

Visszatérő hólyaghurut megelőzési lehetőségei

Ganyecz Máté dr., Köves Béla dr., Tenke Péter dr.

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Urológia osztály, Budapest (osztályvezető: Tenke Péter dr.)

Levelezési cím:
Dr. Ganyecz Máté
Budapest, Királyhágó tér 12/10
e-mail: ganyeczmate@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A nők felénél alakul ki akut hólyaghurut élete folyamán legalább egy alkalommal és az esetek 20%-ában alakul ki visszatérő hólyaghurut. A betegségnek komoly negatív hatása van az életminőségre; a betegek 60%-ánál kimutatható valamilyen fokú depresszió, amely megfelelő kezelés alkalmazásával akár 30-40%-kal csökkenthető. A fejlett országokban ez nagy anyagi terhet jelent az egészségügyi ellátórendszer leterhelése, illetve az emiatt a munkából kiesett napok magas száma miatt. Visszatérő hólyaghurutnál nem elégséges az aktuális fertőzést kezelni, nagyobb hangsúlyt kell fektetni a megfelelő profilaxis alkalmazására. A megelőzési lehetőségek közül mindig a nem antibiotikumon alapuló módszereket szükséges előnyben részesíteni, antibiotikum-profilaxis csak ezek sikertelensége esetén javasolt.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÓLYAGHURUT, HÚGYÚTI FERTŐZÉS, MEGELŐZÉS, ANTIBIOTIKUM-PROFILAXIS

Prevention for recurrent lower urinary tract infections

SUMMARY

Half of women suffer from acute lower urinary tract infection at least once in their lifetime and 20% of cases develop recurrent urinary tract infection. The disease has a detrimental impact on patient's quality of life; and 60% of patients have some degree of depression that can be reduced by up to 30-40% with appropriate preventive treatment. In developed countries, this disease represents a significant financial burden on the health care system and on the other hand result in a high number of days off work. In the case of recurrent cystitis, it is not sufficient to treat the current infection a greater emphasis should be placed on the appropriate prophylaxis. From the options of the preventive methods, non-antibiotic-based methods should always be preferred, and antibiotic prophylaxis is only recommended in case of failure.

KEYWORDS

RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION, PROPHYLAXIS, ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

Bevezetés

Visszatérő hólyaghurutról akkor beszélünk, ha a páciensnek az elmúlt 6 hónapban legalább kettő, vagy az elmúlt évben legalább 3 alkalommal volt húgyúti fertőzése. Visszatérő húgyúti fertőzésre anatómiai és funkcionálisan ép húgyutakkal bíró, egyébként egészséges fiatal nők is hajlamosak lehetnek (1). A kezelést követő 6 hónapon belül az esetek 25%-ában, 1 éven belül pedig az esetek 44%-ában visszaesés következik be (2). Amennyiben 2 héten belül térnek vissza a tünetek relapszusról, ha ennél hosszabb idő múlva, akkor reinfekcióról beszélhetünk. A visszatérő hólyaghurut nagyon gyakori betegség, minden második nőnél jelentkezik akut hólyaghurut élete folyamán legalább egy alkalommal, és ezen esetek 20%-ában alakul ki visszatérő hólyaghurut (3). A betegségnek komoly negatív hatása van az életminőségre, egy felmérés szerint a recidív cystitisben szenvedő nők több mint felénél lehetett valamilyen fokú depressziót kimutatni. Ezek a betegek gyakran szoronganak

betegségük miatt, és megoldást keresve sokszor több orvost is felkeresnek, de nem mindig kapják meg a megfelelő kezelést ezért bizalmukat veszítik, pedig megfelelő kezeléssel az esetek jó része megelőzhető lenne. A visszatérő hólyaghurut az urológus számára is egy frusztráló betegség, amely nagy türelmet igényel, mivel ezek a betegek gyakran visszatérnek, és sokszor csak újabb és újabb antibiotikumot kapnak, amely csak erősíti a betegségérzetüket és fokozza az egyre rezisztensebb kórokozók kialakulásának veszélyét.

Az összefoglaló közlemény ajánlásai az EAU irányelvei alapján készültek.

