

Tőzegáfonya-kivonatok alkalmazása a katéterviseléssel kapcsolatos húgyúti fertőzések csökkentése céljából

Magyar András dr., Vinodh Kumar Adithyaa Arthanareeswaran dr.,
Póth Sándor dr., Köves Béla dr., Tenke Péter dr.

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

Levelezési cím:
Dr. Magyar András
1076 Budapest,
Thököly út 21. III/28.
E-mail: magyara@gmail.com
Tel.: +3631/7839686

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A katéterviseléssel kapcsolatos húgyúti fertőzések jelentős gazdasági és egészségügyi terhet vonnak maguk után. Hatékony kezelésekre igen kevés lehetőség áll rendelkezésünkre. Célunk a tőzegáfonya-kivonatok hatékonyságát vizsgáló szakirodalom bemutatása katéter-asszociált húgyúti fertőzések vonatkozásában.

Betegek és módszerek: Az általunk bemutatott vizsgálat napi 36 mg tőzegáfonya-kivonatot tartalmazó kapszula, 6 hónapig tartó szedésének hatékonyságát elemzi visszatérő katéter-asszociált húgyúti infekciókban szenvedő páciensek esetén. A tanulmány elsődleges célja a tőzegáfonya katéter-asszociált húgyúti fertőzések előfordulását csökkentő hatásának vizsgálata, másodlagos célja a baktériumok számának, a bakteriális antibiotikum-rezisztencia változásának felmérése tőzegáfonya-kivonattal történő szedés mellett.

Eredmények: A vizsgálatot 22 páciens teljesítette. Átlagos életkoruk 77 év, 77%-uk férfi. A tőzegáfonya-kivonattal történő alkalmazása során a pácienseknél nem alakult ki katéter-asszociált húgyúti fertőzés a vizsgált időszakban. A baktériumok antibiotikum-rezisztenciája 28%-kal, míg a vizeletből kitenyészett baktériumtörzsek száma 59%-kal csökkent. A tőzegáfonya alkalmazása egyik betegnél sem váltott ki súlyos mellékhatást.

Következtetések: A vizsgálat biztató eredményei arra utalnak, hogy a tőzegáfonya-kivonatok hatékonyak lehetnek a katéter-asszociált húgyúti infekciók megelőzésében, ezért további, nagyobb esetszámmal végzett vizsgálatok szükségesek.

KULCSSZAVAK:

TŐZEGÁFONYA-KIVONATOK, KATÉTER-ASSZOCIÁLT HÚGYÚTI FERTŐZÉSEK, ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIA

Efficacy of cranberry extracts in the reduction of the catheter-associated urinary tract infections

SUMMARY

Introduction: Catheter-associated urinary tract infections result in significant economical and healthcare burden with very few therapeutic options. Our objective is to summarise the latest literature which evaluates the efficacy of cranberry supplements on catheter associated urinary tract infections.

Material and methods: We review a study where patients with long-term indwelling catheters and recurrent catheter associated urinary tract infections were enrolled to take a 36 mg once-daily oral cranberry capsule over a period of 6 months. The primary outcome was to evaluate the efficiency of a cranberry supplement in the reduction of incidence of catheter associated urinary tract infections. Secondary outcomes were to evaluate the change in the bacterial counts and resistance patterns to antibiotics during the 6 months long cranberry supplement treatment.

Results: 22 patients completed the study. Their mean age was 77 years, and 77% of the patients were men. No catheter associated urinary tract infections was observed in the patients during the 6 months long study period. The bacterial resistance to antibiotics was reduced by 28%, while the bacterial count was reduced by 59%. The cranberry supplement treatment did not result in any adverse events or side effects.

Conclusions: The study shows promising data regarding the use of cranberry supplements in the reduction of catheter associated urinary tract infections.

