

IMUNOSTIMULACE POLYBAKTERIÁLNÍM LYZÁTEM (URIVAC®) V PREVENCI RECIDIVUJÍCÍCH INFEKČÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST

IMMUNOSTIMULATION WITH POLYBACTERIAL LYSATE (URIVAC®)
IN PREVENTING RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

Miroslav Hanuš¹, Michaela Matoušková¹, Vlasta Králová¹,
Jan Hiblbauer, jr.², Jakub Szewczyk³, Radek Sýkora³, Riad Sabra⁴, Peter Tomašík⁵,
Jiří Paseka⁶

¹Urocentrum, Praha

²Sanus, Hradec Králové

³Urologické oddělení, FN Ostrava

⁴Urolog, Praha

⁵Urohelp, Brno

⁶Leading Clinical Research

Došlo: 2. 3. 2015

Přijato: 21. 3. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

e-mail: matouskova@urocentrum.cz

Střet zájmů: žádný.

Prohlášení o podpoře:

Zpracování tohoto sdělení nebylo podpořeno
žádnou společností.

SOUHRN

Hanuš M, Matoušková M, Králová V, Hiblbauer J, Szewczyk J, Sýkora R, Sabra R, Tomašík P, Paseka J. Imunostimulace polybakteriálním lyzátem

(Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest.

Infekce močových cest (IMC) zaujímají v evropských zemích i u nás dlouhodobě druhé místo ve výskytu infekčních onemocnění v populaci a představují tak významný socioekonomický problém. Spolu s respiračními infekty se rozhodující měrou podílejí na preskripci antimikrobiálních přípravků. Extenzivní antimikrobiální léčba je jednou z nejvýznamnějších příčin nárůstu bakteriální rezistence. Určitou možnost prevence recidiv infekcí dolních močových cest a snížení spotřeby antimikrobiálních preparátů představuje imunostimulace.

Prospektivní multicentrická studie hodnotila klinický účinek, snášenlivost a přínos k léčbě recidivujících zánětů při podávání imunostimulačního přípravku Urivac®.

Počet atak infekcí dolních močových cest se po imunostimulaci významně snížil jak v jejím průbě-

hu, tak po jejím ukončení ($p = 2,2 \times 10^{-16}$). V průběhu imunostimulace bylo bez příznaků 85 % nemocných a při dalším sledování 70,8 %. Snížil se také počet aplikovaných antimikrobiálních přípravků. Subjektivní zlepšení přetrvávalo ve více než 57 % i po ukončení léčby. Mikrobiologická odpověď dosáhla 77 %, v odstupu od ukončení léčby se snižuje. U exacerbací byla uropatogenní flóra detekována v 61 %. Nežádoucí účinky u dvou nemocných vedly k předčasnému ukončení terapeutického režimu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Imunomodulační léčba, bakteriální lyzát, recidivující infekce močových cest (RIMC).

SUMMARY

Hanuš M, Matoušková M, Králová V, Hiblbauer J, Szewczyk J, Sýkora R, Sabra R, Tomašík P, Paseka J. Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections.

In European countries, including the Czech Republic, urinary tract infections (UTIs) have long occupied the second place in the incidence of infectious diseases in the population, thus representing a major socioeconomic problem. Along with respiratory infections, they are the major contributors to the prescription of antimicrobial agents. Extensive antimicrobial therapy is one of the most important causes of increased bacterial resistance. Immunostimulation is a possible way of preventing recurrent lower urinary tract infections and reducing the consumption of antimicrobial agents. A prospective multicentre study evaluated the clinical efficacy, tolerability, and benefit to treatment of recurrent infections with the immunostimulatory drug Urivac®.

The number of attacks of lower urinary tract infections following immunostimulation reduced significantly both during its course and after its cessation ($p = 2.2 \times 10^{-16}$). During immunostimulation, 85 % of patients were symptom-free, and during subsequent follow-up it was 70.8 %. There was associated with a reduction in the number of the antimicrobial agents administered. Subjective improvement persisted in more than 57 % even

after treatment cessation. Microbiological response reached 77 %; it decreases with increased time from treatment cessation. In the case of exacerbations, uropathogenic flora was detected in 61 %. Adverse effects in two patients led to early termination of the therapeutic regimen.

KEY WORDS

Immunomodulatory therapy, bacterial lysate, recurrent urinary tract infection (RUTI).

.....

ÚVOD

Populace českých žen a mužů je s vysokou prevalencí postižena výskytem recidivujících infekcí dolních močových cest. Při léčbě těchto infekčních atak je významným medicínským problémem nárůst antimikrobiální rezistence. Projevuje se nezanedbatelný socioekonomický dopad na nemocnost, omezení intimního i společenského života nemocných s praktickou eliminací jejich sociálních nebo fyzických aktivit. Racionální diagnostické postupy a uvážlivá empirická i kauzální léčba omezují nárůst rezistence současně se snížením ceny léčby, ale praxe je jiná. Z přehledu použitých antimikrobiálních preparátů

Tab. 1. Přehled antimikrobiální léčby v průběhu 12 měsíců před vstupem do studie

Table 1. Overview of antimicrobial therapy within the 12 months prior to study entry

nitrofurantoin	60
amoxicillin	15
fluorochinolony – norfloxacin – ofloxacin – ciprofloxacin	53 17 14
cefuroxin	13
azitromycin	3
klaritromycin	3
trimetoprim	23
cotrimoxazol	22
doxycyklin	7
metronidazol	1

Tab. 2. Kritéria mikrobiologického hodnocení léčby močových infekcí (2)

Table 2. The criteria for microbiological evaluation of the treatment of urinary tract infections (2)

Vyléčení	< 10 ³ cfu/ml původní či jiné bakterie po léčbě
Selhání léčby	> 10 ³ cfu/ml moči původní bakterie po léčbě, rezistence na antimikrobiální přípravek
Relaps	po úvodní eradikaci nález stejného patogena po 4–6 týdnech
Reinfekce	po úvodní eradikaci nález jiného patogena po 4–6 týdnech
Perzistence	přetrvávání < 10 ³ cfu/ml původní bakterie 7.–9. den po léčbě
Superinfekce	nová infekce v průběhu léčby

(tab. 1) vyplývá povážlivá dominance fluorochinolonů.

