

Az Amerikai Urológus Társaság visszatérő hólyaghurut kezelésével és megelőzésével kapcsolatos legújabb ajánlásai

Magyar András dr., Tenke Péter dr.

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Tenke Péter dr.)

Levelezési cím:

Dr. Magyar András

Jahn Ferenc Kh. Urológiai

Osztály, Budapest

E-mail: magyara@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évtizedekben a hólyaghurut diagnosztikája, kezelése és a visszatérő hólyaghurut hosszú távú megelőzése nagymértékben fejlődött, ami többek között a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatos patofiziológiai ismereteink bővülésének, a kórokozók növekvő antibiotikum-rezisztenciájának visszaszorítására irányuló nemzetközi stratégiák elterjedésének és a megfontolt antibiotikum-felhasználásra ösztönző irányelvek kidolgozásának köszönhető.

Összefoglaló közleményünk célja az Amerikai Urológus Társaság visszatérő nem komplikált hólyaghurut kezelésével kapcsolatos legújabb ajánlásainak ismertetése és elemzése. Az irányelvek segítségül szolgálnak a visszatérő hólyaghurut megfelelő diagnosztikájához, kezeléséhez, kiemelt hangsúlyt fektetnek a nem megfelelő antibiotikum-kezelési módszerek és az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításának aktuális lehetőségeire.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÓLYAGHURUT, ANTIBIOTIKUM, REZISZTENCIA, AUA, MEGELŐZÉS

Summary of the latest American Association of Urology Guidelines on the treatment and prevention of recurrent cystitis

SUMMARY

During the last few decades the diagnostics, treatment and prevention of recurrent cystitis has been improved due to the additional insights into its pathophysiology, conduction of well-designed studies and development of international strategies in order to reduce the increasing antibiotic resistance and in proper antibiotic use. Our summary includes the latest American Association of Urology Guidelines on the treatment and prevention of recurrent uncomplicated cystitis. These guidelines aim to aid physicians in the evaluation and management of patient with recurrent cystitis and outline the importance of the proper antibiotic use and the latest strategies to reduce the antibiotic resistance.

KEYWORDS

RECURRENT CYSTITIS, ANTIBIOTICS, RESISTANCE, AUA, PREVENTION

1. Bevezetés

A visszatérő hólyaghurut a betegek korától, szociális státuszától és képzettségétől függetlenül rendkívül gyakran fordul elő, ezért jelentős egészségügyi és anyagi terhet von maga után. A nők 60%-a tapasztal akut bakteriális cystitist élete során (1). Azoknál a betegeknél, akiknél legalább egyszer kialakult, 20-40% eséllyel várható a betegség megismétlődése. A kiújulást tapasztalók 25-50%-ánál további visszatérő epizódok várhatók.

Célunk a hólyaghurut-kezelés korszerű módszereinek bemutatása és a nem antibiotikum-alapú komplex kezelési stratégiák ismertetése az Amerikai Urológus Társaság (AUA) legújabb, 2019-ben megjelent irányelveinek tükrében (2).

2. Definíciók

- *Akut bakteriális cystitis:* vizelettenyésztéssel bizonyított heveny hólyaghurut (azaz kimutatható a tünetekkel összefüggésbe hozható patogén baktérium jelenléte). A tünetek legtöbbször dysuria, sürgető ingerek, gyakori vizelés, vérvizelés, új, vagy rosszabbodó inkontinencia formájában jelentkeznek.
- *Nem komplikált hólyaghurut:* a hólyaghurut nem komplikált, amennyiben a háttérben nem állnak fenn úgynevezett komplikáló tényezők, amelyek képesek megnövelni a húgyúti fertőzés kialakulásának esélyét, vagy csökkenthetik az alkalmazott kezelés hatékonyságát.
- *Komplikáló tényezők:* ide tartoznak a húgyúti traktus anatómiai, funkcionális rendellenességei (pl.: kő, diverticulum,

neurogén hólyag), illetve komplikáltnak tekinthetők a multi-rezisztens kórokozó által okozott fertőzések, vagy immun-supprimált betegeknél jelentkező infekciók.

- **Visszatérő hólyaghurut:** fél éven belül kétszer, vagy egy év alatt háromszor kiújuló cystitis. Azok a betegek, akiknél a betegség rövid időn belül (<2 hét) kiújul, további urológiai kivizsgálást igényelnek (képalkotók, cisztoszkópia, vagy egyéb urológiai vizsgálatok).

Fontos kiemelni a *tünetmentes bakteriuria* fogalmát, amelynek megállapítása a kezelés szempontjából lényeges. Jelentőségét lentebb külön részletezzük.

- **Antibiotikum okozta kollaterális károsodás:** az antibiotikum-kezelés káros ökológiai hatásait foglalja magában. Ide tartozik a beteg normál bakteriális flórájának a megváltozása, a multirezisztens kórokozók szelekciója, kolonizációja és a kórokozók patogenitásának fokozódása (3).

3. Tünetek, diagnózis

A dysuria, hüvelyi váladékozás és irritáció jelei nélkül, 90%-os pontossággal utal a hólyaghurut jelenlétére. Azonban idősebb korban kevésbé specifikus tünetek jellemezhetik a betegség fennállását.

