

Role imunoterapie v profylaxi recidivujících infekcí močových cest

MUDr. Ladislava Lyerová, CSc., prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Recidivující infekce močových cest (IMC) jsou velmi častým klinickým problémem, zejména u žen. Dlouhodobá antibiotická profylaxe i přes svou účinnost má svá omezení, a proto je možným řešením hledání alternativních způsobů prevence IMC. Naše doporučení pro prevenci opakovaných IMC je použití přírodních doplňků stravy, které obsahují brusinku, D-manózu či lichořeřišnici větší. Dále je účinné zlepšování mikrobiální mikroflóry pomocí probiotik a to perorálně, ale i vaginálně. Nejdůležitější roli však v prevenci těchto infekcí nadále hraje imunoterapie zastoupená především Uro-Vaxomem. Účinnost tohoto preparátu byla již potvrzena řadou studií a meta-analýz. Více by se v klinické praxi mohly uplatňovat vaginální imunizace, vakcíny proti řadě jiných patologických agens než je *E. coli*, zejména již vyvíjená vakcína proti *Proteus mirabilis*. Závěrem možno imunoterapii doporučit jako bezpečnou, efektivní a potřebnou alternativu v prevenci recidivujících infekcí močových cest.

Klíčová slova: recidivující infekce močových cest, D-manóza, lichořeřišnice větší, Uro-Vaxom, vakcinace.

Role of immunotherapy in prophylaxis of recurrent urinary tract infection

Recurrent urinary tract infections (UTIs) are a most frequent clinical problem affecting particularly women. Long-term use of antibiotic prophylaxis, although effective, has its limitations making search for alternative treatments an option. Our recommendation for the prevention of recurrent UTIs is to use herbal remedies containing cranberry products, D-mannose or nasturtium. Also effective is improvement of microbial microflora using both oral and vaginal probiotics. However, the most important role in the prevention of these infections is played by immunotherapy represented primarily by Uro-Vaxom. The efficacy of this product has been confirmed by a number of studies and meta-analyses. A greater role in clinical practice could be possibly played by vaginal immunization using vaccines against a variety of pathogens other than *E. coli*, particularly the vaccine against colonization by *Proteus mirabilis* currently under development. In conclusion, immunotherapy can be recommended as a safe, effective and much needed alternative in the prevention of recurrent urinary tract infections.

Key words: recurrent urinary tract infections, D-mannose, nasturtium, Uro-Vaxom, vaccination.

Med. praxi 2011; 8(4): 186–189

Úvod

Infekce močových cest (IMC) patří mezi velmi často řešený klinický problém v lékařské praxi. Močové infekce zahrnují řadu jednotek, od asymptomatické bakteriurie, přes uretritidu, cystitidu, prostatitidu až po pyelonefritidu. Problémem nebývá jedna epizoda infekce, ale formy opakované. Většina recidivujících infekcí se odehrává v prvních třech měsících od první ataky. Více jak 80 % opakovaných infekcí močových cest je způsobena odlišným bakteriálním kmenem (reinfekce). Malé procento infekcí vzniká záhy po ukončení léčby a je způsobeno stejným bakteriálním kmenem (relaps).

Vzhledem k anatomickým a hormonálním předpokladům jsou nejčastěji těmito infekcemi postiženy ženy. Dle statistik jedna ze tří žen je léčena antimikrobiálními léky pro epizodu IMC do 24 let (1). Více jak polovina žen prodělá jednu epizodu v průběhu svého života (2). Naštěstí většina těchto IMC je nekomplikovaná.

Etiologie

Etiologické agens IMC většinou pochází ze střevní mikroflóry, které často kolonizuje pe-

riuretrální oblast. Nejčastější bakterií způsobující infekce močových cest je *Escherichia coli*. Dalšími pak bývají *Enterococcus faecalis*, ale i *Klebsiella pneumoniae* a *oxytoca* a u komplikovaných infekcí pak *Proteus mirabilis*. V posledních desetiletích se s nadužíváním antibiotik čím dál tím častěji objevují multirezistentní kmeny bakterií. Toto zjištění také v neposlední řadě vede ke snaze k dlouhodobě známým a efektivním profylaktickým schémátům obsahujícím malé dávky antibiotik (na noc, po pohlavním styku, první týden v měsíci a podobně) najít další možné alternativy.

