

Imunoprofilaksa rekurentnih uroinfekcija liofiliziranim lizatom *Escherichiae coli*

*Višnja ŠKERK, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog*

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb
Referentni centar Ministarstva zdravstva i
socijalne skrbi RH za infekcije mokraćnog
sustava

Ključne riječi

*uroinfekcije
E.coli
imunoprofilaksa
imunoterapija
OM-89*

Key words

*urinary tract infections
E.coli
immunoprophylaxis
immunotherapy
OM-89*

Primljeno: 2011-03-10

Received: 2011-03-10

Prihvaćeno: 2011-03-20

Accepted: 2011-03-20

Aktualnost i važnost problema

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije. Najčešći su razlog za opravdano propisivanje antimikrobnih lijekova. Vjerojatnost za nastanak IMS 30 puta je veća u žena nego u muškaraca. Preko 50 % žena najmanje jednom u životu ima IMS, a njih jedna četvrtina imaće unutar godinu dana rekurentnu epizodu. Svake godine 15 % seksualno aktivnih žena imaće najmanje jednom IMS. [1]

Pregledni članak

Već više od 40 godina se pokušava imunostimulirajućim lijekovima spriječiti rekurentne infekcije mokraćnog sustava (IMS) u žena. U postupku ispitivanja su cjepiva za oralnu, injekcijsku i vaginalnu primjenu koja se sastoje od različitih kombinacija ekstrahiranih imunostimulirajućih frakcija toplinom inaktiviranih uropatogenih bakterija. U kliničkoj primjeni je preparat OM-89 (OM Laboratories, Ženeva, Švicarska) koji sadrži ekstrahirane imunostimulirajuće frakcije 18 različitih serotipova *E. coli* koji su najčešći uzročnici IMS stečenih izvan bolnice. U pet prospektivnih randomiziranih kliničkih studija i dvije meta-analize s preko 1 000 ispitanika dokazano je da je OM-89 djelotvoran i siguran lijek te da značajno smanjuje učestalost rekurentnih epizoda IMS, incidenciju bakteriurije i leukociturije te potrošnju antimikrobnih lijekova. Preventivna djelotvornost OM-89 traje još najmanje tri mjeseca nakon prestanka uzimanja. Prednost je OM-89 što se može primijeniti kroz duže vrijeme bez bojazni za poticaj nastanka bakterijske antimikrobne rezistencije i drugih nuspojava koje prate dugotrajnu antimikrobnu terapiju.

Immunoprophylaxis of recurrent urinary tract infections with lyophilized bacterial lysate of *Escherichiae coli*

Review article

Immunostimulating drugs have been used for over 40 years in trying to prevent recurrent urinary tract infections (UTI) in women. Vaccines for oral, intramuscular injection, and vaginal administration are in the process of testing, consisting of various combinations of extracted immunostimulating fractions of heat-inactivated uropathogenic bacteria. The bacterial extract OM-89 (OM Laboratories, Geneva, Switzerland) has been used in clinical practice. It contains extracted immunostimulating fractions derived from 18 *E. coli* strains that are most frequently responsible for community acquired UTIs. In five prospective randomized clinical trials and two meta-analyses with more than 1 000 examinees OM-89 proved as effective and safe drug that significantly reduces the incidence of recurrent UTI episodes, incidence of bacteriuria and leukocyturia and antimicrobial consumption. Preventive effectiveness of OM-89 lasts for at least three months after cessation. The advantage of OM-89 is that it can be used over a longer period without concern for development of bacterial antimicrobial resistance and other side effects that accompany long-term antimicrobial therapy.

U SAD-u je godišnje 7 milijuna posjeta liječniku uzrokovano IMS, od čega dva milijuna cistitisa. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u Hrvatskoj su tijekom 2009. godine u djelatnosti primarne zdravstvene zaštite dojenčadi i male djece i djelatnosti opće/obiteljske medicine zabilježena 267 462 posjeta liječničkim ordinacijama zbog upale mokraćnog mjehura i 22 000 zbog pijelonefritisa.

