

Imunoterapia a dlhodobá chemoprophylaxia v prevencii recidivujúcich uroinfekcií u žien

S. Krčmery¹, J. Hromec², Z. Gábrišová¹, R. Tahotný¹

¹ II. klinika geriatrickej fakulty UK a FNŠP Milosrdní bratia, spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Silvester Krčmery, CSc.

² Interná klinika FZaSP a FNŠP Trnava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Hromec, CSc.

Súhrn: Liečba močových infekcií je častým problémom v klinickej i ambulantnej praxi. V prevencii opakovaných recidív uroinfekcie sa už v minulosti osvedčila účinnosť dlhodobého profylaktického podávania malých dávok chemoterapeutík. V poslednom období stúpa záujem o využitie imunoterapie v tejto indikácii. Autori porovnávajú imunomodulátory Urovaxom a Luivac v rámci kombinovanej imunoterapie a chemoprophylaxie malými dávkami fluorochinolónov po dobu 12 mesiacov u žien s recidivujúcimi uroinfekciami. Táto liečba štatisticky významne znížila výskyt recidív a bola relatívne dobre tolerovaná. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií prvýkrát došlo k selekcii rezistentných kmeňov produkujúcich tzv. širokospektrálne β -laktamázy (ESBL), čo môže byť signálom k prehodnoteniu niektorých terapeutických postupov. V súlade s medzinárodnými odporúčaniami v súčasnosti preferujeme imunoterapiu ako porovnateľne účinný a bezpečnejší spôsob liečby, ako je dlhodobá chemoprophylaxia fluorochinolónmi.

Kľúčové slová: uroinfekcie – kombinovaná chemoprophylaxia a imunoterapia – prevencia recidív

Immunotherapy and long-term chemoprophylaxis in prevention of recurrent urinary infections in women

Summary: In clinical practice, management of urinary infections is a frequent task. Long-term prophylactic administration of small-dose chemotherapy had been shown to prevent recurrent urinary infections. Recently, an interest increases in applying immunotherapy in this indication. The authors compare immunomodulators Urovaxom and Luivac as part of a combined immunotherapy and chemoprophylaxis regimens with small doses of fluorochinolones over 12 months in women with recurrent urinary infections. This treatment statistically significantly decreases occurrence of relapses and has been relatively well-tolerated. Unlike previous studies, we managed to isolate resistant strains producing the so-called extended-spectrum β -lactamases (ESBL) and this may provide a signal for revision of some therapeutic approaches. In line with international recommendations, we prefer immunotherapy as comparably effective but safer treatment modality than the long-term chemoprophylaxis with fluorochinolones.

Key words: urinary infections – combined chemoprophylaxis and immunotherapy – relapse prevention

Úvod

Močové infekcie predstavujú široké spektrum ochorení od asymptomatickej bakteriúrie až po akútnu pyelonefritídu so sepsou. Väčšina žien je postihnutých aspoň jednou atakou uroinfekcie počas svojho života [1] a opakované recidívy bakteriálnej cystitídy postihujú najmenej 10% amerických žien aspoň raz ročne [2]. Najčastejším patogénom u komplikovaných i nekomplikovaných močových infekcií je stále *Escherichia coli*, avšak čoraz častejšie sa vyskytujú kmene *Proteus* a *Klebsiella* sp. ako vyvolávatelia recidív, zriedkavejšie prichádzajú do úvahy koagulázonegatívne stafylokoky, enterokoky a kmene *Streptococcus agalactiae* [3]. V prevencii opakovaných recidív uroinfekcie sa v posledných rokoch potvrdila vo viacerých štúdiách účin-

nosť dlhodobého podávania malých dávok chemoterapeutík (najčastejšie fluorochinolónov, kotrimoxazolu, nitrofurantoinu) [4–6] po dobu 12 mesiacov. Osvedčila sa aj postkoitálna profylaxia u sexuálne aktívnych žien, kde je zrejmý súvis recidív uroinfekcie s predchádzajúcim pohlavným stykom [4]. Limitujúcimi faktormi, či už dlhodobej, alebo postkoitálnej profylaxie recidivujúcich uroinfekcií u žien, sú hlavne nie ideálna účinnosť (ani v najlepšie organizovaných štúdiách nepresahuje 60–70%) [5] a riziko selekcie rezistentných uropatogénov pri dlhodobom podávaní antibiotík [7]. Preto sa hľadajú alternatívne profylaktické opatrenia, medzi ktoré patrí aj imunomodulačná liečba. Približne od začiatku 80. rokov 20. storočia bolo orálne podávanie imunoterapeutík

