

A nem antibiotikumterápiák hatékonysága visszatérő húgyúti fertőzések esetén

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

¹Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Ács Nándor dr.)

²Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím:
Dr. Keszthelyi Márton
1082 Budapest, Üllői út 78/a
E-mail: keszthelyi.marton@
semmelweis.hu

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: A visszatérő húgyúti fertőzések, elsősorban a nőket érintő az életminőséget jelentősen rontó kórkép. A megfelelő diagnózis és a célzott megelőzés alapvető fontosságú az ismétlődő fertőzések kezelésében és megelőzésében.

Módszerek: Elemzésünk során áttekintettük a szakirodalmat, illetve az Európai Urológus Társaság 2024-es konszenzuszokumentum ide vonatkozó részét, különös tekintettel a nem antibiotikumkezelési lehetőségekre.

Eredmények és megbeszélés: A hüvelyi mikrobiom, különösen a lactobacillusok szerepe meghatározó, ám vitatott a húgyúti fertőzések megelőzésében. Az OM-89, amely az *Escherichia coli* baktériumlizátumát tartalmazza, számos tanulmány alapján az egyik leghatékonyabb immunoaktív profilaxis, amely jelentős mértékben csökkenti a visszatérő húgyúti fertőzések előfordulását. Emellett más nem antibiotikumkezelési módok, mint a D-mannóz, helyi ösztrogénterápia szintén ígéretes alternatívát jelentenek, bár ezek hatékonysága nem minden esetben egyértelmű.

Következtetések: A nem antibiotikumprofilaxis, különösen az immunoprofilaxis, OM-89, hatékony módszernek bizonyult a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében. A további kezelési lehetőségek körében a pontos hatékonyság meghatározásához további kutatások szükségesek.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI FERTŐZÉS, OM-89, NEM ANTIBIOTIKUMPROFILAXIS, IMMUNOTERÁPIA

The efficacy of non-antibiotic therapies in recurrent urinary tract infections

Introduction: Urinary tract infections (UTIs), especially recurrent cases, predominantly affect women, significantly impairing their quality of life. Accurate diagnosis and targeted prevention are crucial for the management and prevention of recurrent infections.

Methods: Our review summarizes the latest literature and the European Association of Urology's 2024 consensus guidelines on the prevention of recurrent urinary tract infections, focusing on non-antibiotic treatment options.

Results and discussion: The vaginal microbiome, particularly lactobacilli, plays a crucial role in preventing urinary tract infections. OM-89, which contains *Escherichia coli* bacterial lysates, has been demonstrated to be one of the most effective immunoactive prophylaxis treatments, significantly reducing the occurrence of recurrent UTIs. Additionally, other non-antibiotic approaches, such as D-mannose, lactobacillus-based probiotics, and topical estrogen therapy, also show promise, though their efficacy remains inconsistent.

Conclusions: Non-antibiotic prophylaxis, particularly OM-89, has proven to be an effective method for preventing recurrent urinary tract infections. Further research is needed to fully understand the efficacy of other preventive treatments.

KEYWORDS

RECURRENT URINARY TRACT INFECTION, OM-89, NON-ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS, IMMUNOTHERAPY

A húgyúti fertőzések

A húgyúti fertőzések alatt a húgyutak, hólyag, illetve a húgyvezeték és a vesék gyulladásos kórképeit értjük. Ezek a fertőzések nők körében kifejezetten gyakrabban fordulnak elő, ami visszavezethető az anatómiai sajátosságokra, hiszen a bélflórá-

ból származó baktériumok könnyebben feljutnak a hólyagba, vesemedence-gyulladás esetén a húgyvezetékeken keresztül a vesébe (1). Élete során minden második nő legalább egyszer érintett ilyen fertőzésben, ám sajnos 20-30% esetén ezek rekuráló visszatérő fertőzéssé alakulnak (2). A téma jelentőségét mutatja, hogy az Amerikai Egyesült Államokban évente több mint 2 milliárd dollárra becsülik az ebből fakadó költségeket (3).