Rizikófaktorok

A menopauza előtti korcsoportban a visszatérő hólyaghurut legfontosabb rizikófaktorai a gyakori közösülés, a különböző fogamzásgátló módszerek alkalmazása (elsősorban a sper-

micid gél használata), saját és anyai anamnézisben szereplő húgyúti infekció, a 15 éves kor előtt jelentkező első húgyúti infekció, egy éven belül új szexuális partner, menstruáció utáni időszak, illetve a hüvelyflóra károsodása (4, 5). A viselkedéssel (folyadékfogyasztási szokások, vizeletürítési szokások, székelés utáni higiéné, tamponhasználat, szűk műszálás ruhák viselése) kapcsolatos korreláció nem volt egyértelműen bizonyítható. Egy vizsgálat szerint a szexuális együttlét volt a legfontosabb rizikófaktor, amely a közösülések számával mutatott összefüggést, havi 4-8 szexuális együttlét közel 6x-os, 9-nél több együttlét már több mint 10x-es rizikót jelentett (6).

Genetikai okok is feltételezhetően szerepet játszanak a visszatérő hólyaghurut kialakulásában, tekintettel arra, hogy akinél első fokú rokonnál fordult elő a betegség az 3,1x-es, ha már két női rokonnál az már 5,1x-es rizikót jelentett (7).

Menopauzát követően további fontos rizikófaktorok a csökkent ösztrogénszint és következményesen megváltozott hüvelyflóra, vizeletinkontinencia, korábbi katéterviselés és a kór-előzményben szereplő húgyúti fertőzések.

Kórokozók

Nemzetközi felmérések (pl. ARES – Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) szerint *Echerichia coli* törzsek felelősek az egyszerű hólyaghurut mintegy 75%-áért. Mintegy 4%-ban fordul elő *Enterococcus faecalis*, 4%-ban *Staphylococcus saprophyticus*, 3,5%-ban, *Klebsiella pneumoniae* és *P. mirabilis* 3,4%-ban (8). A tünetes betegek 10-15%-ánál nem igazolható kórokozó hagyományos módszerekkel (9, 10).

A kórokozók fokozódó antibiotikum-rezisztenciája egyre aggasztóbb világméretű egészségügyi probléma. Az antibiotikum-rezisztencia fokozódó mértéke sajnos fordított arányban van az újonnan forgalomba kerülő antibiotikumok számával (11). A hatékony kezeléshez emiatt nagyon fontos az adott ország húgyúti infekciókért felelős leggyakoribb kórokozóinak, illetve azok helyi rezisztenciaviszonyainak ismerete. Általánosságban nem ajánlott empirikusan olyan antibiotikum használata, amivel szemben a várható kórokozó rezisztenciája az adott területen a 20%-ot meghaladja. Emiatt például hazánkban a korábban széles körben alkalmazott trimethopim-sulphametoxazol (TMP-SMX) kezelés alsó húgyúti fertőzésekben empirikusan már nem ajánlott (12). Az ARES-vizsgálat igazolta a kórokozók ciprofloxacinnal szemben fokozódó rezisztenciáját, amely Magyarországon már a 10%-ot is meghaladja. Mindazonáltal Európában és hazánkban továbbra is viszonylag alacsony a rezisztencia nitrofurantoinnal (4,8%) és fosfomicinnel (<2%) szemben (8).

Menopauza után kialakuló nem-komplikált akut húgyúti fertőzéseket ritkábban okozzák *E. coli* törzsek (kb. 50%-ban), mint azt a menopauza előtt, ugyanakkor két-háromszor gyakrabban izolálhatók a vizeletből más Gram-negatív baktériumok, főleg *Klebsiella pneumoniae*, illetve *Enterococcus*ok törzsek is nagyobb arányban fordulnak elő.