považované za alternatívny prístup v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií [8]. V tomto období sa na trhu v západnej Európe i u nás objavilo imunoterapeutikum **Urovaxom** (OM-89), ktorý v jednej kapsule obsahuje 6 mg lyofilizovaného bakteriálneho extraktu z 18 špeciálne selektovaných uropatogénnych kmeňov *Escherichia coli*. Viaceré klinické štúdie za posledných 25 rokov so striedavými výsledkami porovnávali Urovaxom v imunoprofylaxii recidivujúcich uroinfekcií u dospelých žien, detí, tehotných i postmenopauzálnych pacientiek [9–12]. Záujem o tento typ liečby sa výrazne zvýšil v posledných rokoch, keď štúdie s Urovaxomom potvrdili in vivo zvýšenie hladín IgA a IgG a zvýšenie aktivity lymfocytov, makrofágov u liečených žien [13,14]. V roku 2005 bola

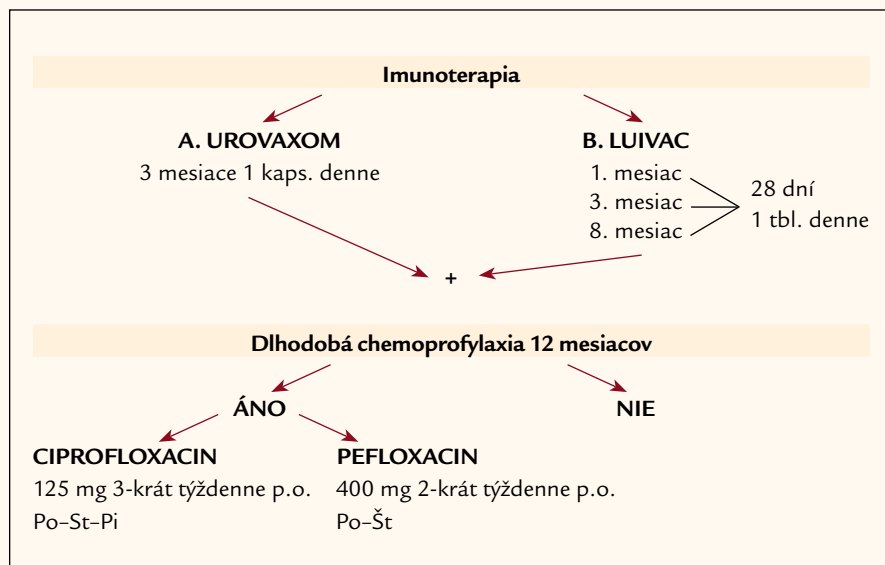


Schéma 1. Design štúdie.

v European Urology publikovaná a na mnohých medzinárodných kongresoch búrlivo diskutovaná dlhodobá multicentrická štúdia s Urovaxomom v liečbe 453 žien s recidivujúcimi uroinfekciami s veľmi zaujímavými výsledkami [3]. Vzhľadom na to, že sa dá na základe publikovaných údajov predpokladať, že imunomodulačný účinok v prevencii močových infekcií je v mnohých ohľadoch nešpecifický [13,14], zaujímala nás možnosť využitia aj iných imunomodulačných liečiv v tejto indikácii.

Luivac je orálny imunomodulátor, ktorý obsahuje antigény 4 grampozitívnych a 3 gramnegatívnych baktérii (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Branhamella catarrhalis*). Liek bol schválený pre imunoterapiu recidivujúcich infekcií respiračného traktu prvýkrát v Nemecku v roku 1992 [15]. Viaceré štúdie potvrdili jeho účinnosť v stimulácii imunitnej odpovede organizmu komplexným spôsobom [16–19]: dochádza k vychytávaniu, proliferácii a diferenciacii imunokompetentných buniek. Vystupňovaním inhibície adhérence baktérií na bunky sliznice sa potláčajú viaceré faktory virulencie patogénov. Viaceré klinické štúdie konštatovali, že liečba Luivacom štatisticky významne znižuje

počet, trvanie a intenzitu respiračných infekcií [17,19–21].

