

A recidív cystitis megelőzésének korszerű lehetőségei

Magyar András dr., Tenke Péter dr.

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Tenke Péter dr.)

Levelezési cím: Magyar András dr.
1076 Budapest,
Thököly út 21. III/28.
E-mail: magyara@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: A visszatérő cystitis, amely leggyakrabban a nőket érinti, jelentősen rontja a betegek életminőségét. A megfelelő diagnózis, kezelés és megelőzés kulcsfontosságú a betegség hatékony kezelésében és megelőzésében.

Módszerek: Cikkünkben összefoglaljuk az Európai Urológus Társaságnak a recidív cystitis megelőzésére vonatkozó legfrissebb irányelveit, valamint az ehhez kapcsolódó szakirodalmat.

Eredmények és megbeszélés: A recidív cystitis diagnózisát vizelettenyésztéses vizsgálat erősíti meg. Fontos a rizikófaktorok felmérése és a kórokozó antibakteriális rezisztenciájának vizsgálata a kezelés sikerének növelése érdekében. A megelőzés alapja a rizikófaktorok elkerülése és a nem antibiotikum-alapú módszerek alkalmazása. Az immunoaktív profilaxis, különösen az uropatogén *Escherichia coli* baktérium lizátumát tartalmazó OM-89 (Uro-Vaxom) használata, hatékonynak bizonyult a recidív cystitises epizódok megelőzésében. Ezen kívül számos további nem antibiotikum-alapú megelőzési módszer áll rendelkezésünkre, mint például a helyi hormonpótlás, vagy a helyi probiotikumok alkalmazása, bár a rendelkezésre álló evidencia a legtöbb esetben ellentmondásos. Az antibiotikum-profilaxis megbízható, azonban a mellékhatások és a rezisztencia kialakulása miatt csak utolsó lehetőségként javasolt.

Következtetések: A recidív cystitis megelőzésében a nem antibiotikum-alapú módszerek alkalmazása nélkülözhetetlen, a legtöbb gyógyszer esetében azonban további vizsgálatok szükségesek hatékonyságuk teljes körű megértéséhez.

KULCSSZAVAK

RECIDÍV CYSTITIS, NEM ANTIBIOTIKUM-ALAPÚ PROFILAXIS, ANTIBIOTIKUMPROFILAXIS

The contemporary approaches for preventing recurrent cystitis

SUMMARY

Introduction: Recurrent cystitis, which is common among women, has a significant impact on the quality of life of patients. Adequate diagnosis, treatment, and prevention are crucial for the effective prevention of the disease.

Methods: In this article, we summarize the latest guidelines from the European Association of Urology on the prevention and treatment of recurrent cystitis, along with relevant literature.

Results and discussion: The diagnosis of recurrent cystitis is confirmed by urine culture. The prevention is based on avoiding risk factors and applying non-antibiotic measures. Immunoprophylaxis, particularly the use of OM-89 (Uro-Vaxom) containing the lysate of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria, has proven effective in preventing episodes of recurrent cystitis. Additionally, several other non-antibiotic preventive methods are available, such as local hormone replacement therapy or the use of local probiotics, although the available evidence is often contradictory. Antibiotic prophylaxis is reliable, but due to side effects and the development of antimicrobial resistance, it is recommended only as a last resort.

Conclusions: Non-antibiotic methods are essential for the prevention of recurrent cystitis, however further research is needed for a comprehensive understanding of their effectiveness.

KEYWORDS

RECURRING CYSTITIS, NON-ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS, ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

Bevezetés

Egy éven belül legalább három, illetve fél éven belül legalább két alkalommal kiújuló cystitis esetén recidív cystitisről beszélünk (1). A visszatérő húgyúti fertőzések negatívan befolyásolják a betegek életminőségét, valamint a szociális és szexuális

kapcsolatok, az önbecsülés és a munkaképesség romlásához vezethetnek (2). A kiújulás hátterében számos, akár együttesen fennálló ok is közrejátszhat, így a recidív cystitis kezelése és megelőzése multidiszciplináris megközelítést igényel, amit az ellátási stratégia kialakítása során fontos figyelembe venni. Célunk, hogy szemléltessük a recidív cystitis megelőzésének aktuális lehetőségeit.

Módszerek

Elemzésünk során a recidív cystitis megelőzésére vonatkozó legfrissebb, 2023-ban megjelent európai urológiai irányelveket foglaljuk össze (1). A kiegészítő irodalomkutatáshoz a Pubmed adatbázist használtuk fel. Az eredményeket az átláthatóság érdekében a megbeszélés fejezetben közösen tárgyaljuk.

