

Prevence recidivujících uroinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění

M. Rejchrt¹, K. Havlová¹, J. Kříž²

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Spinální jednotka, Klinika rehabilitace 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: V poslední době se výrazně změnil pohled na úlohu jednotlivých složek urotelu v patogenezi recidivujících uroinfekcí. V léčbě je kladen důraz nejen na eradikaci vyvolávající příčiny a ovlivnění symptomů, ale především na obnovení správné funkce urotelu. Klíčovou strukturou urotelu je glykosaminová (GAG) vrstva. V současné době je již experimentálně potvrzeno, že defekt GAG vrstvy je prvním předpokladem rozvoje patofyziologických procesů vedoucích k dysfunkci urotelu s projevy recidivující či intersticiální cystitidy (1). Zásadní komponentou GAG vrstvy jsou aminosacharidy kyselina hyaluronová (HA) a chondroitinsulfát (CS). Kromě podílu na vytvoření bariéry inhibuje HA také prezentaci komplexů antigen-protilátka na povrchu polymorfonukleárních buněk, snižuje migraci a aktivaci lymfocytů a moduluje proliferaci fibroblastů a endoteliálních buněk. Z tohoto důvodu byla pozornost při hledání látek využitelných k intravezikální léčbě s cílem reparace GAG vrstvy zaměřena také na HA a CS.

Více než 70 % nemocných, kteří podstoupili v rámci dvou prospektivních studií intravezikální terapii HA, bylo bez recidivy uroinfekce po dobu 12ti měsíců (2,3). V roce 2011 byla prezentována prospektivní randomizovaná placebem kontrolovaná studie intravezikální terapie HA a CS u pacientů s recidivujícími uroinfekcemi, ve které bylo dosaženo 77% redukce výskytu recidiv a signifikantního prodloužení doby do recidivy (4). Efektivitu kombinace HA a CS na reparaci GAG vrstvy potvrdila experimentální studie na myších provedená v roce 2012 (5).