Doteraz však nebola publikovaná štúdia, ktorá by sa venovala jeho využitiu v prevencii močových infekcií. Z vyššie uvedených dôvodov sme v období 2004–2009 zorganizovali dlhodobú klinickú štúdiu, v ktorej sme využili všetky doteraz publikované skúsenosti v prevencii recidivujúcich uroinfekcií u žien a posúdili účinnosť **kombinovanej dlhodobej chemoprophylaxie a imunoterapie**. Zaujímali nás najmä odpovede na nasledovné otázky [6,25]:

- aká je účinnosť Urovaxomu v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií u žien a či je Luivac tiež rovnako účinný;
- či imunoterapia Urovaxomom (extrakt kmeňov *Escherichia coli*) zmení spektrum patogénov vyvolávajúcich recidivujúce infekcie;
- či dlhodobá chemoprophylaxia fluorochinolónmi nepovedie k selekcii chinolón-rezistentných kmeňov;
- či je kombinovaná chemoprophylaxia + imunoterapia účinnejšia ako samostatná chemoprophylaxia alebo samostatná imunoterapia vhodným imunomodulačným preparátom (Urovaxom vs Luivac).

Pacienti a metodika

V období rokov 2004–2009 sme ambulantne sledovali 169 negravidných

pacientiek starších ako 18 rokov (vo veku od 24 do 78 rokov, priemerný vek bol 47,4 roku), ktoré v uplynulých 12 mesiacoch prekonalí aspoň 3 zdokumentované recidívy symptomatickej uroinfekcie.

Vylučovacími kritériami boli:

- predpokladaná alebo potvrdená gravidita,
- neznášanlivosť použitých liečiv,
- komplikujúce faktory (zavedený permanentný močový katéter, tumory, urolitiáza, neurogénny močový mechúr, renálne a hepatálne zlyhanie atď.).

Po preliečení posledného ataku symptomatickej a bakteriologicky dokumentovanej uroinfekcie boli pacientky prvýkrát randomizované do 2 skupín:

- skúmanej skupine bola podávaná dlhodobá chemoprophylaxia vo forme ciprofloxacínu (ciprofloxacín 125 mg p.o. 3-krát týždenne v pondelok, stredu a piatok, vždy pred spaním) alebo pefloxacínu (pefloxacín 400 mg p.o. 2-krát týždenne) po dobu 12 mesiacov. Dôvodom na rozdielne dávkovanie bol odlišný biologický polčas účinnej látky.
- kontrolná skupina bola bez chemoprophylaxie.

Pacientky sme potom rozdelili do 2 cieľových skupín za účelom podávania imunoterapie buď samostatne, alebo v kombinácii s chemoprophylaxiou:

- skupine A bol podávaný Urovaxom 1 kapsula denne, ráno nalačno po dobu 3 mesiacov,
- skupine B bol podávaný Luivac 1 tableta ráno nalačno po dobu 28 dní, potom nasledoval 28-dňový cyklus bez liečby, 2. liečebný cyklus sa zopakoval v 3. mesiaci po dobu 28 dní a 3. liečebný cyklus v 8. mesiaci sledovania po dobu 28 dní (schéma 1).

Pred začatím liečby bol u všetkých skúmaných pacientiek verifikovaný negatívny močový nález, t.j. močový sediment a mikrobiologické vyšetrenie stredného prúdu moču odobratého

ráno za štandardných podmienok, boli negatívne.

Počas každej plánovanej návštevy boli pacientky kontrolované anamnesticky, klinicky a laboratórne (t.j. močový sediment a mikrobiologické vyšetrenie moču). V prípade klinicky alebo bakteriologicky potvrdenej recidívy bola ukončená chemoprophylaxia a ihneď začatá cielená antibiotická liečba podľa výsledkov kultivácie a citlivosti. Imunoterapia bola naďalej podávaná podľa vyššie uvedenej schémy bez ohľadu na výskyt recidív.