A hüvelyi mikrobiom szerepe

A hüvelyflóra normális esetben baktériumok, gombák, vírusok és egyéb mikroorganizmusok komplex rendszeréből áll, ahol a lactobacillusok (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*) dominálnak (4). A fiziológiás hüvelyi flóra nyákos endocervicális váladékból, leváló hámsejtekből, normál hüvelyflórából és hüvelyi transzudátumból áll. Ösztrogén jelenlétében a hüvely többrétegű, el nem szárusodó laphámja glikogénben gazdag. A leváló sejtek glikogénje a lactobacillusok számára szolgál táptalajként, amelyek a glükózt tejsavvá alakítják, ezáltal savas hüvelyi környezetet hoznak létre (a hüvelyi pH általában 4,0-4,5) (5). Ez a savasság fenntartja a normál hüvelyflórát, és gátolja a patogén mikroorganizmusok, például a *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* és *Candida albicans* szaporodását (6). Az ösztrogénszint csökkenésével, például menopauzát követően, a lactobacillusok száma csökken, a hüvely pH-ja emelkedik, növelve a fertőzések kockázatát.

A húgyúti fertőzés oka

A húgyúti fertőzés hátterében leggyakrabban az *Escherichia coli* kórokozó áll (7). Egy vizsgálat, amely több, 400 pyelonephritises beteg esetét dolgozta fel, a fertőzés hátterében 70%-ban *E. coli* fertőzést igazolódott. Egyéb fertőzést okozó baktériumok közé tartoznak a *Klebsiella* és *Enterobacter* fajok, a *Proteus*, valamint Gram-pozitív kórokozók, mint például a B-csoportú *Streptococcus* (8).

Visszatérő húgyúti fertőzések

Recidív húgyúti fertőzésről akkor beszélünk, ha egy év alatt legalább három, vagy fél év alatt legalább két megbetegedés epizód jelentkezik (9). Komplikált UTI esetén a fertőzés már nemcsak a hólyagra korlátozódik, hanem derékfájással vagy vesemedence-gyulladásra utaló jellel jár, ami lehet láz, vagy egyéb szisztémás megbetegedés.

A fertőzések kezelése magában foglalja a tanácsadást, életmód-változtatásokat, a kockázati tényezők azonosítását és elkerülését, valamint antibiotikummentes terápiákat, illetve az antibiotikumkezelést vagy megelőzést. Az antibiotikumprofilaxis problémás lehet az antibiotikum-rezisztencia növekedése miatt, különösen a többféle rezisztenciával rendelkező *Escherichia coli* törzsek esetében.

Célunk, hogy összefoglaljuk a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésének aktuális irányelveit.

Módszerek

Elemzésünk során irodalomkutatást végeztünk Pubmed, Embase, illetve Scopus adatbázisokban kiegészítve a legfrissebb 2024-ben megjelent európai konszuszusdokumentumot a recidív cystitis megelőzését illetően.

A recidív cystitis és rizikótényezői

A 2024-es EAU-irányelvek alapján a recidív cystitis diagnózisa vizelettenyésztéssel történik, amely során legalább 10^3 bakteriális csíraszám kimutatása szükséges. A vizelettenyésztés elengedhetetlen a rezisztenciavizsgálathoz, és ezáltal a megfelelő, célzott antibiotikumválasztást is segíti. Fiatal nők esetében a recidív cystitis rizikófaktoraik közé tartozik a szexuális aktivitás, és a spermicidek használata, új szexuális partner, illetve a gyermekkor óta felmerülő fertőzések. Posztmenopauzális, idősebb nőknél a rizikót a menopauza előtti fertőzések száma, a vizeletinkontinencia, ösztrogénhiány okozta atrófiás vaginitis, cystocele, valamint idős, intézményben élő nők esetében a funkcionális állapot romlása és húgyúti katéterezés jelenti (10).

Megelőzés

A recidív húgyúti fertőzések megelőzésének alapját a rizikótényezők csökkentése mellett a nem antibiotikumtartalmú profilaktikus kezelések jelentik. Sajnos az bizonyos a korábban eredményesen alkalmazott antibiotikumkezelésekre kialakult rezisztencia hátterében is a túlzott antibiotikumhasználat áll, így ennek minimalizálása abszolút javasolt. Amennyiben a korábbi terápiák nem vezetnek megfelelő eredményre javasolt csak az antibiotikumkezeléseket alkalmazni (11).

Életmódváltozás

Kifejezetten nők esetén fontosak azok az életmódi változtatások, amelyek bevezetésével könnyen csökkenthetők az epizódok száma. A napi 1,5 liternél több folyadékfogyasztás, illetve a higiénés szokások módosítása, mint az irrigálók kerülése, egyúttal utáni mihamarabbi vizeletürítés, szellőző fehérnemű választása. Annak ellenére, hogy ezen életmódi tényezők korlátozottan vizsgálhatók, ismeretes jótékony hatásuk (12).

