

Az antibiotikumrezisztencia globális kihívása és az immunmoduláció szerepe a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében



Keszthelyi Márton dr.¹, Lőczy Lotti Lúcia dr.¹, Keszthelyi Attila dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Keszthelyi Márton, Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, 1082 Budapest, Üllői út 78/a, e-mail: keszthelyi.marton@semmelweis.hu

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) napjaink egyik legsúlyosabb globális egészségügyi kihívása, amelyet a túlzott antibiotikumhasználat jelentősen súlyosbít. A húgyúti fertőzések nem kis mértékben járulnak hozzá ehhez a problémához, mivel igen gyakoriak, és ismétlődő előfordulásuk miatt nagymértékű antibiotikumfelhasználást igényelnek. Az antibiotikummentes megelőző terápiák, különösen az immunmoduláció, új lehetőséget kínálnak a fertőzések előfordulásának és az antibiotikumrezisztencia terjedésének csökkentésére.

Módszerek: A szakirodalmi adatok és a nemzetközi irányelvek áttekintése alapján elemeztük az immunoaktív profilaxis, ezen belül az OM-89 hatásmechanizmusát, klinikai hatékonyságát és biztonságosságát a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében.

Eredmények és megbeszélés: Az OM-89 egy bakteriális lizátumot tartalmazó, szájon át alkalmazható immunmoduláns, amely a veseszületett és az adaptív immunrendszer aktiválásával tartós védelmet biztosíthat a húgyúti fertőzésekkel szemben. Klinikai vizsgálatok szerint a fertőzések kiújulására, illetve az antibiotikumfelhasználásra is jótékonyan hatott az OM-89-kezelés. A készítmény jól tolerálható, biztonságos, valamint a hosszú távú hatás is fenntartható.

Következtetések: Az immunoaktív profilaxis (különösen az OM-89) hatékony, biztonságos és antibiotikumot kímélő lehetőséget kínál a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésére. Alkalmazása jelentősen hozzájárulhat az antimikrobiális rezisztencia mérsékléséhez, valamint a betegek életminőségének javításához.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI FERTŐZÉS, IMMUNOAKTÍV PROFILAXIS, ANTIMIKROBIÁLIS REZISZTENCIA, IMMUNOMODULÁCIÓ

The global challenge of antibiotic resistance and the role of immunomodulation in the prevention of rUTI

SUMMARY

Introduction: Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most serious global public health challenges of our time, significantly exacerbated by the overuse of antibiotics. Urinary tract infections (UTIs) contribute substantially to this issue due to their high prevalence and frequent recurrence, which lead to considerable antibiotic consumption. Antibiotic-free preventive therapies, particularly immunomodulation, offer new possibilities for reducing infection rates and limiting the spread of antibiotic resistance.

Methods: Based on a review of the literature and international guidelines, we analyzed the mechanism of action, clinical efficacy, and safety of immunoactive prophylaxis (specifically OM-89) in the prevention of recurrent urinary tract infections.

Results and Discussion: OM-89 is an orally administered immunomodulator based on bacterial lysates that provides long-term protection against urinary tract infections by activating both the innate and adaptive immune systems. Clinical studies have shown that OM-89 therapy has a beneficial effect on reducing infection recurrence and antibiotic use. The preparation is well tolerated, safe, and capable of maintaining long-term efficacy.

Conclusions: Immunoactive prophylaxis, particularly OM-89, offers an effective, safe, and antibiotic-sparing strategy for preventing recurrent urinary tract infections. Its use may significantly contribute to reducing antimicrobial resistance and improving patients' quality of life.

KEYWORDS

RECURRENT URINARY TRACT INFECTION, IMMUNOACTIVE PROPHYLAXIS, ANTIMICROBIAL RESISTANCE, IMMUNOMODULATION

Bevezetés

Az antibiotikumok alkalmazása az elmúlt évszázad egyik legnagyobb orvostudományi áttörésének tekinthető, mivel jelentősen csökkentette a fertőző betegségek okozta morbiditást és mortalitást. Ugyanakkor az antimikrobiális szerek túlzott használata az utóbbi évtizedekben súlyos következményekkel járt: kialakult az antimikrobiális rezisztencia, amelyet a 21. század egyik legjelentősebb közegészségügyi fenyegetéseként tartanak számon (1). A rezisztens kórokozók terjedése világszerte a terápiás lehetőségek beszűküléséhez, a kezelési költségek növekedéséhez és a mortalitás emelkedéséhez vezet.