Eredmények és megbeszélés

Diagnózis

A recidív cystitis diagnózisát a vizelettenyésztéses vizsgálat erősíti meg. Ezen felül a recidív cystitises epizódok hatékony kezeléséhez és az antibiotikumprofilaxis során is elengedhetetlen a kórokozók antibakteriális rezisztenciájának vizsgálata. Ezáltal a vizelettenyésztéses vizsgálat lehetővé teszi az optimális antibiotikumterápia kiválasztását és a kezelés sikerének növelését.

A diagnosztika során elengedhetetlen a rizikófaktorok felmérése, a lehetséges mögöttes okok feltárása. Fiatalabb korban a kiújulások elsősorban a szexualitáshoz, fogamzásgátlási módszerekhez, valamint örökletes tényezőkhöz köthetők. Idősebb, posztmenopauzális korban alapvetően fontos további kórképek és komplikáló tényezők keresése. Gyakrabban fordulhat elő húgyhólyagsérv, atrófiás hüvelygyulladás, vizeletinkontinencia, valamint a húgyhólyag elégtelen ürülése, hólyagkatéterezés, amelyek mind hozzájárulhatnak a fertőzés kiújulásához vagy fennállásához (1).

A rutinszerű kiterjesztett kivizsgálás diagnosztikus értéke általában alacsony, így a cisztoszkópos vizsgálatnak, illetve teljes hasi képpalkotó vizsgálatoknak leginkább atípusos esetekben van jelentőségük. Ezért nem indokolt ezen vizsgálatok elvégzése 40 évesnél fiatalabb, recidív cystitisben szenvedő nőknél, akiknél egyéb kockázati tényezők nem állnak fenn. Minden esetben további kivizsgálás szükséges azonban, ha húgyúti kövesség, vizeletfolyási akadály, interstitialis cystitis, vagy daganat gyanúja merül fel (3). Együtműködő recidív cystitises betegek esetén az öndiagnózis, valamint önkezelés biztonságosnak és hatékonynak tekinthető, miközben gazdaságos megoldást is jelent (4). A diagnózis felállításában és a terápiás döntés meghozatalában további segítséget nyújthat a Heveny hólyaghurur kérdőív (5).

Megelőzés

A nemzetközi irányelvek alapján, továbbá a Magyar Nőorvos Társaság és Magyar Urológus Társaság 2023-ban megjelent közös konszenzuszokumentumának a szövődménymentes akut cystitis kezeléséről szóló ajánlásai szerint is (1, 6) a rizikófaktorok felismerése és elkerülése, valamint a nem antibiotikum-alapú megelőzési módszerek alkalmazása képezi a megelőzés alapját. Antibiotikumprofilaxis csak akkor alkalmazható, ha ezek a módszerek hatástalanok.

Viselkedési szokások megváltoztatása

A gyógyszeres megelőzési módszerek megkezdése előtt alapvető fontosságú a rizikófaktorok lehetőségeihez mérten maximális elkerülése. Ide sorolható a megfelelő mennyiségű folyadékbevitel (>1,5 liter naponta), a szexuális aktus utáni vizelés, illetve a megfelelő higiénés szokások kialakítása (1).

Nem antibiotikum-alapú gyógyszeres megelőzés

Immunaktív profilaxis

Számos randomizált kontrollált vizsgálaton alapuló metaanalízis és szisztémás elemzés támasztja alá az *Escherichia coli* liofilizátum recidív cystitis megelőzésében betöltött kiemelt szerepét (1). Az úgynevezett OM-89 (Uro-Vaxom) készítmény, azáltal, hogy aktiválja a szervezet saját védekező mechanizmusát, 36%-kal csökkenti a cystitises fellángolások előfordulását, lerövidíti azok időtartamát, miközben rendkívül kedvező biztonsági profillal bír (7). Az Európai Urológus Társaság húgyúti infekciókról szóló irányelveiben a legmagasabb fokú, erős ajánlással emeli ki és minden korcsoportban javasolja a gyógyszer alkalmazását (1). A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Urológus Társaság is immunprofilaxist, azaz *E. coli* liofilizátum kapszula alkalmazását javasolja bármely korosztály számára (6). Az Uro-Vaxom hatása komplex, így nemcsak *E. coli*, hanem további uropatogénekkal szemben is megfigyelhető az immunitás kialakulása, tehát a tenyésztés eredményét sem szükséges megvárni ahhoz, hogy a kezelést elkezdhessük (8). A háromhónapos Uro-Vaxom profilaxis már akár egy cystitises epizód antibiotikumkezelésével egyidejűleg is indítható. Egy 2015-ben publikált obszervációs vizsgálat szerint, Cefixime (cefalosporin) kezeléssel egyidejűleg indított, 3 hónapig tartó OM-89 (Uro-Vaxom) immunprofilaxis, fél éves követés mellett, akár 93%-kal csökkentheti a cystitises epizódok számát (9).