A hólyaghurut típusosan a tünetek megfelelő kiértékelésével ismerhető fel. A végleges diagnózis vizelettenyésztéssel igazolható. A hólyaghurut hátterében leggyakrabban kimutatott kórokozó az *Escherichia coli* baktérium (75-95%), de esetenként egyéb patogén (pl.: *Enterobacteriaceae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, vagy *Staphylococcus saprophyticus*) is okozhatja (2, 4). Klasszikus definíció szerint a hólyaghurut esetében klinikailag szignifikáns bakteriuriának a 10^5 CFU/ml feletti csíraszám tekintendő, bár ez a mai napig viták tárgyát képezi. Hólyaghurutos betegeknél vizeletüledék-vizsgálattal pyuria, vagy haematopyuria mutatható ki (2, 5).

4. Az akut hólyaghurut korszerű kezelésének jelentősége, háttere és alapelvei

4.1. Kulcsfontosságú a helyes antibiotikum-felhasználási szemlélet kialakítása

Az utóbbi 20 évben a baktériumok rezisztenciája az antibiotikumokkal szemben drámaian megnőtt. Világszerte megfigyelhető az kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelő multi-rezisztens kórokozók elterjedése, nemcsak komplikált húgyúti fertőzésekben, de már egyszerű cystitises betegeknél is. A rezisztencianövekedéshez jelentősen hozzájárul a hólyaghurut antibiotikum-kezelése, hiszen napjainkban az antibiotikum-felírások egyik leggyakoribb indikációját a heveny nemkomplikált hólyaghurut képezi. Míg a fluorokinolonok alkalmazása főként a Gram-negatív bacillusok fluorokinolon rezisztenciájának növekedésével és a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* elterjedésével hozható összefüggésbe, addig a széles spektrumú cefalosporinok alkalmazása leginkább a vankomicinrezisz-

tens *Enterococcus*, ESBL-termelő *K. pneumoniae*, β -laktám-rezisztens *Acinetobacter* és *Clostridium difficile* arányának növekedéséhez járul hozzá (2, 3).

A katasztrófa elkerülése céljából egyre erősödő nemzetközi összefogás vette kezdetét, kidolgozásra kerültek és napjainkban egyre fontosabb szerepet töltenek be az úgynevezett antibiotikum stewardship programok, amelyek célja az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának lassítása, megakadályozása, amit elsősorban a helytelen antibiotikum-felhasználás visszacsorítása, a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazásának csökkentése és a szakmai irányelvek betartásának ösztönzése által kívánják elérni (6).

A visszatérő hólyaghurut kezelése során az orvosok hajlamosabbak eltérni az irányelvektől (7). Sajnos gyakran előfordul, hogy az kezelőorvos, illetve sokszor maga a beteg a saját döntése alapján meghosszabbítja az antibiotikum-kezelést, szélesebb spektrumú antibiotikumra vált, vagy növeli a dózist, holott ezeknek a módszereknek a hatékonyságára nem áll rendelkezésre megfelelő szintű evidencia. Ezek a stratégiák azon kívül, hogy hatástalanok, potenciális veszélyt hordoznak magukban a betegre, közösségre nézve és szembemennek a stewardship programok elveivel (2).

Az antibiotikum-rezisztencia földrajzilag jelentős változatosságot mutathat, ezért a helyi rezisztenciaviszonyok ismerete és évente történő folyamatos felmérése elengedhetetlen a megfelelő kezelési stratégia megtervezése szempontjából. A kezeléshez, a helyi rezisztenciaviszonyok figyelembevételével, olyan antibiotikum kiválasztására kell törekednünk, amely a lehető legkevésbé károsítja a beteg saját bélflóráját, vagy hüvelyflóráját.

A túlkezelés elkerülése érdekében ismernünk kell azokat az állapotokat, amikor antibiotikum adására nincs szükség. Ezért fontos különbséget tennünk a heveny hólyaghurut és a tünetmentes bakteriuria között. Míg az előbbi antibiotikum-kezelést igényel, az utóbbit csak speciális esetekben szabad antibiotikummal kezelni. Az aszimptomatikus bakteriuria kezelésével kapcsolatosan kimutatták, hogy az antibiotikum adása növeli a rezisztenciát, a pyelonephritis kialakulásának esélyét és rontja a betegek életminőségét a kezeletlen betegekhez képest.

Visszatérő hólyaghurut esetén törekednünk kell a tenyésztéses vizsgálat alapján történő célzott antibiotikum-kezelésre, hiszen ily módon csökkenthető a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatos hospitalizációk száma és az esetleges intravénás antibiotikumok adásának igénye. A tenyésztéses vizsgálat ezen kívül segít a megfelelő antibiotikum kiválasztásában, különösen abban az esetben, ha a kezdeti empirikus kezelés hatástalannak bizonyult, ezáltal csökkenthetjük az úgynevezett, antibiotikumok okozta kollaterális károsodást.

Általában az *E. coli* magas érzékenységet mutat nitrofurantoinnal és foszfomicin antibiotikumokkal szemben, amelyek csak minimális mértékben befolyásolják a bélflórát.

Ezzel ellentétben a bélflórára kifejezettebb hatást gyakorló antibiotikumok, mint a fluorokinolonok és trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), jelentős mértékben károsítják a bélflórát és hozzájárulnak az antibiotikum-rezisztencia kialakulásához (2, 8). Az antibiotikumok elhúzódó, intermittáló szedése, különösen idősebb betegeknél, megnöveli a káros mellékhatások előfordulását. Ide

sorolhatók az allergiás reakciók, gyógyszer-toxicitás, további, rezisztens kórokozó okozta fertőzések kialakulása, illetve a *C. difficile* fertőzések megjelenése. A kezelés megkezdése előtt kiemelten fontos megfelelő és gyors diagnosztikai módszerek alkalmazása és ezáltal a felesleges antibiotikum-kezelések elkerülése (2).

