

Visszatérő húgyúti fertőzések: immunoaktív terápia

Kovács Enikő Dalma dr., Fazekas Fruzsina dr., Márványkövi Fanni Magdolna dr.
Péterfy Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Buzogány István dr.)

Levelezési cím:
Dr. Kovács Enikő Dalma
Péterfy Sándor utcai Kórház
Rendelőintézet, Urológia Osztály
1076 Budapest,
Péterfy Sándor utca 8–20.
E-mail:
kovacs.eniko.dalma@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Visszatérő hólyaghurutról akkor beszélünk, ha a húgyúti fertőzés hat hónap alatt két alkalommal, vagy egy év alatt háromszor ismétlődik. A visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében egyre nagyobb teret kap a nem antibiotikum-alapú terápia, az immunoaktív módszerek alkalmazása, amelyek közül a legerősebb (I. A) ajánlással az Uro-Vaxom liofilizált *Escherichia coli* baktériumlizátumot tartalmazó készítménye (OM-89) rendelkezik. Az Uro-Vaxom komplex hatása révén nemcsak az *E. coli*val szemben, hanem más Gram-negatív uropatógénnel szemben is képes védelmet nyújtani.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI FERTŐZÉS, IMMUNOAKTÍV PROFILAXIS, URO-VAXOM

Recurrent urinary tract infections: immunoactive therapy

SUMMARY

Recurrent urinary tract infections (rUTIs) are recurrences of UTIs, with a frequency of two UTIs in the last six months or three or more UTIs in a year. In the treatment of rUTIs non-antibiotic-based immunoactive methods are frequently used nowadays, of which the strongest (I. A) is Uro-Vaxom, containing a lyophilized *Escherichia coli* bacterial lysate (OM-89). The Uro-Vaxom has a complex effect, as it is not only effective against *E. coli* but also against other Gram-negative uropathogens.