Rekurentne IMS su one dokazane urinokulturom koje se javljaju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili

više puta u jednoj godini. Česte su u mladih žena unatoč njihovu anatomski i funkcionalno normalnom urotraktu. Unutar šest mjeseci nakon inicijalne IMS, oko 30 % žena dobiva jedan, a oko 3 % žena dva uroinfekta. Jednogaodišnje praćenje žena u dobi od 17 do 82 godine pokazalo je da je rekurentni uroinfekt imalo 53 % žena starijih od 55 godina i 36 % žena mlađih od 55 godina. Najčešći uzročnici IMS su različiti serotipovi bakterije *Escherichia coli*, a zatim su to *Proteus mirabilis*, *Morganella*, *Providentia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, enterokoki i stafilokoki. Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95 % epizoda rekurentnog nekompliriranog cistitisa u žena su reinfekcije. Većina infekcija nastaje nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalne IMS. U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS. Rezervoar za reinfekciju je fekalna flora.

U svakoj akutnoj epizodi uroinfekta žena u premenopauzi prosječno ima kliničke simptome 6,1 dan, leži u krevetu 0,4 dana, nije sposobna za posao ili nastavu 1,2 dana, osjeća se slabo i klonulo 2,4 dana [2].

Tradicionalno antimikrobno liječenje IMS fokusira se na otklanjanje simptoma i eradikaciju bakteriurije što se postiže većinom standardnih shema liječenja, međutim niti jedna od primijenjenih shema ne pruža zaštitu od rekurentnih epizoda IMS [3].

U svrhu prevencije rekurentnih IMS ženama se najprije savjetuje primjena pravila zdravog života te konzumacija soka od brusnice i probiotika. U nekih je žena međutim, neophodna dugotrajna antimikrobna profilaksa – kontinuirana ili postkoitalna, ili pak samodijagnoza i kratkotrajno antimikrobno samoliječenje [3]. Dugotrajna i nekontrolirana primjena antimikrobnih lijekova, posebno niskih profilaktičkih doza, dovela je do izrazitog porasta bakterijske antimikrobne rezistencije, a povezana je i s nizom nuspojava kao što su mučnina, povraćanje, fotosenzibilizacija, hepatotoksičnost, plućne reakcije, preosjetljivost na antimikrobne lijekove, krvne diskrazije, eritema eksudativum multiforme, akutna toksična epidermoliza te ekološkim poremećajem uretralne i intestinalne mikroflore. Sve to dovelo je do potrebe pronalaženja novih alternativnih mogućnosti profilakse i liječenja IMS-a, a jedna od njih je upotreba imunostimulirajućih lijekova.

Bakterijski ekstrakti u prevenciji i liječenju rekurentnih IMS

Već više od 40 godina se pokušava imunostimulirajućim lijekovima prevenirati rekurentne IMS u žena. U postupku ispitivanja su cjepiva za oralnu, injekcijsku i vaginalnu primjenu koja se sastoje od različitih kombinacija, ekstrahiranih imunostimulirajućih frakcija, toplinom inaktiviranih uropatogenih bakterija.

U dostupnoj elektronski pretraživanoj literaturi s ključnim riječima: IMS, imunoterapija ili cjepiva i dvo-

struko slijepo istraživanje postoji pet kliničkih studija sa više od 1 000 ispitanika koje kroz šest do 12 mjeseci istražuju djelotvornost i podnošljivost oralnog imunostimulirajućeg lijeka koji sadrži dijelove toplinom inaktivirane *E. coli* – OM-89 (OM Laboratories, Ženeva, Švicarska) [4–8].

Cjepiva za intramuskularnu i vaginalnu primjenu sadrže toplinom inaktivirane *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morgagnii* i *Enterococcus faecalis*. Istraživanja druge faze su pokazala da je preparat djelotvoran ako se primjenjuju buster doze. Nedostaju kliničke studije treće faze pa nema ni preporuka za kliničku primjenu [9].

U postupku ispitivanja su još neki imunoterapeutske preparati za koje nema kontroliranih studija [9].

U ovom radu težište je na prikazu kliničke primjene preparata OM-89.

