

# Visszatérő hólyaghurut: lehetőségek az antibiotikumokon túl

Vrecenár László dr., Buzogány István dr.

Péterfy Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Buzogány István dr.)

Levezési cím:  
Vrecenár László dr.,  
1076 Budapest,  
Péterfy Sándor utca 8–20.  
E-mail:  
vrecenar.laszlo@peterfykh.hu

## ÖSSZEFOGLALÁS

A húgyúti infekciók a leggyakoribb fertőzéstípusok közé sorolhatók. Visszatérő húgyúti infekcióról beszélünk, ha az elmúlt fél évben legalább kettő, vagy évente legalább három alkalommal jelentkeznek. A nem komplikált hólyaghurutok javát (65-85%) az uropatogén *Escherichia coli* (UPEC) okozza. A kizárólagos antibiotikumkezelési stratégiák komoly költségeket rónak az egészségügyi rendszereinkre, mellékhatásaikkal rontják pácienseink életminőségét, a patogén mikroorganizmusok rezisztenciájának fokozódásához vezetnek, illetve nem körültekintő alkalmazásuk az uroinfekció visszatérését segítheti elő.

Kiemelten fontos tehát a betegedukáció és a nem antibiotikumkészítmények mindennapi terápiás eszköztárunkba való beemelése.

## KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI INFEKCIÓ, rUTIs, MEGELŐZÉS, VISSZATÉRŐ HÓLYAGHURUT, ANTIBIOTIKUMOT NEM TARTALMAZÓ PROFILAXISOK

## Recurrent cystitis: options beyond antibiotics

### SUMMARY

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common types of infections. UTIs with a frequency of at least three UTIs/year or two UTIs in the last six months are defined as recurrent UTIs (rUTIs). The majority (65-85%) of uncomplicated UTIs are caused by uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). Treatment strategies using solely antibiotics are creating considerable healthcare costs, impairing the quality of life of the patients through side effects, increasing resistance of pathogenic microorganisms and improper use can contribute to UTI flare-up. Patient education and application of non-antimicrobial prophylaxis in our daily clinical practice cannot be overemphasized.

### KEYWORDS

RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS, rUTIs, PREVENTION, RECURRENT CYSTITIS, NON-ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

## Bevezetés

A hólyaghurut az éves minimum 250 milliós globális esetszámmal a leggyakoribb fertőzések közé tartozik, így jelentős terhet ró mind az egészségügyi ellátórendszerre, mind a páciensekre (1). Az Európai Urológus Társaság (EAU) definíciója alapján nem komplikált húgyúti infekciónak tekintjük azon fertőzéseket, amelyek nem várandós hölgyeknél akután, sporadikusan vagy visszatérően jelentkeznek az alsó húgyutakban (nem komplikált cystitis), vagy a felső húgyutakban (nem komplikált pyelonephritis), továbbá kialakulásukban nem játszik szerepet anatómiai és funkcionális abnormalitás vagy társbetegség. Ezzel szemben komplikált húgyúti infekciónak tekintünk minden olyan húgyúti fertőzést, amely az előbbi definícióba nem fér bele, pl.: férfinem, várandós állapot, diabétesz stb.

Visszatérő húgyúti infekciónak tekintjük azon nem komplikált, vagy komplikált húgyúti fertőzéseket, amelyek félévente legalább kettő, vagy évente legalább három alkalommal jelentkeznek (2). Nem komplikált hólyaghuruttal első alkalommal ellátásra jelentkező hölgyek kb. 25%-a tér vissza hat hónapon belül ismételt húgyúti infekcióval (3, 4). A betegek több mint harmadát sokszor már a családorvosi ellátás szintjén antibiotikumterápiával kezelik (5). Az

azonnali empirikus és kizárólagos antibiotikumkezelési stratégiák komoly költségeket rónak az egészségügyi rendszereinkre, ronszolják a „mikrobiomot”, amelynek következtében kialakuló mellékhatásaikkal rontják a betegek életminőségét, illetve a patogén mikroorganizmusok rezisztenciájának fokozódásához vezetnek (6). Kiemelten fontos tehát a lehetőleg klinikai vizsgálatokkal is igazolt hatékonyságú, de nem antibiotikumkészítmények mindennapi terápiás eszköztárunkba való beemelése.