A húgyúti fertőzések (urinary tract infections, UTI-k) kiemelt szerepet játszanak ebben a folyamatban, mivel rendkívül gyakoriak, és kezelésük során jelentős antibiotikumfelhasználás történik (2). A visszatérő húgyúti fertőzések különösen nagy klinikai kihívást jelentenek, mivel ismételt antibiotikumkúrákat tesznek szükségessé, és ezáltal hozzájárulnak az AMR fokozódásához. Az utóbbi években ezért előtérbe kerültek azok az alternatív terápiás lehetőségek, amelyek célja az antibiotikumfelhasználás mérséklése, és ezzel egyidejűleg a fertőzések megelőzése és a betegek életminőségének javítása. E stratégiák közül kiemelendő az immunoaktív profilaxis.

Az antimikrobiális rezisztencia globális helyzete

Epidemiológiai adatok szerint 2019-ben közel 4,95 millió halálos eset köthető a bakteriális AMR-hez világszerte, amely egyes becslések szerint 2050-re akár az évi 40 millió áldozatot is elérheti (3). A helyzetet a COVID-19 által okozott pandémia alatt tapasztalt antibiotikum-túlhasználat tovább súlyosbította: az antibiotikumfogyasztás 2000 és 2018 között 46%-kal növekedett, ami jelentősen fokozta a kórokozó baktériumok adaptációját is. A WHO GLASS 2022-es adatai alapján a *Klebsiella pneumoniae* izolátumainak több mint 57%-a rezisztens a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokra, míg az *Acinetobacter* esetén a carbapenem- és aminoglikozid-rezisztencia aránya 56% fölött van (4). A baktériumok adaptációja következtében idővel kialakultak a legnagyobb fenyegetést jelentő multirezisztens kórokozók, amelyek számos egészségügyi intézményben okoznak nemcsak terápiás nehézségeket, de kiemelkedő költséghelést is (5). A fentiekből egyértelműen következik, hogy nagy szükség lenne a nagy antibiotikumfelhasználást katalizáló kórképek (pl. a húgyúti fertőzések) alapos tanulmányozására, és az alternatív terápiák használatának szélesítésére.

A húgyúti fertőzések és az immunvédelem

A húgyúti fertőzések a leggyakoribb bakteriális infekciók közé tartoznak: a becslések szerint évente több mint 400 millió eset fordul elő világszerte (9). A nők közel fele életében legalább egy alkalommal átesik húgyúti fertőzésen, és a betegség

40–50%-uknál kiújul (6). Az esetek túlnyomó többségeért az uropatogén *Escherichia coli* felelős (7).

A húgyúti immunvédelem két fő pillére a veseszületett és az adaptív immunrendszer. Az első védelmi vonalat a nyálkahártya képezi, amelyen a hámsejtek és az immunsejtek gyorsan reagálnak a kórokozók jelenlétére, felismerve a patogénasszociált molekuláris mintázatokat (PAMPs). Az adaptív immunrendszer hosszabb távú védelmet biztosít. A fertőzések során termelődő IgA- és IgG-antitestek kulcsfontosságúak a kórokozók megtapadásának és inváziójának megakadályozásában. Az ismétlődő UTI-k esetén azonban a mucosális immunitás gyakran elégtelen: a nyálkahártya memóriasejtjei nem aktiválódnak megfelelően, így az immunválasz nem képes hatékonyan megelőzni az újrafertőződést (8).

Az immunoaktív védelem

Az immunoaktív védelem olyan modern, antibiotikummentes terápiát jelent, amely a szervezet természetes immunrendszerének serkentésén alapul. Az immunoaktív készítmények célja nem a baktériumok elpusztítása, hanem a gazdaszervezet védekezőképességének fokozása; ez a fertőzések számának csökkentése mellett az antibiotikumfelhasználás csökkentésével is jár.