Výsledky

Za účelom stanovenia štatistickej významnosti skúmaných parametrov sme použili Mannov-Whitneyho U test, resp. Armitageov χ^2 test. V prípade, že hodnota $p \leq 0,05$, bola považovaná za štatisticky signifikantnú (významnú).

Charakteristiky skúmaných skupín pred liečbou sú zhrnuté v tab. 1.

Skupiny boli štatisticky porovnateľné ($p \geq 0,05$) vekovým zložením (priemerný vek 48,8 a 47,3 roku), priemerným počtom recidív uroinfekcií za ostatných 12 mesiacov (3,58 a 3,66/12 mesiacov) a zastúpením pacientiek s dlhodobou chemoprophylaxiou (39 z 85 pacientiek a 37 z 84 pacientiek).

V tab. 2 uvádzame výsledky po 12-mesačnej liečbe: v skupine A (Urovaxom) nedošlo k recidíve uroinfekcie u 49 z 85 pacientiek (t.j. 57,6%), v skupine B (Luivac) u 51 z 84 pacientiek (t.j. 60,7%). Tento rozdiel nie je štatisticky významný ($p = 0,06$). Priemerný počet recidív uroinfekcie za 12 mesiacov sledovania a liečby v skupine A (Urovaxom) poklesol na 0,48/rok, t.j. pokles o 86,44%, v skupine B (Luivac) priemerný počet recidív uroinfekcie poklesol na 0,41/rok, t.j. pokles o 88,61%. Pokles počtu recidív je štatisticky vysoko významný ($p = 0,001$).

Pri bližšom rozbere recidívy uroinfekcie sme sa zamerali na:

1. **etiologické agens**, preto v niektorých prípadoch je možné hovoriť o relapse a v niektorých i reinfekcii (tab. 3).

Tab. 1. Charakteristiky porovnávaných skupín pacientiek.

Charakteristika	Skupina A (Urovaxom) (n = 85)	Skupina B (Luivac) (n = 84)	P
priemerný vek (roky)	48,8	47,3	0,37
dlhodobá chemoprophylaxia (počet pacientiek/celkový počet pacientiek v skupine)	39/85	37/84	0,78
samostatná imunoterapia	46/85	47/84	
priemerný počet recidív uroinfekcií v predchádzajúcich 12 mesiacoch	3,58	3,66	0,41

Tab. 2. Výsledky po 12-mesačnej liečbe.

Skupina	Priemerný počet recidív uroinfekcie/12 mesiacov		Úspešnosť liečby
	Pred liečbou	Počas liečby	
A. Urovaxom (n = 85)	3,58	0,48 ($p = 0,001$)	49/85 (57,6 %)
B. Luivac (n = 84)	3,6	0,41 ($p = 0,001$)	51/84 (60,7 %)
spolu (n = 169)	–	–	100/169 (59,2 %)

Tab. 3. Prehľad uropatogénov spôsobujúcich recidívu uroinfekcie počas 12 mesiacov chemoprophylaxie a imunoterapie.

Uropatogén	Počet izolovaných kmeňov (n)	
	A. Urovaxom	B. Luivac
<i>Escherichia coli</i>	17	16
<i>Escherichia coli haemolytica</i>	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	2
<i>Staphylococcus</i> spp., koaguláza negatívny	4	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1
spolu	38	36

Okrem druhu vyvolávajúceho etiologického agens nás zaujímalo, či počas 12 mesiacov trvajúcej chemoprophylaxie došlo k zmene spektra vyvolávateľov, resp. či došlo k selekcii chinolón-rezistentných kmeňov. Zistili sme, že celkovo v 9 prípadoch boli izolované chinolón-rezistentné kmene, podrobnejšie v tab. 4, a v 2 prípadoch dokonca došlo k selekcii multirezistentných kmeňov (*Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*), ktoré boli producentmi širokospektrálnych β -laktamáz (ESBL).

2. porovnanie frekvencie recidívy (úspešnosti liečby) uroinfekcie s ohľadom na typ imunoterapie (tab. 5):

- pri hodnotení celej skupiny A (Urovaxom) došlo k recidíve u 36 pacientiek, liečba bola úspešná u 49 z 85 pacientiek (t.j. u 57,6%),
- pri hodnotení celej skupiny B (Luivac) došlo k recidíve u 33 pacientiek, liečba bola úspešná u 51 z 84 pacientiek (t.j. u 60,7%),
- tento rozdiel nie je štatisticky významný (Urovaxom vs Luivac, $p = 0,06$).