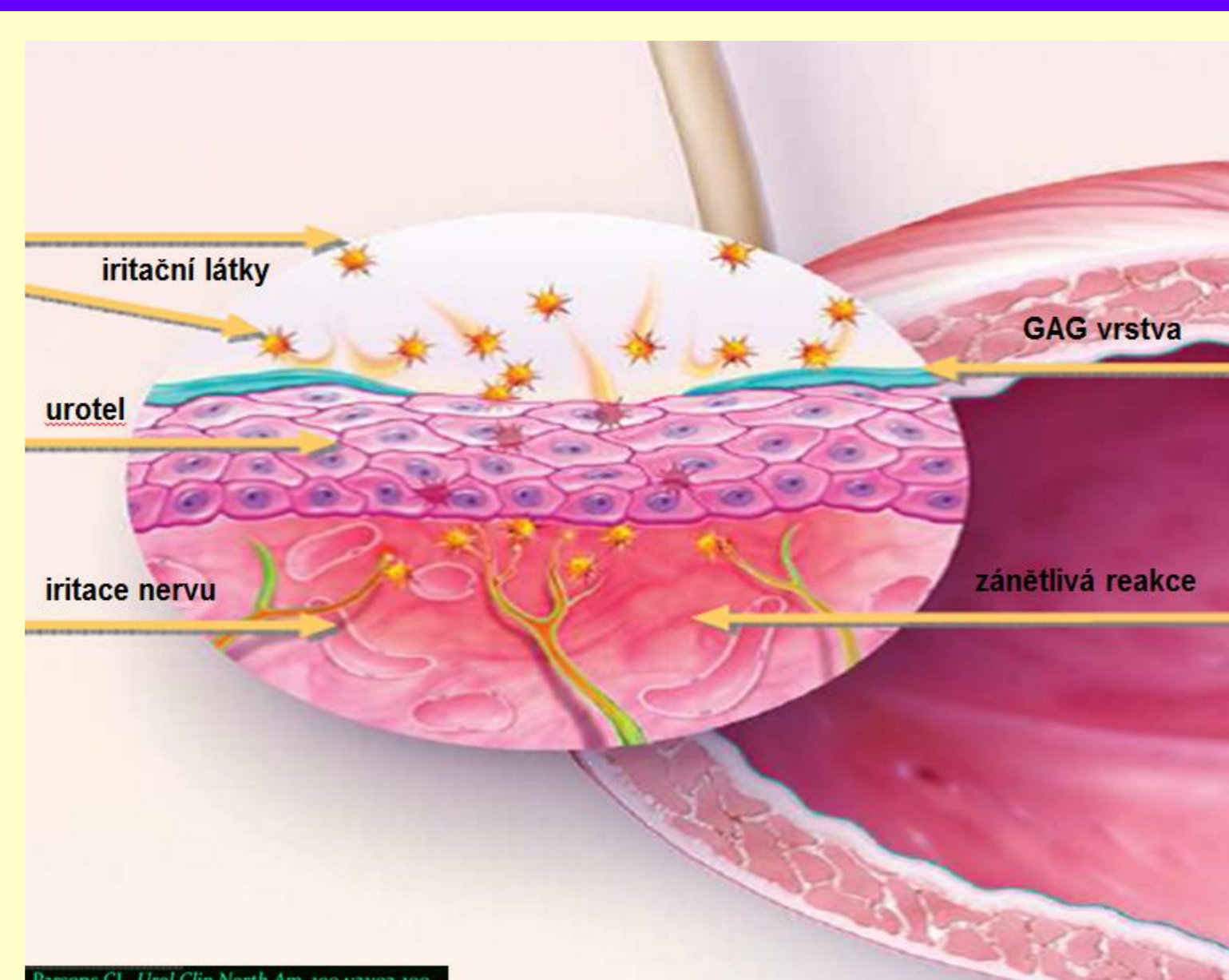
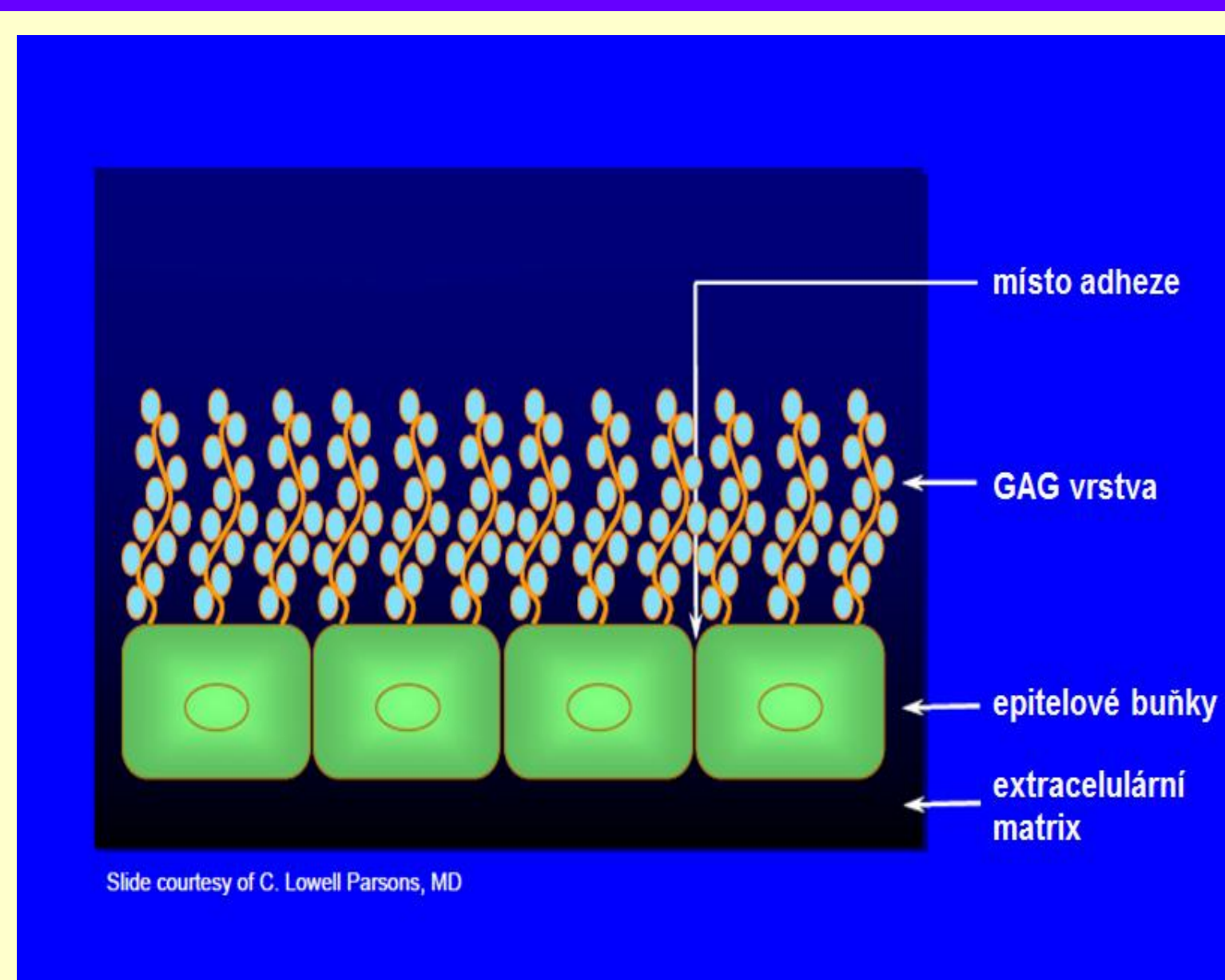
Nejčastější urologickou komplikací u pacientů s dysfunkcí dolních močových cest po míšním poranění na režimu evakuace močového měchýře čistou intermitentní autokatetrizací jsou recidivující uroinfekce. Vzhledem k vysokému výskytu kolonizace močových cest polyrezistentními patogeny vyžaduje terapie symptomatické uroinfekce u těchto pacientů často použití rezervních širokospektrých antibiotik, parenterální aplikaci a při empirickém zahájení často selhává. Ekonomickým aspektem je i zvýšení spotřeby jednorázových katetrů. Na rozdíl od ostatních pacientů u této skupiny probíhá katetrizace několikrát za den a intravezikální léčba tudíž nezhoršuje kvalitu života a nemění rizika uroinfekce. Autoři předpokládají, že kromě dysfunkce dolních močových cest a odlišného způsobu evakuace močového měchýře je porucha GAG vrstvy a dysfunkce urotelu při porušení neurální kontroly dalším významným faktorem recidivujících uroinfekcí u těchto pacientů. Práce hodnotící efektivitu preventivní léčby blokátory adheze u pacientů s neurogením měchýřem dosud nebyla publikována.