4.2. A betegoktatás és a beteggel közösen meghozott döntések alapvetően meghatározzák a páciens együttműködését és a kezelés hosszú távú sikerességét

Annak az esélye, hogy a nem-komplikált hólyaghurut pyelonephritissé alakuljon, igen csekély. A hólyaghurut típusos vizeleti tünetei sem feltétlenül jelentkeznek pyelonephritis, vagy uroszepszis esetén (9). Számos randomizált vizsgálat kimutatta, hogy az antibiotikum-kezelés a placebohoz képest csupán meggyorsítja a cystitis panaszok szanálódását, azonban érdemben nem befolyásolja a gyógyulási arányt (2, 10). Az összehasonlító vizsgálatok során a placebo csoportban a pyelonephritis nem fordult elő gyakrabban az antibiotikummal kezelt cystitis betegcsoporthoz képest (11). A tünetek gyorsabb rendeződése miatt az antibiotikum-kezelés továbbra is az elsődleges kezelési módszer a hétköznapi gyakorlatban, azonban a tüneti kezelés, fájdalomcsillapító kezelés előnyeit rendszerint alábecsülik és sokszor figyelmen kívül hagyják az antibiotikum-kezelés lehetséges káros hatásait. Fontos tehát a beteget is bevonni a döntésbe a kezelési módot illetően, részletesen tájékoztatva a rendelkezésre álló lehetőségeik előnyeiről és hátrányairól. A beteggel egyetértésben többféle stratégia közül választhatunk, beleértve a megfigyelést, vagy a tenyésztés megérkezéséig történő várakozást. Sok páciens nem tudja, hogy típusosan a hólyaghurut nem alakul át súlyosabb betegséggé. Meglehet, hogy a jól tájékozott betegek közül kevesebben választanák az agresszív antibiotikum-kezelést, így a részletes betegoktatás eredményeként a mérleg nyelve sokkal inkább a tüneti kezelés felé billenhet (2).

Tájékoztatnunk kell a visszatérő cystitis pácienseket a betegség elkerülésére vonatkozó viselkedési szokásokról (pl.: a fogamzásgátlási módszer megváltoztatása, a folyadékbevitel növelése azoknál, akik másfél liternél kevesebb folyadékot fogyasztanak). Visszatérő hólyaghurutos betegeknél javasoljuk a spirálok és a spermicidek használatának mellőzését. Ugyanakkor a személyes higiénia szokások megváltoztatásának hatékonysága egyelőre vitatott (a végbéltörlés iránya, posztkoitális vizelet, kádfürdő elkerülése, tamponhasználat elkerülése) (12).

5. Az amerikai irányelvek legfőbb üzenetei

5.1. A hólyaghurut megállapítására, a diagnosztikára vonatkozó ajánlások

5.1.1. Részletes anamnéziszfelvétel, fizikális vizsgálat

Első lépésként az alsó húgyúti tünetegyüttes (LUTS) feltárására irányuló részletes anamnéziszfelvétel szükséges (dysuria, gyakoriság, sürgető ingerek, nocturia, inkontinencia, haematuria, pneumaturia, fecaluria). Ezen kívül rendkívül fontos a

bélrendszerrel kapcsolatos (pl.: hasmenés, székrekedés, antibiotikum-szedés, *C. difficile* fertőzés), valamint további releváns anamnesztikus adatok rögzítése (allergiák, háti-deréktáji fájdalom, katéterhasználat, hüvelyváladékozás, vagy irritáció, menopauzális státusz, posztkoitális fertőzés, fogamzásgátlás módja, spermicidek, hormontartalmú készítmények használata, előző medencei műtétek, külföldi utazás, vizeleti panaszok, előző tenyésztés eredménye, immunszupprimált állapot). A fizikális vizsgálat kiterjesztése további hasznos információval szolgálhat, így a hasi vizsgálaton kívül részletes medencei vizsgálat elvégzése (húgycső, hüvely, végbél), funkcionális eltérések, prolapsus, izomtónus, neurológiai tünetek keresése rendkívül fontos.

5.1.2. A vizelettenyésztés jelentősége, előző vizelettenyésztés figyelembe vétele

A diagnózis megerősítése és a megfelelő antibiotikum megválasztása szempontjából indokolt a vizelettenyésztés elvégzése. A jellegzetes tüneteken kívül, a visszatérő hólyaghurut diagnózisa vizelettenyésztésen alapul. A cystitis visszatérőnek tekintendő, ha a betegnél két, tenyésztéssel igazolt hólyaghurutos epizód figyelhető meg egy éven belül, vagy, amennyiben három alkalommal fordul elő fél év alatt.

A megfelelő kezelési algoritmus kidolgozása céljából a tenyésztési eredmények folyamatos dokumentációja szükséges. A baktériumok antibiotikum-érzékenységének ismerete lehetővé teszi, hogy a beteget a legmegfelelőbb, személyre szabott kezelésben részesíthessük. Irodalmi adatok szerint visszatérő hólyaghurut esetén a rendszeres vizelettenyésztés több mint 50%-kal képes csökkenteni a hospitalizációk arányát és az intravénás antibiotikum-kezelések szükségességét (13).

