

D-mannose om recidieven van urineweginfecties te voorkomen?

Referentie

Hayward G, Mort S, Hay AD, et al. D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:619-28.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.0264

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van D-mannose om in vergelijking met placebo gedurende een periode van 6 maanden een klinisch bevestigde urineweginfectie te voorkomen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties?

Achtergrond

In Minerva kwam de preventie van urineweginfecties reeds meermaals aan bod. Na de duiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration besloten we dat veenbespreparaten het risico van symptomatische urineweginfecties met of zonder positieve urinecultuur verminderen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties, bij kinderen en bij volwassenen die vatbaar zijn voor urineweginfecties ten gevolge van medische ingrepen. We wezen er wel op dat de bewijskracht matig was wegens belangrijke statistische en klinische heterogeniteit en kleinschaligheid van de geïnccludeerde studies die vaak een hoog of onduidelijk risico van bias vertoonden voor verschillende domeinen (1,2). Als profylactische behandeling bleken veenbessensap (3,4) en een orale behandeling met twee Lactobacillistammen (5,6) minder werkzaam te zijn dan sulfamethoxazol-trimethoprim voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij respectievelijk premenopauzale en postmenopauzale vrouwen (3-6). D-mannose, een isomeer van glucose* dat als voedingssupplement voorkomt in sommige fruit- en groentesoorten, verhindert de binding van bacteriën aan epitheelcellen (7,8). Een systematische review en meta-analyse vond weinig bewijs dat het gebruik van D-mannose onderbouwt voor de preventie van urineweginfecties (9). Er werd in het besluit wel gewezen op de noodzaak van een gerandomiseerde gecontroleerde studie van hoge kwaliteit en voldoende power om de effectiviteit van D-mannose versus placebo voor de preventie van urineweginfecties verder te onderzoeken.

** dezelfde molecuulformule als glucose, maar met een andere ruimtelijke rangschikking van de atomen*

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van vrouwen uit 99 eerstelijnspraktijken in Engeland en Wales via antwoorden op advertenties, tijdens bezoeken aan de praktijk, na schriftelijke invitaties volgend op het raadplegen van de medische dossiers
- inclusiecriteria: vrouwen van 18 jaar of ouder die zich hebben aangemeld met symptomen van een urineweginfectie en/of die in het voorbije jaar minstens driemaal of in het voorbije half jaar minstens tweemaal een voorschrift kregen voor antibiotica tegen urineweginfecties
- exclusiecriteria: zwangerschap, geplande zwangerschap of borstvoeding; interstitiële cystitis of overactieve blaas; verblijvend in een woonzorgcentrum; katheterisatie; gebruik van Uromune (= bacterieel vaccin); in de voorbije 12 weken deelgenomen aan een studie met D-mannose; van plan om profylactische antibiotica verder in te nemen tijdens de studie; reeds D-mannose gebruiken
- uiteindelijke inclusie van 598 vrouwen met een mediane leeftijd van 61,3 jaar (IQR 46,5 tot 72,8) die gemiddeld 4,6 (SD 2,14) urineweginfecties in het afgelopen jaar doormaakten; 90,6% nam symptomatische medicatie om de symptomen te verlichten zoals paracetamol (52-60%),

ibuprofen (21,5-25,3%), veenbessensap (35,5-39,0%) en zakjes met natrium- of kaliumcitraat (33,6-36,8%); 63% was postmenopauzaal, en hiervan gebruikte 71% geen hormonale therapie; 75% gebruikte geen anticonceptie (hormonaal of spiraal); 40,3% had last van urinaire incontinentie, waarvan 78,2% meer dan één keer per maand.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studie met 2 parallelle groepen:

