

Opravdu D-manóza pomáhá v prevenci recidiv infekcí močových cest?

Hayward G, Mort S, Hay A, et al. D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial.

JAMA Intern Med 2024 Apr 8:e240264. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0264. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: D-manóza - imunomodulace - nitrofurantoin - recidivující močová infekce

Recidivující močové infekce (urinary tract infection, UTI) patří mezi onemocnění, která významným způsobem zhoršují kvalitu života jedinců, u nichž se vyskytují. Jde nejenom o nepříjemné symptomy spojené s močením, ale i o omezení sexuálního života či obtížně zvládnutelné bolesti břicha a malé pánve. Nezřídka mohou, zejména u predisponovaných a imunokompromitovaných jedinců, UTI vést k urosepsi. V roce 2019 zemřelo na komplikace spojené s UTI celosvětově více než 200 tisíc lidí.¹ U mladších jedinců ve věku do 50 let jednoznačně dominuje postižení žen (anatomické důsledky), u starších jedinců a seniorů pak narůstá procento mužů, kdy významnou roli může hrát zbytnělá prostata. Jako recidivující jsou klasifikovány UTI, kdy se infekce vyskytne minimálně dvakrát za šest měsíců či třikrát za rok.

Asi nejúčinnější v prevenci opakujících se UTI je dlouhodobé podávání antibiotik (ATB). To nicméně může být spojeno se řadou nežádoucích účinků, a proto se zkoušejí i jiné látky zejména přírodní povahy, které mohou zvyšovat obranyschopnost močových cest.

D-manóza je monosacharidový izomer glukózy, který vazbou na fimbrie gramnegativních bakterií inhibuje jejich schopnost adherence k povrchu uroepitelu, a tím omezuje vznik močové infekce.

D-manóza se přirozeně vyskytuje v malém množství v ovoci a zelenině; v medicíně se využívá jako potravinový doplněk ve formě prášku, kdy každý sáček obsahuje 2 g D-manózy. Některé retrospektivní studie prováděné zejména u ambulantně léčených jedinců ukázaly, že použití D-manózy může mít preventivní vliv na recidivu močových infekcí.² Randomizované kontrolované studie s touto látkou a placebem ale chybějí.

Komentovaná studie byla koncipována jako dvouramenná, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná a zahrnovala celkem 99 center primární péče

ve Velké Británii. Účastníci studie byli po identifikaci oslovení prostřednictvím dopisů svými lékaři primární péče či se sami hlásili v reakci na letáky, které byly rozmístěny v ordinacích lékařů primární péče, chirurgie či gynekologie. Nábor probíhal v období mezi březnem 2019 a lednem 2020 a pacienti byli sledováni v průměru šest měsíců. Šlo výhradně o ženy starší 18 let, které měly ve své lékařské dokumentaci zaznamenány nejméně dvě epizody UTI v průběhu posledních šesti měsíců či tři epizody v posledním roce. Celkem bylo k účasti osloveno 7 591 žen prostřednictvím jejich ošetřujících lékařů; 830 žen odpovědělo, z toho 232 nakonec nebylo zařazeno z důvodu nesplnění vstupních kritérií či že se nedostavily k randomizaci. Do studie nebyly zařazeny těhotné ženy či ty, které plánovaly těhotenství v nejbližší době nebo kojily; dále nemohly být zařazeny pacientky pobývající v domech s pečovatelskou službou, pacientky, které měly permanentní močový katétr či si autokatetrizovaly močový měchýř. Odstup od poslední podávané ATB léčby (ať již plné, či profylaktické) musel být více než tři měsíce. Účastnice studie užívaly jedenkrát denně sáčky s 2 g D-manózy či s práškem obsahujícím placebo (fruktóza). Užívání prášku pokračovalo i v případě, že pacientky měly symptomy močové infekce či byly léčeny ATB. Pacientky měly denně vyplňovat deník symptomů a zaznamenávat jejich případnou intenzitu. Jedenkrát za týden pak vyplňovaly online dotazník o svém stavu, podávané léčbě. Pokud dotazník nevyplnily po dobu tří až čtyř týdnů, byly kontaktovány telefonicky a chybějící data byla doplněna. Medián předchozího počtu epizod UTI byl 4,4 ve větvi s D-manózou a 4,8 v placebové větvi. V obou větvích bylo kolem 7 % žen, které měly za poslední rok deset epizod UTI.

