

Uro-Vaxom®



Inmunoprolifaxis Oral Activa



en Infecciones Urinarias Recurrentes

1 Infecciones Urinarias Recurrentes

Definición

Las infecciones urinarias recurrentes del tracto inferior son definidas como 2 Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) dentro de un período de 6 meses, o más tradicionalmente, como más de tres cultivos positivos dentro de los 12 meses precedentes⁴. Se estima que el 25% de las mujeres con una historia de ITUs pueden padecerla.⁵

**2 ITUs
en
6 meses**

En las mujeres jóvenes otro factor importante de riesgo para la cistitis aguda es una historia de episodios previos⁶. Cuando la primera infección es causada por *E. coli*, existe una mayor probabilidad de desarrollar una segunda ITU dentro de los seis meses comparado con aquellas cuya primera ITU se debió a otro organismo⁷. Algunos estudios mostraron que *E. coli* podría invadir y replicarse en las células epiteliales de la vejiga, sólo para reaparecer más tarde y provocar la infección⁸.

2 Tratamiento y Prevención de las Infecciones del Tracto Urinario

La terapia de antibióticos permanece como el tratamiento standart para infecciones agudas del tracto urinario, con síntomas que se resuelven habitualmente dentro de los 3 días. En el caso de ITUs recurrentes, la estrategia principal incluye un tratamiento continuo de antimicrobianos en bajas dosis durante 6 a 12 meses, profilaxis post-coito, y la administración del paciente de su propio tratamiento.

Aunque los antibióticos pueden ser utilizados con éxito en la prevención, la aparición de bacterias resistentes a varios antibióticos¹¹ señala la necesidad de una alternativa: *tratamientos profilácticos no antimicrobianos en pacientes con recurrencias*.

En este contexto, la profilaxis inmunoactiva utilizada para reforzar el sistema inmune es recomendada actualmente en las Guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) para el manejo de la cistitis recurrente, después de la orientación médica y modificación del comportamiento.

Los antimicrobianos son recomendados únicamente para prevención cuando los no-antimicrobianos no han sido exitosos.

Existen otros métodos alternativos de prevención tales como Cranberry y Lactobacillus, también recomendados en las guías urológicas EAU.



Uro-Vaxom® es la terapia inmunoactiva más estudiada y desarrollada con el mayor nivel de evidencia clínica (1a) en las Guías EAU 2011.

3 Profilaxis Inmunoactiva Uro-Vaxom®



La mayoría de las estrategias alternativas no se enfocan en destruir el agente infeccioso como hace la terapia microbiana, sino, en vez de ello, se dirigen a proteger al huésped de la infección.

Uro-Vaxom® lleva a cabo esta finalidad preparando el sistema inmune del paciente para reaccionar rápidamente contra el uropatógeno.

4 Composición



**1 millón de
pacientes
en 5 años**

Uro-Vaxom® fue registrado por primera vez en Suiza en el año 1987, y, a partir de entonces se comercializa en 55 países. Se estima que por encima de 240,000 pacientes reciben tratamiento de Uro-Vaxom® cada año, mientras que más de 1 millón de pacientes fueron tratados durante los últimos 5 años.

Uro-Vaxom® es un producto inmunoactivo fabricado a partir de 18 cepas seleccionadas y estandarizadas de antígenos de E. coli, uropatógenos más comunes aislados responsables de la cistitis. Las cepas bacterianas,

incluidas en el National Collection of Type Cultures in London (NCTC strains) y el Instituto Pasteur en París, crecen en un medio de cultivo vegetal.

Preparación del Lisado Bacteriano

El principio activo se obtiene por lisis mínima alcalina de los biomas recolectados de fermentadores industriales, seguido por una microfiltración de flujo tangencial de dos pasos para remover los desechos celulares más grandes. El extracto resultante (concentrado líquido) es una mezcla de componentes celulares bacterianos modificados, incluyendo proteínas, aminoácidos libres, polisacáridos, ribonucleótidos, y cantidades en trazas de ADN. El extracto bacteriano es freeze-dorado (liofilizado) con excipientes tales como manitol, anhídrido propilgalato, entre otros, para obtener el producto final, liofilizado, que es un potenciador de la respuesta del sistema inmune, luego de su administración oral. La formulación farmacéutica es una cápsula gelatinizada, libre de gluten, que contiene 6 mg de lisado liofilizado de E. Coli.