- interventiegroep (n=303): nam dagelijks 2 gram D-mannose-poeder gedurende 6 maanden
- controlegroep (n=295): nam dagelijks 2 gram fructosepoeder gedurende 6 maanden
- follow-up gebeurde via
 - een dagboek waarin de deelnemers de ernst van urinewegsymptomen, gebruik van over-the-counter geneesmiddelen of antibiotica, en zorgcontacten registreerden tot urinewegsymptomen verdwenen waren (of opnieuw minder ernstig waren voor vrouwen met continue milde urinewegsymptomen)
 - een wekelijkse vragenlijst via SMS, e-mail of telefoon om therapietrouw en episodes van urineweginfecties aanvullend op te sporen
 - de medische dossiers om details van raadplegingen wegens een klinische diagnose van een urineweginfectie te verzamelen, alsook urineculturen, voorgeschreven antibiotica en hospitalisaties.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage vrouwen dat over een periode van 6 maanden minstens één episode met een klinisch vermoeden van een urineweginfectie doormaakte waarvoor ambulante zorg werd ingeroepen (eerstelijnspraktijk, wachtdienst, spoedopname, hospitalisatie)
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen met matig ernstige of erger wordende symptomen (opgetekend in een dagboek), tijd tot de volgende consultatie wegens een klinisch vermoeden van een urineweginfectie, aantal klinisch vermoedelijke urineweginfecties, aantal bacteriologisch bevestigde urineweginfecties (gebaseerd op stalen doorgestuurd door huisartsen), gebruik van antibiotica voor urineweginfecties (gedefinieerd als dagelijkse doses of totaal aantal ingenomen milligram per type antibioticum), proportie vrouwen met resistente uropathogenen, aantal hospitalisaties wegens een urineweginfectie, ernstige ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse
- sensitiviteitsanalyses: per-protocolanalyse (4 dagen of 3 dagen per week therapietrouw), modelaanpassing voor voorspellers van ontbrekende gegevens (zoals iemand die bij de start van de studie al iets innam voor symptomen van een eerdere urineweginfectie), imputatie van ontbrekende data als positief (infectie aanwezig) of negatief (infectie afwezig)
- subgroepanalyses op basis van voorgeschiedenis van urineweginfecties (boven of onder de mediaan) en menopauze (pre- versus postmenopauzaal).

Resultaten

- voor 583 deelnemers (97,5%) waren er gegevens over de primaire uitkomstmaat beschikbaar
- primaire uitkomstmaat: over een periode van 6 maanden maakte 51,0% van de vrouwen die D-mannose gebruikten minstens één episode met een klinisch vermoeden van een urineweginfectie door tegenover 55,7% van de vrouwen die placebo kregen; wat overeenkwam met een statistisch niet-significant verschil van -5% (95% BI van -13% tot 3%; $p=0,26$); de sensitiviteits- en subgroepanalyses leverden geen andere resultaten op
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide groepen, behalve minder dagen gebruik van antibiotica in de D-mannose- versus de placebogroep (gemiddeld verschil van -3 dagen met 95% BI van -4,40 tot -1,60; $p<0,001$); dit verschil was niet langer statistisch significant na uitsluiting van 12 vrouwen die meer dan 3 standaarddeviaties afweken van het gemiddelde antibioticumgebruik in de studie.

Besluit van de auteurs

In deze gerandomiseerde klinische studie zag men met dagelijks gebruik van D-mannose in de eerstelijnszorg geen daling van het percentage vrouwen met recidiverende urineweginfecties dat een nieuwe episode met klinisch vermoeden van een urineweginfectie doormaakte. D-mannose zou niet aanbevolen mogen worden als profylacticum in deze patiëntengroep.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care Research (NIHR) School for Primary Care Research en het NIHR van het Oxford Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie heeft enkele methodologische sterktes. Zo berekende men vooraf dat er 508 deelnemers nodig waren om met een power van 90% en een alfa van 0,05 een reductie van minstens 50% in urineweginfecties aan te tonen, rekening houdend met een mogelijke studie-uitval van 20%. Deze steekproefgrootte bood volgens het statistisch analyseplan van de auteurs ook voldoende power om een verschil in aantal urineweginfecties (secundaire uitkomstmaat) na 6 maanden aan te tonen. De geselecteerde studiestudiepopulatie op basis van correct gedefinieerde in- en exclusiecriteria is representatief voor een vrouwelijke populatie die gevoelig is voor urineweginfecties. De randomisatie was gestratificeerd per onderzoekscentrum en de deelnemers in de interventie- en de controlegroep waren vergelijkbaar. De studie-uitval was lager dan verwacht (3 tot 4%). Deelnemers, klinici en leden van het onderzoeksteam verantwoordelijk voor rekrutering, opvolging en monitoring van de deelnemers waren geblindeerd. Blindering werd op het einde van studie nagetrokken en in beide studiegroepen wisten evenveel deelnemers aan welke groep ze toegewezen waren. De onderzoekers opteerden in overleg met een panel van patiënten voor een pragmatische primaire uitkomstmaat die het best de symptoomlast bij vrouwen weerspiegelde in plaats van op microbiologisch bevestigde urineweginfecties te focussen.