Prevence recidivujících IMC pomocí přírodních doplňků stravy

V prevenci recidivujících infekcí močového traktu (RIMC) jsou v posledních letech využívány poznatky o řadě přírodních léčiv. Patří k nim zejména brusinkové extrakty. Brusinky obsahují kromě vitaminů A, E, C, železa, draslíku a antioxidantů důležité proantocyanidy. Tyto proantocyanidy mají antiadhezivní vlastnosti a zabraňují přilnutí jak na antibiotika citlivých, tak i rezistentních uropatogenů *E. coli*. Takto tyto preparáty snižují frekvenci sympto-

matických infekcí a snižují spotřebu antibiotik (3, 4). Tyto extrakty bychom našli v preparátech: MedPharma Brusinky, Mega Brusinky, Urinal, Urinal Akut, Tuti-manox drink a podobně. Ve vzniku IMC významnou roli hraje schopnost adherence bakterie k uropitelu močových cest. *E. coli* mají tzv. fimbrie, které jim tuto adherenci umožňují. Na vrcholu fimbrie je glykoprotein, který se váže s další přírodní molekulou a tou je D-manóza. Podáme-li v nadbytku D-manózu, která se dostane do moče, dochází k vyvážení fimbrií bakterií *E. coli* a mikroby tak ztrácejí schopnost adherence a jsou vyloučeny močí. Na trhu jsou nejznámějšími například Uroval Manosa, Uroval Manosa drink. Další přírodní látkou je díky svým prokázaným antibakteriálním účinkům lichořeřišnice větší. Působí proti streptokokům, stafylokokům, *E. coli* ale i proti *Proteus vulgaris* (5, 6). Na trhu je tato rostlina dostupná ve formě tinkury či tablet.

Probiotika a jejich využití

Vzhledem k anatomické blízkosti se v prevenci IMC prosazují i probiotické preparáty ovlivňující mikroflóru střevních a gynekologických

cest. Probiotika obsahují různé druhy *Lactobacilla* (*acidophillus*, *casei*, *rhamnosus*). Tyto pak ovlivněním pH a přerůstáním mohou pomoci v potlačení patologických mikrobů. Bývají dostupná ve formě kapslí, tablet a vaginálních čípků (Probio-fix, Probio-fix Imun, Apo-lactobacillus, Lactobacillus acidophillus cps, vaginální čípky s probiotiky). Je řada českých pracovišť, zejména pediatrických, zabývajících se probiotiky v prevenci infekcí. Autoři Nevoral (7) či Janda (8) popisují efekt probiotik na posílení imunity v klinické praxi. Nemusíme ale používat pouze vyrobené preparáty, existují i přírodní zdroje, mezi které patří především zakysané mléčné výrobky s přidavkem živých bakterií. Výzkumný ústav potravinářský v Praze dokonce pracuje na probioticích na bázi obilovin, které by byly vhodné u jedinců s intolerancí mléka. Dlouhodobě a to již od sedmdesátých let se touto problematikou zabývá autorka řady prací Lodinová-Žádníková. Potvrzuje význam použití nepatogenního *E. coli* u rizikových novorozenců. V praxi jsou to preparáty Colinfant či Mutaflor.

Kombinované preparáty

Dobrým nápadem jsou kombinované preparáty extraktů brusinek, D-manózy (Manosa Plus, Valosun-Uroval) a probiotik (Valosun-Uroval biotic).