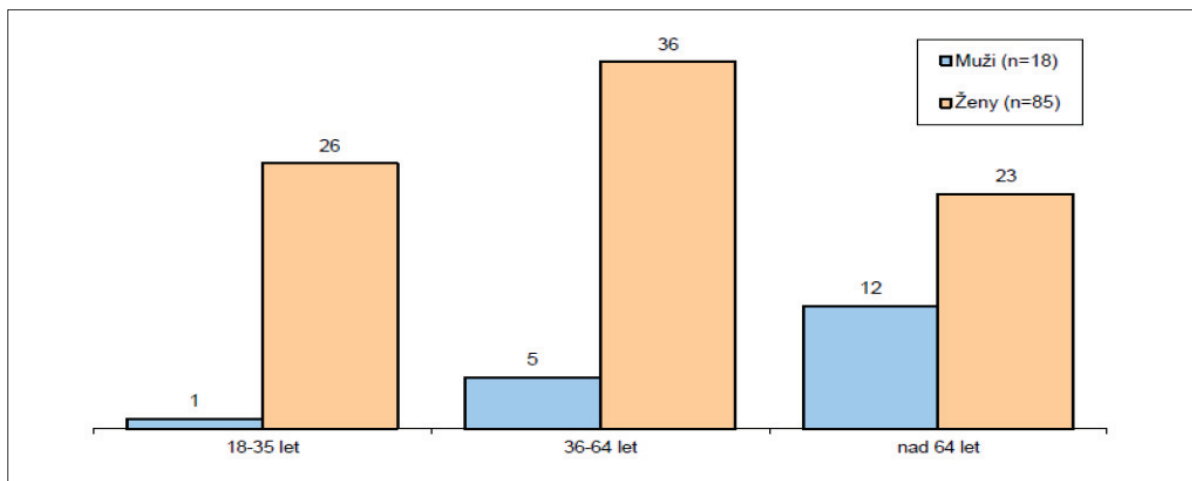
Nejčastějším patogenem komunitních močových infekcí je *Escherichia coli*, kterou detekujeme až u 75 % postižených. Do spektra enteropatogenů patří dále enterokoky, gram-negativní tyče (nejčastěji *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*) a mikrokoky. U žen do 20 let je častým původcem cystitid též *Staphylococcus saprophyticus*. Význam těchto bakteriálních původců narůstá s nadužíváním antibiotik, protože se rychle stávají nositeli obtížně řešitelných rezistencí. Ze známých patofyziologických důvodů jsou daleko častěji infekcemi dolních močových cest postiženy ženy v reprodukčním věku. RIMC u nich charakterizují více než dvě ataky obtíží během šesti měsíců, nebo více než tři ataky během jednoho roku. Pro diagnózu je stěžejní klinická symptomatologie spolu s nálezem leukocyturie v močovém sedimentu. Mikrobiologický nález umožní hodnocení signifikantní bakteriurie, úpravu empiricky zahájené léčby a je určitým kritériem jejího hodnocení (tab. 2).

Stanovení diagnózy výlučně podle klinických příznaků není dostatečné a je zdrojem častých relapsů onemocnění a možných komplikací. U žen se IMC velmi často maskují močovým dyskomfortem bakteriální vaginózy. Bez její sanace bývá dlouhodobé ovlivnění mikční symptomatologie prakticky nemožné.

V léčbě RIMC je nezbytná uvážlivá volba antimikrobiální léčby. Velmi důležitá jsou také režimová opatření a podpůrná léčba. Jednou z možností prevence recidivujících atak infekce je imunostimulace, kterou se snažíme podnítit nebo zesílit imunitní odpověď (1).

IMUNITNÍ SYSTÉM A MOŽNOSTI JEHO OVLIVNĚNÍ

Počátky imunoterapie jsou datovány do roku 1893, kdy americký chirurg William B. Coley aplikoval živé či inaktivované kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens* pacientům s nádory. V protiinfekční imunitní odpovědi se uplatňují složky přirozené i specifické imunity. Patogenicitu a virulenci mikroorganismu a obranyschopnost makroorganismu se uplatňují v rozvoji infekce. Virulenci charakterizuje schopnost adherence bakterií k urotelu s následnou schopností intraepiteliální invaze. Kolonizaci umožňují adheziny a invaziny mikroorganismů. Mechanizmy nespecifické imunity se snaží ochránit tělesný povrch před působením mikrobů a při osídlení pak brání průniku do organismu. Pokud přesto proniknou mikroorganismy do vnitřního prostředí, snaží se bránit jejich dalšímu šíření a likvidovat je. Hlavním faktorem humorální imunity sliznic je hlen, substance sestávající se z polysacharidů, bílkovin a sekrečních proteinů slgA. Chrání sliznice před poškozením, současně zabraňuje přístupu bakterií ke sliznicím a omezuje jejich adherenci na slizniční povrch. Součástí hlenu jsou baktericidní a bakteriostatické látky jako lysozym, laktoperoxidáza a laktoferin. Imunitní systém sliznic je nazýván MALT (mucosa associated lymphoid tissue), jeho součástí jsou M buňky, makrofágy, buňky T, buňky B a sekreční buňky (2). MALT je součástí ochrany sliznic dýchacích, trávicích a močových cest. Obranným faktorem je také oplachování sliznice dolních močových cest tekutinou (proudem moče) a významná je také obměna buněk sliznic s odlučováním urotelií.