Tab. 4. Prehľad chinolón-rezistentných uropatogénov izolovaných počas 12 mesiacov chemoprophylaxie a imunoterapie.

Chemoprophylaxia áno/nie	Uropatogén	Rezistencia na chinolóny, produkcia ESBL	Liečba recidívy
CIP+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CIP ^R ESBL+	Sulperazon
CIP+	<i>Escherichia coli</i>	CIP ^R ESBL+	Sulperazon
PEF+	<i>Streptococcus agalactiae</i>	CIP ^R	Unasyn
CIP+	<i>Klebsiella oxytoca</i>	CIP ^R	Cefixim
CIP+	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus spp.</i> , koaguláza negatívni	CIP ^R CIP ^R	Cefixim
CIP+	<i>Escherichia coli</i>	CIP ^R	Sulperazon
CIP+	<i>Escherichia coli</i>	CIP ^R	Sulperazon
CIP+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CIP ^R	Cefixim
CIP+	<i>Klebsiella spp.</i>	CIP ^R	????

CIP – ciprofloxacín, PEF – pefloxacín, CIP^R – ciprofloxacín rezistentný kmeň,
ESBL+ – kmeň produkujúci širokospektrálne β-laktamázy

Tab. 5. Porovnanie úspešnosti jednotlivých typov liečby u jednotlivých skúmaných skupín a spolu a s ohľadom na typ užívanej imunoterapie. $p = 0,06$

	Skupina A (Urovaxom)		Skupina B (Luivac)	
	+ chemo-profylaxia	bez chemo-profylaxie	+ chemo-profylaxia	bez chemo-profylaxie
úspešnosť liečby	26/39 (66,6 %)	23/46 (50 %)	25/37 (67,6 %)	26/47 (55,3 %)
úspešnosť liečby spolu	49/85 (57,6 %)		51/84 (60,7 %)	

Tab. 6. Porovnanie úspešnosti imunoterapie s ohľadom na užívanie chemoprophylaxie. $p = 0,04$

	Imunoterapia bez chemoprophylaxie		Imunoterapia + chemoprophylaxia	
	samostatne Urovaxom	samostatne Luivac	pefloxacín + imunoterapia	ciprofloxacín + imunoterapia
úspešnosť liečby	23/46	26/47	13/22	38/54
úspešnosť liečby spolu	49/93 (52,7 %)		51/76 (67,1 %)	

Tab. 7. Počet pacientiek a recidív uroinfekcie po 3 rokoch sledovania.

	Skupina A (Urovaxom)	Skupina B (Luivac)
počet pacientiek bez recidívy uroinfekcie	33/52 (63,4 %)	30/48 (62,5 %)
spolu	63/100 (63,0 %)	

3. porovnanie úspešnosti imunoterapie s ohľadom na užívanie chemoprophylaxie (tab. 6):

- pri hodnotení súboru pacientiek s imunoterapiou bez chemoprophylaxie (t.j. podávaná len imunoterapia) bola liečba úspešná v 49 prípadoch z 93 (t.j. v 52,7 %),
- pri hodnotení súboru pacientiek s imunoterapiou a s chemoprophylaxiou bola liečba úspešná v 51 prípadoch zo 76 (t.j. v 67,1 %),
- tento rozdiel je na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,04$).

4. Pacientky boli po ukončení 12-mesačnej štúdie naďalej sledované. **Po 3 rokoch sledovania**, t.j. v rokoch 2008–2009, bolo možné predbežne zhodnotiť súbor 100 pacientiek (tab. 7):

- v skupine A (Urovaxom) bolo 52 pacientiek, z toho 33 bolo bez recidívy uroinfekcie (t.j. 63,4 %),
- v skupine B (Luivac) bolo 48 pacientiek, z toho 30 bolo bez recidívy uroinfekcie (t.j. 62,5 %),
- v celom súbore bolo po 3 rokoch zhodnotených 100 pacientiek, z toho 63 bolo bez recidívy uroinfekcie (t.j. 63,0 %),
- rozdiel úspešnosti Urovaxom vs Luivac po 3 rokoch nie je štatisticky významný.