Hólyaghurut esetén általában a 10^5 CFU/ml (kolóniaformáló egység/ml) feletti csíraszámú baktérium tekintendő klinikailag szignifikánsnak, azonban ez nagymértékben függ a vizeletgyűjtés módjától, a pyuria jelenlététől és a jelentkező tünetektől. Hólyaghurutra utaló klinikai kép esetén 10^2 CFU/ml is pozitívnak tekinthető. Többször észlelt negatív vizelettenyésztés, de még mikrobiológiailag igazolt cystitis háttérében is olykor súlyosabb kórképek állhatnak, úgymint az intersticiális cystitis, túlműködő hólyagbetegség (OAB), húgyúti kövesség, nőgyógyászati kórképek, vagy akár karcinóma in situ is előfordulhat. Ha a tünetek nem típusosak, vagy egyéb kórkép fennállására gyanakszunk, további kivizsgálás szükséges.

5.1.3. Amennyiben a minta szennyeződése merül fel, ismételt vizelettenyésztés végezhető, akár katéteres vizeletgyűjtés útján

Nőktől kapott vizeletmintánál nem ritkán a bőr, széklet, vagy a hüvelyi flórából történő kontamináció figyelhető meg, ami nem megfelelő interpretáció esetén szükségtelen kezelést vonhat maga után (2, 14). Kontamináció gyanúja merül fel:

- amennyiben erre utaló baktériumok tenyésznek ki (*Lactobacillus*, *B. Streptococcus*, *Corynebaktérium*, nem szaprofitikus koaguláz negatív *Staphylococcus*),
- több, egyszerre kitenyészett baktérium,
- kis mennyiségben kitenyészett baktérium ($<10^3$ CFU/ml) tünetmentes betegnél,

- nem megfelelően történő középsugaras vizeletminta, vagy tárolás,
- vizeletüledék-vizsgálat során a laphámsejtek jelenléte kontaminációra utalhat.

A nem megfelelő módszerrel történő mintavétel akár 30-40%-os kontaminációs arányt is eredményezhet. Amennyiben a középsugaras vizeletvizsgálat nem hoz megfelelő eredményt, illetve kontaminációra gyanakszunk, segíthet az egyszeri hólyagkatéteres vizeletcsapolással történő mintavétel.

A tárolás során ügyelnünk kell a megfelelő hőmérsékletre és a vizsgálatig eltelt időkorlátok betartására. A legcélszerűbb a megfelelő mintavételre vonatkozó írásos instrukciókkal is ellátni a beteget.

Az eredmények értelmezése során tehát figyelembe kell vennünk a mintavétel módját, a kontamináció lehetőségét, a megfelelő tárolási előírásokat és egyéb kórképek fennállásának lehetőségét.

5.1.4. A cisztoszkópia és felső húgyutak rutinszerű képalkotó vizsgálata nem szükséges

Nem-komplikált cystitises betegeknél az alsó húgyutak cisztoszkópos vizsgálatára rutinszerűen nincs szükség. Azonban cisztoszkópia elvégzése indokolt lehet abban az esetben, ha a beteg tartósan nem reagál megfelelően az alkalmazott kezelésre. Komplikált fertőzés gyanúja esetén további kivizsgálás szükséges cisztoszkópia és a felső húgyutak képalkotó vizsgálatának segítségével. A cisztoszkópos vizsgálat alkalmas hólyagdiverticulumok, ektópiás uréter szájadékok, idegentestek, hólyagdaganat felismerésére.

Felső húgyutak képalkotó vizsgálata hasznos információkkal szolgálhat pyelonephritis, fertőzés hiányában jelentkező haematuria, bizonytalan, perzisztáló haematuria, illetve a beteg életében korábban előforduló húgyuti kövesség esetén. Nem-komplikált hólyaghurutban szenvedő betegeknél a felső húgyutak képalkotó vizsgálata rutinszerűen nem szükséges.

5.1.5. Visszatérő hólyaghurut esetén a kezelés megkezdése előtt vizelettenyésztéses és vizeletüledék-vizsgálat elvégzése szükséges

A vizeletüledék és a kórokozók antibiotikum-érzékenységének vizsgálata elengedhetetlen visszatérő hólyaghurut esetén. A vizeletüledék-vizsgálat differenciáldiagnosztikai szempontból hasznos információval szolgál. A sok laphámsejt jelenléte például felvetheti a kontamináció gyanúját. Szükség esetén egyszeri katéteres csapolással végzett vizeletminta-vétel előnyös lehet. A tenyésztéssel egybekötött antibiotikum-érzékenységi vizsgálat a kórokozóra célzott kezelésre nyújt lehetőséget, mindazonáltal segítségével csökkenthetjük antibiotikum-kezelés spektrumát, ezzel óva a beteg saját flóráját.

A kezdeti empirikus kezelés után sem javuló panaszok esetén a tenyésztés eredményének megfelelően módosíthatjuk a kezelést. Annak az esélye, hogy visszatérő hólyaghurut talaján pyelonephritis alakuljon ki igen alacsony, ezért enyhe tünetek fennállásakor, válogatott esetekben, indokolt lehet a vizeletvizsgálat eredményének megérkezéséig történő várakozás, amely idő alatt a beteg nem antibiotikum-alapú kezelésben részesíthető.