Az Uro-Vaxom ismételt adagolásával kapcsolatban nincs hivatalos állásfoglalás. A hagyományos német séma szerint három hónapig tartó kezelés után a kezelés három hónapig tartó szüneteltetése szükséges. Az immunitás kialakításához javasolt 3 hónapos profilaxist követő megerősítő kezeléssel tovább fokozható a megelőzés hatékonysága, így további 3 hónapon keresztül havi 10 tabletta szedése egyfajta emlékeztető dózisként szolgál (10).

Hormonpótlás

Ellentétben a szájon át szedhető, szisztémás hormonkezeléssel, a helyi, azaz vaginális ösztrogénpótlás hatékonyan csökkenti a recidív cystitises epizódok számát posztmenopauzális nők esetén a placebokészítményekhez képest, így alkalmazása erősen ajánlott. Kedvező farmakokinetikájának köszönhetően a helyi hormonkezelés során nem kell számolnunk szisztémás mellékhatásokkal, előfordulhat azonban helyi irritáció és kisebb vérzés (1).

Helyi probiotikumok

A helyileg alkalmazott *Lactobacillus*-tartalmú készítmények hatékonyságát és az adagolását illetően a vizsgálati ered-

mények igen heterogének. Számos vizsgálat megállapította azonban, hogy nem minden *Lactobacillus*-törzs eredményes a hüvelyflóra helyreállításában, ezáltal a recidív cystitis megelőzésében. A legnagyobb hatékonyságot a *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54 és RC-14, *L. casei* shirota, illetve *L. crispatus* CTV-05 mutatta (1, 11). Az Európai Urológus Társaság a bizonyítottan hatékony helyi vagy orális probiotikumot tartalmazó törzsek használatát javasolja a húgyúti fertőzések megelőzésére.

Tőzegáfonya-kivonat

Számos vizsgálat kutatta a hatékonyságát (1, 12). A vizsgálati módszerek heterogenitásának, a nem egységes adagolási sémák alkalmazásának köszönhetően a jelenlegi evidencia a tőzegáfonya-készítmények hatékonyságát illetően nem következtetés, így egyértelmű ajánlás sem adható. Kedvező mellékhatásprofiljuk miatt mégis javasolható az alkalmazásuk.

D-mannóz

A D-mannóz készítmények hatásosságát felmérő, alacsony minőségű vizsgálatok során ellentmondásos eredmények születtek (1, 13). A D-mannóz készítmények alkalmazhatók a húgyúti fertőzések megelőzésében, de fontos tájékoztatni a pácienseket az összességében gyenge, ellentmondásos evidenciáról.

Glükózaminoglikán (GAG) réteg helyreállítása

A húgyhólyag-nyálkahártya glükózaminoglikán (GAG) rétegének helyreállítására már régóta alkalmaznak hialuronsavat vagy kondroitin-szulfátot intravesicalis instilláció formájában, például interstitialis cystitis kezelésében (1).

Korlátozott mennyiségű evidencia alapján úgy tűnik, hogy az intravesicalis GAG-terápia hatékony lehet a recidív cystitis epizódok számának és gyakoriságának csökkentésében (14). Ezért az Európai Urológus Társaság ajánlása szerint adható hialuronsav, vagy hialuronsav és kondroitin-szulfát kombináció olyan betegeknek, akiknél a kevésbé invazív preventív módszerek hatástalannak bizonyultak.

Methenamin-hippurát

A methenamin-hippurát egy szájon át szedhető húgyúti antiszeptikum, amelyet húgyúti fertőzések kezelésére, vagy megelőzésére alkalmaznak, többnyire skandináv területeken (15). A készítmény a vizeletben formaldehidet képez, ami antibakteriális hatást fejt ki és általában antibiotikumokra rezisztens kórokozók esetén használják. Korábbi vizsgálatok nem tudták bizonyítani a hatékonyságát, egy legújabb randomizált kontrollált vizsgálatban azonban, amelybe 240 nőbeteg volt bevonva, megállapították, hogy 6 hónapos követés során a methenamin-hippurát hatékonysága nem alacsonyabb rendű az anti-

biotikumprofilaxishoz képest, emellett a mellékhatások előfordulásának gyakorisága hasonló (1, 16, 17). Az Európai Urológus Társaság erősen ajánlja a methenamin-hippurát alkalmazását a húgyúti traktus abnormitást nem mutató betegeknek.