Imunoterapie v prevenci RIMC

Imunoterapie s aplikací biologicky aktivních částí membrány bakterií, které mají antigenní charakter, zvyšuje obranyschopnost. Zvyšuje prokazatelně specifické sérové imunoglobuliny IgA a IgG a celkovou hladinu IgA. Diskutuje se i schopnost těchto preparátů zlepšovat fagocytární schopnost monocytů a polymorfonukleárů (9). V posledních desetiletích proběhla celá řada in vivo studií zabývajících se imunogenicitou *E. coli*. Účinnost těchto lyzátů byla prokázána na myších modelech (9–11), ale i v celé řadě klinických studií (12–16, tabulka 1). Hlavním perorálním přípravkem registrovaným v Evropě již od konce 80. let je bakteriální extrakt OM-89 neboli Uro-Vaxom. Obsahuje imunostimulační komponenty z 18 kmenů *E. coli* a zároveň nespecifický leukocytární aktivátor. Podává se v úvodní tříměsíční kúře 1 kapsle denně ráno na lačno a po uplynutí několika měsíců (cca 6 měsíců) v posilující (booster) dávce po dobu přibližně 1 měsíce. V některých studiích byla použita tříměsíční kúra a následná booster dávka po dobu 10 dnů v 7. až 9. měsíci. Společně všem studiím jsou hlavně pozitivní výsledky. OM-89 snižuje počet symptomů, jako jsou dyzurie, polakisurie

Tabulka 1. Klinické studie zabývající se preventivním účinkem *E. coli* extraktu na recidivující infekce močových cest

Autor (čís. citace) rok publikace	Hodnocení Doba sledování	Testovaná skupina n pozitivních nálezů/ celkový počet pacientů	Kontrolní skupina n pozitivních nálezů/ celkový počet pacientů	p
Frey (12), 1986	bakteriurie 6 měsíců	5/27	12/31	< 0,05
Tammen (13), 1990	počet rekurencí 6 měsíců	50/61	104/59	< 0,001
Schulman (14), 1993	počet rekurencí 6 měsíců	58/82	114/78	< 0,0001
Magasi (15), 1994	počet rekurencí 6 měsíců	8/58	43/54	< 0,0005
Bauer (16), 2005	počet IMC 12 měsíců	185/231	276/222	< 0,003
n – počet, IMC – infekce močových cest				

(12, 15), dále významně redukuje počet recidiv infekce močových cest v léčených skupinách ($p < 0,001$ – publikace 13, $p < 0,0001$ – publikace 14), snižuje spotřebu antibiotik po dobu sledování 6 měsíců (13, 14) a potvrzuje přetrvávající efekt při posilujících (booster) dávkách (v 7. až 9. měsíci po dobu vždy 10 dnů) v redukci recidiv (43 %) po dobu 12měsíčního sledování (16). Pozitivní je také dobrý bezpečnostní profil s minimálními vedlejšími účinky.

Z pohledu imunoterapie se jeví velmi zajímavou práce slovenských autorů Krčméryho a Hromce publikovaná v roce 2006 (17), která porovnává pacienty na dlouhodobé antibiotické profylaxi v minimální dávce, kteří byli randomizováni do skupin se současným léčením Uro-Vaxomem po dobu 3 měsíců (20 pacientů) či Luivacem po dobu 28 dní s booster dávkou ve 3. a 8. měsíci (26 pacientů). Luivac jako perorální imunomodulátor obsahuje antigeny grampozitivních a gramnegativních bakterií (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Branhamella catarrhalis*). Tento preparát je všeobecně znám v prevenci respiračních infekcí. Tito autoři ho však hodnotili i v účinnosti na recidivy IMC. Průměrný počet reinfekcí IMC po dobu 12měsíčního léčení a sledování poklesl ve skupině s Uro-Vaxomem ze 3,72 na 0,65 a ve skupině s Luivacem ze 4,28 na 0,54 ($p < 0,0001$).

V posledních letech jsou potvrzovány poznatky o účinnosti vaginální imunizace ve snížení reinfekce močových cest. Uehling (18) publikoval v roce 2003 zajímavé výsledky klinické studie, kde bylo použito vakcíny v podobě vaginálních čípků. Byly vyrobeny z celkem 10 lidských uropatogenů, to je z šesti *E. coli* a z jednoho *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Enterococcus faecalis* a *Klebsiella pneumoniae*. 55% redukce znovuobje-

vení se infekce byla přítomna ve skupině užívající intermitentně (booster) čípky po dobu 14 týdnů, 25% redukce pak ve skupině používající vakcínu pouze 2 týdny. V placebo skupině pak byla reinfekce v 89%. Nebyly přítomny žádné významné vedlejší účinky. Tato vaginální imunizace se jeví bezpečnou a efektivní léčebnou metodou v prevenci recidiv IMC u sexuálně aktivních žen mezi 20 až 50 lety věku.

