

## 재발성 요로감염에 대한 비항생제 예방요법

김기호

동국대학교경주병원 비뇨기과

### Non-Antibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections

Ki Ho Kim

Department of Urology, Dongguk University Gyeongju Hospital, Gyeongju, Korea

Urinary tract infections (UTI) are one of the most common infections affecting women. In a recent study of college women with their first UTI, 27% experienced at least one culture-confirmed recurrence within the six months following the initial infection and 2.7% had a second recurrence during this time period. Women with recurrent UTI have an increased susceptibility to vaginal colonization with uropathogens due to a greater propensity for them to adhere to their epithelial cells. Risk factors include frequent sexual intercourse, spermicide use, first UTI at an early age, and maternal history of UTI. Effectiveness of continuous or post-coital prophylaxis with low-dose antimicrobials or intermittent self-treatment with antimicrobials in management of recurrent uncomplicated UTIs in women has been demonstrated. However, antibiotics are the main driving force in development of antibiotic resistance and can lead to resistance of not only the causative microorganisms, but also the commensal flora. The increasing prevalence of *Escherichia coli* isolates (the most prevalent uropathogen) that are resistant to antimicrobial agents has stimulated interest in non-antibiotic methods for prevention of UTIs. We discuss the overall use of non-antibiotic methods for prevention of recurrent UTI, including the use of immunostimulant OM-89, a vaginal vaccine or estrogen, lactobacilli prophylaxis, and cranberry.

**Keywords:** Urinary tract infections; Prevention and control; Recurrence; Immuno-suppressive agents; Dietary supplements

**Received:** 27 February, 2014

**Revised:** 11 March, 2014

**Accepted:** 11 March, 2014

Copyright © 2014, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.  
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Correspondence to:** Ki Ho Kim

Department of Urology, Dongguk University Gyeongju Hospital, 87, Dongdae-ro, Gyeongju 780-350, Korea  
Tel: +82-54-770-8265, Fax: +82-54-771-0769  
E-mail: honda400uro@gmail.com

## 서 론

요로감염은 요로상피에 세균이 침범하여 발생하는 염증성 반응으로 주로 직장 내 세균의 상행성 감염에 의해 발생한다. 세계적으로 매년 1억 5천만 건으로 추정되는 요로감염 사례가

발생하며 젊고 건강한 여성에서 요로감염이 연 50-70%의 높은 발생빈도를 보이고 해부학적 그리고 생리학적으로 정상 요로 구조를 가진 젊고 건강한 여성에서 흔히 재발성 요로감염이 발생한다.<sup>1</sup> 적어도 한번 이상의 요로감염을 보이는 18세 이상의 여성은 미국에서 10.8%인 것으로 알려져 있다. 지난 6개월

간 2번 이상, 1년간 적어도 3번 이상의 요로감염이 있었다면 재발성 요로감염으로 정의하고 이러한 정의에 따르면 요로감염 환자의 20-30%는 재발을 경험하는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 재발성 요로감염은 세균의 재감염이 원인이며 지속 세균뇨는 드물다. 재감염은 세균뇨가 완전히 소실된 후 새로운 균주에 감염된 것을 뜻하며, 지속세균뇨는 치료 후 소변배양검사서 무균뇨로 전환된 뒤 단기간 내에 같은 균에 의해 감염이 재발되는 경우를 가리킨다. 이러한 재발성 요로감염의 문제는 증상으로 인한 불편감 외에도 장기간 치료가 필요하고 의료비용이 증가하며 합병증으로 인한 신장손상이나 패혈증이 발생할 수 있다는 데 있다. 따라서 재발성 요로감염이 발생하기 전 예방이 중요하며 유럽비뇨기과학회의 가이드라인에 따르면 이러한 재발성 요로감염의 예방에 몇 개월간의 저용량 항생제 사용이 매우 효과적이며 사용을 권장하고 있다. 하지만 이러한 저용량의 항생제 사용의 문제점은 항생제 내성의 증가와 정상 균총 및 원인균의 내성증가를 초래할 수 있다는 것이다.<sup>3</sup> 특히 요로병인성 대장균(*uropathogenic Escherichia coli*)과 같은 병원균이 지역사회 획득성 요로감염의 70-95%를 차지할 정도로 내성이 매우 빠르게 증가하는 것이 문제이다. 이러한 이유로 재발성 요로감염의 예방에 저용량의 항생제 사용보다는 항생제를 사용하지 않는 방법을 환자에게 일차적으로 고려해 볼 수 있다. 아직까지 명확한 해답은 나와있지 않지만 현재까지 나와있는 비항생제 예방요법에 대해서 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. 면역강화 예방(Immunoactive Prophylaxis)

다양한 세균의 추출물을 이용해서 재발성 요로감염의 치료에 사용되고 있으며 이러한 세균의 추출물이 체내에 면역계를 활성화시킨다.