KEYWORDS

CRANBERRY SUPPLEMENTS; CATHETER ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS; ANTIBIOTIC RESISTANCE

Bevezetés

A katéter-asszociált húgyúti fertőzések (CA-UTI-k) a nozokomiális infekciók jelentős hányadát képezik. Ellátásuk jelentős egészségügyi és gazdasági terhet von maga után. Az Amerikai Egyesült Államokban az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések 36%-a katéterviseléshez köthető (1). Minden eddigi próbálkozás ellenére a CA-UTI-k előfordulása nem csökkent. Egy hétnél tovább tartó katéterviselés esetén a CA-UTI esélye eléri a 10-50%-ot (2). A katéter-asszociált húgyúti infekciók csökkentésének egyetlen módja a betegek lehetőség szerint legkorábban történő katétermentesítése. Az eddigi módszerek sikertelensége miatt további alternatív megelőzési és kezelési lehetőségek keresése és bevonása szükséges. A fitoterápiát évszázadokon át alkalmazták a húgyúti fertőzések kezelésében. A tőzegáfonya alkalmazása napjainkban is kiemelkedő szereppel bír a húgyúti fertőzések megelőzése és kezelése során. Hatóanyagai a proanthocyanidinek (PAC) erős bakteriális adhézió-gátlóhatással rendelkeznek, így képesek megelőzni a baktériumok húgyhólyaghoz való kötődését (3). Katétert viselő páciensek esetén a tőzegáfonya-kivonatok előnyeinek megítélésére ezidáig nem történtek számottevő vizsgálatok. Újabb *Thomas és munkatársai* megvizsgálták, hogy a tőzegáfonya-kivonat rendszeres, fél évig tartó szedésével csökkenthető-e a CA-UTI-k előfordulása (4). Célunk ezen legújabb vizsgálat eredményeinek bemutatása.

1. TÁBLÁZAT: DEMOGRÁFIAI ADATOK ÉS KOMORBIDITÁSOK

Átlagos életkor	77,22±10 év
Nem	n (%)
Férfi	17 (77,27)
Nő	5 (22,72)
Társuló betegségek	n (%)
■ Magas vérnyomás	10 (45,45)
■ Cukorbetegség	5 (22,72)
■ Krónikus veseelégtelenség	3 (13,64)
■ Pangásos szívelégtelenség	5 (22,72)
■ Szélütés	5 (22,72)
■ Szívinfarktus	1 (4,55)
Charlson kor-komorbidity index (CACI)	4,909
■ Átlag	2 10
■ Min	
■ Max	
Relatív halálozási rizikó, átlag	7,331
A katéterezés oka férfiaknál (n=17)	
Benignus prosztata megnagyobbodás	12 (71%)
Neurogén húgyhólyag	5 (29%)
A katéterezés oka nőknél (n=5)	3 (60%)
■ Detrúzor akontraktilitás	

Betegek és módszerek

A vizsgálat összehasonlítja a CA-UTI megjelenését tőzegáfonya-kivonat szedését megelőző és a kezelés megkezdését követő időszakban. A prospektív vizsgálatba hagyományos latex katétert viselő, 18 év feletti pácienseket vontak be, akiknél a legutóbbi 6 hónap alatt legalább két alkalommal jelentkezett CA-UTI. CA-UTI-nak tekintették a katéteres vizeletből kitenyészett $\geq 10^3$ (cfu)/ml csíraszámú kórokozó megjelenését CA-UTI-ra utaló tünetek kíséretében. Ide sorolható az egyéb okkal nem magyarázható új keletű láz, hidegrázás, tudatzavar, rossz közérzet, levertség, véres vizelet, medencei fájdalom, illetve dysuria megjelenése. A vizsgálatban részt vevő betegek napi 1 kapszula Pharmatoka® tőzegáfonya-kivonatot szedtek 6 hónapon keresztül. A kapszula 36 mg, tőzegáfonyaléből nyert tőzegáfonya-kivonatot (*Vaccinium Macrocarpon* Aiton), illetve A- és B-típusú proanthocyanidineket tartalmazott. A vizsgálat során havonta végeztek vizelettenyésztéses vizsgálatot, vizelet laborvizsgálatot és rendszeresen felmérték a páciensek esetleges CA-UTI-kra utaló tüneteinek előfordulását, megjelenését. A vizsgálatot teljesítő páciensek nem szedtek antibiotikumot a vizsgálat ideje alatt, azonban CA-UTI esetén a páciensek a szakmai irányelveknek megfelelő antibiotikum-kezelésben részesültek volna.