KEYWORDS

RECURRENT URINARY TRACT INFECTION, IMMUNOACTIVE PROPHYLAXIS, URO-VAXOM

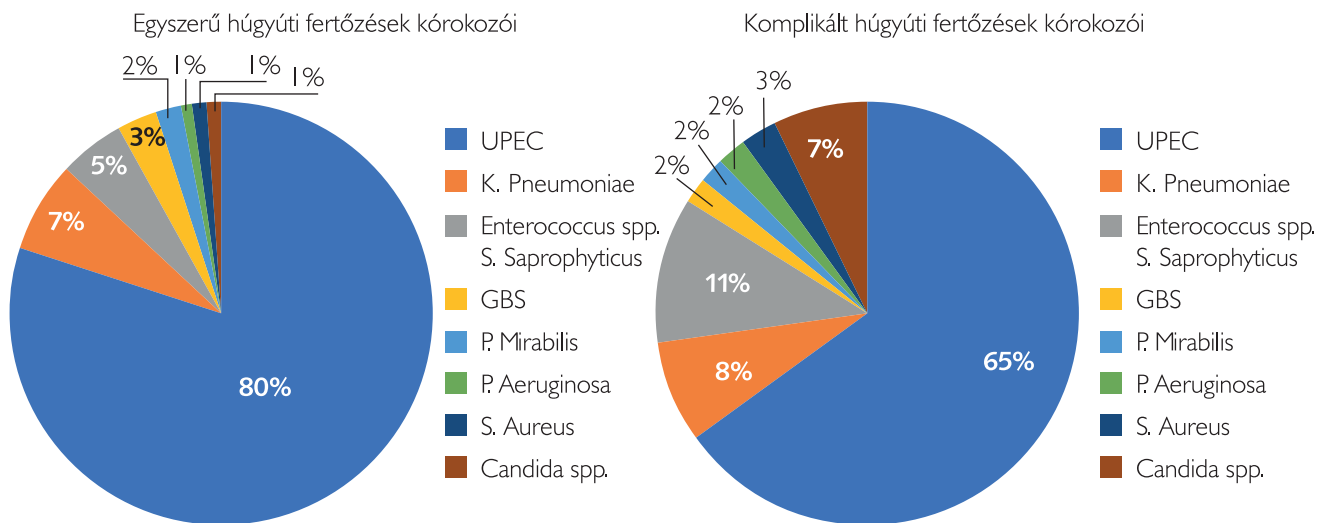
Bevezetés

A hólyaghurut az egyik leggyakoribb bakteriális fertőzés, világszerte legalább 250 millió embert érint évente (1). Visszatérő húgyúti infekció az a nem komplikált, vagy húgyúti fertőzés, amely fél évente legalább kettő, vagy évente legalább három alkalommal jelentkezik (2). A nők 20-30%-a egy típusos húgyúti fertőzést követően három-négy hónappal ismét fel-fázásos tüneteket tapasztal (3). Az akut cystitis prevalenciája nők esetében 40%, ezzel szemben az 50 éves kor alatti férfiak esetében mindössze 0,1% (4). A visszatérő húgyúti fertőzés jelentős morbiditással és életminőség-csökkenéssel jár, és az antibiotikumfelírás egyik leggyakoribb oka (5). A betegek több mint harmada antibiotikumkezelésben részesül, amely komoly költségeket ró az egészségügyi rendszerre, és a patogén mikroorganizmusok rezisztenciájának fokozódásához vezet. Az indokolatlan antibiotikumhasználat megváltoztatja a húgyhólyag normál baktériumflóráját, „mikrobiomját”, és az emiatt kialakuló mellékhatások rontják a betegek életminőségét (6, 7). Kiemelten fontos tehát a klinikai vizsgálatokkal is igazolt hatékonyságú, nem antibiotikum-alapú készítmények beemelése a hólyaghurut mindennapos terápiás eszköztárába (8).

A visszatérő húgyúti fertőzés diagnosztikája

A húgyúti fertőzés diagnózisában a vizeletüledék-vizsgálat és a vizelettenyésztés alapvető. Az egyszerű akut cystitisben nem feltétlen kell vizeletleoltást végezni, de a későbbi komplikációk elkerülése végett ajánlott, visszatérő esetekben pedig nélkülözhetetlen (5). Teljes körű, költséges és invazív diagnosztikai módszereket is tartalmazó urológiai kivizsgálás egyszerű akut cystitisben nem szükséges. Vesekövesség, húgyúti obstrukció gyanúja esetén a felső üregrendszer képalkotó vizsgálata elengedhetetlen. A recidív cystitis tünetei a hólyagműködési zavarok urge panaszait utánozhatják, különösen negatív vizelettenyésztési eredmény esetén, ezért ezek kivizsgálására is gondolni kell. Hólyagdaganatra utaló tünetek észlelésekor ureterocisztoszkópiát is el kell végezni. A kezelést követően négy héten belül visszatérő cystitis panaszok esetén ugyanakkor erősen ajánlott a vizelet bakteriológiai vizsgálata, ám sok betegnél a tenyésztés elmarad. Adekvát kivizsgálás helyett újabb és újabb antibiotikumkezelést kapnak a betegek makacs panaszaikra.

Amennyiben a beteg anamnézisében visszatérő húgyúti fertőzésre hajlamosító tényező szerepel, a jellemző tünetek



1. ÁBRA: EGYSZERŰ ÉS NEM KOMPLIKÁLT HÚGYÚTI INFÉKCIÓK KÓROKOZÓINAK MEGOSZLÁSA (9, 10)

elengedőek a diagnózis felállításához (3). A nők visszatérő húgyúti infekcióinak korfüggő rizikófaktorait az 1. táblázat mutatja be (2).

A hólyaghurut főbb kórokozói

Nem-komplikált és a komplikált cystitist mind Gram-negatív, mind Gram-pozitív baktériumok, illetve néhány gomba is okozhatnak (9). A fertőzések hátterében mintegy 75%-ban az uropatogén *Escherichia coli* (UPEC) mutatható ki, amely egy Gram-negatív, fakultatív anaerob baktérium (10). Az uropatogén organizmusok között említendőek még *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* és *Candida* törzsek is. A komplikált és nem komplikált infekciók kórokozóinak egymáshoz viszonyított gyakoriságát az 1. ábra mutatja be (9).