#### 1) OM-89

18가지의 대장균주를 용균한 다음 비용해성 세포물질을 여과하여 제거한 용균액인 OM-89 (유로박숨; Uro-Vaxom)는 수지상세포를 upregulation하여 호중구와 대식세포를 증가시켜 체내 면역을 활성화시킨다. 그 외에 Urostim (1형 pili를 나타내는 요로감염 대장균, 대장균의 Rc돌연변이주, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* 등)과 Urvakol (요로감염 대장균, *K. pneumonia*, *P. mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecalis* 등)이 있다. 여기서 이러한 면역반응은 항원제시세포의 표면에 존재하는 toll-like receptor (TLR)에 의해서 매개된다. TLR은 감염이 있음을 인지하는 중요한 감지자이며 다양한 숙주의 면역 방어를 조절한다. 체내 선천면역반응(*innate immune responses*)은 섬모에 의해 유발되지만 TLR 방어기전이 필요하다. TLRs 집합체는

단핵 대식세포가 초기 세균 생성물을 인식하는 데에 중요한 역할을 한다.<sup>4</sup> 최근 요로계 세포 방어의 첫 단계인 방광과 신장 상피세포에서의 면역 활성화는 TLRs에 의존한다는 것이 밝혀졌다.<sup>5</sup> TLRs를 통한 요로상피세포의 활성화는 interleukin-6와 interleukin-8의 생성을 초래하고 염증 반응 동안 호중구와 수지상세포 같은 면역활성세포를 끌어들이며, 이들도 유사하게 TLRs에 통해 활성화된다. 신장의 보우만 주머니, 근위관, 원위관 그리고 허부 비뇨기계 및 방광과 같은 신장상피에는 항상 TLR2와 TLR4가 발현되어 있다. 이러한 TLR은 염증 반응시 발현이 촉진되며, 신장의 염증반응에서 다양한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그람음성세균의 지질다당체 주입은 TLR4를 자극하고, 쥐나 사람의 수지상세포는 Th1 세포에 의한 세포매개면역을 촉진하는 interleukin-12와 interferon- $\alpha$ 를 생산한다. 또한 TLRs는 항체의 생산을 자극하기도 한다.

OM-89는 변형된 세균의 모든 물질 단백질, 아미노산, 다당체, 양가성 분자, nucleotide와 적은 양의 DNA가 포함된 세균 용균액을 포함하고 있기 때문에 위장관의 맥아에 도달한 후 TLR4에 결합하여 면역계를 활성화하고 비뇨기계의 반복 감염을 낮춘다. 세균의 OM-89 용균액은 수지상세포의 조직적합성 복합체 단백질과 CD40, CD86 분자의 발현을 조장하여 항원 전달 능력을 향상시키며, 종양괴사인자- $\alpha$ 와 interleukin-12 같은 cytokine을 분비시켜 결국 T세포를 활성화한다. 생체 내에서 OM-89는 항원제시세포의 경우 interleukin-1과 종양괴사인자- $\alpha$ 를 생산하도록 유도하며 T세포를 활성화하여 interleukin-2와 interferon- $\gamma$ 의 분비를 촉진하고 자연살해세포를 활성화한다. 농도가 낮은 OM-89는 자연살해세포의 활성화와 interleukin-1 생산에 강력한 영향을 미친다. 지속적인 OM-89의 섭취는 체내 혈액과 요로계에 IgG와 IgA의 농도를 증가시킨다.<sup>6</sup> Tammen<sup>7</sup>은 120명의 요로감염을 환자를 대상으로 OM-89를 3개월간 복용시키고 6개월간 OM-89를 복용한 그룹이 대조군에 비해서 현저히 낮은 요로감염을 보인다고 하였으며 항생제 사용 횟수나 증상발현에 있어서도 낮게 나타남을 보고하였다. OM-89 경구 면역자극제를 이용한 5개 임상시험(성인 1,000명)을 메타분석한 결과 임상시험 사이에 유의한 이질성이 존재하므로 결과 해석에 주의가 필요하지만 요로감염 횟수가 평균 36% 줄었다고 하였다.<sup>8</sup> 국내의 다기관 연구에서도 3개월간 투여하여 방광염 발생이 치료 전 6개월 동안의 4.26회에서 치료 후 6개월 동안 0.35회로 의미있게 감소하였다고 보고하였다.<sup>9</sup> 메타분석에 의하면 적어도 한번 이상의 요로감염이 발생한 위험도는 OM-89를 복용한 군이 대조군에 비해 위험도를 통계적으로 의미있게 낮출 수 있었다고 하였으며 요로감염의 평균 횟수도 대조군에 비해 절반 정도 낮출 수 있었다고 하였다. 또한 유럽비뇨기과학회의 가이드라인에서도 재발성 요로감염의 경우 OM-89의 사용을 추천하고 있고, Bauer 등<sup>10</sup>은 453명의 환자를 대상으로 90일간 OM-89를 3개

