

Má význam léčba asymptomatické infekce močových cest po transplantaci ledviny?

Origüen J, et al.

Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. Am J Transplant 2016;16:2943–2953.

Infekce močových cest (IMC) jsou nejčastější infekční komplikací po transplantaci ledviny. Asymptomatická bakteriurie se vyskytuje často (až u 50 % nemocných) během prvního roku po transplantaci ledviny. V klinické praxi se má za to, že detekce a léčba asymptomatické bakteriurie má význam u gravidních a rovněž u nemocných podstupujících urologickou intervenci. Studie u diabetiků, u starších žen nebo u nemocných s katétry neprokázaly žádné výhody léčby asymptomatické bakteriurie a recentní práce u těhotných rovněž relativizují předchozí doporučení.

Podobné kontroverzní názory jsou zaznamenávány také u nemocných po transplantaci ledviny, kde zbytečná léčba asymptomatické bakteriurie může vést ke zbytečnému nadužívání antibiotik a ke vzniku zvýšené bakteriální rezistence, klostridiové infekce a k vyšším ekonomickým nákladům.

Poslední doporučení Americké infektologické společnosti uzavírají, že není možné učinit žádná relevantní doporučení pro léčbu asymptomatické bakteriurie po transplantaci ledviny, protože nejsou k dispozici žádné relevantní studie. Klinické zkušenosti ale svědčí pro to, že opakované asymptomatické bakteriurie mají za následek symptomatickou infekci močových cest u transplantovaných pacientů. Zůstává tedy nejasné, zdali léčba asymptomatické močové infekce po transplantaci má nějaký význam.

Proto byla uskutečněna randomizovaná klinická studie s detekcí a s léčbou asymptomatické bakteriurie po transplantaci s cílem snížit výskyt symptomatické IMC a ověřit, zdali tento postup snižuje výskyt komplikací po transplantaci ledviny.

Jednalo se o otevřenou randomizovanou studii uskutečněnou v letech 2011–2013 v Madridu. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří vyvinuli alespoň jednu epizodu asymptomatické bakteriurie po dvou měsících po transplantaci ledviny. Pacienti, kteří měli zaveden JJ stent v neoureteru nebo ještě měli močovou cévku, nebyli do studie zařazeni, stejně tak jako ti, co již epizodu asymptomatické bakte-

riurie po dvou měsících prodělali a byli léčeni antibiotiky. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě asymptomatické bakteriurie podle citlivosti nebo do kontrolní skupiny. Nemocní byli sledováni na ambulanci centra podle nám známého schématu. První epizoda asymptomatické bakteriurie byla léčena 3–7 dní a první relaps pak 14 dní. Další relaps znamenal urologické vyšetření k vyloučení obstrukce a antibiotika byla podávána po dobu šesti týdnů. V kontrolní skupině byli nemocní sledováni a vyšetřováni stejně, ale nebyla jim podávána antibiotika. Všichni byli léčeni trimethoprimem/sulfamethoxazolem podávaným jako profylaxe pneumocystové infekce po dobu prvních devíti měsíců. Nemocní byli sledováni po 24 měsíců. Primárním cílem studie byla kumulativní incidence první epizody akutní pyelonefritidy do konce 24měsíčního sledování. Sekundárními cíli byly renální funkce štěpu ve 12. a 24. měsíci, mortalita a kumulativní incidence infekce dolních močových cest, akutní rejeckce štěpu, klostridiová infekce, infekce rezistentními kmeny a ztráta štěpu.

Celkem mohlo být do studie zařazeno 392 nemocných, alespoň jedna epizoda asymptomatické bakteriurie po druhém měsíci byla zaznamenána u 154 nemocných (39,3 %). Nakonec bylo randomizováno 112 nemocných, 53 z nich do léčené skupiny a 59 nemocných do kontrolního ramene. Protokol studie striktně dodrželo 26 z 53 nemocných v intervenované skupině a 50 z 59 nemocných v kontrolní skupině; 112 nemocných vyvinulo celkem 439 epizod asymptomatické bakteriurie a nebyl zaznamenán rozdíl v jejich počtu mezi skupinami. Nejčastějším patogenem byla *Escherichia coli* (43,3 % epizod), *Klebsiella pneumoniae* (17,9 %), *Enterococcus faecalis* (11,4 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (7,3 %).