5.2. A hólyaghurut kezelésére vonatkozó ajánlások

5.2.1. A kezelés késleltetése egy lehetséges opció jól kooperáló betegeknél

Megfelelően tájékoztatott, jól kooperáló betegeknél dönthetünk a kezelés késleltetése mellett. Fokozódó tünetek esetén bevehetjük az előre felírt antibiotikumot, ellenkező esetben akár megvárhatjuk a tenyésztés eredményét, mielőtt antibiotikum-kezelést indítanánk. Ezzel a módszerrel csökkenthető a beteg saját flórájának károsodása és visszaszorítható a rezisztens kórokozók kialakulása.

5.2.2. A tünetmentes bakteriuria vizsgálata és kezelése

A bakteriuria vizsgálata tünetmentes betegek esetén nem szükséges. Kezelése kizárólag terhesség, vagy húgyutak megnyitásával járó műtétek előtt javasolt.

Egyebekben vizsgálata, illetve kezelése szükségtelen, sőt káros (rezisztencia kialakulása, antibiotikum-mellékhatások, opportunist fertőzések jelentkezése). A bakteriuria, húgyúti fertőzésre utaló tünetek nélkül, még diabetes mellitus, vagy visszatérő hólyaghurutos betegek tünetmentes szakaszaiban sem igényel antibiotikum-kezelést.

Egyes vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az aszimptomatikus bakteriuria kezelése megnöveli a visszatérő hólyaghurutok számát, arra utalva, hogy a tünetmentes bakteriuria protektív hatással is bírhat. Kezelése nem csökkenti a morbiditást, vagy mortalitást idős, immunszupprimált, vesetranszplantált, vagy diabéteszes betegeknél sem (2, 15).

5.2.3. Antibiotikum-terápia: az elsővonalbeli antibiotikum-terápia

Az elsővonalbeli antibiotikum-terápia (nitrofurantoin, TMP-SMX, fosfomicin) a helyi rezisztenciaviszonyok ismeretében történjen, általában nem haladhatja meg a 7 napot

A helyi baktériumrezisztencia évente történő felmérése rendkívül fontos, hiszen az ebből származó adatok alapozzák meg a megfelelő empirikus antibiotikum-kezelési stratégia kidolgozását az adott régióban. Az adatok ismeretében javíthatjuk a sikeres empirikus antibiotikum-kezelések arányát. A megfelelő antibiotikum kiválasztásakor alapvető szempont, hogy a kezelés a lehető legkisebb kollaterális károsodást okozzon a beteg flórájában és a lehető legkisebb mértékben járuljon hozzá rezisztencia kialakulásához. Az USA-ban észlelt bakteriális rezisztencia-felmérések alapján, továbbá hatékonyság és nemkívánatos hatások tekintetében a visszatérő hólyaghurut kezelésére a legalkalmasabb antibiotikumoknak a nitrofurantoin, TMP-SMX és a fosfomicin bizonyultak (lásd 1. táblázat) (2, 16). A TMP-SMX nem ajánlott empirikus kezelésre azokban a régiókban, ahol a rezisztenciaarányok meghaladják a 20%-ot. Magyarországon ezirányú nagymértékű pontos felmérés nem történt, így ennek vonatkozásában ajánlás nem adható.

A másodvonalbeli kezeléshez sokszor választják a béta-laktám antibiotikumokat és fluorokinolonokat. Azonban a fluorokinolonok újabban nem javasoltak kedvezőtlen mellékhatásprofiljuk

miatt (ínruptúra, QTc-megnyúlás, aortaruptúra kockázatának növekedése), míg a béta-laktámok erősen károsítják a betegek hüvelyflóráját.

5.2.4. Antibiotikum-terápia: szájon át szedhető antibiotikumokra rezisztens kórokozók esetén A szájon át szedhető antibiotikumokra rezisztens kórokozók esetén tenyésztés alapján választott, célzott intravénás kezelés adható. A kezelés időtartama lehetőleg ne haladja meg a 7 napot.

Többek között ide tartoznak az ESBL-termelő kórokozók, amelyek gyakran már csak karbapenemekre érzékenyek. Azonban mielőtt elkezdenénk az intravénás kezelést, megfontolandó, hogy az adott kórokozó érzékeny lehet fosfomicinre. Infektológus szakértő bevonása, illetve ezirányú vizsgálat elvégzése indokolt lehet, mivel sok multirezisztens kórokozó érzékenységet mutathat a fosfomicin-, vagy nitrofurantoin kezelésre.

5.3. A hólyaghurut antibiotikum megelőzésére vonatkozó ajánlások

5.3.1. Az antibiotikum-profilaxis minden más megoldásra nem reagáló esetekre tartogatott, utolsóként választandó módszer. A várható előnyök, hátrányok, alternatívák alapos mérlegelését követően indítható el.

Magas szintű evidencia támasztja alá az antibiotikum-profilaxis hatékonyságát visszatérő hólyaghurut megelőzésében, azonban a rezisztencia fokozódása, az antibiotikum-mellékhatások és a saját flórára gyakorolt negatív hatások miatt mindig törekednünk kell az antibiotikum-profilaxis elkerülésére.

5.3.2. A profilaktikusan alkalmazott intermittáló, vagy folyamatos antibiotikum-profilaxis csökkenti a visszatérő cystitises epizódok számát

Az intermittáló adagolás klasszikus példája a szexuális együttlétek alkalmával történő antibiotikum-adás (pl.: TMP-SMX). Ügyelnünk kell arra, hogy az antibiotikum-kezelés hatására károsodhat a hüvelyi és gasztrointesztinális bakteriális flóra, ezen kívül megnő többek között a tüdőre és a májra gyakorolt nemkívánatos mellékhatások aránya.