Oralna imunoprofilaksa i imunoterapija liofiliziranim lizatom *E. coli* OM-89

Preparat OM-89 (OM Laboratories, Ženeva, Švicarska) sadrži ekstrahirane imunostimulirajuće frakcije 18 različitih serotipova *E. coli* koji su najčešći uzročnici IMS stečenih izvan bolnice. Svaki serotip posebno je kultiviran, inaktiviran i frakcioniran, a zatim purificiran i liofiliziran. OM-89 su želatinozne kapsule od 6 mg liofiliziranog lizata *E. coli* koje se primjenjuju oralno. Stimulativno djeluju na imunološke obrambene mehanizme te omogućuju zaštitu od širokog spektra patogenih bakterija posebno *E. coli*. Dokazano je da OM-89 smanjuje učestalost rekurentnih epizoda IMS, smanjuje broj i težinu simptoma IMS i smanjuje upotrebu antimikrobnih lijekova. Preporučuje se za prevenciju rekurentnih infekcija donjeg urotrakta, ali i u kombinaciji s antimikrobnim lijekom za liječenje akutnih uroinfekcija [10].

Pretklinička ispitivanja OM-89

In vitro ispitivanja na staničnim kulturama su pokazala da OM-89 stimulira proliferaciju limfocita, potiče oksidativni metabolizam makrofaga i stvaranje slobodnih toksičnih radikala, stimulira produkciju citokina, TNF- α , IL-6 i IL-2, pojačava fagocitozu intracelularnih parazita, bakterija i gljiva [11, 12].

In vitro istraživanja s OM-89 i dendritičkim stanicama (DC) dobivenih stimulacijom humanih makrofaga granulocitno-makrofagnim faktorom stimulacije kolonija (GM-CSF) pokazano je da OM-89 utječe na terminalnu maturaciju CD83+ pozitivnih DC uz visoku ekspresiju MHC molekula i povišenu ekspresiju kostimulatornih CD80 i CD 86 molekula. Također je pokazano da OM-89 aktivirane DC stimuliraju proliferaciju T-limfocita i produkciju interferona gama. Stvarni potencijal OM-89 kao preparata

koji se može koristiti u DC-baziranoj imunoterapiji potrebno je tek istražiti u dodatnim *in vitro* i *ex vivo* studijama [13].

Kod životinja je primijećena veća otpornost prema eksperimentalnim infekcijama uzrokovanim *E. coli*, *S. typhimurium* i *P. aeruginosa*, stimulacija makrofaga, B-limfocita i imunokompetentnih stanica u Peyerovim pločama, povećana sekrecija IgA u stanicama crijevne sluznice, produkcija specifičnih antitijela i pojačana ubilačka aktivnost zečjih polimorfonuklearnih leukocita [14–16].

Kod ljudi je primijećeno povećanje cirkulirajućih aktiviranih T-limfocita, ali ne i apsolutnog broja T- i B-limfocita [17].

Studije na miševima nakon oralne primjene pokazale su brzu apsorpciju. Vršna koncentracija u plazmi postiže se četiri sata nakon primjene, a srednje poluvrijeme eliminacije iznosi 33 sata. Ciljno mjesto nakupljanja su Peyerove ploče iz kojih se vrlo brzo povlači u periferna tkiva. Izlučuje se fecesom, zrakom i neznatno urinom [18, 19].

Neklinički podaci nisu pokazali poseban rizik za ljude temeljeno na konvencionalnim studijama sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti [17].

Klinička ispitivanja OM-89

Klinička ispitivanja OM-89 započela su 1980. godine, a pokazala su statistički značajan pad učestalosti epizoda IMS u bolesnika koji su ga primali u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Isto tako u vrijeme liječenja preparatom OM-89 broj epizoda IMS bio je značajno manji nego broj epizoda IMS u vrijeme prije nego što je započeto liječenje. Ispitivanja su rađena u odraslih osoba, žena u premenopauzi i postmenopauzi, trudnica, bolesnika s prostatitisom, paraplegijom i u djece. Rezultati prve kliničke studije objavljeni su 1986. godine [10].