Graf 1. Věkové rozdělení souboru

Graph 1. Age distribution of the cohort

Protiinfekční obranná reakce imunitního systému je vždy komplexní, zahrnující zapojení mechanismů nespecifické i specifické (adaptivní) imunity.

METODIKA

Prospektivní multicentrická studie probíhala na pěti urologických pracovištích v České republice od dubna 2012 do dubna 2014. Nemocným s recidivujícími infekty dolních močových cest byl podáván bakteriální imunomodulátor Urivac®, přípravek vyrobený z usmrcených a různě tepelně opracovaných bakteriálních těl nebo některých jejich částí (bakteriální stěny, organely). Lyzát Uri-vac® je připravený z kmenů *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* a *Propionibacterium acnes*. Je upraven do lékové formy kapslí. Podává se jedna kapsle ráno nalačno 10 dní a po 20denní pauze se režim opakuje. Základní kúra probíhá obvykle 3–6 měsíců, ve studii jsme volili šest měsíců. Všichni nemocní podepsali souhlas se sledováním, léčebným režimem a vyplňováním karty pacienta.

Všichni nemocní byli klinicky a mikrobiologicky vyšetřeni v den zařazení do studie – D0, po měsíci D30, dále pak v den D90, D180 a po roce D360. V případě klinických obtíží proběhlo mimořádné šetření spojené s opakovaným klinickým vyšetře-

ním a vyšetřením moči. Způsob odběru moči byl ponechán na zvyklostech pracoviště, až ve 39 % zvolili lékaři katetrizaci.

Hodnotili jsme počet infekčních atak, počet dní s antimikrobiální léčbou, počet dní se symptomatickou léčbou, nežádoucí účinky léčby, subjektivní potíže a fyzikální nález u nemocných, včetně nálezů mikrobiologických.

Sledované hodnoty jsme posuzovali jak v souboru nemocných s imunostimulací, tak kontrolně v tomtéž souboru nemocných za posledních 12 měsíců před vstupem do studie, kdy byli léčeni jenom antimikrobiálními preparáty a symptomatickou léčbou. Porovnávat výsledky ve zkoumaném souboru nemocných proti nemocným s relapsem IMC bez léčby, nebo při podávání placebo, nebylo možné z etických důvodů. Studii vyhodnotila nezávislá statistická agentura.

SOUBOR NEMOCNÝCH

Do sledování bylo zařazeno 106 pacientů, z toho 87 žen a 19 mužů. Průměrný věk v souboru dosáhl 52,1 roku, byl vyšší u mužů 64,7 <27; 83> roku a nižší u žen 49,5 <19; 83> roku (graf 1). Rozdíl v průměrném věku mužů a žen byl signifikantní ($p \leq 0,002$).

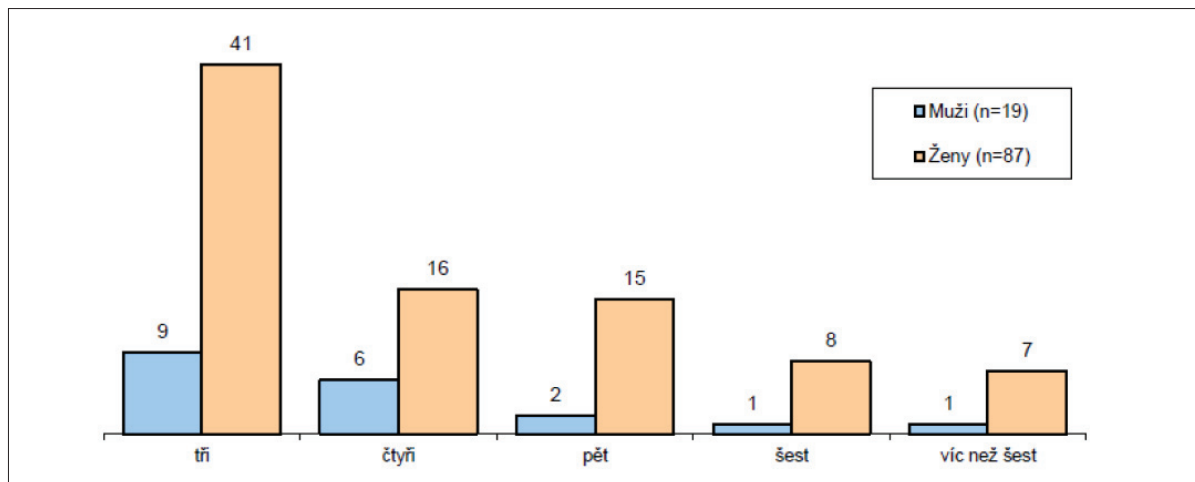
V uplynulých 12 měsících před zařazením do studie měli nemocní řadu infekčních atak léčených antimikrobiální léčbou (medián čtyři ataky) bez

Tab. 3. Počty nemocných v kohortách podle počtu atak IMC před zařazením do studie

Table 3. The numbers of patients in the cohorts according to the number of UTI attacks prior to study enrolment