Basado en los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo, el producto debe ser almacenado por debajo de 25°C y protegido de la humedad de acuerdo a la información de la International Conference on Harmonization (ICH), estableciendo condiciones de entre el 25% y 60% de humedad relativa. Bajo estas condiciones, las cápsulas tienen un tiempo de vencimiento de hasta 5 años.

5 Indicaciones Clínicas

Uro-Vaxom® está indicado para la prevención de UTI's recurrentes del tracto urinario inferior o bajas.



Mecanismo de Acción

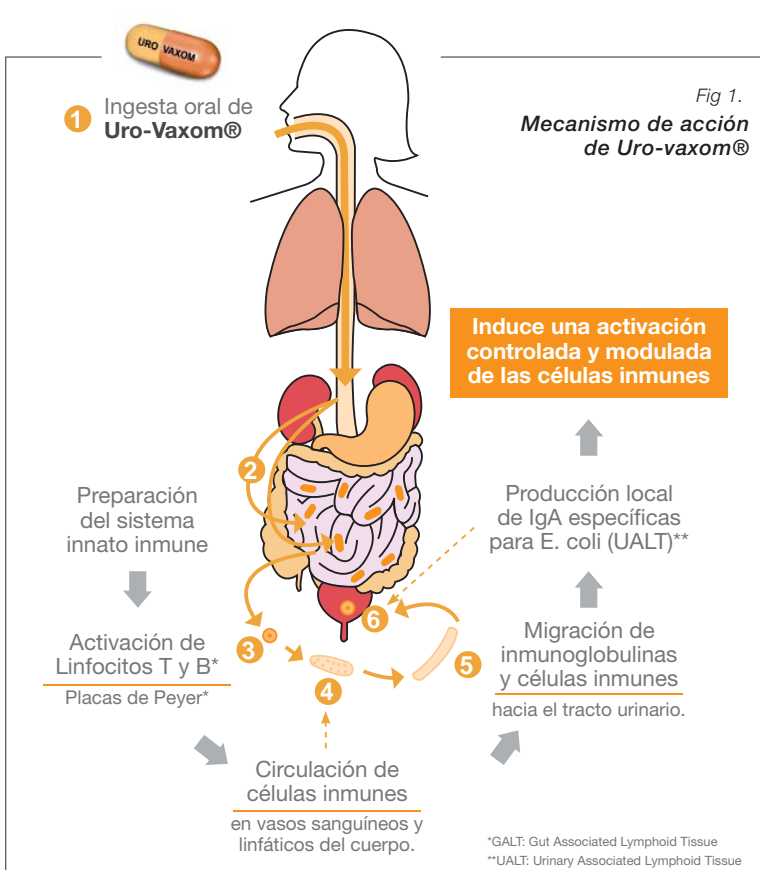
Uro-Vaxom® es un inmunoestimulante oral, que activa el mecanismo de defensa inmune del huésped vía el sistema de Mucosa Asociada a Tejido Linfoide (MALT) y mantiene estas defensas en un nivel efectivo. Uro-Vaxom® potencia la inmunidad con una doble actividad: *prepara al paciente para dar una respuesta más efectiva a una infección estimulando tanto el sistema inmune innato*

Uro-Vaxom

+

Inmunidad

- Innata
- Adaptativa



como el adaptativo, incrementando de este modo las defensas naturales del paciente contras las ITUs bajas.

Modo de acción

Después de la ingestión (Fig 1), los componentes del extracto bacteriano de Uro-Vaxom® atraviesan el estómago. Las proteínas antigénicas y los péptidos, que contienen D-aminoácidos, han sido químicamente modificados de modo que este proceso de lisis química les permita preservar parcialmente sus estructuras antigénicas claves. De este modo ellos pueden aún estimular el sistema inmune¹².

El mecanismo de acción propuesto de Uro-Vaxom® fue respaldado por numerosos experimentos in vitro e in vivo.