Nem antibiotikumterápiák

Immunoaktív profilaxis

Az immunoaktív profilaxis hatékonyságát a visszatérő fertőzések esetén számos tanulmány kimutatta. Az OM-89 nevű készítmény 18 különböző *Escherichia coli* törzs membránfehérjéinek liofilizált keverékét tartalmazza, amely fokozza a humorális és celluláris immunválaszt azáltal, hogy serkenti a makrofágokat és a lymphocytákat, illetve növeli a keringő IgA/IgG-antitestek szintjét (13). Több metaanalízis és szisztematikus áttekintés alapján az OM-89 nevű orális immunterápia hatékonynak bizonyult az visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében (14). Az Európai Urológus Társasággal összhangban a Magyar Nőorvos, illetve a Magyar Urológus Társaság is életkor-

tól függetlenül javasol immunoprofilaxis alkalmazását ennek jótékony hatásai miatt.

Az OM-89 javasolt alkalmazása az antibiotikumterápiát kiegészítően azzal egyszerre, vagy azt megelőzően 3 hónapon keresztül napi egy kapszula bevitelét jelenti (15). Korábbi vizsgálatok nagyon meggyőző eredményeket igazoltak egyidejű indítás esetén, a cystitises epizódok akár 93%-kal történő csökkentését mutatva. Az adagolás a 3 hónapos terápiát követően 3 hónap szünet, és emlékeztető dózisként 3 hónapon keresztül havi 10 tablettára szedésével folytatódhat. Az immunoprofilaxisok bizonyítékai ígéretes alternatívát jelentenek a hosszú távú antibiotikumprofilaxis helyett (16).

D-mannóz szerepe

A D-mannóz alkalmazása egy metaanalízis eredményei alapján ígéretesnek tűnik a visszatérő fertőzések megelőzésében, hasonló hatékonyságot találtak, mint az antibiotikumprofilaxis esetén. Egy másik vizsgálat is megerősítette, hogy a D-mannóz alkalmazása szignifikánsan javította a betegek életminőségét és csökkentette az visszatérő fertőzéses epizódok előfordulását, még a katétert használó populáció esetén is. A D-mannóz hatásosságával kapcsolatban azonban a bizonyítékok gyengék, így további vizsgálatokra van szükség a pontos hatékonyság meghatározásához (17).

Tőzegáfonya-kivonat szerepe

Az áfonyatartalmú termékek megelőző hatása szintén nem teljesen egyértelmű. Ennek ellenére, hogy számos vizsgálat hatékonynak látta a tőzegáfonya alkalmazását, a nem megfelelően egységesíthető alkalmazási sémák, a korábbi vizsgálatok klinikai heterogenitása miatt ellentmondó az alkalmazási javallatt. Bár az áfonya hatékonysága kérdéses, a limitált hatékonysággal tisztában lévő nők számára ajánlható, hiszen minimális a mellékhatásprofilja (18).

Methenamin-hippurát

A methenamin-hippurát rövid távú használata hatékony lehet a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében. A szájon át szedhető készítmény hatása azon alapul, hogy a savas vizeletben formaldehidet szabadít fel, ami baktericid hatású. Egy 2021-es metaanalízis szerint a methenamin-hippurát és az antibiotikumprofilaxis között nem volt szignifikáns különbség a hatékonyság tekintetében. Alkalmazása különösen hasznos lehet azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják az antibiotikumokat. További kutatások szükségesek a hosszú távú hatékonyság igazolására (19).

Endovesicalis hialuronsav és kondroitin-szulfát fecskendezés

A húgyhólyag-nyálkahártya helyreállításában a kondroitin-szulfát, illetve a hialuronsav szerepe régóta ismert. A hólyagba fecskendezendő készítmény a glükózaminoglikán-réteg regenerációját eredményesen segíti. Am a hólyagba fecskendezés invazivitására való tekintettel, a korábban alkalmazott preven-

tív terápiák sikertelensége esetén jön csak szóba az alkalmazása, kombinált terápia részeként (20).