Počet	Muži			Ženy			Celkem		
atak	počet	%	% kum.	počet	%	% kum.	počet	%	% kum.
tři	9	47,4 %	47,4 %	41	47,1 %	47,1 %	50	47,2 %	47,2 %
čtyři	6	31,6 %	78,9 %	16	18,4 %	65,5 %	22	20,8 %	67,9 %
pět	2	10,5 %	89,5 %	15	17,2 %	82,8 %	17	16,0 %	84,0 %
šest	1	5,3 %	94,7 %	8	9,2 %	92,0 %	9	8,5 %	92,5 %
víc než šest	1	5,3 %	100,0 %	7	8,0 %	100,0 %	8	7,5 %	100,0 %
Celkem	19	100,0 %	—	87	100,0 %	—	106	100,0 %	—

Parametr	Celkem	Muži	Ženy	Test rozdílu výběrů
počet dat	106	19	87	použit Wilcoxonův test p=0,626 rozdílné středních hodnot není statisticky významný
střední hodnota	4,21	4,32	4,19	
směrodatná odchylka	1,773	2,730	1,508	
95% interval stř. hodnoty	3,9–4,6	3,0–5,6	3,9–4,5	
medián	4	4	4	
minimum	3	3	3	
maximum	15	15	10	



Graf 2. Počty nemocných v kohortách podle počtu atak IMC před zařazením do studie

Graph 2. The numbers of patients in the cohorts according to the number of UTI attacks prior to study enrolment

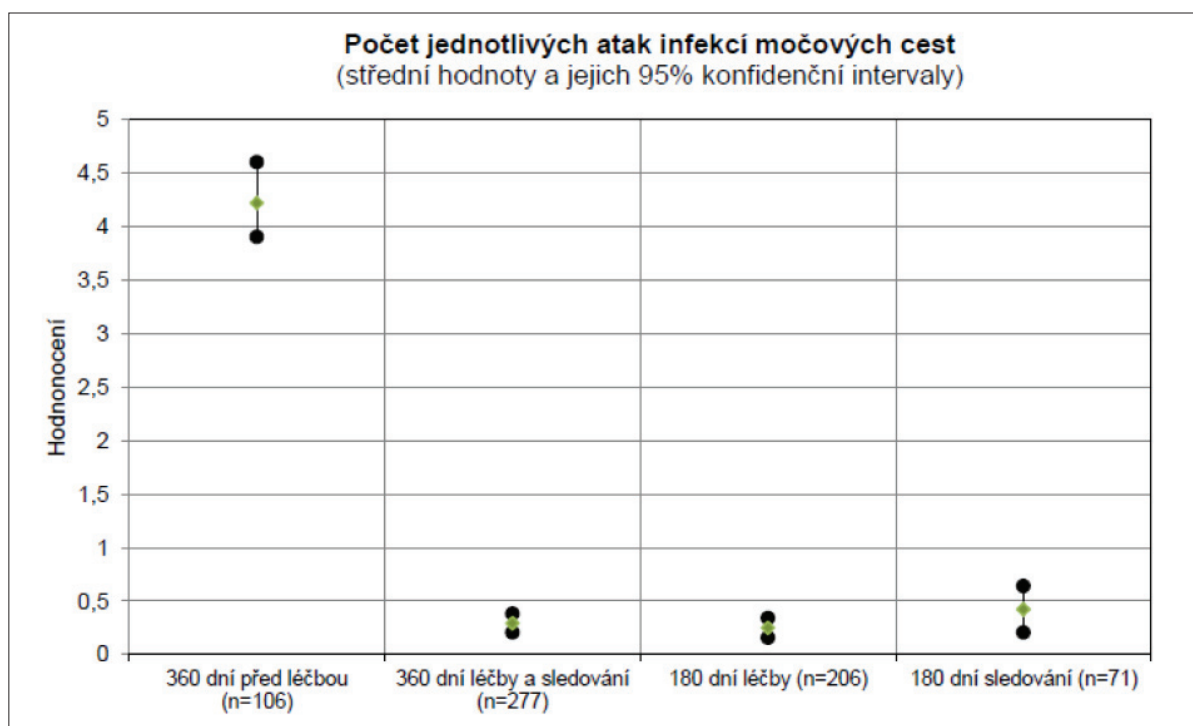
rozdílu mezi pohlavími (tab. 3, graf 2). Ženy stonaly déle než muži ($p = 0,010$) a infekční ataky omezovaly aktivity nemocných v průměru 19 dní u žen a 12,8 dní u mužů. Malý soubor nemocných mužů tvořili vesměs riziková nemocní s infravezikální obstrukcí. Ze souboru vybočoval 27letý nemocný s anamnestickou cystoprostatitidou s udáváním patnácti recidivami za rok, kterému byla antibiotická léčba mimo naše pracoviště indikována zřejmě

až neúměrně často a který si posléze antibiotika „ordinoval“ sám.

Ataky IMC byly v té době u všech nemocných léčeny jenom antimikrobiální léčbou (medián 25 dní $<10; 260>$) a nezjistili jsme statisticky významný rozdíl mezi muži a ženami ($p = 0,484$). Počet dní se symptomatickou léčbou byl vyšší, průměrná doba dosáhla 57,4 dne, a ani zde nebyl významný rozdíl mezi muži a ženami.

Tab. 4. Hodnocení počtu atak močových infekcí**Table 4.** Evaluation of the number of urinary tract infection attacks

	360 dní před léčbou	360 dní léčby a sledování	180 dní léčby	180 dní sledování
f počet	4,217 (3,9–4,6)	0,292 (0,205–0,380)	0,248 (0,159–0,339)	0,422 (0,205–0,640)
medián	4	0	0	0
p	2,2 x 10 ⁻¹⁶		0,05	

**Graf 3.** Počet atak močových infekcí – střední hodnoty a jejich 95% konfidenční intervaly**Graph 3.** The number of urinary tract infection attacks – the mean values and their 95% confidence intervals

VÝSLEDKY

Pacienti byli sledováni v D0, D30, D90, D180 a D360 a mimořádnými kontrolami. Součástí kontrol bylo klinické vyšetření a vyšetření moči, včetně testování mikrobiologického.