Entonces los componentes del extracto bacteriano de Uro-Vaxom® son absorbidos en el yeyuno y el íleo, donde son estimuladas las células presentes en las placas de Peyer. Allí, los componentes antigénicos son reconocidos por las Células Presentadoras de Antígeno (APC).

Como resultado, se incrementa la maduración de las células dendríticas, mejora la actividad fagocítica de macrófagos, y se eleva la expresión de moléculas de adhesión a la superficie neutrófila. Por otro lado se induce la producción de citoquinas por macrófagos.

Los linfocitos B y T son estimulados y migran vía el sistema de Mucosa Asociada a Tejido Linfoide (MALT), incluyendo el MALT del tracto urinario.

Los linfocitos estimulados proveen inmunoprotección local secretando moléculas específicas de inmunoglobulina A (IgA).

En conclusión, Uro-Vaxom® prepara al paciente para dar una mejor respuesta a una infección, estimulando tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, resultando en un incremento de las defensas del paciente contra las infecciones urinarias recurrentes.

7 Dosis y Administración

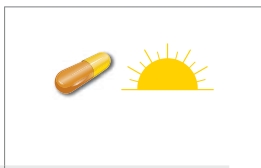
Uro-Vaxom® debe ser administrado oralmente como una cápsula por día en ayunas, durante 3 meses consecutivos (90 días).

Se recomienda dar una dosis de refuerzo: 3 meses después de discontinuar el tratamiento, se debe ingerir una cápsula de Uro-Vaxom® diariamente durante los primeros 10 días de cada mes durante 3 meses consecutivos.

Posología

	Tratamiento			Descanso			Refuerzo		
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9
									
 1 cáp/día	90 días						10 días	10 días	10 días

- ↳ Uro-Vaxom® puede ser co-administrado con la terapia convencional antimicrobiana.
- ↳ Una cápsula de Uro-Vaxom® por día con el estómago vacío.
- ↳ Adultos y niños a partir de 4 años reciben la misma dosis.



1 Cáp / día



Adultos y niños > 4 años
= dosis

Racional para el uso de la dosis de refuerzo

La susceptibilidad del tracto urinario a la colonización bacteriana es atribuida a un defecto local inmune, reflejado por las cantidades decrecientes de inmunoglobulina A secretora (IgA). Estos anticuerpos secretados



en el mucus juegan un rol clave en la superficie de la mucosa evitando la unión entre las adhesinas sintetizadas por microorganismos y los correspondientes receptores de las células epiteliales.

Como resultado, son dañados la adherencia, motilidad, y crecimiento de la bacteria combinada con IgA³⁸, y un bajo nivel de IgA es considerado un serio factor de riesgo para ITUs recurrentes.

En experimentos con animales, Uro-Vaxom® mostró ofrecer protección contra las ITUs ascendentes incrementando los niveles de IgA.²⁶ De acuerdo a ello, en los estudios mencionados, *Uro-Vaxom® condujo a un marcado descenso en las recurrencias de las ITUs bajas*. Este efecto protector, no obstante, va bajando algunos meses después de la última administración de Uro-Vaxom®. Una posible explicación para esto es que la memoria inmunológica es bastante débil en este caso. Se ha planteado como hipótesis que, siguiendo el tratamiento del episodio agudo y la

profilaxis inmunoactiva inicial de 3 meses, las defensas inmunes debieran ser periódicamente reforzadas durante el intervalo libre de infección.

No obstante, se ha demostrado que sometiendo al sistema inmune a una estimulación de largo plazo, el resultado es desfavorable, ya que puede conducir a tolerancia. Por esta razón, un intervalo libre de terapia de 3 meses fue insertado después del tratamiento inicial de 3 meses de Uro-Vaxom®. Por lo tanto, en los estudios en los que se evalúan los efectos de las dosis de refuerzo, el tratamiento intermitente de refuerzo fue únicamente iniciado siguiendo un intervalo de 3 meses libre de droga.

9 Limitaciones para su uso

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida hacia los componentes de Uro-Vaxom®.

Precauciones: Uro-Vaxom® no ha sido probado en niños menores de 4 años.