Diagnosztika

Az alsó húgyúti fertőzések biztos diagnózisát a beteg panaszai mellett fennálló szignifikáns bakteriuria jelenti. A hólyaghurut panaszai nagyon típusosak: gyakori, fájdalmas vizelet, állandó vizelet inger, alhasi fájdalom, esetenként véres vizelet. Egyéb panaszok hiányában jelentkező vérvizelet (néma haematuria) hólyaghurutra nem típusos, ilyenkor további kivizsgálás szükséges. Szignifikáns bakteriuriáról cystitis esetén akkor beszélünk, ha a spontán ürített középsugaras vizeletből legalább 10^3 cfu/ml kórokozó tenyészik ki (13) (panaszmentes nők esetén 10^5 cfu/ml csíraszámot tekintjük szignifikánsnak). Egyszerű, nem ismétlődő heveny hólyaghurut esetén vizelettenyésztés elvégzése nem kötelező, azonban visszatérő esetekben a vizelettenyésztés nélkülözhetetlen.

A nem komplikált fertőzések monobakteriálisak, tehát általában egy baktériumtörzs okozza. Ha egynél több kórokozó tenyészik ki, vagy komplikáló tényezőre (kő, divertikulum, idegentest, anatómiai rendellenesség), vagy kontaminációra kell gondolnunk.

Ha az üledékben szignifikáns bakteriuria van, és a tenyésztés negatív, akkor a kapott eredmény valószínűleg álnegatív, ilyenkor nem szűnő panaszok, vagy korai relapszus esetén a vizelettenyésztés ismétlése javasolt.

A felső húgyutak ellenőrzésére ultrahangvizsgálat elegendő, amennyiben ez eltérést nem igazol további képalkotó vizsgálatok (pl. pyelográfia, cisztográfia, cisztoszkópia) alkalmazása nem javasolt (14).

Kezelés

Visszatérő hólyaghurut esetén az akut epizód kezelése megegyezik az egyszerű hólyaghurut kezelési ajánlásaival. A guideline ajánlása szerint ilyenkor antibiotikum-kezelés szükséges, figyelembe véve a kórokozók régió szerinti rezisztenciaviszonyait, az ökológiai hatásokat, a gyógyszer mellékhatásait, költségeket, hozzáférhetőséget, gyógyszerérzékenységet stb. (12). Hazánkban fosfomicin trometamol 3 g egy dózisban, nitrofurantoin 3×100 mg 5 napig, esetleg béta-laktám antibiotikumok javasolhatóak. Fluorokinolonok alkalmazása első vonalban akut hólyaghurutban nem javasolt!

Megelőzés

Visszatérő hólyaghurut esetén az akut epizódok kezelésén túl a hangsúlyt a fertőzés megelőzésére kell helyezni. Először természetesen mindig zárjuk ki valamely esetlegesen fennálló komplikáló tényező (fertőzött vesekő, húgyhólyagkő, fejlődési rendellenesség, maradékvizelet, cystokele stb.) lehetőségét. Elengedhetetlen továbbá, hogy a beteg megértse a saját állapotát, nem lehet ezért eléggé hangsúlyozni a betegeledukáció fontosságát.

Ezután a megelőzési stratégiánkat mindig lépcsőzetesen építjük fel. Első lépésben az életmódbeli tanácsok következ-

nek: megfelelő folyadékfogyasztás, spermicid szerek kerülése, hólyag kiürítése aktust követően, szűk műszálas ruhák viselése kerülése.

Az aktív megelőzési lehetőségek közül mindig a nem antibiotikummal végzett módszerek részesítendőek előnyben, antibiotikum-profilaxist csakis ezek hatástalansága esetén alkalmazunk.

Nem antibiotikummal végzett profilaxis

Számos különböző nem antibiotikum-alapú megelőzési módszer áll rendelkezésre, szükség esetén ezek együttesen, kombinációban is alkalmazhatóak.

Immunoaktív profilaxis (OM-89)

A nem antibiotikummal végzett profilaxis egyik formája az orálisan alkalmazott immunoaktív profilaxis. Az OM-89 készítmény 18 különböző szerotípusú liofilizált uropatogén *E. coli* törzset tartalmaz, ami az immunrendszert stimulálva növeli a keringő T-limfociták számát, elősegíti a kórokozók elpusztításáért felelős ellenanyagok termelését, illetve lokálisan is növeli az ellenanyag szintet a húgyhólyagban. Több randomizált, kontrollált vizsgálat is igazolta, hogy az orális immunoaktív profilaxis hatékonyan csökkenti a recidívák számát és a szükséges antibiotikum-kezeléseket. Az ezen vizsgálatokból készült metaanalízis eredményei szerint a készítmény 6 hónap után 36%-kal csökkentette az alsó húgyúti fertőzések epizódok számát, jó biztonsági profil mellett (15).

