

RECIDIVUJÚCE MOČOVÉ INFEKČIE – IMUNOTERAPIA A PROFYLAXIA

Doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.

Klinika geriatric LF UK a Nefrologická ambulancia
FNsP Milosrdní bratia, spol. s r.o. Bratislava

prof. MUDr. Juraj Hromec, CSc.

Interná klinika FZaSP a FNsP Trnava

- väčšina žien je postihnutá aspoň jedným atakom uroinfekcie počas života
- opakované recidívy bakteriálnej cystitídy postihujú asi 10% žien aspoň raz ročne

(Foxman et al., 2000)

Najčastejšie patogény recidivujúcich uroinfekcií u žien

- E. COLI
- Proteus spp.
- Klebsiella spp.
- koagulázo-negatívne stafylokoky
- enterokoky
- Streptococcus agalactiae

Možnosti prevencie opakovaných recidív u žien

- a) dlhodobé podávanie malých dávok chemoterapeutík (fluorochinolóny, kotrimoxazol, nitrofurantoin)
- b) postkoitálna profylaxia u sexuálne aktívnych žien
- c) vaginálne estrogény u postmenopauzálnych žien
- d) imunomodulačná liečba

Imunomodulačná liečba recidivujúcich uroinfekcií

A. UROVAXOM (OM - 89)

= 6 mg lyofilizovaného bakteriálneho extraktu z 18 špeciálne selektovaných uropatogénnych kmeňov E. coli

B. LUIVAC

= obsahuje antigény

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus mitis

Staphylococcus aureus

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Branhamella catarrhalis

LUIVAC – ORÁLNY IMUNOMODULÁTOR

- ❖ stimulácia imunitnej odpovede organizmu komplexným spôsobom
- ❖ vychytávanie antigénov, proliferácia a diferenciácia imunokompetentných buniek
- ❖ zvýšenie tvorby IgA a IgG
- ❖ inhibícia adherencie baktérií na bunky sliznice

Otvorené otázky kombinovanej dlhodobej chemoprofylaxie a imunoterapie recidivujúcich uroinfekcií:

- a) aká je účinnosť UROVAXOMu v profylaxii recidivujúcich uroinfekcií u žien a či je LUIVAC tiež rovnako účinný
- b) či imunoterapia UROVAXOMom (extrakt kmeňov E. coli) zmení spektrum patogénov vyvolávajúcich recidivujúce infekcie
- c) či dlhodobá chemoprofylaxia fluorochinolónmi povedie k selekcii chinolón-rezistentných kmeňov
- d) či je kombinovaná chemoprofylaxia + imunoterapia účinnejšia ako samostatná chemoprofylaxia alebo samostatná imunoterapia vhodným imunomodulačným preparátom (UROVAXOM vs. LUIVAC)

INDIKÁCIE PRE ZARADENIE DO ŠTÚDIE :

- ✓ negravidné pacientky vo veku nad 18 rokov
- ✓ najmenej 3 dokumentované symptomatické recidívy uroinfekcie v predchádzajúcich 12 mesiacoch
- ✓ vylúčené známe komplikujúce faktory (tumory, litiáza , močový katéter, atď)

DESIGN ŠTÚDIE

IMUNOTERAPIA

A. UROVAXOM

3 mesiace 1 kaps. denne

B. LUIVAC

1. mesiac
3. mesiac
8. mesiac

28 dní
1 tbl. denne

+

DLHODOBÁ CHEMOPROFYLAXIA 12 MESIACOV

ÁNO

CIPROFLOXACIN

125 mg 3x týždenne p.o.
Po – St - Pi

NIE

PEFLOXACIN

400 mg 2x týždenne p.o.
Po – Št

FREKVENCIA VYŠETRENÍ

V_0 – pred zaradením do štúdie, po preliečení posledného ataku symptomatickej a bakteriologicky dokumentovanej uroinfekcie

V_1 – po 3 mesiacoch liečby

V_2 – po 6 mesiacoch liečby

V_3 – po 9 mesiacoch liečby

V_4 – záverečná vizita po 12 mesiacoch

Tabuľka 1. – Porovnanie súborov – LUIVAC vs. UROVAXOM

Charakteristika	A. UROVAXOM (n = 85)	B. LUIVAC (n = 84)	p
Priemerný vek (roky)	48,8	47,3	0,37
Dlhodobá chemoprofylaxia (n)	39/85	37/84	0,78
Priemerný počet reinfekcií v predchádzajúcich 12 mesiacoch	3,58	3,66	0,41

Tabuľka 2. – Výsledky – UROVAXOM vs. LUIVAC

Skupina	Úspešnosť liečby (n)	Priemerný počet reinfekcií	
		v predch. 12 mes.	počas 12 mes. liečby
A. UROVAXOM (n = 85)	49/85 (57,6 %)	3,58	0,48¹
B. LUIVAC (n = 84)	51/84 (60,7 %)	3,66	0,41¹
SPOLU (n = 169)	100/169 (59,2 %)		