V posledních pěti letech se objevují práce zabývající se vakcinací proti *Proteus mirabilis*. Tento patogen je nejčastěji přítomen u komplikovaných infekcí močových cest a je spojován s urolitiázou. Účinky vakcín proti *Proteus mirabilis* byly potvrzeny na myších modelech (19, 20).

Od 90. let pracovníci Ústavu mikrobiologie LF Univerzity Palackého ve spolupráci s Urologickou klinikou Fakultní nemocnice v Olomouci pracovali na imunomodulaci RIMC pomocí vakcín obsahující inaktivované mikroorganismy *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Proteus mirabilis* (21). Ze základů jejich práce vychází imunomodulační přípravek Urivac, který obsahuje lyzáty právě těchto bakteriálních kmenů. Není nutné zdůrazňovat, že tento přípravek, který je na trhu zatím krátce, najde uplatnění u chronických a recidivujících infekcí, které jsou čím dál tím více zapříčiněny těmito bakteriemi a to často multirezistentními.

V této kapitole je nutné zmínit i imunostimulaci pomocí autovakcín. Autovakcíny jsou využívány již více než sto let. S nástupem léčby antibiotik sice přechodně ustoupily do pozadí, ale následně obsadily místo, kdy nelze úplně eliminovat infekční agens, nebo kdy je potřeba pozitivně ovlivňovat imunitní systém (opakované či chronické infekce, infekčně-alergické stavy). Autovakcíny výrazně snižují počet atak infekcí, zmírňují nepříjemné klinické příznaky

a snižují spotřebu antibiotik. Přípravují se perorální a injekční.

Závěr

Závěrem je možno shrnout, že recidivující infekce močových cest jsou velmi častým klinickým problémem, vyžadujícím náročnou a opakovanou antibiotickou léčbu. Dlouhodobé užívání antibiotické profylaxe může mít za následek řadu vedlejších účinků (gastrointestinální intolerance, hepatotoxicita, poškození plicní tkáně) a vede často ke vzniku multirezistentních kmenů bakterií. Proto použití imunopreparátů může být bezpečnou a efektivní alternativou v prevenci recidivujících infekcí močového traktu.

Doporučení

Naše doporučení pro snížení recidivujících infekcí močových cest spočívá v první řadě v prevenci – vyvarování se prochlazení, pitný režim (2–2,5 litrů nesyčených nápojů), postkoitální vymočení, nepoužívání spermicidních krémů, lubrikačních gelů, vyvarování se koupele ve stojatých vodách a podobně. Dále po podání cílených antimikrobiálních preparátů v době aktivní infekce dle epidemiologické situace v dostatečné dávce a po nezbytně nutnou dobu je možno po dobu několika týdnů až měsíců pokračovat v profylaxi minimálními dávkami antibiotik či chemoterapeutik. Není výjimkou dobrá tolerance a účinnost po dobu i několika let. Je nutno se vyvarovat, pokud možno, jak v léčbě tak i v profylaxi, antibiotik s negativním epidemiologickým vlivem (chinolony, karbapenemy, cefalosporiny 3. generace a podobně). Již při zahájení antibiotické léčby je možno zahájit podávání přírodních doplňků stravy, jako jsou brusinka, D-manóza či lichořeřišnice větší. Zlepšovat přirozenou mikrobiální flóru probiotiky jak perorálně tak vaginálně. V lokální léčbě změn poševní sliznice u postmenopauzálních žen je možno využívat i lokální preparáty s estrogeny. Velmi důležitou možností je používání imunobioterapie za pomoci preparátu jako