Tőzegáfonya

A nem antibiotikummal végzett másik sokat vizsgált profilaktikus módszer a tőzegáfonya fogyasztása. Legfontosabb hatóanyagai a proantocianidinek (PAC), amelyek kísérletek alapján az *E. coli* törzsek megtapadását gátolják az uroepitheliumhoz. Különböző formában fogyasztható; profilaxisként az urológiai irányelvek minimum napi 36 mg proantocianidin bevitelét javasolják, ez kb. 300 ml áfonyalének felel meg. Számos randomizált kontrollált vizsgálatot végeztek a tőzegáfonya hatékonyságának bizonyítására, azonban az ezekből készített metaanalízis eredményei alapján hatásossága jelenleg nem egyértelmű (16). Ebben azonban valószínűleg annak is szerepe van, hogy az elvégzett vizsgálatok között sok alacsony tudományos értékkel bír, illetve bizonytalan PAC-tartalmú készítménnyel történt. Így jelenleg egyértelmű ajánlás nem adható a tőzegáfonya használatát illetően, mindenképpen szükség van további, jól megtervezett vizsgálatokra a pontos hatékonyság megállapításához. Ugyanakkor mivel alkalmazása nem jár érdemi mellékhatásokkal, adása megkísérélhető visszatérő húgyúti fertőzésben szenvedő betegek esetén.

Hüvelyflóra helyreállítására Lactobacillus készítmények

Az ép hüvelyflóra nélkülözhetetlen a húgyúti fertőzések kiújulásának megelőzésében. Antibiotikum-kezelések, főleg hosszú, vagy ismételt alkalmazás esetén jelentősen károsítják a hüvelyflórát, menopauza után pedig a csökkenő ösztrogénszint okozhatja a *Lactobacillus* flóra gyengülését. Károsodott hüvelyflóra esetén a bélflóra részét képező Gram-negatív kórokozók könnyen

kolonizálják a hüvelynyálkahártyát, ahonnan folyamatos forrást képeznek a fertőzés kiújulásához. A normális *Lactobacillus* flóra továbbá az általa termelt hidrogénperoxidáz pH savanyító hatása miatt is protektív a kórokozók szemben.

Hüvelyi Lactobacillus probiotikus készítmények

Alkalmazásuk segít a károsodott hüvelyflóra regenerálásában. Ugyan több vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy alkalmazással csökkenthető a kiújulások száma (17), azonban a tanulmányok metaanalízise alapján nem egyértelmű, hogy mely készítmények, mely betegcsoportban javasolhatók. A szerzők véleménye szerint hosszú vagy ismételt antibiotikum-kezelést követően a hüvelyflóra helyreállítása elengedhetetlen. Fontos, hogy a betegek saját maguk ellenőrizzék a hüvely pH-ját (normális esetben 4-4,5 között) hüvelyi pH tesztszék segítségével és ennek megfelelően folytassák a kezelést a normális értékek eléréséig.

Ösztrogénkészítmények

A menopauzát követően a csökkent lokális ösztrogénkoncentráció a hüvely glikogéntartalmának, ezáltal a glikogénfüggő lactobacillusok számának csökkenéséhez vezet. Emellett a húgycső és a hüvely kötőszövetének vérellátása is zavart szenved, amely rontja a helyi immunválasz hatékonyságát. Menopauzát követően a vaginálisan, vagy per os alkalmazott ösztrogénkészítmények szignifikánsan csökkentették a cystitis epizódok számát (18, 19, 20). Fontos hangsúlyozni azonban, hogy az orálisan adott ösztrogénkészítmények használata ismert veszélyeik miatt (fokozott trombózis hajlam, endometrium cc. fokozott kockázata stb.) az újabb ajánlások alapján nem javasolt (12, 21, 22). A lokálisan alkalmazható hüvelykúpok heti 1-2x-i alkalmazása azonban javasolható a páciensek számára, főleg egyértelmű atrofias vaginitis esetében. Használatuk során mellékhatások előfordulhatnak, lokális alkalmazás mellett 6-20%-ban számoltak be a nők hüvelyi irritációs panaszokról.