Primárním cílovým ukazatelem studie byl podíl žen, které během podávané léčby vyvinuly v intervalu šesti měsíců alespoň jednu další epizodu suspektní UTI, pro

kteřou navštívily svého lékaře. Sekundární cílové ukazatele studie zahrnovaly: trvání symptomů UTI, potřebu podávat ATB, dobu do další epizody s návštěvou lékaře, počet suspektních UTI a potřebu hospitalizace pro závažnější UTI.

Randomizováno tedy bylo 598 pacientek průměrného věku 58 (18–93) let; 303 (50,7 %) pacientek bylo randomizováno k používání D-manózy a 295 (49,3 %) pacientek k podávání placeba. Výsledná data pro vyhodnocení byla dostupná od 583 (97,5 %) pacientek. Svého ošetřujícího lékaře kontaktovalo pro suspekci na UTI celkem 150/294 (51,0 %) nemocných ve větvi s D-manózou a 161/289 (55,7 %) nemocných v placebové větvi (95% interval spolehlivosti [CI] –13 až 3 %, $p = 0,26$; relativní riziko [RR] 0,92). Statisticky nevýznamný rozdíl byl také ve všech předem definovaných sekundárních cílových ukazatelích. Počet epizod, u kterých bylo potřeba předepsat ATB, se

nelišil mezi D-manózou a placebem. Medián počtu dnů na ATB byl ve skupině s D-manózou sice o tři dny kratší, ale tento výsledek mohl být zkreslen malým počtem pacientek. Rovněž nebyl zaznamenán výraznější rozdíl v podílu žen, které měly vykultivovány rezistentní kmeny bakterií (13,9 % ve větvi s D-manózou a 15,6 % v placebové větvi, $p = 0,59$). V obou skupinách byl podobný počet hospitalizací pro UTI (2,0 % ve větvi s D-manózou a 1,4 % v placebové větvi, $p = 0,51$). Závažných nežádoucích příhod bylo zaznamenáno celkem 28 (20 ve větvi s D-manózou, 8 ve větvi s placebem), ale tyto příhody nesouvisely s podávanou léčbou.

V této randomizované klinické studii tedy autoři neprokázali, že by každodenní užívání D-manózy vedlo ke snížení rizika recidivy suspektních UTI, a uzavírají proto svoji studii konstatováním, že nadále by se D-manóza neměla doporučovat jako opatření ke snížení tohoto rizika.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Většina nefrologů má ve své ambulanci celou řadu podobných pacientek jako ty, jež byly rekrutovány do komentované studie. Dobře proto víme, že tyto ženy není jednoduché léčit a zejména u nich předcházet infekcím. Komentovaná studie bohužel neprokázala významnější efekt podávání D-manózy v žádném ze stanovených cílů a ani v různých subanalýzách (pre- vs. postmenopauzální ženy, vysoký vs. nízký počet recidiv UTI, závažnost symptomů UTI, potřeba podávat ATB atd.). Stejně procento žen v obou větvích také uvedlo, že si myslí, že jim je podávána studijní léčba; z toho tedy vyplývá, že nedošlo ani k výraznějšímu ovlivnění subjektivních pocitů pacientek.

Jedním ze zásadních problémů studie je fakt, že recidiva UTI nemusela být u pacientek potvrzena mikrobiologicky pozitivním nálezem, jelikož to klinická praxe ve Velké Británii nevyžaduje. Léčba ATB byla proto často zahajována na základě symptomů, které žena udala jako ty, jež u ní bývají spojeny s UTI. Z těchto důvodů proto až ve třetině případů nebylo jasné, zda jde o skutečnou UTI. Navíc kvůli absenci mikrobiologických výsledků nelze určit, zda šlo o reinfekci (infekce způsobená odlišným bakteriálním kmenem), či o relaps (infekce vyvolaná stejným patogenem). Zdá se také, že D-manóza pravděpodobně lépe účinkuje, pokud se její podávání zahájí v době aktivní infekce, protože může lépe inhibovat formování bakteriálních kolonií, zatímco v mezidobí mezi infekcemi se nemá na co vázat, navíc některé bakterie jsou deponovány intracelulárně a na ty nemá efekt žádný.³