월간 투여하고 3개월간 휴약기간을 거친 후 12개월째 결과를 평가하였는데 치료한 군이 요로감염 발생이 34% 감소하여 OM-89가 요로감염의 빈도를 낮출 수 있음을 보고하였다. 여러 임상시험에서 OM-89는 치명적이거나 중요한 부작용은 없었고 두통이나 소화장애 등의 가벼운 부작용만 관찰되었다.<sup>11</sup>

## 2) Vaginal vaccine

6개 다른 대장균주와 *Proteus vulgaris*, *K. pneumoneae*, *Morganella morganii*, *E. faecalis* 각각의 균주를 용균한 용균액을 포함한 vaginal vaccine (Urovac)을 사용하여 재발성 요로감염의 예방에 사용하고 있다.<sup>12</sup> 경구용 제재인 경우 드물기는 하지만 전신 부작용이 있을 수 있기 때문에 질내 투여를 시행함으로써 이러한 부작용을 최소화할 수 있고 경구용 제제의 효과만큼 재발을 예방할 수 있으리라 생각된다. 정확한 기전에 대해서는 아직까지 알려져 있지 않지만 경구용 제제와 같이 요로계에 IgG와 IgA의 분비를 촉진시켜 질과 방광에 uropathogen의 colonization을 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 첫 3주 동안 매주 질좌약으로 넣고 그 다음 3개월 동안 매달 1회 75명에게 160일 동안 Urovac을 넣어 재발성 요로감염 환자에서 제2상 이중맹검 위약대조군시험을 진행하였는데 위약은 70%, 시험군은 27.5%에서 재발하여 재발성 요로감염에 사용할 경우 효과적임을 증명하였다. 또한 이러한 질좌약을 추가로 정기적으로 투여할 경우 위약의 14%에 비해 50%에서 요로감염의 재발을 막을 수 있었다고 하였다.<sup>8</sup> 질좌약을 넣고 나서 27.8%에서 질의 자극증상을 보였으나 매우 짧았음을 보고하였다.<sup>13</sup>

## 2. 에스트로겐 예방(Estrogen Prophylaxis)

폐경 후 여성에서 재발성 요로감염의 위험 인자는 방광탈출, 방광류, 잔뇨, 그리고 요실금 등이다. 이러한 모든 인자는 에스트로겐의 감소와 연관되어 있으며 따라서 폐경 후 여성에서 에스트로겐 투여가 재발성 요로감염의 위험을 줄일 수 있다. 질내 에스트로겐 투여는 질 상피에서 유산균의 증식을 촉진시키며 폐경 전처럼 산도를 낮추고 장내세균의 질 정착을 억제시킨다.<sup>14</sup>

에스트로겐 경구는 위약과 비교하여 요로감염을 줄이지 못하는 것으로 알려져 있다. Kirkengen 등<sup>15</sup>은 estriol 3 mg을 하루에 한번 경구로 4주간 투여하고 8주간 하루에 1 mg을 사용하여 재발성 요로감염의 예방에 경구용 에스트로겐을 사용하였으며 Cardozo 등<sup>16</sup>은 6개월간 경구용 estriol 3 mg을 하루에 한번 사용하여 연구를 진행하였는데 요로감염을 줄이지 못함을 보고하였다. 또한 부작용으로 19.4%에서 가슴통증과 8.3%에서 경한 질출혈을 보고하였으며 심한 부작용으로 우울증, stroke, 출혈 등을 보고하였으며 심경색, 유방암,

thromboembolism 등과 같은 부작용도 보고하여 더는 장기간의 경구용 에스트로겐 사용은 추천되지 않는다.<sup>17-19</sup> 폐경 후 여성 93명을 대상으로 한 이중맹검 무작위대조시험에서 질내 에스트로겐 투여군은 위약에 비해 각각 0.5회/환자-년, 5.9회/환자-년으로 요로감염을 현저히 낮추었음을 보고하였으며 유산균 배양에 있어서도 치료전 질배양에서 유산균이 두 군 모두에서 배양되지 않았지만 1개월 후 에스트로겐 치료군에서는 61%에서 다시 유산균이 배양되었고 위약군은 아무것도 배양되지 않았다. 또한 질의 산도에서도 질내 에스트로겐 치료군이 평균 5.5에서 3.6으로 낮아졌으며 위약은 변화가 없어 재발성 요로감염 예방에 있어 질내 에스트로겐 투여가 효과가 있음을 보고하였다.<sup>14</sup> 질내 에스트로겐 투여로 생기는 부작용으로 유방 압통, 질출혈, 질 화끈거림, 가려움 등이 있을 수 있다.<sup>20</sup>