Embarazo y lactancia: estudios de reproducción en animales no han demostrado ningún riesgo para el feto. Un estudio clínico en mujeres embarazadas no reveló toxicidad ni materna ni fetal. Uro-Vaxom® no ha sido testeado durante la lactancia.

Interacciones: no se han reportado interacciones medicamentosas.

Sobredosis: no se han reportado casos de sobredosis. Debido a la naturaleza de Uro-Vaxom® y los resultados de los tests de toxicidad conducidos en animales, existe una baja probabilidad de sobredosis.

10 Datos de Eficacia

Numerosos estudios avalan la eficacia, seguridad e incremento en la calidad de vida con el uso de Uro-Vaxom®.

Entre ellos, cuatro estudios de corto plazo, placebo controlados, doble ciego: uno en adultos sanos padeciendo infecciones urinarias recurrentes, otro en una población especial (pacientes con daños en la médula espinal) y un número de estudios abiertos^{30 31 32} fueron publicados confirmando la relevancia clínica del producto.

También fueron investigados los efectos de largo plazo de Uro-Vaxom®, incluyendo un estudio doble ciego además de los efectos de las dosis de refuerzo.

Algunos estudios abiertos pilotos fueron realizados en niños, embarazadas, y mujeres post-menopáusicas.

11 Citas

1 Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections of the European Association of Urology (EAU) Web site. <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Accessed in December 2010, then yearly updated. 2 Czaja CA, Hooton TM. Update on acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Postgrad Med* 2006;119:39-45. 3 Eriksson I, Gustafson Y, Fagerstrom L, et al. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50:132-5. 4 Foster RT. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:235-48. 5 Sivick KE, Mobley HLT. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: Winning back the urinary tract. *Inf and Immun* 2010;78:568-85. 6 Sholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82. 7 Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194-1205. 8 Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, et al. From the cover: bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8829-8835. 9 Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113:5-13. 10 Guay DR. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008;68:1169-205. 11 SOGC Clinical Practice Guideline. Recurrent urinary tract infection. *JOGC* 2010;250:1082-90. 12 De Vrese M, Frik R, Roos N, et al. Protein-bound D-amino acids, and to a lesser extent lysinoalanine, decrease true ileal protein digestibility in minipigs as determined with ¹⁵N-labeling. *J Nutr* 2000;130:2026-31. 13 Somlyo B, Csanky E, Shi XM, et al. Molecular requirements of endotoxin (ET) actions: changes in the immune adjuvant, TNF liberating and toxic properties of endotoxin during alkaline hydrolysis. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:131-42. 14 Bessler WG, Puce K, vor dem Esche U, et al. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung* 2009;59:571-7. 15 Schmidhammer S, Ramoner R, Höllt L, et al. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. *Urology* 2002;60:521-6. 16 Pham TV, Kreis B, Corradin-Betz S, et al. 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. 17 Marchant A, Duchow J, Goldman M. Adhesion molecules in antibacterial defenses: effects of bacterial extracts. *Respiration* 1992;59:24-7. 18 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. 19 extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2002;22:1103-11. 20 Huber M, Baier W, Serr A, et al. Immunogenicity of an *E. coli* extract after oral and intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:57-68. 21 Wybran J, Libin M, Schandene L. Enhancement of cytokine production and natural killer activity by an *Escherichia coli* extract. *Onkologie* 1989;12:22-5. 22 Hockertz ST. Immunomodulatory effects of immunoactive factors of selected *Escherichia coli* strains on the macrophage. *Arzneim Forsch Drug Res* 1990;40:1068-72. 23 Bessler WG, vor dem Esche U, Zgaga-Griesz A, et al. Immunostimulatory properties of bacterial extract OM-89 in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung* 2010;60:324-9. 24 Bosch A, Benedi VJ, Pares R, et al. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection in mice by the oral administration of a bacterial immunomodulator (OM-89). *Immunopharm Immunotox* 1988;10:333-43. 25 Pharmacol 1989;41-8. 26 Sedelmeier EA, Bessler WG. Biological activity of bacterial cell-wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89. *Immunopharmacology* 1995;29:29-36. 27 Baier W, Sedelmeier EA,