Pokud se podíváme na literární data, která máme k dispozici o efektu D-manózy v prevenci a léčbě UTI, ukazuje se, že výsledky několika málo studií nalezených v cochránovské databázi nejsou nikterak přesvědčivé.⁴ Jednou z mála pozitivních byla již výše zmíněná studie Kranjčec, která zahrnovala 308 žen s akutní epizodou UTI rozdělených do tří ramen

(2 g D-manózy, 50 mg nitrofurantoinu a standardní léčba po zaléčení akutní fáze UTI).³ Ve větvi se standardní léčbou bylo 60 % rekurencí infekce, zatímco ve větvi s D-manózou to bylo jen 14,6 % a ve větvi s nitrofurantoinem 20,4 %. Druhou pozitivní studií byla studie se zkříženým („crossover“) uspořádáním, kde se v udržovací léčbě porovnávala D-manóza proti kotrimoxazolu.⁵ Průměrný čas do rekurence UTI byl ve větvi s D-manózou 200 dní vs. 52,7 dne u kotrimoxazolu.

Ženy v komentované studii často užívaly na zmírnění či vymizení symptomů UTI různé medikamenty (např. paracetamol, ibuprofen), brusinkový džus či volně prodejné sáčky obsahující citrát sodný či draselný. Klikva velkoplodá (či také kanadská brusinka) je z hlediska močových infekcí studována již dlouho. Předpokládá se, že její příznivý efekt v prevenci UTI je způsoben snížením pH moči a zvýšením koncentrace kyseliny hippurové v moči.⁶ Dále také inhibuje adhezenci *Escherichia coli* na epitel močových cest. Další přírodní látkou, která je někdy doporučována, je i lichořeřišnice větší, která vykazuje antibakteriální účinky jak na streptokoky, tak na stafylokoky, *E. coli* a *Proteus vulgaris*.

Pravděpodobně nejúčinnější přístup v profylaxi UTI spočívá v dlouhodobém profylaktickém užívání ATB (kotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoin v dávce 1 tbl. na noc). Po dobu podávání léčby jsou pacienti většinou bezpříznakoví, ale po vysazení léčby se symptomy UTI často vracejí. Navíc dlouhodobé užívání ATB může být spojeno nejen s rizikem vzniku rezistentních patogenů, ale i s rozvojem komplikací, jako je například plicní fibróza komplikující dlouhodobé užívání nitrofurantoinu.

Důležitou součástí léčby nemocných s UTI je i podávání léků s imunomodulačním efektem. Mezi nejčastěji používané patří Uro-vaxom (lyofilizát z 18 kmenů bakterie *E. coli*), který stimuluje T lymfocyty, indukuje tvorbu endogenních interferonů

a zvyšuje hodnotu imunoglobulinu A (IgA) v moči. Z dalších můžeme jmenovat Urivac, který obsahuje lyzát z kmenů nejčastějších původců urologických zánětů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*) či NefroVaxin HP, purifikovaný lyzát ze šesti mikroorganismů shodných s předchozím přípravkem, současně ale obsahuje také beta-glukan.⁷ Dostupnost dvou posledně jmenovaných přípravků na českém trhu je ale omezená. U velmi refrakterních pacientů, kteří mají v moči opakovaně stejný patogen, lze pak zkusit autovakcínu.

S přihlédnutím ke komentované studii i k těm dalším výše citovaným se tedy zdá, že pro podávání D-manózy v prevenci recidiv UTI nemáme dost silných důkazů, a je tedy sporné, zda tento postup dále doporučovat v našich ambulancích. Na druhou stranu užití jednoho sáčku na noc v minimálně 2 dcl vody zajistí alespoň částečnou hydrataci pacientek a přítomnost určitého objemu moči v močovém měchýři během noční periody, což může být přínosné. Nejspíše se tak tento postup zařadí do kategorie „neuškodí, nepomůže“. Pravděpodobně vyšší účinnosti můžeme dosáhnout podáváním D-manózy v době akutní infekce v dávce třikrát 2 g.

LITERATURA

1. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, et al. Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol* 2022;40:755–763.
2. 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* 2014;32:79–84.
3. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:211–226.
4. Cooper TE, Teng C, Howell M, et al. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8:CD013608.
5. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infection in women: a pilot study. *J Clin Urol* 2014;7:208–213.
6. Ryšánková M. Léčba a prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urol praxi* 2019;20:54–57.
7. Petanová J. Imunostimulační léčba v urologii. *Urol praxi* 2013;14:100–103.