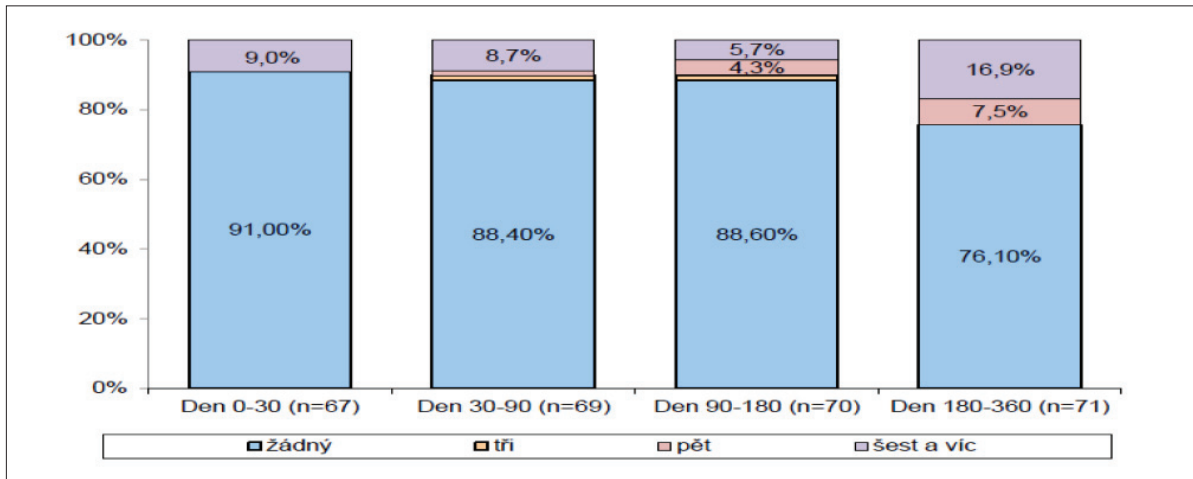
Výskyt nových atak IMC

Hodnotili jsme výskyt nových infekcí v průběhu léčby a sledování nemocných při aplikaci lyzátu Urivac® a porovnali ho s kontrolním 12měsíčním obdobím před zahájením imunomodulace. Pro ověření přetrvávajícího efektu léčby jsme doplnili porovnání počtu infekcí během léčby (D0–D180) a v období následného sledování (D180–D360). Počet atak infekcí močových cest se signifikant-

ně lišil v období léčby a sledování nemocných proti kontrolnímu období před imunostimulací ($p = 2,2 \times 10^{-16}$), ale nebyl statisticky významný rozdíl mezi období léčby a následným šestiměsíčním sledováním (tab. 4, graf 3).

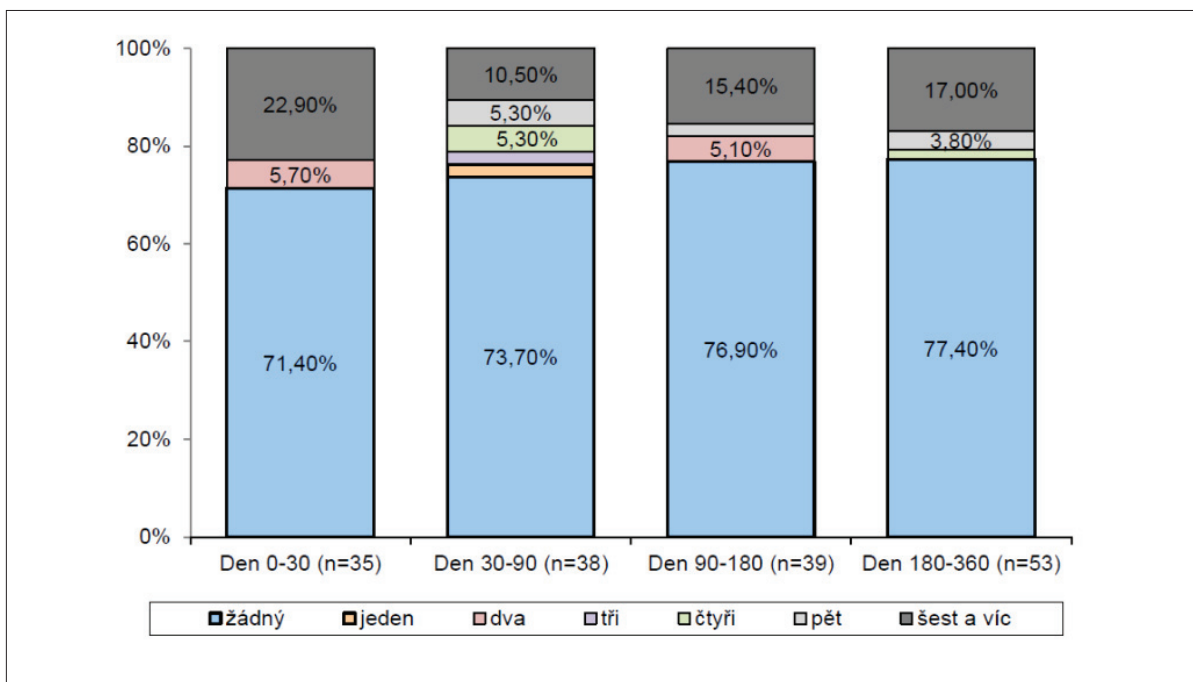
Antimikrobiální léčba IMC

V průběhu imunostimulace jsme zaznamenali významné snížení spotřeby antimikrobiálních preparátů (graf 4). Pouze 9 % nemocných potřebovalo antibiotickou léčbu ve dnech D0–D30, 11,6 % nemocných bylo léčeno ve dnech D30–D90. Ve fázi sledování po ukončení imunostimulace ve dnech D180–D360 nepotřebovalo antimikrobiální léčbu 76,1 % nemocných s anamnézou RIMC.