Antibiotikumprofilaxis

Az antibiotikumprofilaxis az egyik legmegbízhatóbb módszer a recidív cystitis megelőzésére. Az antibiotikumok mellékhatásai, valamint a rezisztens kórokozók kifejlődése miatt azonban csak akkor indokolt az antibiotikumprofilaxis, ha más, nem antibiotikum-alapú megelőzési módszerek hatástalannak. Alkalmazhatjuk folyamatosan alacsony dózisban, vagy posztkoitálisan is adható. A két megközelítés hatékonyságát tekintve nincs jelentős különbség. A folyamatos kezelés optimális tartama egyelőre vitatott, de az antibiotikum abbahagyását követően gyakran visszatérnek a húgyúti fertőzések (1).

Az antibiotikumprofilaxis során kerülni kell a szélesebb spektrumú antibiotikumok, így a fluorokinolonok és aminopenicillinek alkalmazását. A profilaxis céljából adható antibiotikumok közé sorolható a nitrofurantoin 50 mg vagy 100 mg dózisban naponta egyszer, foszfomicin-trometamol 3 g tíznaponta, trimetoprim 100 mg naponta egyszer.

Terhesség alatt cefalexin 125 mg vagy 250 mg vagy cefaclor 250 mg is adható naponta egyszer. Azoknál a terhes nőknél, akik gyakran visszatérő cystitisben szenvedtek, megfontolandó a posztkoitális profilaxis, annak érdekében, hogy csökkentsük a húgyúti fertőzés kockázatát (1).

Következtetések

A visszatérő cystitis komoly megterhelést jelent a betegek számára. A megfelelő diagnózis és kezelés mellett kiemelt jelentősége van a megelőzésnek is, amely magában foglalja a rizikófaktorok felismerését és elkerülését, valamint a nem antibiotikum-alapú megelőzési módszerek alkalmazását. Ezek közül kiemelkedik az immunoaktív profilaxis, különösen az *E. coli* törzsek lizátumát tartalmazó OM-89 (Uro-Vaxom) használata, amely hatékonyan csökkenti a recidív cystitis epizódok előfordulását és időtartamát. A nem antibiotikum-alapú megelőzési módszerek hatékonyságának és biztonságosságának teljes körű megértéséhez azonban további kutatásra van szükség. Antibiotikumprofilaxis csak akkor indokolt, ha más megelőzési módszerek hatástalannak.

Támogatás

A közlemény megjelenését a *Phytotec Hungária* támogatta.

Irodalom

1. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological infections. <https://uroweb.org/guidelines>. Accessed 2023.
2. Naber KG, et al. Psychosocial burden of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *GMS Infect Dis* 2022; 10: Doc01.
3. van Haarst EP, et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology* 2001; 57: 1068.
4. Schaeffer AJ, et al. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161: 207.
5. Acute Cystitis Symptom Score. https://www.acss.world/ACSS_HU.pdf.

6. Krauth B, Magyar A, Ács N, Békássy Sz, Nyirády P, Tenke P, Torzsa P. A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Urológusok Társasága konszenzuszdokumentuma a szövődménymentes cystitis kezeléséről 2023.
7. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(2): 111–9.
8. Krebs J, Fleischli S, Stoyanov J, Pannek J. Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infections in individuals with chronic spinal cord injury-A retrospective cohort study. *NeuroUrol Urodyn* 2019; 38(1): 346–52.
9. Loran OB, et al. Rational therapy for recurrent infections of the lower urinary tract. *Urologia* 2015; 4: 11–18.
10. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47(4): 542–8; discussion 8.
11. Ng QX, et al. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses* 2018; 114: 49.
12. Liska DJ, et al. Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? *Adv Nutr* 2016; 7: 498.
13. Cooper TE, et al. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: CD013608.
14. Goddard JC, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 933.
15. Heltveit-Olsen SR, et al. Methenamine hippurate to prevent recurrent urinary tract infections in older women: protocol for a randomised, placebo-controlled trial (ImpresU). *BMJ Open* 2022; 12(11): e065217. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065217>
16. Bakhit M, et al. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2021; 71: e528.
17. Harding C, et al. Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: the ALTAR non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2022; 26: 1.