Bessler WG. Studies on the immunogenicity of an Escherichia coli extract after oral application to mice. *Arzneim Forsch Drug Res* 1997;47:980-5. 28 Nauck M, Matthys H, Emmons LR, et al. The immunomodulators Broncho-Vaxom and Uro-Vaxom® stimulate the bacterial killing and oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes by the activation of phosphatidylinositol turnover. *Int J Exp Clin Chemother* 1991;4:1-11. 29 Lee SJ, Kim SW, Cho YH, et al. Anti-inflammatory effect of an Escherichia coli extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol* 2006;24:33-8. 30 Ruckdeschel A und JE Altwein. Rezidivprophylaxe des weiblichen Harnwegsinfektes. *ZFA* 1992;25:832-6. 31 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. 32 Malliara M. Immunotherapy with an oral bacterial extract for urinary tract infections. *Hippokratia* 2004;8:161-165. 33 Frey CH, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: Efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int* 1986;41:444-6. 34 Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993;150:917-21. 35 Magasi P, Panovics J, Illes A, et al. Uro-Vaxom® and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol* 1994;26:137-40. 36 Tammen H, Frey Ch. Treatment of recurrent urinary tract infections with Uro-Vaxom®. Open multicenter study with 521 patients. *Urologe B* 1988;28:294-6. 37 Tammen H and The German Urinary Tract Infection Group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom® in recurrent urinary tract infection. *B J Urol* 1990;65:6-9. 38 Henning B, Pulverer G, eds. In: *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie*, Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1988,122-2. 39 Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. coli fractions in women. *Int Urogynecol J* 1992;3:179-84. 40 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. *Eur Urol* 2005;47:542-8. 41 Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, et al. Prevention of recurrent 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. 42 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: OM Pharma; 1992 (Data on file). Quoted in: 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. 43 Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9. 44 Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 1990;143:759-63. 45 Baertschi R, Balmer JA, Eduah SB, et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study. *Int J Immunother* 2003;19:25-31. 46 Popa G, Lauber KD, Rothe H, et al. Recurrent postmenopausal urinary tract infections. Efficacy of oral immunotherapy with E. coli fractions. *Munch Med Wschr* 1996;138:713-6. 47 Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infection in female children: OM-89 therapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study. *Curr Ther Res* 1996;57:464-75. 48 Czerwonka-Szafiarska M, Pawlowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine of children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp* 1996;44:195-7. 49 Meredith M, Chiavaroli C, Bauer HG. Immunotherapy for recurrent urinary tract infections: effects of an Escherichia coli extract. *Curr Urol* 2009;3:1-8. 50 Cruz F, Dambros M, Naber KG, et al. Recurrent urinary tract infections: Uro-Vaxom®, a new alternative. *Eur Urol* 2009;8:762-8.



Uro-Vaxom®

La tecnología más avanzada
para las infecciones urinarias
más resistentes

Máxima Seguridad

Efectos adversos comparables entre Uro-Vaxom® y placebo

Naber K G et al, Int J Antimicrob Agents 2009;22:111-119

Aval Internacional



- ➔ Más de 2000 pacientes incluidos en estudios clínicos
- ➔ 1 millón de pacientes tratados en los últimos 5 años.
- ➔ Más de 25 años de experiencia.
- ➔ Comercializado en más de 55 países.
- ➔ Desarrollo e Investigación Suiza.

Posología

	Tratamiento			Descanso			Refuerzo		
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9
	[Orange bar]						[Orange bar]	[Orange bar]	[Orange bar]
 1 cáp/día	90 días						10 días	10 días	10 días



Origen Suiza

50%
DESCUENTO
P.A.M.I.

Fórmula

Cada cápsula contiene:

Lisados bacterianos liofilizados
de Escherichia coli
(como liofilizado estandarizado) 6,00 mg

30 Cápsulas

Posología:

1 cápsula por día
con el estómago vacío
Adultos y niños (> 4 años)
reciben la misma dosis

licencia:

 Vifor Pharma

Información científica al profesional

011 4926 1649

www.laboratorioseurolab.com

EUROLab[®]

Especialidades Medicinales

www.laboratorioseurolab.com