Graf 4. Antimikrobiální léčba IMC – dny

Graph 4. Antimicrobial therapy of UTIs – days



Graf 5. Symptomatická léčba IMC – dny

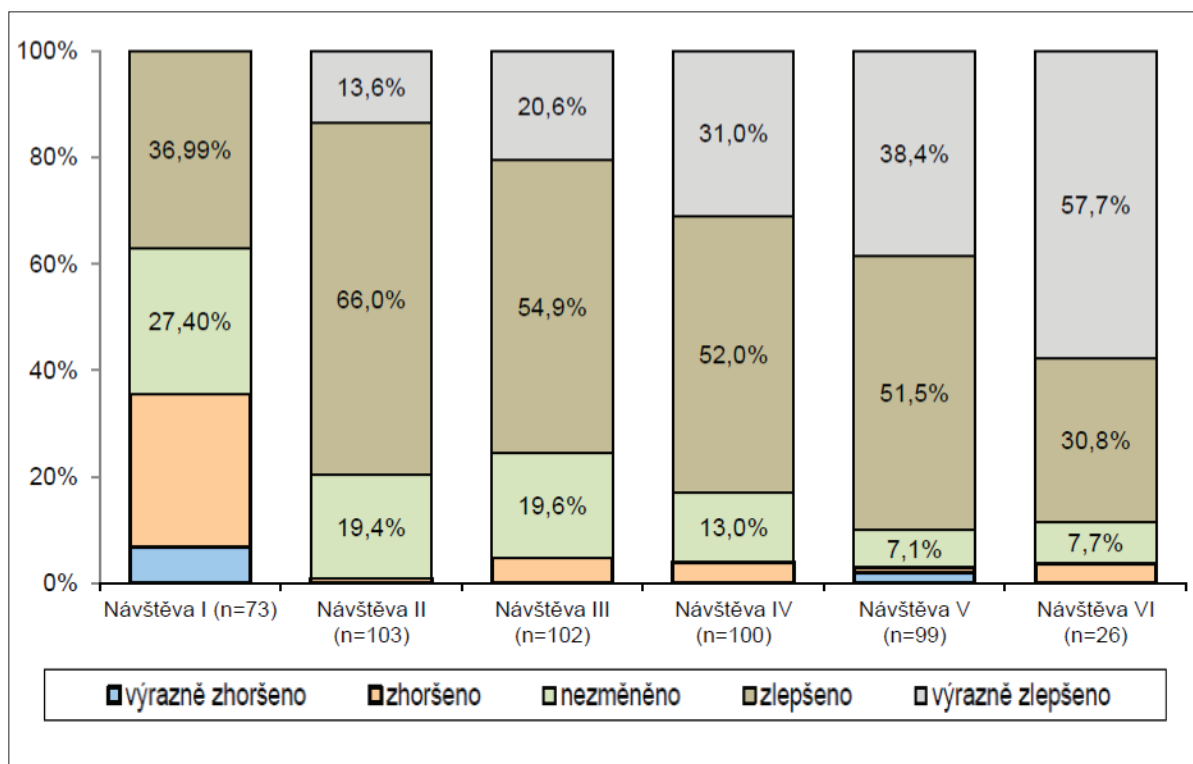
Graph 5. Symptomatic treatment of UTIs – days

Symptomatická léčba IMC

V průběhu imunostimulace významně poklesl také počet dnů se symptomatickou léčbou IMC (graf 5). Analýza prokázala, že statisticky významně nejčastěji je s potřebou symptomatické léčby zastoupen počet „žádný“ ($p \leq 0,003$). Podíl této nejčastější kategorie byl ve všech čtyřech sledovaných obdobích obdobný. Pohyboval se mezi 71,4–77,4% a minimální rozdíly nebyly signifikantní ($p \leq 0,622$).

Nežádoucí účinky léčby

U dvou nemocných byl v protokolu od ošetřujícího lékaře zaznamenán nežádoucí účinek. V jednom případě šlo o „dechové potíže“ s předpokládanou alergickou etiologií. U ženy ve věku 67 let ale léčba nebyla přerušena. Ve druhém případě, u muže ve věku 83 let, šlo o úpornou obstipaci ve 2. měsíci léčby a na žádost nemocného byla léčba ukončena.



Graf 6. Subjektivní hodnocení léčby nemocnými

Graph 6. Patients' subjective evaluation of treatment

Přerušení léčby

U jedné nemocné (25 let) byla léčba předčasně ukončena pro graviditu, druhá (25 let) změnila bydliště a léčbu ukončila na vlastní žádost, třetí (72 let) ukončila předčasně léčbu pro zhoršení celkového stavu.

Subjektivní hodnocení léčby nemocnými

Subjektivní hodnocení léčby nemocnými je jedním z klíčových parametrů (graf 6).

Statistická analýza souboru prokázala, že při první návštěvě nebyl signifikantní rozdíl mezi zlepšením a zhoršením subjektivního stavu nemocných ($p \leq 0,857$). U všech následujících kontrol potom významně převažuje zlepšení ($p \leq 2,2 \times 10^{-16}$). Subjektivní hodnocení se s narůstajícím časem (v průběhu kontrol) statisticky významně zlepšuje. Lze to doložit závěrem korelační analýzy, která predikuje pro Pearsonův korelační koeficient statisticky významnou závislost ($p \leq 0,020$). **Pearsonův korelační koeficient** vyjadřuje sílu lineární závislosti mezi dvěma veličinami. Pokud spolu totiž dva jevy korelují, pak jsou pravděpodobně provázané (zá-

vislé), ale nelze z toho soudit na kauzální souvislost, tj. že by jeden jev byl příčinou a druhý následkem.