5.3.3. A profilaxis során alkalmazott antibiotikumok összehasonlítása

A visszatérő hólyaghurutos epizódok számának csökkentése szempontjából nem találtak különbséget a nitrofurantoin, fosfomicin, TMP-SMX, norfloxacinn és cefador profilaktikus adása között.

Azonban kedvezőtlen mellékhatásprofiljuk miatt, a kinolonok alkalmazása nem ajánlott megelőzésre. A nem-komplikált cystitisben várható előnyei nem ellensúlyozzák a mellékhatások okozta hátrányokat.

A profilaxis megkezdése előtt vizelettenyésztéses vizsgálat elvégzése elengedhetetlen.

5.3.4. A profilaxis várható mellékhatásai

A nitrofurantoin mind elsődleges kezelés, mind profilaxis szempontjából jól alkalmazható gyógyszer, amely a többi antibiotikumhoz képest nem jár magasabb arányú gasztrointesztinális, vagy hüvelyre gyakorolt mellékhatásokkal. Ugyanakkor, mint minden antibiotikum, a nitrofurantoin is potenciális kockázatot jelent. Ismert, igen ritkán előforduló (<1%), pulmonális és májtoxikus mellékhatással rendelkezik. Emiatt krónikus máj, vagy tüdőbetegség esetén óvatossággal alkalmazható. Jelentősen beszűkült vese-funkció esetén alkalmazása kerülendő. TMP-SMX esetén pedig gyakrabban fordulnak elő gasztrointesztinális mellékhatások (2).

5.3.6. Antibiotikum-rezisztencia

Amikor a profilaxis mellett döntünk, a másik alapvető szempont, amit figyelembe kell vennünk, az antibiotikum-rezisztencia kérdése.

Ismert tény, hogy az antibiotikumok adása megnöveli az antibiotikumokra rezisztens kórokozók kiszelektálódásának esélyét.

5.3.7. A profilaxis időtartama, dozírozása

A TMP, TMP-SMX, nitrofurantoin, cefalexin esetén a legtöbb tapasztalat a napi rendszerességgel történő szedés kapcsán gyűlt össze, míg fosfomicin esetén a 10 naponta történő adagolás terjedt el.

A klinikai gyakorlatban a profilaxis időtartama 3-6 hónaptól 1 évig terjedhet. Egyes nők évekig szedik az antibiotikumot posztkoitalisan, bár erre vonatkozó evidenciaalapú ajánlás nem áll rendelkezésre.

1. TÁBLÁZAT: A VISSZATÉRŐ HÓLYAGHURUT ELSŐVONALBELI KEZELÉSÉRE ALKALMAS KÉSZÍTMÉNYEK AZ AMERIKAI UROLÓGUS TÁRSASÁG IRÁNYELVEI ALAPJÁN. A TÁBLÁZAT A VISSZATÉRŐ HÓLYAGHURUT ELSŐVONALBELI KEZELÉSE SORÁN ALKALMAZHATÓ ANTIBIOTIKUMOKAT MUTATJA BE

A kezelés hatása	Nitrofurantoin	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX)	Fosfomicin
Gyógyulási arány	88-93%	90-100%	83-91%
Spektrum	szűk: <i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	típusos uropatógének	vancomycinrezisztens <i>Enterococcus</i> , ESBL-termelő kórokozókra is kiterjed
Kollaterális károsodás	nincs	minimális	nincs
Rezisztencia	alacsony	növekszik	jelenleg alacsony
Dózis és időtartam	2x100 mg 5 napon keresztül	2x1 tabl. 3 napon keresztül	3 g egyszeri dózis

Példák a folyamatos profilaxis dozírozására:

- TMP 100 mg naponta,
- TMP-SMX 40 mg/200 mg naponta,
- TMP-SMX 40 mg/200 mg háromszor hetente,
- Nitrofurantoin monohidrát/macro-kristály 50 mg naponta,
- Nitrofurantoin monohidrát/macro-kristály 100 mg naponta,
- Cefalexin 125 mg naponta,
- Cefalexin 250 mg naponta,
- Fosfomicin 3 g tíznaponta.

5.3.8. Posztkoitalisan jelentkező cystitisben szenvedő nők profilaxisa

Szexuális aktivitáshoz köthető visszatérő cystitises nőknél az aktus előtt vagy után adott antibiotikum hatékonyan és biztonságosan csökkenti a visszatérések arányát. Az intermittáló antibiotikum-adás beszűkíti az antibiotikum-hatás időablakát arra az időszakra, amikor a legnagyobb a fertőzés kockázata, ezáltal, a folyamatos antibiotikum-adáshoz képest, csökkenthető a mellékhatások és káros hatások aránya (gastrointesztinális tünetek, vaginitis).

Lehetőségek a profilaxisra:

- TMP-SMX 40 mg/200 mg.
- TMP-SMX 80 mg/400 mg.
- Nitrofurantoin 50-100 mg.
- Cefalexin 250 mg.