## 3. 유산균 예방(Lactobacilli Prophylaxis)

특정 유산균은 antibacterial compound인 hydrogen peroxide와 biosurfactants을 생산하여 세포 표면에 요로감염균의 부착 및 성장, 집락을 하지 못하게 한다.<sup>21,22</sup> 요로감염 예방연구에 사용된 유산균 중에서 *Lactobacillus rhamnosus* GR-1과 *L. reuteri* RC-14가 가장 효과적인 균주다. Baerheim 등<sup>17</sup>은 폐경 전 여성 48명에게 *L. rhamnosus* 질좌약을 26주 동안 주 2회 투약하여 무작위 위약대조군 시험을 시행하였는데 6개월 동안 적어도 1번 이상 요로감염이 발생한 경우 대조군은 50% (평균 0.86회), 실험군은 56% (평균 1.24회)로 차이가 없었다. 폐경 전 여성에게 antimicrobial treatment 후 10주 동안 매주 1회 *Lactobacillus crispatus* 질좌약을 적용한 제2상 임상시험결과 요로감염 재발(15%)은 대조군(27%)에 비해 낮았음을 보고하였다. 몇몇 연구에서 재발성 요로감염에 대한 유산균 질좌약이 효과가 있는 것으로 보고되기도 하지만 무작위대조시험이 이루어지지 않았다는 제한점이 있다.<sup>23</sup> 부작용으로 질분비물이 있었으며 대조군은 4.5%, lactobacilli를 사용한 경우는 16%로 대조군에 비해서는 높게 나타났고 그 외 가려움증, 중등도 복통 등이 있었으나 심한 부작용은 없었다.<sup>23</sup>

유산균을 경구로 투여하여 질로 전달됨이 확인되면서 재발성 요로감염의 예방에 경구용 유산균을 이용한 연구가 이루어졌다. Kontiokari 등<sup>24</sup>은 150명의 요로감염 환자에게 *L. rhamnosus* GG 요거트를 이용한 연구를 진행하였는데 3군으로 나누어 1군은 크랜베리-링곤베리 주스를 6개월간 50 ml 복용한 군, 2군은 *L. rhamnosus* GG 요거트를 1년간 1주일에 5일간 100 ml 복용한 군, 3군은 치료하지 않은 군으로 나누었다. 12개월 뒤 요로감염 여부를 확인하였는데 치료하지 않은 군은 50명 중 19명(38%)이 재발하였으며 lactobacilli를 복용한 군은 49명 중 21명(42.9%)이 요로감염이 발생하여 차이가 없음을 보고하였다.

#### 4. 크랜베리

크랜베리에 대한 요로감염의 예방에 대한 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않지만 요로상피에 세균이 부착하지 않고는 요로계 점막 표면을 감염시킬 수 없기 때문에 크랜베리가 가지고 있는 proanthocyanidin이라는 탄닌 성분이 요로감염을 일으키는 P-fimbriated 대장균이 요로상피세포에 부착하는 것을 억제함으로써 증상성 방광염의 재발을 줄이는 것으로 알려져 있다.<sup>25-28</sup> 많은 주스가 type 1 fimbriated 대장균의 부착을 억제하는 것으로 알려져 있으나 P-fimbriated 대장균에 대한 효과는 블루베리와 크랜베리 주스가 유일하다.<sup>27,29</sup> Howell 등<sup>25</sup>은 크랜베리의 proanthocyanidin의 용량에 따른 대장균의 요로계 부착을 어느 정도 막을 수 있는지에 대한 연구를 진행하였는데 최소 72 mg의 proanthocyanidin이 들어 있는 크랜베리를 매일 복용해야 요로에서 세균의 부착과 병독성을 억제할 수 있다고 하였다. 또한 Kontiokari 등<sup>24</sup>은 150명의 요로감염 환자에게 크랜베리-링곤베리 주스를 6개월간 50 ml 복용시켜 6개월 후 적어도 한번 이상의 요로감염을 보이는 환자가 50명 중 8명(16%)으로 치료하지 않은 군(36%)보다 낮은 요로감염 재발을 보임을 보고하였다. 그러나 여자대학생을 대상으로 무작위대조시험을 시행한 연구에서는 크랜베리 주스 카테일 240 ml를 하루 2회 섭취한 군이 대조군에 비해 요로감염 재발률이 약간 높음을(20.0% vs. 14.0%) 보고하였으며 통계적으로는 별차이가 없지만 크랜베리 주스가 방광염을 막아준다는 것을 보여주지는 못하였다. 또한 최근 Cochrane 체계고찰에 따르면 크랜베리 생산물은 재발성 요로감염이 있는 환자의 증상을 줄이지 못함을 보고하였다.<sup>30</sup> 부작용에는 소화장애, 체중증가, 잠재적인 약물 상호작용(flavonoid가 cytochrome P450 효소계를 억제) 등이 있다.<sup>31</sup> 크랜베리가 요로감염의 재발을 막아주는지에 대해서는 아직까지 확정된 것은 아니며 지속적인 대규모 임상시험이 필요하다.