## Főbb kórokozók és a hólyaghurut patogenezise

A nem komplikált hólyaghurutok javát (65-85%) az uropatogén *Escherichia coli* (UPEC) okozza, amely egy Gram-negatív, fakultatív anaerob baktérium (3). Az UPEC abban különbözik a tápcsatorna egyéb *E. coli* törzseitől, hogy életképesebb a húgyutakban és virulencia faktoraival sikeresebben elkerüli a szervezet immunválaszát (7).

Az uropatogén organizmusok között említendőek még *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* és *Enterococcus* törzsek is, ám ezek gyakrabban katéter-asszociált és kórházi infekciók kapcsán detektálhatók (8).

Legtöbbször az UPEC a gasztrointesztinális traktus flórájának a periurethralis terület kolonizációját követően indul el és innen aszcendál a húgycsőbe (fekális-perineális-urethralis hipotézis) (9). A húgyhólyagba jutva az UPEC-baktériumok az uroepithelium felszíni sejtjeihez kötődnek (esernyősejtek/umbrella cells), illetve egy részük a sejtekbe kerül (10). Az ún. Toll-like receptor 4 (TLR4), majd a tumornekrózis-faktor (TNF) receptor-asszociált faktor 3 (TRAF3) aktiválódásával létrejön egy ún. exocyst protein komplex (EXOC), amellyel megtörténik az intracelluláris baktériumok kilökődése (11).

Olykor az UPEC a TLR4-függő kilökődési mechanizmust elkerülve a kezdeti vakuólumokból a citoplazmába jut, majd ott replikálódik és biofilmszerű struktúrákat hoz létre, amelyeket intracelluláris bakteriális közösségekként definiálunk (intracelluláris bacterial communities, IBCs) (12).

Az immunválasz során az esernyősejtek nagy tömegben lökődnek le és az IBC-k onnan kimutathatók. A baktériumok egy része ugyanakkor egy neutrofil-rezisztens, fonalas morfológiát felvéve újrafertőzi az uroepithelium-naív sejtjeit (13).

Ezen perzisztáló törzsek még tisztázatlan jelátviteli mechanizmusokkal felelősek a visszatérő hólyaghurut kialakulásáért (14).

## A visszatérő hólyaghurut megelőzési lehetőségei

Mind a nem komplikált, mind a komplikált visszatérő húgyúti infekció tényének vizelettenyésztéssel történő megerősítése kiemelt fontosságú, ám nem komplikált esetekben részletesebb kivizsgálás (pl.: cisztoszkópia, képkötő) rutinszerűen nem ajánlott, mivel diagnosztikus értéke általában alacsony (15). Gondolni érdemes atípusos esetekben más komplikáló tényezőkre és rizikófaktorokra is pl.: magas vizeletreziduum, húgyúti kövesség, hólyagtumor stb. (16).

A visszatérő hólyaghurut prevenciójának lényeges elemei a beteg-educáció, a nem antibiotikumalapú profilaktikus metodikák és indokolt esetben utolsó választásként az antibiotikumprofilaxis.

## Betegeducáció

Visszatérő hólyaghurutra számos rizikótényező hajlamosít, amelyeket javasolt korcsoport szerint, életmódbeli tanácsokkal kombinálva kiemelni betegeinknek (1. táblázat).

Fontos hangsúlyozni – lehetőleg személyre szabottan – olyan életmódbeli tanácsokat, mint a bőséges folyadékbevitel, a fo-

kozott intim higiénia, az ép hüvelyflóra és a normális pH fenntartása, a szoros, műszálas alsóneműk kerülése, a végbélnyílás helyes irányba való törlése székelést követően, az együttlétek utáni vizelés stb. Pácienseink ismereteit hatékonyan növelhetjük betegeducációs tájékoztató anyagok átadásával is (17).

## Nem antibiotikumprofilaxisok

### Hormonpótlás

A menopauza utáni visszatérő húgyúti infekciók kombinálódnak az ösztrogénhiánnyal és az atrófiás vaginitis tüneteivel, így a helyileg alkalmazott ösztrogének alkalmazása segíthet a megelőzésben (18). A helyileg alkalmazott ösztrogének (krém, pesszárium) placebóval összehasonlítva csökkentették a visszatérő uroinfekciók számát, de az antibiotikumok hatékonyságával szemben alulmaradtak (19).

