

2020.
XXV. évfolyam
4. szám



Háziorvos Továbbképző Szemle



Látogasson el a www.orvositudasbazis.hu honlapunkra!

➤ **UROLÓGIA** – Különlenyomat

➤ **ÚJDONSÁGOK A HEVENY**

HÓLYAGHURUT KEZELÉSÉBEN

Vörös Krisztián dr.

ÚJDONSÁGOK A HEVENY HÓLYAGHURUT KEZELÉSÉBEN

A Canephron vs. foszfomicin noninferioritási vizsgálata

Vörös Krisztián dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK,
Családorvosi Tanszék,
Budapest



A cikk online változata

megtalálható a

www.olo.hu weboldalon.

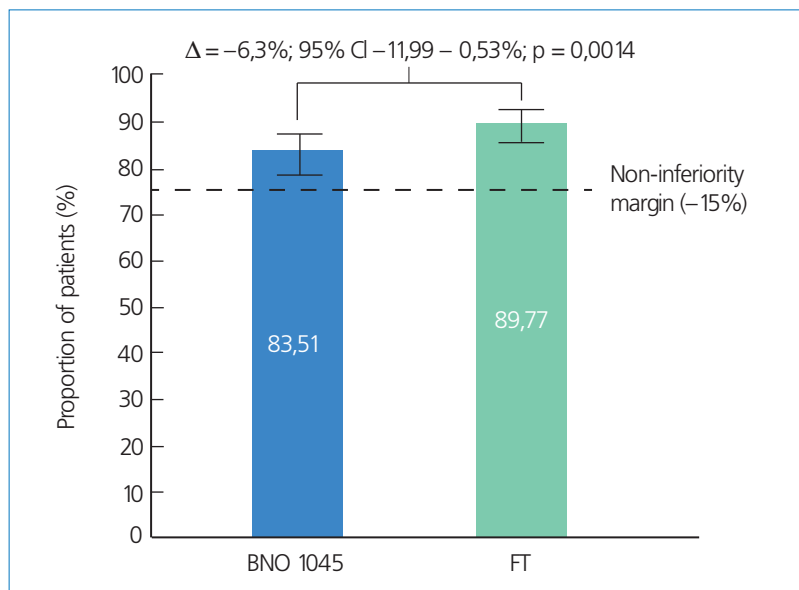
A húgyúti fertőzések kezelése az alapellátás mindennapi feladatai közé tartozik: a heveny hólyaghurut a hatodik leggyakoribb diagnózis a családorvosi praxisokban (1). Elsősorban nők körében fordul elő, és bár az esetek felében (52%-ban) enyhe lefolyással zajlik, a páciensek többsége antibiotikumot kap a panaszára (74%) (2). Az antibiotikumok használata gyorsabb gyógyulást, kevesebb relapszust eredményez (3). Az európai urológiai ajánlás nem komplikált hólyaghurut kezelésére három elsőként választandó gyógyszert javasol (4), azonban Magyarországon a nitrofurantoin időszakosan korlátozottan érhető el, a pivampicillin pedig nincs forgalomban, így a kezelés alapszere a foszfomicin.

Az antimikrobás kezelések – a krónikus, nem fertőző betegségek terápiája mellett – a leggyakrabban felírt gyógyszerek (5). A kiterjedt használat mellett a rezisztencia emelkedése súlyos problémát jelent az egészségügyben, különösen a húgyúti fertőzésekben gyakran használt fluorokinolonok esetében (6). Elsősorban ennél a gyógyszercsoportnál várható súlyos adverz reakciók megjelenése (7), de az enyhébb mellékhatások (pl. a mikrobiom egyensúlyának megbomlása) is csökkenthetik a betegek együttműködését.

Az akután kezdett, fertőzésellenes kezelésként felírt gyógyszerek 24,3%-át nem váltják ki a betegek az alapellátásban (5). Lakossági felmérés alapján cystitisben ez az arány 37% (2). A kezelést el sem kezdő betegek magas arányának hátterében állhat a cystitis benignus jellege is. Feltételezhető azonban, hogy az orvosok gyakrabban írnak antibiotikumot, mint feltétlenül szükséges lenne. Az időzavar, az orvos aggodalma, hogy hibázik, illetve a betegek részéről megnyilvánuló presszió is hozzájárulhat a széles körű kezeléshez (8). Másrészt a hólyaghurut diagnózisa legtöbbször a tüneteken alapul, amelynek

során a kétes esetekben is gyakran kezelést kapnak a betegek. *Filice és munkatársai* az antibiotikus felíráshoz vezető diagnózisok utólagos, szakértők által történő áttekintése során a kórházi cystitis diagnózisok 13%-át találták megalapozottnak (9). A típusos tünetek kombinációja is csupán az esetek 61,4%-ában mutatott egyezést a tenyésztési eredményekkel. Egy családorvosi praxisokban végzett felmérésben a típusos tünetek alapján cystitisnek véleményezett esetek 37,7%-ában nem volt igazolható bakteriuria (10). A tesztsíkok, a vizeletüledék-vizsgálat alkalmazása javíthatja a diagnózis specifikusságát, de így is maradnak bizonytalan esetek, amelyekben az antibiotikus kezelés halasztása mérlegelendő. A gyógyszerkiváltások elmaradásának hátterében betegtéyzők is szerepet játszhatnak: az antibiotikumrezisztenciától való félelem, a kezelés sürgősségének ítélete vagy, ritkán, az orvosba vetett bizalom hiánya (11).