A hüvelyi flóra regenerációjának szerepe a recidív húgyúti fertőzések esetén

Lactobacillus-alapú probiotikum-készítmények szerepe

A *Lactobacillus*-törzseket tartalmazó probiotikumok szerepe tekintetében nem egyértelműek az evidenciák. A *Lactobacillus*ok közül pozitív hatást *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54 és *L. crispatus* CTV-05 törzsek esetében sikerült kimutatni. Am ezt nem minden vizsgáló metaanalízis tudta megerősíteni, hiszen az alapul szolgáló vizsgálatok esetén mind a törzsek mind a kezelések hossza is eltérést mutatott. Így az eddigi eredmények alapján kijelenthetjük, hogy további vizsgálatok szükségesek a *Lactobacillus*-készítmények egyértelmű hatékonysága az alkalmazás hossza, illetve módja meghatározása céljából. Ennek ellenére használhatóságuk kifejezetten ígéretes lehet, különös tekintettel a normálflórában betöltött kardinális szerepükre (21).

Hüvelyi hormonpótlás

A helyileg alkalmazott ösztrogénterápia, mint például az ösztrogénkrém, hatékonyan csökkenti a visszatérő húgyúti fertőzések előfordulását posztmenopauzális nők esetében. Az ösztrogénkrém segít helyreállítani a hüvelyflórát és csökkenti a fertőzések kialakulásának kockázatát, anélkül hogy szignifikánsan növelné az emlő- vagy endometriumdaganatok előfordulását (22). Így kijelenthetjük, hogy különösen a posztmenopauzális populáció esetén az ösztrogénkészítmények hatékony megelőző terápiát jelentenek.

Következtetések

A hüvelyi flóra szerepe megkerülhetetlen a húgyúti fertőzések kialakulásában és megelőzésében. A normál hüvelyflóra, amely fenntartja a hüvely savas pH-ját megakadályozza a patogén mikroorganizmusok elszaporodását. A hüvelyi mikrobiom zavara, például az ösztrogénszintjének csökkenése, kifejezetten menopauza után, növeli a fertőzések kockázatát. Különösen az antibiotikumrezisztencia növekedése miatt a nem antibiotikumterápiák fontos szerepet játszanak a fertőzések megelőzésében. Az új terápiai megközelítések közül kiemelkedik az OM-89 immunterápia, amely hatékonyságát számos metaanalízis és szisztematikus áttekintés igazolt. Összességében az OM-89, mint immunaktív profilaktikus terápia ígéretes és hatékony alternatíva a húgyúti fertőzések megelőzésében, különösen a visszatérő esetekben. Az irodalmi adatok alapján kiemelkedik hatékonysága és biztonságossága, ezért széles körű alkalmazása indokolt lehet a jövőben a visszatérő húgyúti fertőzések kezelésére és megelőzésére.

Irodalom

1. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. *Aust Fam Physician* 2010; 39(5): 295–8.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49(2): 53–70.
3. Simmering JE, et al. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States 1998–2011. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1): ofw281.
4. Verstraalen H, et al. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining “Normal” and the Dynamics Throughout Women’s Lives. *J Low Genit Tract Dis*, 2022; 26(1): 73–78.
5. Murta EF, Filho AC, Barcelos AC. Relation between vaginal and endocervical pH in pre- and post-menopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272(3): 211–3.
6. Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstet Gynecol* 2020; 135(5): 1229–1230.
7. Czaja CA, et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3): 273–80.
8. Yi-Te C, et al. Urinary tract infection pathogens and antimicrobial susceptibilities in Kobe, Japan and Taipei, Taiwan: an international analysis. *J Int Med Res* 2020; 48(2): 300060519867826.
9. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80(3): 331–3.
10. Foxman B, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(7): 710–8.
11. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4): 259–68.
12. Hooton TM, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(11): 1509–1515.
13. Azimnia N, et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int* 2019; 123(5): 753–768.
14. Beerepoot MA, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190(6): 1981–9.
15. Krauth BMA, Ács N, Békássy Sz, Nyirády P, Tenke P, Torza P. A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Urológusok Társasága konszenzuszokumentuma a szövődménymentes cystitis kezeléséről. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 2023; 86(18): X.
16. Bauer HW, 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 548.
17. Cooper TE, et al. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8(8): Cd013608.
18. Xia JY, et al. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2021; 16(9): e0256992.
19. 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(23): 1–172.
20. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 933–942.
21. Canales J, Rada G. Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? *Medwave* 2018; 18(2): e7186.
22. Crandall CJ, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018; 25(1): 11–20.

Támogatás: A közlemény megjelenését a Phytotec Hungária támogatta.