Jelenleg vizsgálat alatt lévő módszerek

A nem antibiotikum-alapú megelőzés alábbi lehetséges módszereinek hatékonysága egyelőre kivizsgálás alatt van, azonban kísérleti módszerként már említik az irányelvek, ezért ismeretük hasznos lehet az olvasó számára.

D-mannóz

A D-mannóz egy cukormolekula, amelynek feltételezett hatása, hogy kompetitív antagonistán módon meggátolja a baktériumok kitapadását a húgyhólyag nyálkahártyájához. Ugyan a D-mannózt tartalmazó termékek már hosszú ideje forgalomban vannak, hatékonyságával kapcsolatban egyelőre nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre tudományos közlemények. Egy 2014-ben publikált randomizált kontrollált vizsgálat azt mutatta, hogy napi 2 g D-mannóz szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo, és ugyanolyan hatékonyan bizonyult a visszatérő hólyaghurut megelőzésében, mint napi 50 mg nitrofurantoin szedése (23). Ezen eredmények ellenére azonban a D-mannóz pontos szerepének, illetve hatékonyságának a meghatározásához további vizsgálatok szükségesek.

Húgyhólyag-instilláció

Hialuronsav és chondroitin-szulfát húgyhólyagba való instillációja bizonyított és széleskörben alkalmazott módszer a hólyag glükóz-aminoglikán (GAG) rétegének helyreállítására interstitialis cystitis esetén. Mivel a sérült GAG-réteg oki szerepe felmerült visszatérő hólyaghurut esetén, alkalmazásának vizsgálata megkezdődött ebben a betegcsoportban is. Jelenleg még nem adható ajánlás ezzel a módszerrel kapcsolatban visszatérő hólyaghurut esetében, további randomizált vizsgálatok szükségesek a pontos hatás megítélésére (24).

Antibiotikummal végzett profilaxis

Antibiotikum-profilaxis alkalmazása csak akkor javasolt, ha a nem antibiotikumon alapuló megelőzési lehetőségek kudarcot vallottak. Általában 3-6 hónapos profilaxis alkalmazása javasolható kis dózisú antibiotikummal (12). A profilaxis hatékonysága nem kérdéses, azonban leállítását követően a nők mintegy 50%-ában a tünetek ismét kialakulnak. Az antibiotikum-profilaxis alkalmazása történhet minden nap folyamatosan vagy szexuális aktust követően, attól függően, hogy a beteg panaszai aktussal összefüggést mutatnak-e.

Az alkalmazandó antibiotikumot a korábban kimutatott kórokozó érzékenysége és a beteg esetleges gyógyszer-allergiájának függvényében választhatjuk ki. Az irányelvek ajánlásai alapján a következő antibiotikumok javasolhatók: fosfomicin 3 g 10 naponta ismételve, cefalexin 250 mg napi egy alkalommal/aktust követően, trimetoprim/sulfametoxazol 40/200 mg, nitrofurantoin 50 vagy 100 mg. Terhességben alkalmazható cefaclor 250 mg, illetve cefalexin 250 vagy 125 mg napi egy alkalommal (25, 12).

Magyarországi adatok szerint az *E. coli* rezisztenciája TMP+S-MX-szel szemben meghaladja a 20%-ot (26), ezért alkalmazása országunkban empirikusan nem ajánlott, csak tenyésztés eredményétől függően. Habár a fluorokinolonok igen hatékonyak, használatuk az antibiotikum-rezisztencia kialakulása miatt elsővonalbeli kezelésként nem javasolt. A nitrofurantoin jó határfokú készítmény és annak ellenére, hogy régóta és széles körben alkalmazzák alacsony a rezisztencia vele szemben. Alkalmazhatóságát