CÍL

Cílem práce je zhodnocení efektivity intravezikální instilace 50 ml sterilního roztoku kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu sodného (Ialuril®) u pacientů s recidivujícími symptomatickými uroinfekcemi po míšním poranění při režimu evakuace močového měchýře čistou intermitentní katetrizací (ČIK).

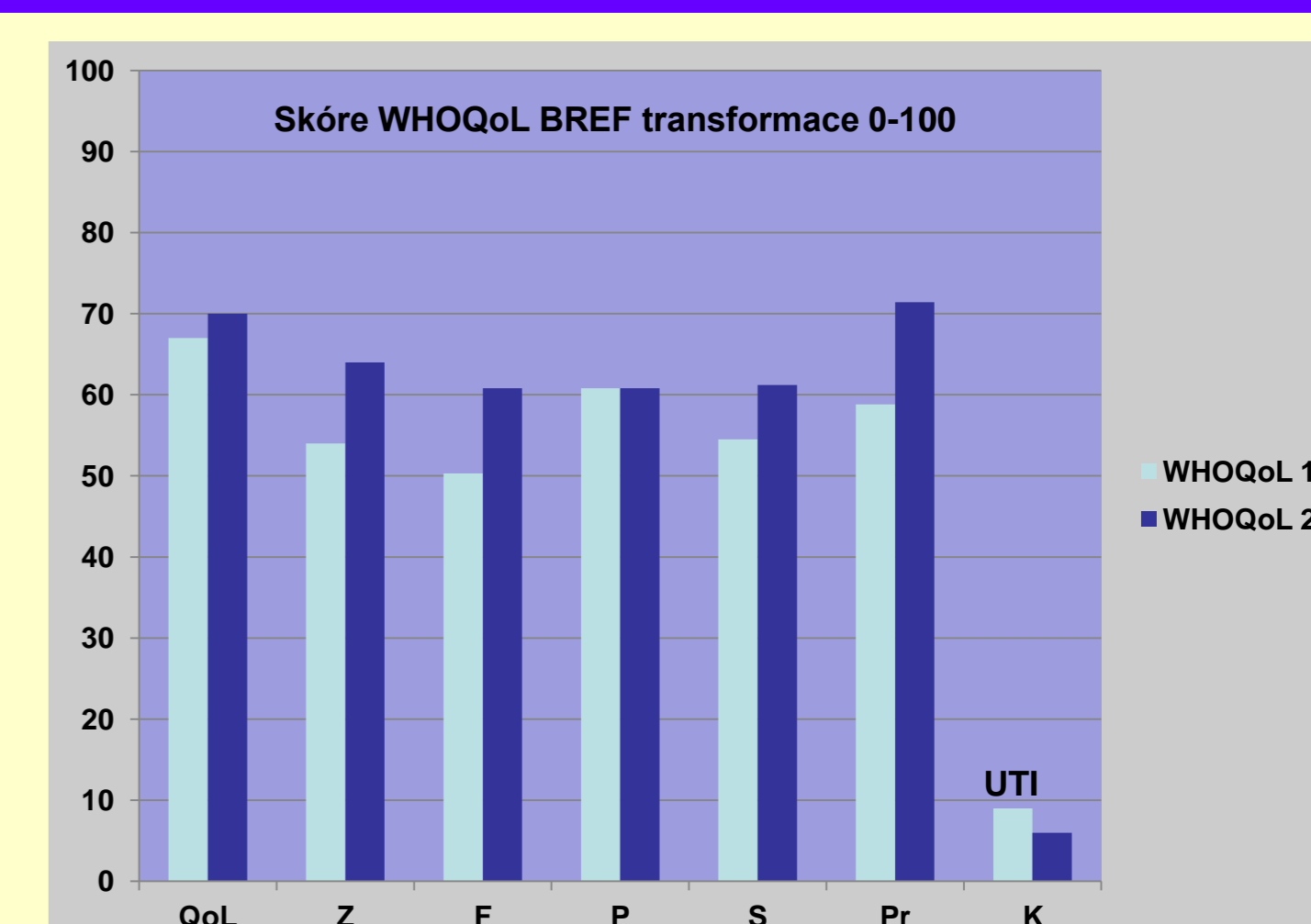
MATERIÁL A METODY

Do prospektivní studie bylo zařazeno 9 mužů a 1 žena ve věku 21 - 48 let s recidivujícími symptomatickými uroinfekcemi. Recidivující infekce močových cest je definována jako přítomnost příznaků s pozitivním bakteriologickým nálezem v moči 3x v průběhu 12 měsíců. Za signifikantní bakteriurii na režimu ČIK je považován průkaz $\geq 10^2$ buněk/ml vzorku moči. Intravezikální instilace byly aplikovány celkem 6 měsíců v režimu 4x po týdnu, 2x po dvou týdnech, 4x po měsíci. Během 11 měsíců bylo v měsíčních intervalech hodnoceno mikrobiologické vyšetření moči, počet recidiv symptomatických uroinfekcí a čas do recidivy. Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku WHOQoL-BREF. Za symptomatickou uroinfekci vyžadující ATB terapii byl považován výskyt febrilií, pyurie, progresse symptomatologie dysfunkce a nový výskyt symptomů autonomní dysreflexie.