Frey i suradnici (Švicarska) prvi su 1986. godine objavili rezultate dvostruko slijepe, randomizirane, multicentrične kliničke studije istraživanja djelotvornosti i podnošljivosti OM-89 u liječenju rekurentnih IMS [4]. U istraživanje su bila uključena 64 ambulantna bolesnika, uglavnom žene, u dobi od 22 do 84 godine. Uključeni su bili u vrijeme akutne, simptomatske, rekurentne epizode IMS. Kriteriji za uključivanje su bili najmanje dvije simptomatske epizode IMS u protekloj godini i bakteriurija od $\geq 10^4$ bakterija/mL srednjeg mlaza urina. Bolesnici su kroz tri mjeseca primali dnevno jednu kapsulu aktivne supstance OM-89 ili placebo. Vrijeme praćenja bilo je šest mjeseci. Za liječenje inicijalne akutne epizode IMS i za po potrebi kasnije rekurentne epizode ispitanici su primali antimikrobni lijek. Prisutnost bakteriurije, dizurije i leukociturije ispitivana je na početku studije, jedan tjedan po završetku inicijalne antimikrobne terapije, tri i šest mjeseci

nakon početka studije, te u vrijeme nastanka akutne rekurentne epizode. Nuspojave su praćene cijelo vrijeme ispitivanja. Grupa bolesnika koja je primala OM-89 i grupa koja je primala placebo, nisu se razlikovale po dobi, spolu, dijagnozama te konkomitantnim bolestima, incidenciji rekurentnih epizoda i početnim vrijednostima pratećih parametara prije uključivanja u studiju. Učestalost dizurije, bakteriurije i leukociturije kao i potrošnja antimikrobnih lijekova bili su izrazito manji u bolesnika koji su primali OM-89 nego u kontrolnoj grupi. Na kraju šestomjesečnog praćenja, 19 % bolesnika koji su primali OM-89, imali su bakteriuriju, 12 % leukocituriju, a niti jedan bolesnik nije imao dizuriju. U kontrolnoj grupi koja je primala placebo 39 % bolesnika imalo je bakteriuriju, 39 % leukocituriju i 24 % dizuriju. U inicijalnoj akutnoj epizodi IMS, bolesnici iz grupe koja je primala OM-89 primali su kroz $13,2 \pm 8,4$ dana antimikrobnu terapiju, a bolesnici placebo grupe $12,5 \pm 6,4$ dana. Antimikrobno liječenje akutnih rekurentnih epizoda u bolesnika koji su primali OM-89 trajalo je $2,7 \pm 5,9$ dana, a u bolesnika koji su primali placebo $12,1 \pm 16,9$ dana. Jedina registrirana nuspojava bio je alergijski osip na vratu u bolesnika koji je primao OM-89.

Zaključak ove kliničke studije je da je liofilizirani lizat *E. coli* OM-89 djelotvorniji od placeba u liječenju i profilaksi rekurentnih IMS. Prednost OM-89 je nadalje što se može primijeniti kroz duže vrijeme bez bojazni za poticaj nastanka bakterijske rezistencije i teških nuspojava koje mogu nastati u tijeku antimikrobnog liječenja i što njegova djelotvornost traje još najmanje tri mjeseca nakon završetka primjene.