¹ p = 0,001

Tabuľka 3 – Prehľad uropatogénov spôsobujúcich recidívu uroinfekcie počas 12 mesiacov chemoprofylaxie a imunoterapie

Uropatogén	Počet izolovaných kmeňov (n)	
	A. UROVAXOM	B. LUIVAC
E. coli	17	16
E. coli hemolytica	1	3
Klebsiella pneumoniae	6	3
Klebsiella oxytoca	3	2
Koag. negat. stafylokoky	4	3
Enterococcus faecalis	3	4
Streptococcus agalactiae	1	2
Proteus mirabilis	2	2
Enterobacter cloacae	1	1
SPOLU	38	36

Tabuľka 4 – Prehľad chinolón – rezistentných uropatogénov izolovaných počas 12 mesiacov chemoprofylaxie a imunoterapie

Chemo- profylaxia áno - nie	Uropatogén	Rezistencia na chinolóny – - produkcia ESBL	Liečba recidívy
CIP +	Klebsiella pneumoniae	CIP - ® ESBL +	SULPERAZON
CIP+	E. coli	CIP - ® ESBL +	SULPERAZON
PEF +	Streptococcus agalactiae	CIP - ®	UNASYN
CIP +	Klebsiella oxytoca	CIP - ®	CEFIXIM
CIP +	Enterococcus faecalis Koag. negat. stafylokoky	CIP - ® CIP - ®	CEFIXIM
CIP+	E. coli	CIP - ®	SULPERAZON
CIP+	E. coli	CIP - ®	SULPERAZON
CIP +	Klebsiella pneumoniae	CIP - ®	CEFIXIM
CIP +	Klebsiella spp.	CIP - ®	

CIP - ciprofloxacin

PEF - pefloxacin

CIP - ® - ciprofloxacin – rezistentný kmeň

ESBL+ - kmeň produkujúci širokospektrálne betalaktamázy

Bauer a spol. v European Urology 2005 – 453 žien s recidivujúcimi uroinfekciami – UROVAXOM vs. placebo :

1. UROVAXOM signifikantne lepší ako placebo (p=0,001)
2. v skupine liečených UROVAXOMom počas 12 mesiacov nedošlo k recidíve u 59,7 % sledovaných
3. imunoterapia UROVAXOMom nemala za následok zmenu spektra vyvolávajúcich uropatogénov, ani úbytok kmeňov E. coli

ZÁVERY I.

- UROVAXOM i LUIVAC dosiahli v kombinovanej profylaxii a imunoterapii recidivujúcich uroinfekcií úspešnosť medzi 50% - 60%
- rozdiely medzi nimi neboli štatisticky významné
- počas 12 mesiacov sledovania došlo k výraznému poklesu počtu recidív
 - a) UROVAXOM z 3,58 na 0,48
 - b) LUIVAC z 3,66 na 0,41

($p < 0,001$)

ZÁVERY II.

- V skupine liečených UROVAXOMom (extrakt kmeňov E.coli) - naznačená zmena spektra vyvolávajúcich uropatogénov (pokles výskytu E. coli ?)
pri prekročení počtu 100 pacientov v súbore to už neplatí
- Dlhodobá chemoprofylaxia CIP a PEF :
 - v 9 prípadoch selekcia chinolón – rezistentných kmeňov, v 2 prípadoch selekcia multirezistentných kmeňov produkujúcich širokospektrálne betalaktamázy (ESBL)



Vážny signál pre uvážlivejšie
používanie fluorochinolónov,
prípadné prehodnotenie niektorých indikácií

Tabuľka 5.– UROVAXOM vs. LUIVAC

PO 3 ROKOCH

Skupina	Úspešnosť liečby po 3 rokoch (n)	Priemerný počet reinfekcií	
		v predch. 12 mesiacoch	V 3. roku
A. UROVAXOM	23/36 (63,9 %)	3,58	0,36 ¹
B. LUIVAC	22/33 (68,8 %)	3,66	0,31 ¹
SPOLU	45/69 (65,2 %)		

¹ p < 0,001

ZÁVERY III.

Kombinovaná dlhodobá chemoprofylaxia a imunoterapia recidivujúcich uroinfekcií:

1. Dobrá a porovnateľná účinnosť a tolerancia UROVAXOM vs. LUIVAC
2. Štatisticky signifikantný pokles výskytu recidív počas 3 rokov sledovania – v 3. roku sledovania 65,2 % chorých bez recidívy uroinfekcie
3. štúdia pokračuje

či je kombinovaná chemoprofylaxia a imunoterapia účinnejšia ako samotná chemoprofylaxia

aké je riziko selekcie chinolón – rezistentných kmeňov