Diskusia

Recidivujúce močové infekcie patria medzi jeden z najčastejších problémov klinickej medicíny najmä u ženského pohlavia. Až 2–10 % žien máva opakované symptomatické recidívy infekcie močového mechúra a uretry [6], napriek tomu, že majú inak anatomicke a fyziologicky normálne močové cesty.

Močové infekcie sú hodnotené ako najčastejšie bakteriálne ochorenie u ľudí [6], sú dôvodom na podávanie ako terapeutického, tak dlhodobého profylaktického podávania antibiotických liečiv, čo má okrem pozitívnych aj známe nežiaduce účinky, nehovoriac o finančnej stránke.

Tieto fakty sa stali podnetom celosvetových hľadání alternatívnych

účinných liečebných postupov, jedna z možností je aj imunomodulácia, resp. imunoterapia.

V roku 2005 Bauer et al odprezentovali v *European Urology* výsledky dovtedy najväčšej dlhodobej multicentrickej dvojite zaslepanej štúdie, v ktorej bolo sledovaných 454 žien [3], a okrem štandardného protokolu podávania extraktu *Escherichia coli* (Urovaxom) bola pridaná boosterová dávka extraktu. Pacientky dostávali tak, ako v predošlých štúdiách, extrakt *Escherichia coli*/placebo počas 3 mesiacov, potom boli 3 mesiace bez liečby, následne dostali booster dávku v 7.–9. mesiaci sledovania, opäť nasledovali 3 mesiace bez liečby, celkovo boli pacientky sledované 12 mesiacov. Pozitívne výsledky tejto štúdie, počas ktorej bola podávaná liečba 3 mesiace a nasledovaná 3 boosterovými dávkami, naznačujú možnosť efektívnej profylaxie recidivujúcich uroinfekcií počas 12 mesiacov. Výsledkom bola signifikantná redukcia recidív uroinfekcií, konkrétne v skupine, ktorej bol podávaný Urovaxom, o 34% [5].

Aj ostatné medzinárodné štúdie [9–12] preukázali dobrý efekt imunoterapeutických postupov v liečbe recidivujúcich uroinfekcií.

Pri vyhodnotení a porovnaní výsledkov klinickej štúdie prebiehajúcej na Slovensku v rokoch 2004–2009 s výsledkami prielomovej štúdie Bauera et al [5] sme došli k porovnateľným záverom, súčasne sme odpovedali na 4 otázky, ktoré sme si položili na začiatku štúdie:

- imunoterapia sa ukázala ako bezpečný a vhodný liečebný profylaktický postup porovnateľný s doteraz bežne používanými postupmi a je vhodnou súčasťou štandardných liečebných postupov recidivujúcich uroinfekcií,
- 12-mesačná úspešnosť liečby recidivujúcich uroinfekcií v skupine **len s imunoterapiou** bola 52,7% (pokles počtu recidív z 3,58 na 0,48 v prípade Urovaxomu a z 3,6 na 0,41 v prípade Luivac-u, $p = 0,001$), v porovnaní

so skupinou, ktorej bola podávaná **kombinovaná liečba (imunoterapia a chemoprofylaxia)** – úspešnosť 67,1%), tento rozdiel je na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,04$),