pacient	12 měsíců před léčbou				11 měsíců sledování			
	SUI	MP	patogen 1	R	patogen 2	R	patogen 3	R
1	3	2	EC ESBL+	9	EF	4		
2	6	2	KP ESBL+	7	EC	5		
3	3	1	KP	4	EC	2		
4	3	3	KP	5	SM	7	PA	5
5	3	2	KP	7	SM	6		
6	4	2	EC	5	EF	4	EC	0
7	6	2	PM	4	EF	5	EC	2
8	4	3	EC	5	KP	4	PS	4
9	3	1	EC	4	EC	1		
10	3	2	KP	4	SM	9	EC	0

Zkratky: SUI, symptomatická uroinfekce; MP, multirezistentní patogen; R, rezistence; EC, *Escherichia coli*; KP, *Klebsiella pneumoniae*; PM, *Proteus mirabilis*; EF, *Enterococcus faecalis*; SM, *Serratia marcescens*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; PS, *Providentia stuartii*; EA, *Enterobacter aerogenes*



Zkratky: QoL, kvalita života; Z, zdraví; F, fyzické zdraví; P, prožívání; S, sociální vztahy; Pr, prostředí; K, počet katetrů (UTI, uroinfekce); WHOQoL 1, skóre před léčbou; WHOQoL 2, skóre po 9 měsících

VÝSLEDKY

Během posledního roku před zahájením léčby se symptomatické uroinfekce vyskytly 3-6x a byly způsobeny 2x jedním multirezistentním patogenem (MP), 6x dvěma a 2x třemi MP. V průměru byly podány 3 druhy ATB (2-5). Během 11ti měsíčního sledování došlo k exacerbaci symptomatické uroinfekce pouze u jednoho pacienta, ale symptomy se opakovaly 4x. Poprvé nastaly febrilie 4 týdny po zahájení léčby (*Escherichia coli* ESBL+, *Enterobacter faecalis*) a podruhé 4 měsíce (*Escherichia coli* ESBL+) od zahájení instilací. K selhání léčby došlo opět měsíc a 3 měsíce po ukončení léčby (*Enterobacter aerogenes*). U 9 nemocných jsme nezaznamenali symptomatickou uroinfekci, u 1 pacienta byl nález v moči negativní, u 8 nemocných přetrvává asymptomatická kolonizace (*Escherichia coli* 5x, *Klebsiella spp.* 4x). Při dalším sledování po ukončení intravezikální terapie došlo k významné regresi multirezistence patogenů a pouze u 1 nemocného přetrvává asymptomatická bakteriurie dvěma multirezistentními kmeny. Dotazník WHOQoL-BREF prokázal významné zlepšení kvality života sledovaných nemocných. V průběhu léčby nebyly zaznamenány nežádoucí účinky.

SOUHRN

Intravezikální terapie kyselinou hyaluronovou a chondroitinsulfátem vedla u pacientů po míšním poranění na režimu čisté intermitentní autokatetrizace k významnému snížení výskytu recidivujících symptomatických uroinfekcí a menšímu podílu multirezistentních patogenů při chronické kolonizaci dolní močových cest.

Literatura: 1)Poggi MM, Johnstone PAS, Conner RJ (2000) Glycosaminoglycan content of human bladders: a method of analysis using coldcup biopsies. *Urol Oncol* 5:234-237
 2)Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int.* 2004; 93 (9): 1262-1266.
 3)Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96 (3): 192-195.
 4)Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol.* 2011; 59 (4): 645-651.
 5)Tasdemir S, Tasdemir C, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate alone and in combination for urinary tract infection: assessment of protective effects in a rat model. *Int J Urol.* 2012; 19 (12): 1108-1112.