Eredmények

Összesen 34 beteg került bevonásra, közülük 22 teljesítette a vizsgálatot. A vizsgálatból történő kizárás leggyakoribb oka a tőzegáfonya-kivonat rendszertelen szedése, illetve vizsgálati tervnek megfelelő kontrollvizsgálatokon történő megjelenés elmaradása volt. A betegek 77%-a férfi és 23%-a nő volt, átlagos életkoruk 77 év (56–90 év között). A demográfiai és komorbidity adatok az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre. Kezdetben átlagosan 1,3 kórokozó törzs volt található a vizsgált betegek vizeletében szignifikáns mennyiségben, míg a vizsgálat végére ez az érték átlagosan 0,55-ra csökkent. Összesen 58%-kal csökkent a jelentősebb kórokozó törzsek száma a vizsgált betegek vizeletében. A vizsgálat elején a páciensek vizeletében talált fehérvérsejtszám átlagosan 52/nagy nagytartású látótér volt, amely a vizsgálat végére 27/nagy nagytartású látótérre csökkent.

Ezen kívül a legfőbb kórokozók összesített rezisztenciájának 28%-os csökkenését észlelték a vizsgált 6 hónap alatt. A vizsgálat előtt a vizeletből kitenyészett baktériumok átlagosan 2,6 féle antibiotikummal szemben voltak rezisztensek, amely arány a vizsgálat végéig 1,9-re csökkent. A vizeletvizsgálatok eredményeinek időbeli változása a 2. táblázatban látható.

Megbeszélés

A CA-UTI előfordulásának csökkentése érdekében számos kutatás és fejlesztés történt. Legismertebb módszerek a katéter felszínének kémiai, vagy mechanikai módosítása, illetve

2. TÁBLÁZAT: A VIZELETNYÉSZTÉSES ÉS VIZELET LABORVIZSGÁLATOK EREDMÉNYEINEK VÁLTOZÁSA A VIZSGÁLT 6 HÓNAPOS IDŐSZAKBAN

Vizeletnyésztés/vizelet labor	Kezdetben	1. hónap	2. hónap	3. hónap	4. hónap	5. hónap	6. hónap
Az antibiotikum-rezisztenciák száma átlagosan	2,579	2,4	2,625	2,181	2,667	2,625	1,857
Vizelet fehérvérsejtszám nagy nagyítású látóterenként	51,944	55,211	46,333	32,75	46,867	36,857	27,363
A jelentősebb kórokozótörzsek átlagos száma	1,318	1,091	1,181	0,910	1,000	1,045	0,545
Nitrit	negatív	negatív	negatív	negatív	negatív	negatív	negatív