- kombinácia chemoprofylaxie a imunoterapie je teda mierne účinnejšia ako samostatné podávanie imunomodulátora,
- účinnosť imunopreparátu Luivac (úspešnosť liečby 60,7%) je porovnateľná s imunopreparátom Urovaxom (úspešnosť liečby 57,6%), rozdiel v účinnosti nie je štatisticky významný,
- podávanie imunomodulátoru Urovaxom neovplyvnilo spektrum patogénov vyvolávajúcich recidivujúce uroinfekcie na rozdiel od dlhodobej profylaxie fluórochinolónmi, ktorá viedla v niektorých prípadoch k selekcii chinolón-rezistentných kmeňov u 9 prípadov zo 169 pacientiek,
- ďalším sledovaním počas 3 rokov, po ukončení 12 mesačnej štúdie možno predbežne skonštatovať, že:
 - takmer 2/3 sledovaných a liečených pacientiek (63,0%) boli počas 3 rokov bez recidívy uroinfekcie,
 - najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sa týkali tráviaceho traktu (nauzea, dyspepsia) a tiež neuropsychické problémy (nespavosť a nervozita), vzhľadom na mierny charakter ťažkostí a nevyžadovali prerušenie liečby,
 - podobne ako v súbore u Bauera et al ani v tomto súbore nemala imunoterapia Urovaxomom za následok zmenu spektra vyvolávajúcich uropatogénov, ani úbytok kmeňov *Escherichia coli* ako vyvolávateľa recidív [5],
 - po podrobnej analýze všetkých uropatogénov vyvolávajúcich recidívy sme izolovali v 9 prípadoch chinolón-rezistentné kmene, v 2 prípadoch išlo o multirezistentný kmeň so súčasnou produkciou tzv. širokospektrálnych β -laktamáz (ESBL),
 - ak porovnáme tieto výsledky so štúdiou Melekosa a Nabera z roku 1997, ktorí u 135 žien porovnávali

postkoitálnu profylaxiu 125 mg ciprofloxacínu v dennom podávaní tej istej dávky počas 12 mesiacov a nebola zistená introitálna či rektálna kolonizácia rezistentnou mikroflórou, tak v súčasnej štúdii ide o prvé zaznamenanie chinolón-rezistentných kmeňov v takom rozsahu pri dlhodobom profylaktickom užívaní chinolónov [23]. Význam tohto zistenia sa nedá predbežne definovať.

Záver

Bakteriálne vakcíny, kam zaraďujeme aj bakteriálne lyzáty, patria medzi imunomodulačné liečebné prípravky s dlhou históriou.

V klinickej praxi sa osvedčili pri riešení nielen recidivujúcich infekcií urogenitálneho traktu, ale aj horných a dolných dýchacích ciest a tiež chronických infekčných ochorení kože.

- môžeme konštatovať, že oba porovnávané imunomodulačné preparáty, Urovaxom a Luivac, dosiahli v profylaxii recidivujúcich močových infekcií viac ako 50% účinnosť, pri porovnaní ich účinnosti navzájom, sme nezaznamenali štatisticky významný rozdiel, počas 12-mesačného sledovania došlo k výraznej redukcii výskytu recidív, z 3,58 na 0,48 v prípade Urovaxomu, a z 3,6 na 0,41 v prípade Luivacu,
- po 3 rokoch bolo 63,0% sledovaných a liečených bez recidívy uroinfekcie,
- v prípade imunoterapie Urovaxomom nebola zistená zmena spektra vyvolávajúcich uropatogénov a ani významnejší pokles výskytu kmeňov *Escherichia coli*,
- po prvýkrát sme v porovnaní so svetovým písomníctvom zaznamenali vo väčšom rozsahu (9 prípadov) selekciu chinolón-rezistentných uropatogénov pri dlhodobom profylaktikom chinolónovom režime, dokonca v 2 prípadoch došlo k selekcii multirezistentného kmeňa s produkciou tzv. široko-spektrálnych β -laktamáz. Aj keď význam tohto zistenia sa nedá zatiaľ úplne presne definovať, ide

o signál pre uvážlivejšiu preskripciu fluorovaných chinolónov a prípadné prehodnotenie niektorých indikácií,

- kombinovaná imunoterapia a chemoprophylaxia fluorochinolónmi bola mierne účinnejšia (67,1% úspešnosť) ako samotná imunoterapia (úspešnosť 52,7%, $p = 0,04$).