DISKUZE

Imunostimulační léčba představuje podání látek, u kterých je doložen stimulační vliv na imuno-kompetentní buňky, což se v důsledku projeví zvýšenou tvorbou a dozráváním těchto buněk, jejich zvýšenou funkční aktivitou nebo zvýšenou produkcí jejich mediátorů. Je možno k nim řadit již výše zmíněné transfer faktory, očkování živými, ale i oslabenými, usmrcenými a/nebo subjednotkovými vakcínami.

V této skupině látek bude zřejmě budoucnost patřit specifickým stimulačním faktorům, jako jsou interleukíny a faktory stimulující kolonie, z nichž se již nyní používá na specializovaných pracovištích erythropoetin, G-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů) a GM-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů a monocytů) u těžkých granulocytopenií nebo interleukin IL-2 ke stimulaci

LAK buněk (*lymphokine activated killer cells*) k lokální léčbě (3).

Mezi nejčastěji používané syntetické preparáty patří Isoprinosine (inosinum pranobexum). Účinek tohoto léku je virostatický a imunostimulační se zaměřením na buněčnou imunitní odpověď, tedy aktivaci T a B lymfocytů a přirozených zabíječů – NK buněk (3).

V běžné klinické praxi se k imunostimulaci používají hlavně komerční bakteriální imunomodulátory, individuálně vyráběné autovakcíny a zásobní (stock) vakcíny.

Bakteriální imunomodulační vakcíny jsou běžně připravovány podle standardní metodiky „Návrh na standardné metody přípravy bakteriových imunomodulačních stock vakcín“, vydané jako příloha č. 2/1991 k Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica (4).

V protinádorové léčbě se dosud používá upravená BCG vakcína, která se uplatňuje při identifikaci a likvidaci zbylých nádorových buněk po odstranění hlavní nádorové masy solidních nádorů (5). Přípravek Immucyst se používá při léčbě karcinomu močového měchýře, kde v dutině po odstraněném nádoru aktivuje místní složky přirozené imunity.

Terapie bakteriálními lyzáty (Ribomunyl, Broncho-Vaxom, Luivac) se osvědčila především v léčení recidivujících infekcí respiračního traktu (6, 7, 8), ale bakteriální lyzáty jsou dostupné také v urologii. Je to nejdéle používaný Uro-Vaxom, NefroVaxin HP a zkoumaný Urivac® s nejširším spektrem lyzátů (8).

Jedna tobolka Uro-Vaxomu obsahuje 60 mg složky OM-89 cryodesiccatum, které odpovídá 6 mg lyzátu *Escherichiae coli*, která je predominantním vyvolavatelem nekomplikovaných i komplikovaných zánětů močových cest, i když *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* a *Enterococcus faecalis* se vyskytují ve zvýšené frekvenci v komplikovaných IMC (8). Terapeutickou indikací je použití v rámci prevence opakujících se infekcí močových cest a výjimečně jako přídatná léčba při léčbě akutních infekcí močových cest. Využití imunostimulace u akutních forem urologických zánětů není běžně užívaná praxe. Naopak u recidivujících cystitid je imunostimulační léčba zásadní a měla by být nemocným nabízená jako standardní (9).

Ve velké evropské randomizované dvojité zaslepené studii složka OM-89 signifikantně snižovala výskyt recidivující močové infekce během 12 měsíců trvání studie. Výsledky potvrdily, že složka OM-89 je cennou komponentou řešení recidivující močové infekce (10).

NefroVaxin HP obsahuje kombinaci purifikovaných lyzátů ze šesti mikroorganismů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*) a obsahuje také beta glukan. Užívá se ve stejném schématu podávání jako Urivac® po dobu tří měsíců. Po dvouměsíční přestávce se doporučuje terapii zopakovat (8).

V současné době EAU guidelines doporučují antibiotickou profylaxi v prevenci recidivující močové infekce jako primární strategii (11). Obdobný postup předpokládají i Doporučené postupy pro praktické lékaře v ČR (12). Při faktu, že stále více uropatogenů se stává rezistentních k určitým typům antimikrobiálních preparátů, zvažují se také alternativní profylaktické strategie. Jednou z takových možností je perorální podávání imunoaktivních frakcí *Escherichia coli*, eventuálně bakteriálních lyzátů z kmenů nejčastějších původců IMC (12, 13).

Při podezření na vrozený imunodeficit, kdy novorozenec neprospívá a trpí častými infekcemi již od narození (pneumonie, otitidy, kožní infekce, vážnější infekce GIT, výrazné reakce na očkování), je imunologické vyšetření jednoznačně indikováno a imunomodulační léčba se potom vede podle výsledků vyšetření a pod dohledem alergologa/klinického imunologa. U nemocného, který se v předškolním a školním období vyvíjí standardním způsobem s běžně probíhajícími infekcemi, je možné základní imunomodulaci (trvajících 3–4 měsíce) indikovat bez imunologického vyšetření (14).