5.4. A hólyaghurut nem antibiotikum-alapú megelőzésére vonatkozó ajánlások

5.4.1. Visszatérő hólyaghurutban szenvedő nőknél tőzegáfonya-kivonat adása javasolható

A baktériumok növekvő rezisztenciája az antibiotikumokkal szemben egyre komolyabb aggodalomra ad okot. A WHO (World Health Organization) a „Global Action Plan” című, 2015-ben kiadott közleményében felhívta a figyelmet arra, hogy nemzetközi összefogás és terv kidolgozása szükséges a fenyegető a világméretű jelenség kiküszöbölésére (17). A visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésével kapcsolatban kiemelték a nem antibiotikum-alapú módszerek, beleértve a probiotikumok és a tőzegáfonya-kivonatok alkalmazásának fontosságát. A tőzegáfonya évtizedek óta áll a vizsgálatok középpontjában. Hatékonyágát a proanthocyanidin (PAC) tartalmának tulajdonítják, amely képes meggátolni a baktériumoknak az urotheliumhoz történő kitapadását. A vizsgálatok módszertanilag megkérdőjelezhető, nem standard módon történtek, amelyek során igen változatos, tablettás, lé, koktél formájában, heterogén PAC-koncentrációkkal bíró készítmények hatékonyságát nézték. Mindezek tudományos szempontból igen megnehezítik a tőzegáfonya-kivonatok hatékonyságának pontos megítélését.

Ezidáig számos randomizált vizsgálat utalt arra, hogy a tőzegáfonya-kivonatok alkalmazása csökkenti a hólyaghurut visszatérések arányát a placebokészítményhez képest (2). *Kontiokari* és *munkatársai* kimutatták, hogy 50 ml tőzegáfonya-tartalmú koncentrátum adása 6 hónap alatt 20%-kal csökkenti a visszatérő húgyúti fertőzések számát a kontrollcsoportéhoz képest (18). A Beerepoot-vizsgálat (19) a tőzegáfonya és a TMP-SMX hatékonyságát hasonlította össze. A vizsgálat során kevesebb hólyag-

hurutos epizód visszatérést találtak tőzegáfonya-kivonatot szedő nők esetében, bár a kezelést követő 3 hónapnál hosszabb vizsgálati idő alatt ez a különbség már nem volt igazolható. Vizelettenyésztéses vizsgálat során kevesebb rezisztens kórokozót találtak tőzegáfonya-kivonatot szedő betegek esetén.

A hólyaghurutos epizódok visszatéréseit eltelt idő tekintetében a McMurdo-vizsgálat (20) nem talált különbséget a TMP és a tőzegáfonya között.

5.4.2. *Lactobacillus*

Bár a növekedő rezisztencia miatt a *Lactobacillus* egyre több vizsgálat tárgyát képezik, egyelőre nincs egyértelmű ajánlás a visszatérő hólyaghurut megelőzésében betöltendő szerepükéről. Jóllehet az eddigi vizsgálatok vegyes eredményeket hoztak, biztonságos alkalmazhatóságuk, kedvező mellékhatásprofiljuk miatt javasolhatók visszatérő hólyaghurut megelőzésére.

5.4.3. Ösztrogén

Visszatérő hólyaghurutban szenvedő peri- és posztmenopauzális nők esetén a visszatérő hólyaghurutos epizódok számának csökkentése céljából javasolható a hüvelyi ösztrogénkezelés alkalmazása (amennyiben nem kontraindikált).

A szisztémás ösztrogénkezeléssel ellentétben, a helyi ösztrogénkezelés csökkenti a visszatérő hólyaghurut-epizódok számát, emellett kevesebb mellékhatással jár. Még abban az esetben is javasolt alkalmazása, amennyiben egyéb oknál fogva már eleve részesül a beteg szisztémás ösztrogénkezelésben. A páciens preferenciájától függően felírható kúp, vagy krém formájában. A hüvelyi ösztrogénkezelésnek nem igazolódott emlődaganat kiújulásának kockázatát megnövelő hatása, ezért emlődaganas kórelőzménnyel terhelt nőknél is alkalmazható, onkológussal konzultálva.

5.4.4. Bő folyadékfogyasztás

Egyes irodalmi adatok szerint >1,5 l/nap folyadékbevitel képes csökkenteni a hólyaghurut visszatérésének esélyét (21). Bár ezen adatok biztatóak, mégsem vonható le egyértelmű következtetés a megnövekedett folyadékfogyasztás előnyeit illetően.

5.4.5. További módszerek

A visszatérő hólyaghurut megelőzésének számos további módja lehetséges, egyre több vizsgálat taglalja jelentőségüket, azonban egyelőre kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre ahhoz, hogy megbízható következtetést vonhassunk le a hatékonyságukról. A teljesség igénye nélkül ide sorolhatók az egyéb gyógynövény-terápiák (*nasturtium* és *torma*, *berberine/arbutin/birs*, *forskolin*), *D-mannóz*, *Methenamin*, *intravesicalis hialuronsav/Chondroitin*, *biofeedback medencefenék-izomtor-na* és az immunoaktív terápia (2).

5.5. Követés

5.5.1. Kezelést követő ellenőrző vizelettenyésztés tünetmentes betegeknél nem szükséges

A panaszmentes, gyógyult betegek esetén kontroll vizelettenyésztéses vizsgálatnak nincs értelme az eddigi irodalmi adatok alapján. Csak bizonyos esetekben érdemes a bakteriuriát

rutinszerűen ellenőrizni: amennyiben húgyutak megnyitásával járó műtét tervezett, vagy terheseknél. Minden egyéb esetben a kezelés célja a tünetek megszüntetése. Gyorsan visszatérő hólyaghurutos betegeknek, vagy amennyiben a vizelettenyésztés során az előzővel azonos kórokozó került kimutatásra, további urológiai vizsgálat válhat indokoltá komplikáló tényezők keresése céljából. Struvit köképződéssel összefüggésbe hozható kórokozó (pl.: *P. mirabilis*) esetén húgyúti kövesség irányában történő kivizsgálás megfontolandó.