je Uro-Vaxom v tříměsíční kůře a následných posilujících dávkách. U recidivujících infekcí, kde tyto možnosti nejsou dostatečně účinné či vhodné, zvážit i možnost autovakcín, především v perorální formě. Je možné předpokládat, že v budoucnosti se budou více uplatňovat i vaginální imunizace a vakcíny proti jiným druhům infekcí než je *Escherichia coli*. Jsou to například vakcinace proti *Proteus mirabilis* u komplikovaných infekcí močových cest. U těchto infekcí je v současnosti jedinou prevencí snaha o odstranění komplikujícího faktoru (stenóza, litiáza, hypertrofie prostaty, katétr v močových cestách a podobně). Rozhodně dostupné imunopreparáty jsou bezpečnou, efektivní, námi používanou a doporučenou cestou.

Převzato z Urolog. pro Praxi, 2010; 11(2): 64–68.

Literatura

1. Foxman B, Somsel P, Tallman P. Urinary tract infection among women aged 40–65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(7): 710–718.
2. Stamm WE, Mc Kevitt M, Robersts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77–84.
3. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection on women. *Can J Urol* 2002; 9(3): 1558–1562.
4. Miller JL, Krieger JN. Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am* 2002; 29(3): 695–699.
5. Kleinwachter M, Chung E, Selmer D. Glucosinolate-Myrosinase System in *Nasturtium* (*Tropaeolum majus* L.): Variability of Biochemical Parameters and Screening for Clones Feasible for Pharmaceutical Utilization. *J Agric Food Chem* 2008; 56(23): 11165–11170.
6. Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (*Nasturtium*) and *Armoracia rusticanae radix* (*Horse radish*) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(10): 2415–2422.
7. Nevorál J. Probiotika a jejich klinické užití. *Postgraduální medicína* 2009; 11: 14–23.
8. Janda J. Infekce močových cest u dětí. In: Teplán V, a kol. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. Praha: Grada Avicenum, 2004: 112 s.

9. Huber M, Baier W, Serr A, Bessler WG. Immunogenicity of an *E. coli* extract after oral or intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 57–68.
10. Lee SJ, Kim SW, Cho JH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide induced cystitis. *World J Urol* 2006; 24: 33–38.
11. Billips BK, Yaggie RE, Cashy JP, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. A live-attenuated vaccine for treatment of urinary tract infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2009; 200(2): 263–272.
12. 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.
13. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol* 1990; 65: 6–9.
14. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993; 150: 917–921.
15. Magasi P, Panovics J, Illes A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol* 1994; 26: 137–140.
16. Bauer HW, Alonssi S, Egger G, Blumlein HM, Cozma G, Schulman CC. Multicenter UTI Study Group. 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.
17. Krčméry S, Hromec J. Dlhodobá chemoprophylaxia a imunoterapia v prevencii recidivujících uroinfekcií u žien. *Via pract* 2006; 3(4): 190–193.
18. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkhawji JE, Schmidt DM, Leverson GE. Phase 2 clinical trial of vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol* 2003; 170(3): 867–869.
19. Li X, Lockatell CV, Johnson DE, Laue MCh, Warren JW, Mobley HLT. Development of an Intranasal Vaccine To Prevent Urinary Tract Infection by *Proteus Mirabilis* Infection and Immunity, January 2004; 72(1): 66–75.
20. Alamuri P, Eaton KA, Himpls SD, Smith SN, Mobley HLT. Vaccination with *Proteus Toxic Agglutinin*, A Hemolysin-Independent Cytotoxin In Vivo, Protects against *Proteus mirabilis* Urinary Tract Infection. *Infection and Immunity*, February 2009; 77(2): 632–641.
21. Koukalová D, Kročová Z, Vítek P, Macela A, Hájek V. Imunostimulační aktivita vakcíny pro léčbu recidivujících uroinfekcí. I. Bratislavské lékařské listy 1999; 100: 215–217.

MUDr. Ladislava Lyerová, CSc.

Klinika nefrologie, IKEM
Václavská 1958/1959, Praha 4-Krč
ladislava.lyerova@ikem.cz