Imunomodulaci vakcínou považoval za alternativu antibakteriální profylaxe a léčby recidivujících uroinfekcí již Rugendorff v roce 1992 (15). Tento terapeutický postup zvyšuje hladinu interferonů v séru, počet T-lymfocytů, sekreci IgA na sliznici močových cest a výrazně snižuje počet RIMC (16). Ačkoliv experimentálních i klinických údajů o účinnosti takového postupu přibývá, je třeba v dalších studiích získat naprosto přesvědčivé důkazy o tom,

že tato strategie je v prevenci RIMC obdobně efektivní jako profylaxe antibiotická (17). Významnou profylaxi recidivující IMC je racionální antibiotická léčba akutních IMC. Samozřejmou součástí všech imunostimulačních postupů je posléze dodržování režimových opatření nemocnými, nepřecházení nemocí a jejich doléčení (5). V době, kdy většina jedinců nedodržuje pravidelnou životosprávu, při interkurentních infekcích opakovaně onemocní přemáhá, nedodržuje klid na lůžku při febrilním onemocnění, které se od samého počátku léčí antibiotiky, se nelze divit, že odolnost populace klesá. U nemocných s anamnézou vleklých obtíží a s podezřením na intracelulární přežívání *E. coli* je vhodné použít dlouhodobější dávkování imunomodulátorů bakteriálního původu v horizontu 9–12 měsíců (18). Zatím spíše experimentální cestou v řešení RIMC je možnost obnovení správné funkce urotelu reparací glykosaminové (GAG) vrstvy ve struktuře urotelu. Jejími zásadními komponentami jsou aminosacharidy kyselina hyaluronová (HA) a chondroitinsulfát (CS). Rejchrt a spol. letos prokázali, že intravezikální terapie kyselinou hyaluronovou a chondroitinsulfátem vede dokonce i u nemocných po míšním poranění na režimu čisté intermitentní autokatetri-zace k významnému snížení výskytu recidivujících symptomatických uroinfekcí a menšímu podílu

multirezistentních patogenů při chronické kolonizaci dolní močových cest (19).

ZÁVĚRY

Urivac® obsahuje 5 mg bakteriálního lyzátu z kmenů nejčastějších původců urologických zánětů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*). Podává se ve tříměsíčním režimu a v průběhu roku je ho možné použít opakovaně (20). Podávání provádí signifikantní pokles počtu infekčních atak ($p = 2,2 \times 10^{-16}$), který přetrvává i po ukončení léčby se subjektivním zlepšením v 57 %. V době léčby bylo bez příznaků 85 % nemocných, při dalším sledování 70,8 %. Významně se snížil počet dní vynucené antimikrobiální i symptomatické léčby. Mikrobiologická odpověď dosahuje 77 %, v odstupu od ukončení léčby se snižuje. U exacerbací byla uropatogenní flóra detekována v 61 %. Nežádoucí účinky u dvou nemocných vedly k předčasnému ukončení terapeutického režimu. Polyvalentní lyzáty jsou jednou z alternativ v profylaxi RIMC. Urivac® je takovou významnou možností s předpokladem dobré klinické odpovědi.

LITERATURA

1. Bystroň J. Recidivující infekce a možnosti jejich ovlivnění imunomodulací. Med. Praxi 2010; 7(3): 115–121.
2. Bartoníčková K. Uroinfekce. Galén 2000, 79 s.
3. Petanová J. Imunostimulační terapie, rizika, přínosy, současné možnosti. Interní Med. 2011; 13 (9): 343–346.
4. Kotulová D. Návrh na standardné metody přípravy bakteriálních imunomodulačních stock vakcín. Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica, příloha č. 2, 1991. Praha: Inst. hygieny a epidemiologie.
5. Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, et al. Effect of BCG stimulus on proinflammatory cytokine production in laryngeal cancer. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 25–29.
6. Fučíková T. Imunomodulace. In: Klinická imunologie v praxi (2. vydání). Praha: Galén; 1997: 280–318.
7. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. Remedia 2010; 20: 298–304.
8. Petanová J. Imunostimulační léčba v urologii. Urol. praxi, 2013; 14(3): 100–103.
9. Bartoníčková K. Komentář k článku Petanové J. „Imunostimulační léčba v urologii“. Urol. praxi, 2013; 14(3): 103.
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. European Urology, 2005; 47: 542–548.

11. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2014. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
12. Karen I, Kolek V, Matoušková M, et al. Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, aktualizace 2014: 31.
13. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with Escherichia coli extrakt: prevention of recurrent urinary tract infections. International J Antimicrob Agent 2008; 31 (Suppl 1): S63–67.
14. Bystroň J. Využití bakteriálních lyzátů v klinické praxi. Interni Med. 2012; 14 (1): 12–17.
15. Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. coli fractions in women. Intern. Urogynecol. J. 1992; 3: 174–184.
16. Sabra R. Vezikoureterální reflux, refluxová nefropatie a močové infekce. Praha 1995, Maxdorf-Jessenius.
17. Cruz F, Dambros M, Naber KG, et al. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom, a New Alternative. European Urology 2009; Supplements, 8: 762–768.
18. Bartoníčková K. Léčení infekcí močových cest v éře narůstající rezistence na antibiotika. Je imunomodulace smysluplná? Ces Urol, 2009; 1(13): 19–20.
19. Rejchrt M, Havlová K, Kříž J. Prevence recidivujících uroinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění. Urol. praxi 2015; 16(1): 43.
20. Proč užívat URIVAC. <http://www.bioveta.cz/cs/humanni-divize/urivac>.

Do České urologie č. 2 připravujeme

- Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu
- Mikční potíže u pacientů s roztroušenou sklerózou
- Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění
- Fyzioterapie v léčbě inkontinence
- Retroperitoneální lymfadenektomie v léčbě testikulárních nádorů
Zkušenosti s resekcí reziduálních mas po chemoterapii
- Tumor glans penis jako klinická manifestace plazmablastického lymfomu
- Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea
- Asynchronní bilaterální seminom na podkladě intratubulární germinální neoplazie – neklasifikovatelný typ
- Nervy šetřící laparoskopická radikální prostatektomie – descendentní postup