5.5.2. Meg kell ismételni a tenyésztést, ha a húgyúti fertőzés tünetei perzisztálnak a folyamatban lévő, vagy lezajlott antibiotikum-kezelés ellenére

Antibiotikum-kezelés megkezdését követően a klinikai gyógyulás (tünetek megszűnése) várhatóan 3-7 nap alatt következik be. Hét napon túl fennálló panaszok esetén érdemes megismételni a vizelettenyésztést. A következő antibiotikum-kezelés lehetőleg a kitenyészett kórokozóra célzottan történjen.

6. Következtetések

Összefoglaló közleményünk célja az Amerikai Urológus Társaság (AUA) visszatérő nem-komplikált hólyaghurut kezelésével kapcsolatos legújabb, 2019-ben megjelent irányelveinek ismertetése és elemzése (2). Az irányelvekben jelentős hangsúlyt fektetnek a bakteriális antibiotikum-rezisztencia visszaszorítására irányuló módszerek ismertetésére, szorgalmazására és a helyes antibiotikum-felhasználási szemlélet kialakítására.

Különösen visszatérő hólyaghurut esetén rendkívül fontos a megfelelő betegoktatás a betegek megfelelő együttműködése

és a kezelés sikeressége szempontjából. A visszatérő hólyaghurut kezelése személyre szabott módon, a beteggel közösen meghozott döntések alapján történjen. Visszatérő hólyaghurut esetén a részletes anamnéziszfelvételen és fizikális vizsgálaton kívül mindenképp szükséges a vizelettenyésztés elvégzése, amelynek eredménye lehetővé teszi a megfelelő kezelési és megelőzési stratégia kialakítását. A vizelettenyésztéses vizsgálat során számos hibalehetőségre kell odafigyelnünk. Az egyik leggyakoribb probléma a minta szennyeződése. Amennyiben ez felmerül, ismételt vizelettenyésztés végezhető, akár katéteres vizeletgyűjtés útján. A cisztoszkópia elvégzése és felső húgyutak képpalkotó rutinszerű vizsgálata nem szükséges. A beteg preferenciájától és a klinikai képtől függően többféle kezelési stratégia jöhet szóba. Jól kooperáló betegeknek, válogatott esetekben a kezelés késleltetése is egy lehetséges opcióként szerepel.

A hólyaghurut antibiotikum-kezelésére a mellékhatások, a betegek saját flórájára gyakorolt káros hatások, továbbá a kórokozó rezisztenciaviszonyok figyelembevételével a legalkalmasabbnak talált, elsőként választandó gyógyszerek a nitrofurantoin, fosfomicin és a TMP-SMX. A pontos magyarországi rezisztenciaviszonyok ismeretének hiányában, a TMP-SMX hólyaghurut esetén történő empirikus alkalmazhatóságára vonatkozóan, nem vonható le egyértelmű következtetés. Visszatérő hólyaghurut esetén kiemelt szerepet kaptak a nem antibiotikum-alapú megelőzési módszerek. Ezek közül rendkívül fontos szerepet játszik a tőzegáfonya-kivonatok és a helyi ösztrogénkészítmények alkalmazása. Visszatérő hólyaghurut esetén az antibiotikum-profilaxis az utolsóként választandó módszer, kizárólag minden más megoldásra nem reagáló esetekre tartogassuk.

Irodalom

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America* 2014; 28(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
2. (2019) RUUTIWACSG. <https://www.auanet.org/guidelines/recurrent-uti> (20190804).
3. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 38 (Suppl 4): S341-5. <https://doi.org/10.1086/382690>
4. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *American family physician* 2011; 84(7): 771-6.
5. Sanford JP, Favour CB, Mao FH, Harrison JH. Evaluation of the positive urine culture; an approach to the differentiation of significant bacteria from contaminants. *The American journal of medicine* 1956; 20(1): 88-93. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90175-9)
6. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *The American journal of medicine* 2005; 118(3): 259-68. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.09.015>
7. Zatorski C, Zocchi M, Cosgrove SE, Rand C, Brooks G, May L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC infectious diseases* 2016; 16(1): 638. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1972-6>
8. Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, Tselentis Y, Cranidis A. Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections. *Journal of chemotherapy* 1997; 9(3): 203-7. <https://doi.org/10.1179/joc.1997.9.3.203>
9. Woodford HJ, Graham C, Meda M, Miciuleviciene J. Bacteremic urinary tract infection in hospitalized older patients-are any currently available diagnostic criteria sensitive enough? *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(3): 567-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03284.x>
10. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of infection* 2009; 58(2): 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.12.009>
11. Gagyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC infectious diseases* 2012; 12: 146. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-146>
12. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm

- WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *The Journal of infectious diseases* 2000; 182(4): 1177–82. <https://doi.org/10.1086/315827>
13. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, et al. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology* 2016; 90: 50–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.11.051>
 14. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1988; 38(313): 363–5.
 15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 40(5): 643–54. <https://doi.org/10.1086/427507>
 16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(5): e103–20.
 17. 2018 WHOAr. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en>
 18. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322(7302): 1571. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1571>
 19. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Archives of internal medicine* 2011; 171(14): 1270–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.306>
 20. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009; 63(2): 389–95. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn489>
 21. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2018; 178(11): 1509–15. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4204>