Z 296 neléčených epizod asymptomatické bakteriurie přetrvával bakteriologický náleze ve 175 případech. Pokud byla léčba podávána, tento močový náleze vymizel častěji (35 % vs. 59 %). Pravděpodobnost vymizení močového

nálezu byla nižší v případě infekcí *K. pneumoniae*, a to jak u intervenované, tak u kontrolní skupiny. Kumulativní incidence akutní pyelonefritidy byla 8 % a infekce dolních močových cest 15,2 %. Ze 439 epizod asymptomatické bakteriurie (v obou skupinách) došlo ke klinicky významné IMC způsobené stejným patogenem pouze v 16 (3,6 %) případech; 6 z těchto nemocných pak vyvinulo akutní pyelonefritidu za 8,5 dne po detekci asymptomatické bakteriurie. Z těchto 16 případů bylo léčeno 5 nemocných pro asymptomatickou bakteriurii a 11 nemocných léčeno nebylo, 3 epizody akutní pyelonefritidy a 12 epizod IMC se vyskytlo bez předchozí přítomnosti asymptomatické bakteriurie způsobené stejným mikroorganizmem.

Ve studii nebyly pozorovány žádné rozdíly ve výskytu akutní pyelonefritidy v obou skupinách (7,5 % vs. 8,4 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Infekce močových cest (asymptomatická bakteriurie, cystitida a pyelonefritida) představují nejčastější formy bakteriálních infekcí u nemocných po transplantaci ledviny. Tyto infekce jsou nepochybně spojeny s expozicí mnoha patogenům bezprostředně po transplantaci ledviny a rovněž s imunosupresivní léčbou. I když jsou infekce močových cest v časném potransplantačním období považovány svou povahou za benigní onemocnění, v pozdním období jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Ukázalo se také, že akutní pyelonefritida je nezávislým rizikovým faktorem poklesu funkce štěpu.¹ Akutní pyelonefritida představuje suverénně nejčastější příčinu hospitalizací nemocných po transplantaci ledviny. Patogeny, které ji způsobují, se liší centrem od centra, ale problémem je jejich rezistence. Léčba komplikovaných infekcí močových cest a pyelonefritid vyvolaných rezistentními kmeny bakterií rodu Klebsiella, Enterococcus, E. coli a Pseudomonas představuje pro poskytovatele zdravotní péče významné ekonomické náklady, a navíc je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí nemocných po transplantaci ledviny.²

Zdálo by se proto logické asymptomatické infekce močových cest léčit, ale neexistují žádná data, která by tento postup ospravedlňovala. Je rovněž žádoucí vědět, zdali v klinické praxi často pozorované epizody asymptomatické bakteriurie mají nějaký prognostický význam. V komentované studii byl výskyt akutní pyelonefritidy zaznamenán jenom u minima pacientů s předchozí asymptomatickou bakteriurií stejným kmenem. Třetina případů pyelonefritidy dokonce nepředcházela asymptomatickou bakteriurii. Studie také ukázala, že vymizení asymptomatické bakteriurie po antibiotické léčbě není až tak

Nebyly pozorovány ani žádné rozdíly v sekundárních cílech studie. Asociace mezi pyelonefritidou a rejekcí byla pozorována jenom u 4 nemocných; 7 z 50 nemocných v kontrolní skupině nemělo nikdy IMC během sledování.

Kumulativní incidence výskytu klostridiové infekce byla 5,7 % v intervenované skupině a 8,5 % v kontrolní skupině. V jednom případě léčby asymptomatické bakteriurie přípravkem ertapenem se vyvinula klostridiová enterokolitida; u 38,4 % nemocných byla během sledování zachycena přítomnost multirezistentní bakterie v moči, rozdíly ve skupinách ale nebyly zaznamenány.

Tato studie ukázala, že léčba asymptomatické bakteriurie u nemocných, u nichž za více než dva měsíce po transplantaci ledviny nebyl zjištěn cizorodý materiál v močových cestách, nepřináší žádné zjevné výhody.

odlišné od spontánního vymizení (51 % vs. 32 %). Compliance s léčebným protokolem byla ve studii nízká a to odráží složitost uspořádání studie a také běžnou klinickou praxi, kdy řada benigních obtíží nemocných je vydávána za IMC.

Tato ale jinak pečlivě a rigorózně provedená randomizovaná studie ukázala, že léčba asymptomatické bakteriurie nemá valnou cenu. Důvodů pro toto zjištění je asi více. Nemocní jsou léčeni imunosupresí, která se na častějším výskytu infekcí zjevně podílí. Hlavním důvodem je ale asi samotná transplantace – operace na močových cestách, urologické anatomické abnormality a poruchy struktury a vyprazdňování močového měchýře. Zdá se, že urologické abnormality přítomné před transplantací jsou hlavním rizikovým faktorem pro potransplantační komplikace včetně infekcí močových cest a pyelonefritid štěpu. Dalším rizikem je kvalita dárcovské ledviny, především kvalita močovodu, která je do určité míry řešena insercí JJ stentu, což opět představuje signifikantní riziko osídlení patogenními mikroorganismy. Zdá se tak, že komplikované infekce močových cest zůstanou i nadále hlavní příčinou časně morbiditativní a hospitalizační po transplantaci ledviny, protože preemptivní antibiotická léčba nepřináší žádné výhody.

LITERATURA

1. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899–907.
2. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–362.