recidivujících infekcí u pacientů s RS. Ale vzhledem k tomu, že infekce patří mezi rizikové faktory, které mohou vyvolat relaps, je nutné pacienty trpící opakovanými IMC pečlivě sledovat. V těchto případech by se léčba měla řídit všeobecnými doporučeními EAU (15). U žen bez neurologického postižení bylo prokázáno, že v porovnání s placebem vedla dlouhodobá ATB profylaxe (6–12 měsíců) ke snížení výskytu RIMC (22). Nicméně v případě pacientů s neurologickým postižením chybí jednoznačná data, která by tuto metodu doporučila u všech nemocných. Dle doporučení NICE (National Institute

for Health and Care Excellence) by se měla zvážit dlouhodobá ATB profylaxe pouze u RS pacientů, kteří mají anamnézu častých nebo závažných IMC (23).

V minulosti byly studovány přírodní látky, které mohou preventivně působit na výskyt RIMC. Mezi ně patří například klikva (více známa pod označením brusinka) a D-manóza. V obou případech se jedná o protekci stěny močového měchýře proti bakteriální invazi. Jejich výhodou je především bezpečnost léčby a oproti ostatním přípravkům je znám jejich mechanismus účinku.

Klikva neboli brusinka obsahuje velké množství látek, které účinkují jako antioxidanty, dále vitaminy C a E. Ochranu močových cest ale představují zejména proantokyanidy, které zabraňují adhezi bakterií na urotel. V případě brusinek byla publikována řada prací, které se věnovaly i neurologickým pacientům (24, 25, 26). Dle metaanalýzy randomizovaných studií, které zahrnovaly heterogenní skupinu pacientů

s neurogenním měchýřem, dále starší pacienti, ženy s RIMC a děti) se ukázalo, že užívání brusinek vedlo k dvojnásobnému snížení výskytu IMC (24). Naopak dle review obsahující 24 klinických studií s celkovým počtem 4473 pacientů, včetně pacientů s míšním poraněním, se neprokázal žádný benefit jejich užívání v porovnání s placebem (25). Tyto rozporuplné výsledky mohou být způsobeny velkou heterogeností testovaných skupin pacientů, způsobem podání, velikostí dávky a zpracování brusinek (celý plod či jen extrakt z dužniny) a sledovaných parametrů. Nicméně žádná metaanalýza se nezaměřovala pouze na pacienty s RS.

D-manóza je přírodní doplněk stravy, který má strukturu podobnou jako glykoproteinové receptory urotelu, a proto může kompetitivně inhibovat bakteriální adhezi na stěnu měchýře (27). Dle randomizované placebem kontrolované studie u žen s neurologickým postižením vedlo denní používání 2 g D-manózy v prášku ke sní-

žení relativního rizika RIMC o 45 %. Podobných výsledků bylo dosaženo preventivním užíváním nitrofurantoinu (28).

Závěr

Roztroušená skleróza je závažné onemocnění, které postihuje především mladé dospělé pacienty. Svým progresivním průběhem vede často k trvalému neurologickému postižení. Prognóza nemocných je závislá i na výskytu IMC, které mohou u remitentně relabující formy RS vyvolat relaps a zvýšit riziko progresse neurologického deficitu. Proto je nutné stanovit doporučení, jak IMC u pacientů s RS správně léčit, jak rozeznat asymptomatickou bakteriurii od symptomatické infekce. V případě nutnosti terapie relapsu vysokými dávkami kortikoidů může v případě neléčené IMC dojít k závažným komplikacím.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Hartung HP, et al. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(1): 22–34.
- Polman CH, et al. A randomized placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
- Cross AH, et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1–2): 63–70.
- Frohmann TC, et al. Uhthoff's phenomena in MS—clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 535–540.
- Lublin FD, et al. Exacerbation recovery and the progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 54: A216–A217.
- Mackenzie IS, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 76–84.
- De Seze M, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult scler J* 2007; 13(7): 915–928.
- Jick SS, Li L, et al. Epidemiology of multiple sclerosis. Results from large observation study in UK. *J Neurol* 2015; 262(9): 2033–2041.
- Marrie RA, et al. Dramatically changing rates nad reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83(10): 929–937.
- Manack A, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in US claims database. *Neu-*

- roul Urology 2011; 30(3): 395–401.
- Buljevac D, Flash HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infection and multiple sclerosis exacerbation. *Brain* 2002; 125(5): 956–960.
- Edlich RF, et al. Multiple sclerosis and asymptomatic urinary tract infection. *J Emerg Med* 1990; 8(1): 25–28.
- Goetz LL, et al. Strategies for preventive of urinary tract infections in neurogenic bladder dysfunction. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25(3): 605–618.
- Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 4: 4.
- Uroweb. EAU guidelines on urological infections, <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/> (2015).
- Fowler CJ, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(5): 470–477.
- Vasudeva P, et al. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: Some revealed, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn* 2014; 33(1): 95–100.
- Uroweb. EAU guidelines on neuro-urology, <http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/> (2015)
- Edokpolo LU, Stavris KB and Foster HE. Intermittent catheterization and recurrent urinary tract infection in spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2012; 18(2): 187–192.
- Rakusa M, et al. Testing for urinary tract colonization before high dose corticosteroid treatment in acute multiple sc-

- lerosis relapse: prospective algorithm validation. *Eur J Neurol* 2013; 20: 448–452.
- Walsh DA, et al. Fatal acute pyelonephritis following pulsed methylprednisone for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 955–956.
- Albert X, Huertas I, Pereiro II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001209.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary incontinence in neurological disease: Management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease (CG148). London: NICE, 2012.
- Wang CH, et al. Cranberry containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(13): 988–996.
- Jepson R, et al. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA* 2013; 310(13): 1395–1396.
- Gallien P, et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler J* 2014; 20(9): 1252–1259.
- Schaeffer AJ, et al. Effect of carbohydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1980; 30(2): 531–537.
- Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. d-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2013; 32(1): 79–84.