### Probiotikumok (*Lactobacillus* spp.) és a hüvely pH-értékének harmonizálása

A hüvely kulcsfontosságú anatómiai terület az uroinfekciók patogenezisében, mert potenciális rezervoárként szolgál az fertőzést okozó bélbaktériumok számára. A hüvelyflóra – vaginal microbiota (VBM) – kritikus faktora az infekciónak, ugyanis a protektív szerepet játszó *Lactobacillus*ok (LB) hiánya növeli a hólyaghurut valószínűségét (20).

A tanulmányok java egyetért abban, hogy a hüvelyi LB-készítmények előnyösek a visszatérő uroinfekciók megelőzésében, de nem minden törzs hatékony (leeffektívebb törzsek: LB. rhamnosus GR-1, LB. reuteri B-54, RC-14, LB. casei shirota, és LB. crispatus CTV-05) és egyértelmű ajánlások nem tehető az adagolás módjára, az optimális dózisa és a terápia időtartamára (2). A hüvely normálisan savas pH-értékének (3,8–4,5) fenntartása fontos a bakteriális vaginózis és a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében és kezelésében, így a baktericid hatóanyaggal (ezüst-citrát) és C-vitaminnal kombinált tejsavas készítmények is a profilaktikus és terápiás eszköztár részei.

### Tőzegáfonya

A tőzegáfonya proanthocyanidin (PAC) tartalmát tekintjük fő mediátornak a *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* és a *Proteus mirabilis* motilitás- és adherencia-gátló klinikai hatásában (21). A PAC-cal foglalkozó vizsgálatok – azok klinikai és metodikai heterogenitása miatt – eltérő eredményeket közölnek, az alacsony evidenciaszintek miatt ezért használatukra csak gyenge ajánlás tehető.

## 1. TÁBLÁZAT: A NŐK VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI INFEKCIÓINAK KORFÜGGŐ RIZIKÓFAKTORAI (2)

Fiatal és premenopauzális nők	Posztmenopauzális és idős nők
■ szexuális aktus	■ menopauza előtti visszatérő húgyúti infekciók
■ spermicidek használata	■ inkontinencia
■ új szexuális partner	■ ösztrogénhiány okozta atrófiás vaginitis
■ visszatérő húgyúti infekciók az édesanyánál	■ cystokele
■ gyermekkori visszatérő húgyúti infekciók	■ jelentős vizeletretenció
■ vércsoport-antigén-szekretor státusz	■ vércsoport-antigén-szekretor státusz
■ savas hüvely pH-stabilitásának elvesztése	■ katéterviselés
	■ elhanyagolt általános állapot
	■ savas hüvely pH-stabilitásának elvesztése

**D-mannóz**

A D-mannóz egy monoszacharid, amely a vizeletben képes megakadályozni a baktériumok uroepitheliumhoz történő adhézióját (21). Placebóval összehasonlítva hatékonyságról számolnak be, de további tanulmányok szükségesek az eredményesség megerősítésére (2).

**Endovesicalis instilláció**

A húgyutak hámját egy polianionos molekularéteg – főleg glükózamino-glikán (GAG) – borítja, amely egy védő funkciójú gátat képez a vizeletben jelen lévő káros anyagokkal szemben (pl. UPEC-EXOC komplex). A hialuronsav és a kondroitin-szulfát endovesicalisan képes funkcionálisan integrálódni ezen barrierbe, helyreállítva annak védelmi funkcióját, így felhasználható az intersticiális cystitis, az irradiációs cystitis, a hiperaktív hólyag, de a visszatérő hólyaghurutok kezelésében is (2).

**Methenamin-hippurát**

Az eltűnőben lévő, de az Egyesült Államokban, Ausztráliában és a skandináv országokban elérhető methenamin-hippurát savas kémhatású vizeletben formaldehiddé és ammóniává alakulva fejt ki nem specifikus baktericid hatást. Egy közelmúltban közzétett metaanalízis, bár effektívnek találta a készítményt a visszatérő uroinfekciók megelőzésében, de hatékonyságban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség más vizsgált készítményekkel szemben (22).

**Immunoaktív profilaxis**

Az orálisan naponta egyszer alkalmazandó OM-89 nevű készítmény 18 különböző szerotípusú liofilizált UPEC-törzset tartalmaz. Hatására stimulálódnak a makrofágok, a B-limfociták, a natural killer (NK) sejtek, a T-limfociták és nő a szérumszintje.