Tammen i German Urinary Tract Infection Study Group publicirali su 1990. godine rezultate dvostruko slijepe, randomizirane kliničke studije istraživanja djelotvornosti i podnošljivosti preparata OM-89 u liječenju rekurentnih IMS. [5] Istraživano je ukupno 120 bolesnika, svi su uključeni u tijeku akutne epizode IMS s bakteriurijom od $\geq 10^5$ bakterija/mL srednjeg mlaza mokraće. Kriterij za uključivanje bile su najmanje dvije epizode IMS u šest mjeseci neposredno pred početak studije. Bolesnici su prema listi randomizacije primali svaki dan kroz tri mjeseca po jednu kapsulu OM-89 (6 mg liofilizirane imunostimulirajuće frakcije ekstrahirane iz *E. coli*), ili placebo. U vrijeme inicijalne akutne epizode IMS i kasnije po potrebi tijekom akutnih rekurentnih epizoda, ispitanici su primali antimikrobnu terapiju. Opservirani su kroz šest mjeseci od početka studije, a dio bolesnika zatim još kroz narednih pet mjeseci. Od ukupno 120 bolesnika, 61 (devet muškaraca i 52 žene, srednje dobi $51,2 \pm 2,4$ godine) su primali OM-89, a 59 (osam muškaraca i 51 žena, srednje dobi $50,4 \pm 2,3$ godine) su primali placebo. Grupe bolesnika nisu se razlikovale s obzirom na dob, spol, broj rekurentnih epizoda IMS kroz šest mjeseci prije uključivanja u studiju te kliničkim simptomima i znakovima uroinfekta pred početak studije. Prosječan broj rekurent-

nih epizoda po ispitaniku u šest mjeseci, prije uključivanja u studiju, bio je 3,5. U vrijeme šestomjesečnog praćenja tijekom kliničke studije bolesnici koji su primali OM-89 prosječno su imali 0,82 epizode, a u bolesnika koji su primali placebo 1,8 epizoda. Na kraju šestomjesečne studije u bolesnika koji su primali OM-89 naspram bolesnika koji su primali placebo zapažena je značajno manja potrošnja antimikrobnih lijekova i značajno manja učestalost bakteriurije, dizurije, nitriturije, proteinurije, eritrociturije i leukociturije. Prema ocjeni liječnika ispitivača kurativna djelotvornost OM-89 bila je evidentna u liječenju inicijalne akutne epizode IMS u 31 % bolesnika koji su ga primali prema 8,5 % bolesnika koji su primali placebo. Profilaktička djelotvornost određena nakon šest mjeseci bila je evidentna u 54,1 % bolesnika koji su primali OM-89 odnosno u 13,8 % bolesnika koji su primali placebo. Nuspojave liječenja zapažene su u četiri (5,4 %) bolesnika koji su primali OM-89 – svrbež, alergijska reakcija koja je dovela do prestanka njegove primjene, proljev i glavobolja, a u dva (2,6 %) bolesnika koji su primali placebo – mučnina i eritem. U dodatnom petomjesečnom razdoblju praćenja (nakon šestomjesečne studije) rekurentnu IMS epizodu imalo je deset od ukupno 27 ispitanika koji su primali OM-89 i 20 od 30 ispitanika koji su primali placebo. Zaključak ove kliničke studije je da je OM-89 izrazito djelotvorniji od placeba u liječenju i profilaksi rekurentnih IMS.

Slične rezultate imale su još tri randomizirane kliničke studije te dvije meta-analize s preko 1 000 ispitanika, čiji je cilj bio potvrditi rezultate ranijih ispitivanja [6–9, 20].

Djelotvornost buster doze OM-89 ispitivana je u jednogodišnjoj prospektivnoj kliničkoj studiji čiji su rezultati objavljeni 1990. godine. Ukupno 116 bolesnica s rekurentnim cistitisom primale su svaki dan po jednu kapsulu OM-89 kroz tri mjeseca. Zatim ga tri mjeseca nisu primale, a u narednih šest mjeseci OM-89 u dozi od jedne kapsule dnevno bio je primijenjen kroz deset prvih dana u mjesecu. Prosječan broj IMS epizoda po bolesnici u godini dana prije početka ispitivanja bio je 3,4, a u vrijeme ispitivanja 1,2. Samo nekoliko bolesnica imalo je nuspojave: blage gastrične smetnje ili mučninu [21].