Antibiotikumterápia, multidrog-rezisztencia

A visszatérő hólyaghurutot egyre nehezebb kezelni a kialakult antibiotikumrezisztencia miatt. A multidrog-rezisztencia hajlamosító tényezője lehet az anamnézisben szereplő hospitalizáció, a rendszeres antibiotikumhasználat, és a katéterviselés (3). Napjainkban az antibiotikumrezisztens kórokozók következtében kialakult halálozás világszerte 700 ezer ember életét követeli évente, azonban a becslések szerint 2050-re a vezető halálokká léphet elő. A visszatérő húgyúti fertőzések kezelésében az elsőként választandó gyógyszerek közé tartozó antibiotikumok mellett, vagy alkalmanként helyett, alkalmazva a nem antibiotikus kezelések, mint például a profilaktikus vakcinák vagy monoklonális antitestek, egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert az antibiotikumrezisztens mikroorganizmusok elterjedésének megfékezésében (11).

Immunoaktív profilaxis – Uro-Vaxom (OM-89)

A visszatérő húgyúti infekciók megelőzésében a nem antibiotikum-alapú módszerek alkalmazása egyre nagyobb jelentőséggel bír (12). Ebbe a csoportba tartozik az Uro-Vaxom (OM-89) kezelés, amely 18 különböző szerotípusú liofilizált UPEC-törzset tartalmazó immunoaktív profilaxis (13). Az ötlet, hogy bakteriális immunmodulátort használjanak a rekurrens húgyúti fertőzés csökkentése érdekében, több mint 50 évvel ezelőtt született. *Schaeffer és munkatársai* vizsgálatában epithelialis sejteket gyűjtöttek visszatérő húgyúti fertőzésben szenvedő betegektől, illetve egészséges kontrollcsoporttól. Megfigyelték, hogy a cystitist okozó bakteriális törzsek szorosabban kapcsolódnak

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

Premenopauza	Posztmenopauza
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

a rizikófaktorral rendelkező nők epithelialis sejtjeihez (14). Az Uro-Vaxom mind a humorális, mind a celluláris immunválaszt stimulálja, hatására aktiválódnak a makrofágok, a B-lymfocyták, a natural killer (NK) sejtek, a T-lymfocyták, és nő a széruminterferon- és a húgyutak szekretoros IgA-szintje (15).

Az Uro-Vaxomot elsőként 1988-ban engedélyezték Svájcban, jelenleg több mint 30 országban alkalmazható világszerte (4). Az Európai Urológus Társaság (EAU) irányelvei szerint, figyelembe véve több randomizált vizsgálat eredményeit, az összes nem antibiotikum-alapú profilaktikus készítmény közül az Uro-Vaxom immunprofilaxis rendelkezik a legerősebb evidenciaszinttel (I. A) és a legerősebb ajánlással (erős) (2). Magyarországon *Magasi és munkatársai* 1994-ben igazolták az orális immunoaktív profilaxis hatékonyságát a recidív infekciók számának csökkentésében, lerövidítve ezzel az antibiotikum-terápiák hosszát is (16). Több metaanalízis (13, 17, 18) alátámasztotta, hogy az OM-89 a húgyúti fertőzések visszatérését a placebónál 39%-kal szignifikánsan jobb hatásfokkal csökkentette, emellett kedvező mellékhatásprofilal rendelkezik (5). Egy retrospektív vizsgálat az Uro-Vaxom hosszú távú, egyéves prevenció hatását vizsgálta, és bebizonyította annak hatékonyságát és biztonságosságát. Habár más immunprofilaxis is ismert (például MV140, StroVac, SolcoUrovac, Urostim, Urvacol), az irodalom az Uro-Vaxomot tartja a legszélesebb körben vizsgált és alkalmazott immunoaktív szernek (2, 17, 19). A visszatérő hólyaghurut prevenciójában az Uro-Vaxom egy jól bevált alternatívája lehet az antibiotikumterápiának (4). Más vizsgálatok is hasonló eredményekről számoltak be, *Taha és munkatársai* több kettős vak randomizált vizsgálatot összefoglaló metaanalízise alapján az Uro-Vaxom eredményesen csökkentette a dysuriás panaszokat, bakteriuriát és a húgyúti fertőzést 3-6 hónapos követés során (19). A betegek 9,4%-a tapasztalt enyhe mellékhatásokat, amelyek túlnyomórészt gasztrointesztinális, illetve bőrtünetek voltak (4). *Huber és munkatársai*, illetve *Krebs és munkatársai* kimutatták, hogy a kezelés hatására nemcsak az *E. coli*-val, hanem számos más uropatogén kórokozóval (pl. *Klebsiella*, *Proteus* stb.) szemben is megemelkedett ellenanyag-szint érhető el, és az ún. nyálkahártya-asszociált limfoid szövet (MALT) válasza is fokozható, így akár a vizelettenyésztés eredményétől függetlenül is elkezdhető az Uro-Vaxom szedé-