Számos randomizált, kontrollált vizsgálat – köztük egy magyar kollégák által végzett study is (*Magasi és munkatársai*) – igazolta az orális immunoaktív profilaxis hatékonyságát az infekciós recidívák számának csökkentésében, lerövidítve ezzel az antibiotikumterápiák hosszát is (23).

A *Huber és társai* által egereken végzett kutatás azt is igazolta, hogy az OM-89 adása kapcsán más uropatogén baktériumtörzsek (pl.: *Klebsiella*, *Proteus* stb.) elleni szérumszintek is növekedtek és az ún. nyálkahártya-asszociált immunszövet (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) immunválasza is foko-

**Rövidítések**

EAU=European Association of Urology/Európai Urológus Társaság; EXOC=exocyst protein komplex; GAG=glükózaminoglikán; IBCs=intracellular bacterial communities/intracelluláris bakteriális közösségek; LB=lactobacillus; MALT=mucosa-associated lymphoid tissue/nyálkahártya-asszociált immunszövet; NK=natural killer; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drugs/nem szteroid gyulladáscsökkentő; PAC=proanthocyanidin; TLR4=Toll-like receptor 4; TNF=tumornekrózis-faktor; TRAF3=T-NF-receptor-asszociált-faktor 3; UTIs=urinary tract infections/húgyúti fertőzések; rUTIs=recurrent urinary tract infections/visszatérő húgyúti fertőzések; UPEC=uropatogén *Escherichia coli*; VBM=vaginal microbiota/hüvelyflóra

**Irodalom**

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a [www.magyurol.hu](http://www.magyurol.hu) oldalon!

A közlemény megjelenését az *Phytotec Hungária* támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

zódott, így akár a vizelettenyésztés eredményétől függetlenül is elkezdhető szedése az antibiotikumterápiával párhuzamosan (24). Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízisei alapján egyértelműen látszik a készítmény hatékonysága a visszatérő húgyúti infekciók megelőzésében komoly mellékhatások nélkül, ezért az Európai Urológus Társaság irányelveiben (EAU Guidelines 2022) továbbra is erős ajánlásként szerepel annak alkalmazása (1a evidenciaszint) (2, 25).

**Antibiotikumprofilaxis**

A visszatérő hólyaghurut antibiotikumkezelésének két módja a posztkoitális adagolás, illetve a folyamatos, alacsony dózisos profilaxis, amely vizelettenyésztés birtokában alkalmazható. A folyamatos profilaxis optimális időtartamára nincs konszenzus, de a releváns tanulmányokban 3-12 hónapos időtartam szerepel. Mindkét módszer akkor javasolt, ha a nem antibiotikum megelőzési módszerek és a betegedukációt követő életmód-változtatás nem hoz eredményt. A nem várandós nőknél megelőzésre nitrofurantoin 50-100 mg naponta, foszofomicin 3 g tíznaponta, illetve trimethoprim 100 mg naponta adható. A választásban a helyi rezisztenciaviszonyokat is figyelembe kell venni. Terhes pácienseinknél cefalexin 125-250 mg vagy cefaclor 250 mg napi egyszer ajánlható profilaxisra (2).

**Tüneti terápia: nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID), a hólyagtáj melegítése**

Fontos része az uroinfekciók – elsősorban a hólyaghurutok – kezelésének a tünetek mérséklése NSAID azonnali alkalmazásával. A hólyagtáj melegítése „nagyanyaink örökségeként” mai napig hatékony segítség – a bő folyadékbevitel mellett – a tünetek enyhítésére.

**Következtetések**

A visszatérő hólyaghurut terápiájában mindennapos probléma az antibiotikum-túlhasználat, a nem antibiotikumkezelési praktikák alkalmazásának elmulasztása, illetve a helyes betegedukáció hiánya. Recidív uroinfekciókkal küzdő pácienseink ellátásában kiemelt fontosságú a vizelettenyésztés elvégzése, a komplikáló tényezők és rizikófaktorok felismerése, a gondos betegoktatás, illetve a nem antibiotikumkészítmények (pl.: OM-89) és egyéb kiegészítő kezelések használata.