U prospektivnoj kliničkoj studiji objavljenoj 1992. godine ispitivano je 89 bolesnica od kojih 15 s infekcijom gornjeg urotrakta i 74 s infekcijom donjeg urotrakta. Sve su kroz 90 dana svakodnevno primale po jednu kapsulu OM-89, a zatim su dalje praćene kroz šest do 18 mjeseci. Ukupno 18 bolesnica s infekcijom donjeg urotrakta primale su i buster doze od po jedne kapsule OM-89 dnevno u 7., 8. i 9. mjesecu ispitivanja. U vrijeme ispitivanja prosječan broj rekurentnih epizoda IMS u svih ispitanica bio je niži nego u razdoblju prije ispitivanja. Bolesnice koje su primale OM-89 u buster dozama imale su u posljednjih šest mjeseci praćenja izrazito manji broj IMS epizoda od ostalih ispitanica. Samo dvije od 89 ispitanica imale su nuspojave liječenja – blage gastrične smetnje [22].

Cilj multinacionalne, dvostruko slijepo, randomizirane kliničke studije objavljene 2005. godine bio je istražiti dugotrajnu preventivnu djelotvornost imunoterapeutika OM-89 u usporedbi s placebo u sprječavanju rekurentnih nekomplikiranih IMS [23]. U 52 centra (Austrija, Belgija, Češka, Njemačka, Mađarska, Poljska, Portugal, Slovačka, Švicarska) ispitivane su ukupno 453 bolesnice u dobi od 18 do 65 godina, s najmanje tri dokumentirane epizode IMS unutar jedne godine, koje su u vrijeme uključivanja u istraživanje, imale kliničke simptome i znakove akutnog uroinfekta i bakteriuriju $\geq 10^3$ bakterija/mL srednjeg nalaza urina. Novost ove kliničke studije u odnosu na one prethodne je u načinu doziranja OM-89 (kapsule od 6 mg liofiliziranog lizata *E. coli*). Bolesnice su randomizacijom podijeljene u dvije grupe te su primale kapsule OM-89 ili placebo. Kapsule su prva tri mjeseca primijenjene svakodnevno jednom dnevno, a zatim ponovno po jedna u prvih deset dana 7., 8. i 9. mjeseca ispitivanja. Ispitivani lijek nije bio primijenjen u 4., 5., 6., 10., 11. i 12. mjesecu ispitivanja. Bolesnice su praćene 12 mjeseci. Od ukupno 454 bolesnice, 232 su primale OM-89, a 222 placebo. Broj rekurentnih IMS epizoda, po ispitanicama, bio je signifikantno niži u bolesnica koje su primale OM-89, negoli u bolesnica koje su primale placebo – 0,84, odnosno 1,28 – što odgovara 34 % redukcije IMS epizode u OM-89 grupi. Devedesettri bolesnica iz OM-89 grupe imalo je tijekom ispitivanja ukupno 185 IMS epizoda (99 u prvih šest mjeseci, 86 u drugih šest mjeseci), dok je 122 bolesnice iz placebo grupe imalo 276 IMS epizoda (125 u prvih i 151 u drugih šest mjeseci). Dizurija, polakizurija i žarenje kod mokrenja bile su značajno rjeđe u bolesnica iz OM-89 grupe. Antimikrobni lijekovi bili su zbog IMS češće propisivani u placebo grupi nego u OM-89 grupi, gdje su bolesnicama antimikrobni lijekovi bili propisivani češće neovisno o IMS. Ukupno 75 bolesnica iz OM-89 grupe i 71 bolesnica iz placebo grupe su imale nuspojave – najčešće glavobolju i gastrointestinalne poremećaje. Bilo je ukupno 15 teških nuspojava, ali niti jedna nije bila s vezi s OM-89 ili placebo. Zaključak je ovog rada da se terapijska shema s 90 dana terapije i s tri desetodnevne buster primjene preparata OM-89 može smatrati djelotvornom u liječenju i prevenciji rekurentnih IMS te da se po potrebi može ponoviti kroz još jednu godinu.

U svrhu istraživanja djelotvornosti i sigurnosti primjene OM-89 u starijih osoba s rekurentnim IMS provedeno je prospektivno istraživanje čiji su rezultati objavljeni 1996. godine. Ukupno 58 žena u postmenopauzi prosječne dobi 66,3 godine praćene su kroz devet mjeseci. Prva tri mjeseca primale su svakodnevno po jednu kapsulu OM-89, zatim su tri mjeseca bile bez lijeka, a posljednja tri mjeseca primale su buster doze OM-89, jednu kapsulu dnevno kroz deset dana u mjesecu. Prosječan broj epizoda IMS u šest mjeseci prije uključivanja u kliničku studiju bio je $3,4 \pm 1,14$, a u devet-mjesečnom provedenom ispitivanju $1,8 \pm 1,59$. Prosječan pad broja rekurentnih IMS epizoda

bio je 64,7 %. Samo je jedna ispitanica imala nuspojave: gastrične smetnje i mučninu [24].