egyéb antibakteriális gyógyszerek alkalmazása. Az antibakteriális gyógyszerek közül a methenamin-hippurát esetében kimutatták, hogy képes csökkenteni a bakteriuriát és a CA-UTI előfordulását húgyúti anatómiai rendellenességgel nem rendelkező pácienseknél, ugyanakkor előnye nem igazolódott jelentős anatómiai eltérés fennállása esetén (1). A vizsgálat azonban korlátozott értékű volt, rövid ideig, körülbelül 1 hétig tartott, így a methenamin-hippurát gyakorlati hatékonysága jelenleg ismeretlen. *Wazait* és *munkatársai* a hosszabb ideig tartó antibiotikum-profilaxis előnyeit vizsgálták CA-UTIs pácienseknél (5). 48 páciens vizsgálata során arra a következtetésre jutottak, hogy a ciprofloxacín-profilaxis nem csökkentette a CA-UTI előfordulását. A katéterfelszín kémiai módosítása hosszútávon ugyancsak hatástalannak bizonyult. Sem az ezüst-impregnált, sem az antibiotikumot tartalmazó katéterek sem voltak képesek csökkenteni a CA-UTI előfordulását. Az eddigi próbálkozások eredménytelensége miatt szükségesszerűvé vált további alternatív kezelési és megelőzési módszerek kutatása, bevezetése. Az általunk referált tanulmány a tözegáfonya alkalmazhatóságát és hatékonyságát vizsgálta katétert viselő betegek esetében. A vizsgált 6 hónap alatt egyik betegnél sem alakult ki CA-UTI tözegáfonya-kivonat-kezelés mellett. A tözegáfonya hatóanyagát képező PAC-okról úgy vélik, képesek meggátolni az *E. coli* és egyéb kórokozók P-fimbriáit, ezáltal megakadályozzák a kórokozók urothelium felszínén történő megtapadását (6, 7). A vizsgálati

idő alatt 28%-kal csökkent a katétert viselő páciensek vizeletéből kitenyészett baktériumok antibiotikum-rezisztenciája és 59%-kal csökkent a leggyakoribb kórokozótörzsek száma. Ennek háttérében, a szerzők véleménye szerint a bakteriális flóra megváltozása, az antibiotikumok alkalmazásának csökkenése állhatott. A vizsgálat korlátozott értékű volt, hiszen nem alkalmazott a hagyományos értelemben vett kontrollcsoportot, továbbá nem hasonlítja össze a tözegáfonya-kezelést egyéb kezelési módszerekkel. Ugyanakkor ez az első vizsgálat, amely elemezte a tözegáfonya-kivonat alkalmazhatóságát, katétert viselő betegek esetén. Az eredmények alapján a tözegáfonyakivonat-kezelés tartós előnyökkel jár, jól tolerálható, nem vált ki súlyos mellékhatásokat, vagy allergiát.

Következtetések

A kezdetben visszatérő CA-UTI-t tapasztaló betegeknek a tözegáfonya-kivonat szedése mellett nem alakult ki CA-UTI a vizsgált 6 hónapos időszak alatt. Ezen kívül a tözegáfonya-kivonat szedése mellett a baktériumok rezisztenciájának csökkenését és a legfőbb kórokozók számának csökkenését észlelték a katétert viselő betegek vizeletében. A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a tözegáfonya eredményes lehet a CA-UTI-k megelőzése során. Ennek megerősítésére további nagyobb, placebo kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

- Rebmann T, Greene LR. Preventing catheter-associated urinary tract infections: An executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc, Elimination Guide. *Am J Infect Control* 2010; 38: 644–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2010.08.003>
- Mody L, Greene MT, Saint S, et al. Comparing catheter-associated urinary tract infection prevention programs between veterans affairs nursing homes and non-veterans affairs nursing homes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016: 1–7.
- Sanchez-Patan F, Bartolome B, Martin-Alvarez PJ, et al. Comprehensive assessment of the quality of commercial cranberry products. Phenolic characterization and in vitro bioactivity. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 3396–408. <https://doi.org/10.1021/jf204912u>
- Thomas D, Rutman M, Cooper K, et al. Does cranberry have a role in catheter-associated urinary tract infections? *Can Urol Assoc J* 2017; 11(11): E421–4. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4472>
- Wazait HD, van der Meullen J, Patel HR, et al. Antibiotics on urethral catheter withdrawal: A hit and miss affair. *J Hosp Infect* 2004; 58: 297–302. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.06.012>
- Tao Y, Pinzon-Arango PA, Howell AB, et al. Oral consumption of cranberry juice cocktail inhibits molecular-scale adhesion of clinical uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Food* 2011; 14: 739–45. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0154>
- Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, et al. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810083391516>