Doterajšie výsledky dlhodobej chemoprophylaxie fluorochinolónmi ako aj imunoterapie bakteriálnymi lyzátmi potvrdzujú veľmi dobrú účinnosť oboch liečebných režimov. Došlo k štatisticky významnému zníženiu výskytu recidív uroinfekcií. Kombinovaná chemoprophylaxia a imunoterapia sa ukázala v našej štúdii o niečo účinnejšia ako samotná imunoterapia. Na rozdiel od predchádzajúcich klinických štúdií v domácom i medzinárodnom meradle sme však po prvýkrát v alarmujúcom rozsahu zaznamenali selekciu chinolón-rezistentných aj multirezistentných močových patogénov. Význam tohto zistenia bude vyžadovať ďalšie sledovanie a analýzy, ale je zároveň vážnym signálom pre oveľa uvážlivejšie podávanie fluorochinolónov v liečbe uroinfekcií. V svetle týchto najnovších zistení v súčasnosti preferujeme imunoterapiu ako porovnateľne účinný a pritom výrazne bezpečnejší spôsob liečby recidivujúcich uroinfekcií ako dlhodobé podávanie chemoprophylaxie. Naše výsledky boli zohľadnené aj pri posledných úpravách Guidelines publikovaných Európskou urologickou spoločnosťou v apríli 2010 [24]. Fluorochinolóny by mali zostať rezervované len na terapiu symptomatických recidív uroinfekcií.

Výsledky našej štúdie poukazujú aj na to, že dobrá účinnosť imunoterapie použitím bakteriálnych lyzátov v zmysle redukcie recidív bakteriálnych uroinfekcií pretrváva aj po 36 mesiacoch od ukončenia liečby a v porovnaní s antibiotickými profylaktickými režimami má táto liečba výraznú výhodu v tom, že nedochádza k selekcii

rezistentných bakteriálnych kmeňov. Je však nutné hľadať ešte aj ďalšie spôsoby liečby.

Literatúra

1. Ronald AR, Pattudo AL. The natural history of urinary infections in adults. *Med Clin North Am* 1991; 75: 299–312.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509–515.
3. 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: 542–548.
4. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994; 152: 136–138.
5. Hooton TM. Recurrent urinary tract infections in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259–268.
6. Krčmery S, Demešová D, Dúbrava M et al. Chemoterapia uroinfekcií. Bratislava: Charis 2000.
7. Kahlmeter G. ECO SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76.
8. Weidner W. Editorial Comment. *Eur Urol* 2005; 47: 548.
9. Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int* 1986; 41: 444–446.
10. Tammen H. German Urinary Tract Infection Study Group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. *Br J Urol* 1990; 65: 6–9.
11. Schulmann CC, Corbusier A, Michiels H et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993; 150: 917–921.
12. Magasi P, Pánovics J, Illés A et al. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomised, multicenter, double-blind trial. *Eur Urol* 1994; 26: 137–140.
13. Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351–2358.
14. Valiquette L. Urinary tract infections in women. *Can J Urol* 2001; 8 (Suppl 1): 6–12.
15. Aubel van A, Hofbauer C, Elsesser U et al. Immunoglobulins in serum and saliva

of children with recurrent infections of the respiratory tract during treatment with an oral immunomodulator. In: Masihi KH (ed). *Immunotherapy of infections*. New York: Marcel Dekker 1994: 357–359.

16. Grevers G, Palacios OA, Rodriguez B et al. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: results of an open, prospective, multinational study. *Adv Ther* 2000; 17: 103–116.

17. Kitzler P, Ferreira Branco AP, Willinger B et al. Immunomodulating treatment of recurrent respiratory tract infections. A multinational postapproval study with Luivac/Paspat oral. *J Pharmacol Therapy* 2005; 5: 135–141.

18. Rossi S, Tazza R. Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections. A randomised, open, controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2004; 54: 50–56.

19. Ruah SB, van Aubel A, Abel S et al. Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv Ther* 2001; 18: 151–162.

20. Debelic M, Eckenberger HP. Prevention of recurrent infections of the upper and lower airways. Multicenter, open study over three months. *Fortschr Med* 1992; 110: 565–570.

21. Klička J, Pružinec P, Hromec J. Orálne imunoterapeutikum Luivac v liečbe recidivujúcich respiračných infekcií. *Klin Imunol Alergol* 2000; 10: 34–36.

22. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C et al. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1672–1680.

23. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E et al. Long-term post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; 157: 865–878.

24. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections. Paris: European Association of Urology 2010.

25. Krčmery S, Hromec J. Dlhodobá chemoprophylaxia a imunoterapia v prevencii recidivujúcich uroinfekcií u žien. *Via Practica* 2006; 3: 190–193.

doc. MUDr. Silvester Krčmery, CSc.
www.milosrdni.sk
e-mail: skrcmery@milosrdni.sk

Doručeno do redakcie: 27. 7. 2010