#### 5. 기타

##### 1) Angocin

두 가지 유효성분인 양고추냉이 뿌리(horseradish root) 80 mg과 네스트리움(nasturtium) 200 mg을 포함한 herbal medicinal product인 Angocin을 103명의 환자에게 90일간 하루에 두 번 사용하여 이중맹검연구를 시행하였는데 재발성 요로감염에 대해서 효과적이었다. Angocin을 사용한 군은 요로감염이 6개월 동안 0.43회, 대조군은 0.77회로 유의하게 요로감염을 감소시켰다.<sup>32</sup> 그러나 174명의 환자를 대상으로 intention-to-treat analysis를 시행하면 요로감염의 빈도는 Angocin을 사용한 군은 0.65회, 대조군은 0.64회로 차이가 없다.

##### 2) Acupuncture

2개의 소규모 무작위시험에서 4주간 일주일에 2번 acupuncture를 시행하였는데 각각 acupuncture군은 6개월 동안 85%에서 요로감염이 없었으며 대조군은 36%에서 요로감염이 없어 재발성 요로감염을 줄이는 것으로 나타났다.<sup>33,34</sup>

## 결 론

재발성 요로감염에 대한 가장 효과적인 방법은 항생제 예방요법이다. 하지만 이러한 항생제 예방요법은 항생제 내성을 유발하고 약제 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 비항생제에 의한 재발성 요로감염에 대한 예방요법을 시행하고 다른 예방책이 실패한 경우 항생제 예방요법을 시행하는 것을 권장하고 있다. 대장균 추출물을 이용한 면역강화예방요법인 OM-89와 에스트로겐 질좌약은 재발성 요로감염의 예방에 사용할 수 있으며 특히 폐경 후 여성에서 에스트로겐 질내 투여는 효과적일 수 있다. 크랜베리 주스, vaginal vaccine 및 acupuncture에 대한 재발성 요로감염의 예방에 관한 것은 몇몇 연구에서 요로감염의 예방에 긍정적인 것은 사실이나 아직까지 확정된 것은 아니기 때문에 지속적이고 대규모 임상시험이 필요하다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
2. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
3. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.
4. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76.
5. Bäckhed F, Söderhäll M, Ekman P, Normark S, Richter-Dahlfors A. Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol* 2001;3:153-8.
6. Huber M, Krauter K, Winkelmann G, Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, et al. Immunostimulation by bacterial compo-

- nents: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1103-11.
7. 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.
  8. 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.
  9. Lee SJ, Kim SJ, Cho YH, Woo YN, Kim BW, Kim YS, et al. Efficacy and safety of Uro-Vaxom treatment for patients with recurrent cystitis: an open multicenter study. *Korean J Urol* 2007;48:428-32.
  10. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC; Multicenter UTI Study Group. 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; discussion 8.
  11. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S63-7.
  12. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007;177:1349-53; quiz 591.
  13. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, Schmidt DM, Levenson GE. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol* 2003;170:867-9.
  14. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
  15. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersøe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139-42.
  16. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:403-7.
  17. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:239-43.
  18. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
  19. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
  20. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5:316-22.
  21. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):437S-443S.
  22. Reid G. The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus*. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:3763-6.
  23. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1212-7.
  24. 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;322:1571.
  25. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94.
  26. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173-81.
  27. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-8.
  28. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085-6.
  29. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991;324:1599.
  30. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
  31. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775-807.
  32. Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoracia rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2415-22.
  33. Alraek T, Soedal LI, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A. Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *Am J Public Health* 2002;92:1609-11.
  34. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:37-9.