1. TÁBLÁZAT: PROFILAXISKÉNT ALKALMAZHATÓ ANTIBIOTIKUMOK LISTÁJA AZ EAU IRÁNYELVEI ALAPJÁN (12)

nitrofurantoin	napi 50 mg/100 mg
fosfomicin	alkalmanként 3 g, 10 naponta ismételve
cefalexin	napi 250 mg vagy 125 mg/aktust követően alkalomszerűen, terhesség esetén is adható
SMX +TMP	napi 40/200 mg/aktust követően alkalomszerűen
cefaclor	napi 250 mg, terhesség esetén adható

gát sajnos korlátozza, hogy a betegeknek gyakran hasi panaszok (hányinger, hányás, puffadás, hasmenés) jelentkeznek. Vizsgálatok alapján használatuk csak >60 ml/perc feletti kreatinin clearance esetén javasolt, mivel ennél rosszabb vesefunkció esetén nem választódnak ki kellő szinten a húgyutakban (27). Krónikus használat során ritkán előfordul súlyos tüdőfibrozisról, illetve májkárosodásról számoltak be, amelyek miatt egyes szakmai társaságok nem javasolják használatát hosszú távú megelőzésre (1. táblázat). Amennyiben a betegcompliance megfelelő és a visszatérések gyakorisága alacsony, a visszatérő cystitis öndiagnózisa és rövid önkezelése is hatékony és javasolható módszer lehet (28).

Következtetések

A visszatérő hólyaghurut kezelése türelmet igényel a betegtől és kezelőorvosától egyaránt. Nagyon fontos a beteg bizalmának elnyerése, a megfelelő orvos–beteg-kapcsolat kialakítása és a betegek megfelelő edukációja betegségükkel kapcsolatban. A megelőzés során először mindig a rendelkezésre álló nem antibiotikum-alapú módszereket használjuk, és csak ennek hatástalansága esetén javasolható a folyamatos, vagy aktust követően végzett intermittáló antibiotikum-profilaxis.

Irodalom

- Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, et al. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther* 2015 Mar; 4(1): 125–135. <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0054-6>
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Apr; 17(4): 259–68. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00350-2)
- Foxman B, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10(8): 509–15. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(00)00072-7)
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468–474. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608153350703>
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1177–1182. <https://doi.org/10.1086/315827>
- Delia Scholes^{1,2}, Thomas M. Hooton³, Pacita L. Roberts³, Ann E. Stapleton³, Kalpana Gupta³ and Walter E. Stamm³ Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1177–1182. <https://doi.org/10.1086/315827>
- S. D1, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, Stamm WE, Hooton TM. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010 Aug; 184(2): 564–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.139>
- Naber KG, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspe-

- cts and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54(5): 1164–75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>
9. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551–581. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70373-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70373-1)
 10. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>
 11. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011; 52(Suppl 5): S397–428. <https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
 12. Grabe M, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2015. www.uroweb.org.
 13. Kunin C. Urinary tract infections. In: Detection, prevention and management. 5th edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997.
 14. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 1981 Feb; 304(8): 462–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198102193040805>
 15. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer A. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(2): 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011>
 16. Jepson RG, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. 10: p. Cd001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub5>
 17. Anukam KC, et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR-1* and *RC-14* with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*, 2006; 8(12–13): 2772–6. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.08.008>
 18. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753–756. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>
 19. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139–142. <https://doi.org/10.3109/02813439209014051>
 20. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J Urol* 1977; 118: 292–295. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)57976-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)57976-8)
 21. Beerepoot MA1, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013 Dec; 190(6): 1981–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142>
 22. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
 23. Kranjčec B, et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014. 32(1): 79–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>
 24. Madersbacher H, et al. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn* 2013. 32(1): 9–18. <https://doi.org/10.1002/nau.22256>
 25. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>
 26. Országos Epidemiológiai Központ: A hazai mikrobiológiai surveillance antibiotikum rezisztencia eredményei. Available from: <http://www.oek.hu/oek.web?nid=666&pid=3>
 27. Michelle L. Ingalsbe, Amy L. Wojciechowski, Kelly A. Smith, Kari A. Mergenhagen. Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. *Ther Adv Urol* 2015 Aug; 7(4): 186–193. <https://doi.org/10.1177/1756287215581556>
 28. Schaeffer AJ, BA Stuppy. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999 Jan; 161(1): 207–11. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62099-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62099-8)