se (15, 20). Az immunoaktív profilaxis kezelési időszak alatt is felléphet heveny hólyaghurut-fellángolás, de az Uro-Vaxommal kezelt csoportban ötből három betegnél nem fordult elő, ami 35%-kal kevesebb kiújulást jelent a placebo-csoporthoz képest (17).

Az Uro-Vaxom kúra ismétlésével kapcsolatban még nincs hivatalos álláspont. Eddigi tudásunk alapján a legjobb hatás eléréséhez a kezdeti immunizálást követően megerősítő, úgynevezett „boost” immunoaktív profilaxis alkalmazása jöhet szóba. Az immunrendszer hosszú távú stimulálásával okozott kedvezőtlen hatás elkerülése céljából, a hagyományos német, úgynevezett intermittáló séma során, három hónapig tartó kezelést követően a kezelés három hónapos szüneteltetését javasolják, majd ismételt három hónapos, úgynevezett „booster” kezelést tartanak indokoltnak, amely napi egy kapszula adását jelenti mindhárom hónapban 10 napon keresztül. *Bauer és munkatársai* 2005-ben kimutatták, hogy ezzel a módszerrel tovább csökkenthető a húgyúti fertőzések visszatérésének aránya (21), amelyet a *Krebs és munkatársai* által 2018-ban közzétett vizsgálat is megerősített (20).

Következtetések

A visszatérő hólyaghurut terápiajában mindennapos probléma az antibiotikum-túlhasználat. Az Európai Urológus Társaság irányelvei szerint a visszatérő cystitis megelőzésében nagy prioritással bír a nem antibiotikum-alapú módszerek alkalmazása. E készítmények közül irodalmi adatokkal alátámaszthatóan az Uro-Vaxom rendelkezik a legjobb hatékonysággal. Kúraszerű, intermittáló alkalmazása esetén a betegek visszatérő húgyúti fertőzéssel jelentkező gyulladásos epizódjainak száma lényegesen csökkent, illetve a tünetek intenzitása mérséklődött. Mivel bizonyított, hogy az Uro-Vaxom nemcsak az *E. coli* törzsekkel, hanem számos uropatogén kórokozóval szemben is hatékony tud lenni, nem minden esetben szükséges a tenyésztés eredményét megvárni, a 3 hónapos kúrát az antibiotikumkezeléssel egy időben el lehet indítani. Azoknál a betegeknél, akik kórtörténetük, vagy meglévő társbetegségeik alapján visszatérő húgyúti infekcióra hajlamosak lehetnek, az Uro-Vaxom preventív céllal is alkalmazható.

Rövidítések

EAU=European Association of Urology/Európai Urológus Társaság; GBS=Group B Streptococcus/B csoportú Streptococcus; IgA=Immunglobulin-A; MALT=mucosa-associated lymphoid tissue/nyálkahártya-asszociált limfoid szövet; NK=natural killer; rUTIs=recurrent urinary tract infections/visszatérő húgyúti fertőzések; UPEC=uropatogén Escherichia coli; UTIs=urinary tract infections/húgyúti fertőzések

Irodalom

- Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E, et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 343–8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00303-X](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00303-X)
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
- Moussa M, Abou Chakra M, Dellis A, Moussa Y, Papatsoris A. Pharmacotherapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women. *Expert Opin Pharmacother* 2020 Nov; 21(16): 2011–2026. doi: 10.1080/14656566.2020.1795128

A további irodalom a szerkesztőségben és a magyurologia.hu oldalon megtalálható!

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