A módszer lényege a nyálkahártya immunrendszerének immuntréningje: a kórokozóantigénnel való ismételt, kontrollált találkozás előkészíti a védelmet a későbbi fertőzésekkel szemben anélkül, hogy valódi infekció alakulna ki.

Az immunoaktív védelem több formában valósulhat meg; az alkalmazott antigének típusa és előállításuk alapján az alábbi fő csoportokat különböztethetjük meg. A bakteriális lizátumok inaktivált, több uropatogén baktériumtörzsből származó sejtlizátumok, amelyek a baktériumsejt teljes antigénkészletét tartalmazzák (9). A teljes sejtes inaktivált vakcinák több különböző uropatogén baktériumfaj elölt sejtjeit tartalmazzák. A bakteriális antigénalapú vakcinák (meghatározott *E. coli* antigének, detoxifikált exotoxinnal konjugálva) a célzott antitestválasz erősítésére szolgálnak (10). Végül léteznek polibakteriális immunmodulánsok is: több patogénfaj inaktivált komponenseit tartalmazó szublingvális készítmények, amelyek a nyálkahártya immunrendszerén keresztül váltanak ki védő immunválaszt (11). Bár az immunoaktív szerek összetétele és adagolási módja eltér, immunológiai hatásuk közös elve az immunrendszer funkcionális újraprogramozása. Ez a folyamat a veseszületett és az adaptív immunválasz erősítésével jár. Hatásukat a veseszületett immunrendszer aktiválásával fejtik ki, a bakteriális lizátumokban található PAMP-ok aktiválják a dendritikus sejteket, a makrofágokat és a neutrofileket, fokozva azok fagocitáló és antigénprezentáló képességét. Az adaptív immunválaszt a nyálkahártya és a szisztémás keringés szintjén specifikus IgA- és IgG-ellenanyagok termelődésével mediálják, amelyek gátolják a baktériumok hozzátapadását a húgyúti nyálkahártyához, ezáltal megakadályozzák a kolonizációt és a fertőzés visszatérését (12). Ezen folyamatok kombinációja kiegyensúlyozott immunhomeosztázis kialakulását eredményezi, amelyben a szervezet fokozottan képes elhárítani a kórokozókat, miközben elkerüli a túlzott gyulladást.

Az OM-89 hatásmechanizmusa és klinikai hatékonysága

Az immunoaktív szerek közül az OM-89 a legszélesebb körben tanulmányozott készítmény a húgyúti fertőzések prevenciójában. A készítmény 18 különböző patogén *E. coli* törzs liofilizált bakteriális lizátumát tartalmazza, és szájon át szedhető kapszula formájában alkalmazható. Hatásmechanizmusa kettős: egyrészt serkenti a veseszületett immunitást (dendritikus sejtek, makrofágok, T-sejtek aktiválása), másrészt fokozza az adaptív immunválaszt, növelve az IgA- és IgG-antitestek termelődését a húgyúti nyálkahártyán. Emellett a gyulladás modulálásával hozzájárul a kórokozókkal szembeni kiegyensúlyozott védekezéshez.

A korai, kisebb vizsgálatok (13, 14) már egyértelműen igazolták az OM-89 rövid távú hatékonyságát: a kezelés 3 hónapja alatt a betegekben a fertőzések száma több mint felére csökkent, és ezzel párhuzamosan a bakteriuria, a leukocyturia és a húgyúti tünetek gyakorisága is jelentősen mérséklődött. A betegek antibiotikumszüksége ugyancsak látványosan csökkent, ami már ekkor jelezte az immunmoduláns terápia antibiotikumot kímélő potenciálját.

A középtávú, multicentrikus vizsgálatok (15, 16) megerősítették, hogy az OM-89 nemcsak gyors, hanem tartósan hatékony is. A fertőzések kiújulása a placebohoz képest 50–70%-kal alacsonyabb volt, és a betegek döntő többsége a kezelés befejezése után sem igényelt újabb antibiotikumterápiát. A hosszabb távú immunválasz klinikai értékét a 12 hónapos tanulmány igazolta, amelyben az OM-89-csoportban 34%-kal kevesebb recidíva fordult elő, mint a placebo csoportban. A hatás a kiegészítő, „booster” kúrák révén tovább erősödött, ami arra utal, hogy az immunrendszer aktiválása valóban tartós védelmet eredményez.