Az antibiotikumfelírás csökkentésének szakmai igénye, a javasolt – és elérhető – gyógyszerek körének szűkülése, a bizonytalan tüneteket mutató, vagy az antibiotikus kezelést kerülni igyekvő betegek ellátása kihívást jelent



1. ábra:
 Kiegészítő antibiotikumkezelést nem igénylő betegek aránya a Canephron- (BNO-1045) és a foszfomicin- (FT-) csoportban. A noninferioritási határt szaggatott vonal jelöli.

het a házi orvosoknak, alternatív kezeléseket tehet szükségessé.

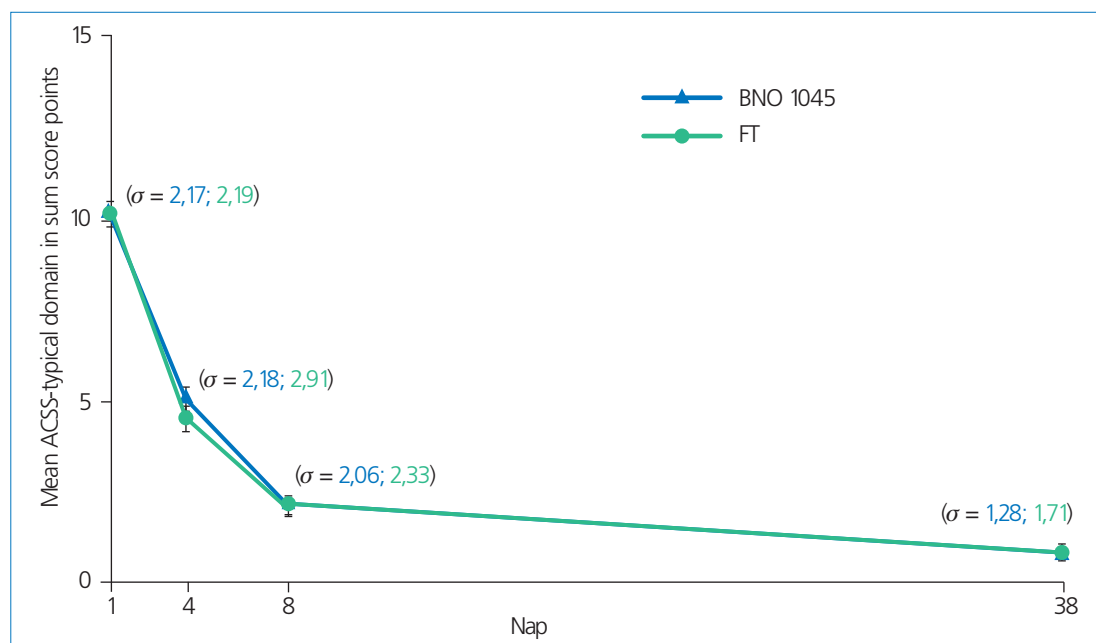
A tüneti terápiák közül nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel jelentős antibiotikumspórolás érhető el, ezek hatékonysága azonban elmarad az antibiotikumoké mögött (12, 13). Sok fitoterápia esetében a „...javallatokra való alkalmazása a régóta fennálló használaton alapul”. Korábban a torma, a böjtfű kombinációs kezeléssel voltak biztató eredmények, de kellő számú beteg beválasztása nem sikerült a vizsgálatba (14). A Canephron több támadáspontú, kombinált készítmény (kis ezerjófű, lestyán és rozmaring kivonata). Tüneti hatásai mellett (görcsoldó, gyulladáscsökkentő, diuretikum) antibakteriális hatással is bír, a mikrobiomot nem károsítja (15). Nyílt vizsgá-

latban már hatásosnak bizonyult húgyúti infekciók kezelésében (16).

A szűkülő terápiás lehetőségek, az alternatív kezelési módok körüli bizonytalanságok mellett méltán tarthat érdeklődésre számot *Wagenlehner és munkatársai* kutatása (17). A bizonyítékokon alapuló orvoslásnak megfelelően kivitelezett klinikai vizsgálatban a Canephron és az ajánlás, valamint az elérhetőség alapján hazánkban leginkább használható foszfomicin hatását hasonlították össze hólyaghurut kezelésében.