Prema rezultatima prospektivne randomizirane kliničke studije OM-89 se pokazao djelotvoran u profilaksi rekurentnih IMS u bolesnika s paraplegijom [25].

Godine 1996. objavljeni su rezultati dviju prospektivnih kliničkih studija koje su istraživale djelotvornost i podnošljivost OM-89 u djece s rekurentnim IMS.

Ukupno 40 djevojčica u dobi od dvije do deset godina ispitivane su kroz 18 mjeseci u randomiziranoj kliničkoj studiji. U prvih šest mjeseci (prva faza) sve su ispitanice primale nitrofurantoin (1 mg/kg/dan), u drugih šest mjeseci (druga faza) 22 ispitanice su primale OM-89 (6 mg/dan), a 18 ispitanica su primale dalje nitrofurantoin. U posljednjih šest mjeseci (treća faza) profilaksa nije primijenjena. Uzročnici IMS su bili *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Enterocobacter* spp. i *Klebsiella* spp. Nije bilo nuspojava liječenja. U šestomjesečnom razdoblju prije uključivanja u studiju, svako je dijete imalo prosječno dvije epizode IMS. U prvoj fazi taj je broj bio 0,05, a u drugoj fazi 0,2 u obje grupe ispitanica. U trećoj fazi broj IMS epizoda bio je značajno niži nego prije uključivanja u studiju – u djece koja su primala samo nitrofurantoin 0,24, a u djece koja su primala nitrofurantoin i OM-89 0,14. Zaključak je ovog ispitivanja da je u profilaksi rekurentnih IMS u djece primjena OM-89 jednako djelotvorna kao primjena nitrofurantoina [26].

U drugoj kliničkoj studiji koja istražuje djelotvornost i podnošljivost OM-89 bilo je uključeno 38 djece u dobi od tri do 12 godina. Kroz tri mjeseca 25 djece primalo je kombinaciju OM-89 i antibiotik, a 13 djece je primalo samo antibiotik. Razina sekretornog IgA u urinu ispitanika prije uključivanja u istraživanje bila je podjednaka i ispod normale. Tri mjeseca nakon prestanka primjene lijekova, razina sekretornog IgA u urinu djece koja su primala kombinaciju OM-89 i antibiotik bila je značajno viša od početne. Incidencija bakteriurije bila je za vrijeme prva tri mjeseca podjednaka u obje skupine, no tri mjeseca nakon što je primjena lijekova bila završena, incidencija bakteriurije bila je niža u djece koja su primala OM-89 i antibiotik [27].

Zaključak

Kliničke studije na odraslim osobama su pokazale da je OM-89 preparat koji sadrži liofilizirane lizate imunostimulirajuće frakcije 18 različitih serotipova *E. coli*, djelotvoran i dobro podnošljiv lijek. OM-89 u usporedbi s placebo smanjuje učestalost rekurentnih IMS epizoda, incidenciju bakteriurije i leukociturije te smanjuje potrošnju antimikrobnih lijekova. Preventivna djelotvornost OM-89 traje najmanje još tri mjeseca nakon prestanka uzimanja. OM-89 se dobro podnosi, učestalost nuspojava je niska.

Kliničke studije na djeci su pokazale da je OM-89 u profilaksi rekurentnih IMS djelotvoran i jednako siguran kao nitrofurantoin. Primjena kombinacije OM-89 i antibiotika je u profilaksi IMS djece djelotvornija od primjene samih antibiotika.