Az összesített adatok alapján az OM-89 nemcsak a tünetes epizódok gyakoriságát, hanem az antibiotikumfelhasználást is akár 60–70%-kal csökkenti. A *Bauer és munkatársai* által végzett metaanalízis 5, összesen 601 nőt bevonó, placebo-kontrollált vizsgálat eredményeit értékelte, és megerősítette, hogy az OM-89 a placebohoz képest szignifikánsan csökkenti a fertőzések, a bakteriuria és a gyulladásos tünetek előfordulását, miközben jól tolerálhatónak és biztonságosnak bizonyult (17). Összességében a klinikai bizonyítékok egységesen azt támasztják alá, hogy az OM-89 alkalmazása rövid és hosszú távon egyaránt hatékony a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében. A készítmény tartós immunológiai védelmet biztosít, mérsékeli az antibiotikumok iránti igényt, és ezáltal jelentős szerepet játszik az antimikrobiális rezisztencia (AMR) elleni stratégiákban.

Hazai irányelvek

A Magyar Urológusok Társasága és a Magyar Nőorvos Társaság konszenzuszdokumentuma hangsúlyozza, hogy a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésének alapja a rizikófaktorok azonosítása és kiküszöbölése, valamint a nem antibiotikumalapú megelőző kezelések előnyben részesítése. Az OM-89 alkalmazását napi 1 kapszulányi dózisban, 3 hónapon át javasolják, bizonyos esetekben „booster” terápiával kiegészítve a hosszabb távú védelem érdekében (18). *Brodie és munkatársai* a betegeknek a 90 napos napi kezelés után három hónapos szünetet követően „booster” kezelést adtak, a 7–9. hónapban havi 10 napos kúrával. A fertőzések száma a kezelés előtti 3,14-ről 1,53-ra csökkent ($p < 0,05$), a válaszarány 59%, mellékhatások ritkán és enyhe formában jelentkeztek. A „booster” terápia fenntartotta az immunmemóriát és meghosszabbította a tünetmentes időszakot. Az OM-89 így biztonságos, antibiotikummentes alternatívát kínál a visszatérő UTI-k hosszú távú profilaxisában.

ImmunoHealth Akadémia

A 2025-ben, Svájcban megrendezett ImmunoHealth Akadémia az OM Pharma nemzetközi oktatási és kutatási kezdeményezéséeként jött létre, azzal a céllal, hogy elősegítse az immunológiai alapú fertőzésmegelőzés klinikai integrációját és továbbfejlesztését. Az egyedülálló interdiszciplináris fórumon az urológusok, az infektológusok, az immunológusok és a nőgyógyászok által ismertetett új eredmények megerősítették, hogy az OM-89 a klinikai immunmoduláció arany standardja, amely nemcsak a fertőzések számát és az antibiotikumfogyasztást csökkenti, hanem megőrzi a bél- és az urogenitalis mikrobiom diverzitását, és ezáltal támogatja a szervezet hosszú távú biológiai egyensúlyát.

Az OM Pharma ezen kezdeményezései hozzájárulnak ahhoz, hogy az immunterápiás megközelítés ne csupán alternatív, hanem elsőként javasolt stratégia legyen a visszatérő húgyúti fertőzések kezelésében és megelőzésében; e téren az OM-89 bizonyítottan hatékony, biztonságos és antibiotikumot kímélő megoldást kínál.

Következtetések

Az antibiotikumrezisztencia a közeljövő egyik legnagyobb globális egészségügyi kihívása. A húgyúti fertőzések kiemelt szerepet játszanak ebben a folyamatban, mivel gyakoriságuk miatt az antibiotikumfelhasználás egyik legnagyobb hányadát képviselik. Az immunoaktív profilaxis hatékony és biztonságos alternatívát kínál a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésére.

Irodalom

Az irodalom a kiadóban és a magyurologia.hu oldalon elérhető!

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