A III. fázisú, kettős vak, kontrollált, párhuzamos, randomizált, multicentrikus (Németország, Ukrajna, Lengyelország, 51 centrum) vizsgálatba 668 beteget vontak be. A kutatás célja a Canephron noninferioritásának vizsgálata volt foszfomicinhez képest, 18-70 év közötti nők nem komplikált hólyaghurutjában. Az elsődleges végpont a kiegészítő antibiotikumkezelésre szoruló betegek aránya volt a vizsgálat ideje alatt ($1-38 \pm 3$ nap). Noninferioritási küszöbként a 15%-os eltérést határozták meg. Másodlagos végpont a bakteriuria, a pyuria megszűnése, illetve a beteg tüneteit és életminőségét elemző Acute Cystitis Symptom Score (ACSS-) kérdőív pontszámának változása voltak.

A foszfomicincsoportban a páciensek 89,8%-ánál, míg a Canephron-csoportban a betegek 83,5%-ánál nem volt szükség további antibiotikumkezelésre (1. ábra). A Canephron tekintetben nem bizonyult alacsonyabb rendűnek a foszfomicinhez viszonyítva. A további antibiotikumkezelés legfőbb okaiban sem volt szignifikáns különbség a Canephron- és a



2. ábra:
 Az ACSS pontszám változása a kezelés során a Canephron- (BNO-1045) és a foszfomicin- (FT-) csoportban

foszfomicincsoport között (súlyosbodó panaszok 66,0% vs. 67,7%; visszatérő tünetek 23,4% vs. 25,8%).

A negyedik napon minimális (0,6 pont), de szignifikáns különbség volt a két csoport között az ACSS pontszámában a foszfomicin javára, amely különbség a 7. napon már nem volt megfigyelhető. A tünetek gyors javulását támasztja alá, hogy a betegek többsége nem igényelt kiegészítő fájdalomcsillapító kezelést, a két csoport között ebből a szempontból nem volt különbség (2. ábra).

A bakteriuria eradikációja magasabb arányban történt meg a foszfomicincsoportban, a pyuria megszűnésében azonban nem volt különbség a két csoport között.

A mellékhatások száma is hasonlóan alakult a két ágon. Foszfomicin mellett gyakrabban fordult elő gasztrointesztinális panasz (6,6% vs. 4,0%), míg a pyelonephritis nem volt szignifikánsan gyakoribb a Canephron-csoportban (1,5% vs. 0,3%). A vesemedence-gyulladás többségében a kezelés első és második napján igazolódott, így valószínűleg már a betegek beválasztásakor is fennállt.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évek egyik legnagyobb, fitoterápiás készítményt vizsgáló, megfelelően tervezett klinikai kutatása a Canephron noninferioritását igazolta nők heveny, nem komplikált hólyaghurutjában.

Az antibiotikumkezelés halasztása, helyettesítése esetenként orvosi és/vagy betegszempontokból is szükséges lehet. A németországi urológiai ajánlás enyhe-mérsékelt esetekben elfogadhatónak tartja a tüneti kezelést heveny hólyaghurutban (18). A Canephron használatával az antibiotikumok felírása jelentősen csökkenthetővé válhat, mérsékelve a bakteriális rezisztenciát, a mikrobiom-károsodást és a mellékhatások előfordulását. A szakma szabályainak követése mellett (komplikáló tényezők és a pyelonephritis kizárását követően) hatékonyan és biztonságosan alkalmazható. Az ajánlások további változásához, a Canephron széles körű, rutinszerű használatához további vizsgálatok szükségesek: *Wagenlehner és munkatársai* munkája ehhez biztató alapot ad.

IRODALOM

1. Wandell P, et al. Most common diseases diagnosed in primary care in Stockholm, Sweden, in 2011. *Fam Pract.* 2013; 30(5): 506–13.
2. Butler CC, et al. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract.* 2015; 65(639): e702–7.
3. Falagas ME, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009; 58(2): 91–102.
4. Bonkat G, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2020, in *European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition.* Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
5. Fischer MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4): 284–90.
6. Sanchez GV, et al. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(4): 2181–3.
7. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2016; Accessed: 2020. 04. 05. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>.
8. Rose J, Crosbie M, Stewart A. A qualitative literature review exploring the drivers influencing antibiotic over-prescribing by GPs in primary care and recommendations to reduce unnecessary prescribing. *Perspect Public Health.* 2019; 1757913919879183.
9. Filice GA, et al. Diagnostic Errors that Lead to Inappropriate Antimicrobial Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36(8): 949–56.
10. De Backer D, et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(2): 364–8.
11. Bagnulo A, et al. Why patients want to take or refuse to take antibiotics: an inventory of motives. *BMC Public Health.* 2019; 19(1): 441.
12. Kronenberg A, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017; 359: j4784.
13. Vik I, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med.* 2018; 15(5): e1002569.
14. Stange R, et al. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoraciae rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol.* 2017; 9: 43–50.
15. Naber KG, et al. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience.* 2017; 3(1): 8.
16. Naber K, et al. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med.* 2013; 79(13): PB1.
17. Wagenlehner FM, et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomicin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int.* 2018; 101(3): 327–336.
18. Kranz J, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int.* 2018; 100(3): 271–278.