OM-89 stimulira pojedine zaštitne imunorekacije te omogućuje zaštitu od širokog spektra bakterija, posebno *E. coli*. Prednost je OM-89 što se može primijeniti kroz duže vrijeme bez bojazni za poticaj nastanka bakterijske antimikrobne rezistencije i drugih nuspojava koje prate dugotrajnu antimikrobnu terapiju.

Literatura

- [1] EAU Guidelines on Urological Infections European Association of Urology 2010. URL: www.uroweb.org/guidelines
- [2] Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of uncomplicated recurrent urinary tract infections. U: European Association of Urology. Urogenital Infections. Netherlands: EAU; 2010, str. 252–68.
- [3] Škerk V, Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić-Džepina A, Mađarić V, i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009; 131: 105–18. URL: <http://iskra.bfm.hr>
- [4] Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. Urol Int 1986; 41: 444–6.
- [5] 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.
- [6] Pisani E, Palla R, Bono AV. Double-blind randomised clinical study of OM-8930 vs placebo in patients suffering from recurrent urinary tract infections. Geneva, Switzerland: OMPharma; 1992. U: Chiavaroli C, Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. BioDrugs 2006; 20: 141–9.
- [7] 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: 917–21.
- [8] Magasi P, Pánovics J, Illés 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: 137–40.
- [9] Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 111–9.
- [10] Uro-Vaxom®. Monograph. Geneva: OM Pharma.
- [11] Van Pham T, Kreis B, Corradin-Betz S, Bauer J, Mauël J. Metabolic and functional stimulation of lymphocytes and macrophages by an *Escherichia coli* extract (OM-89): *in vitro* studies. J Biol Response Mod 1990; 9: 231–40.
- [12] Hockertz S. Immunomodulating effect of lysed immunoactive fractions of selected *Escherichia coli* strains on the macrophage system. An *in vitro* study. Arzneimittelforschung 1990; 40: 1068–72.

- [13] Schmidhammer S, Ramoner R, Hörtl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. *Urology* 2002; 60: 521–6.
- [14] Bosch A, Benedi VJ, Pares R, Jofre J. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection in mice by the oral administration of a bacterial immunomodulator (OM-89). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1988; 10: 333–43.
- [15] Sedelmeier EA, Bessler WG. Biological activity of bacterial cell-wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89. *Immunopharmacology* 1995; 29: 29–36.
- [16] Nauck M, Matthys H, Emmons LR, Perruchoud A, Reichel H, Pfleger S, i sur. The immunomodulators Uro-Vaxom and Broncho-Vaxom stimulate the bacterial killing and oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes by the activation of phosphatidyl inositol turnover. *Int J Exp Clin Chemother* 1991; 4: 1–11.
- [17] Rosenthal M. Effect of a bacterial extract on cellular and humoral immune responses in humans. *J Immunopharmacol* 1986; 8: 315–25.
- [18] Burckhart MF, Mimouni J, Fontanges R. Absorption kinetics of a 14C-labelled *Escherichia coli* extract after oral administration in mice. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 325–8.
- [19] van Dijk A, Bauer J, Sedelmeier EA, Bessler WG. Absorption, kinetics, antibody-bound and free serum determination of a 14C-labelled *Escherichia coli* extract after single oral administration in rats. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 329–34.
- [20] Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 451–6.
- [21] Schneider HJ. New therapeutic approach for recurrent urinary tract infections. Marked reduction in recurrence rate in women with uncomplicated cystitis – few side effects, high compliance. *Der Allgemeinarzt* 1990; 12: 626–33.
- [22] Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fraction in women. *Int Urogynecol J* 1992; 3: 179–84.
- [23] Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC. 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: 542–8.
- [24] Popa G, Lauber KD, Rothe H, Rugendorff E. Rezidivierende harnwegsinfektionen in der postmenopause: wirksamkeit einer oralen immuntherapie mit *E. coli* fraktionen. *Münch Med Wschr* 1996; 138: 713–6.
- [25] Hacken HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 1990; 143: 759–63.
- [26] Lettgen B. Prevention of urinary tract infections in female children. *Curr Ther Res* 1996; 57: 464–75.
- [27] Czerwionka-Szaflarska M, Pawłowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1996; 44: 195–7.