Daarnaast zijn er ook enkele zwakke punten te vermelden. Deelnemers kregen de studiemedicatie ter beschikking onder poedervorm: *‘a daily scoop amounting to approximately 2 g of D-mannose powder’*. Capsules hadden voor een nauwkeurigere dosis kunnen zorgen. De hoeveelheid was echter te groot om in 1 capsule te verwerken en zelfs bij spreiding over twee capsules waren ze waarschijnlijk nog relatief te groot om in te slikken. Voor de primaire analyse werden alle gerandomiseerde deelnemers geïnccludeerd, onafgezien van afwijkingen van het protocol. Twee derde van de deelnemers rapporteerde een inname van minstens 3 dagen per week. In de per protocol analyse van deelnemers met goede therapietrouw (=inname gedurende 3 tot 4 dagen per week) verschilden de uitkomsten niet ten opzichte van de volledige populatie. Hoewel dit mogelijk een pragmatische keuze is, kunnen we de vooropgestelde streefwaarde voor therapietrouw als eerder laag beschouwen. Daarnaast kunnen we ook bedenkingen maken bij de keuze van fructose als placebo. Ook fructose heeft, net zoals D-mannose, anti-bindende eigenschappen voor *E. coli* in de urinewegen (7). Fructose wordt trouwens ook beschouwd als een van de actieve componenten van veenbessen (10).

Beoordeling van de resultaten

De onderzoekers konden tussen D-mannose en placebo geen verschil in het aantal vrouwen met een episode van klinisch vermoeden van een urineweginfectie aantonen. Vermoedelijke urineweginfecties werden in 60% van de gevallen bacteriologisch onderzocht en ook hier was het percentage vrouwen met minstens één bacteriologisch bevestigde infectie gelijkaardig in beide groepen. De huidige studie bevestigt hiermee de conclusie van de Cochrane systematische review van zeven studies (n=719) met een variërende studieduur van 15 dagen tot 6 maanden, die evenmin

werkzaamheid van D-mannose voor de preventie van urineweginfecties kon aantonen. Mogelijk hebben een lage therapietrouw en/of de vergelijking met fructose (*zie hoger*) de resultaten van de huidige studie in negatieve zin beïnvloed. Ook op vlak van secundaire uitkomstmaten kon er echter geen winst met D-mannose aangetoond worden. Anderzijds werden er evenmin ernstige ongewenste effecten gerapporteerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Om recidieven van urineweginfecties te voorkomen is het aanbevolen om veel te drinken, de blaas helemaal leeg te plassen, bij aandrang de mictie niet uit te stellen, het gebruik van condoms of pessaria met spermadodende glijmiddelen te vermijden en de blaas te ledigen na coïtus (GRADE 1C) (11). Bij postmenopauzale vrouwen worden ook vaginaal toegediende oestrogenen als profylactische behandeling aanbevolen (GRADE 2A) (11). Veenbessen (cranberries), onder gelijk welke vorm (GRADE 1A), methenamine (GRADE 1B), oraal toegediende oestrogenen (GRADE 1C), fenazopyridine (GRADE 1C), beredruif (GRADE 1C) worden niet aanbevolen (11). Antibiotica profylaxe onder vorm van zelfbehandeling is mogelijk wanneer symptomen optreden (GRADE 1B), maar ook postcoïtaal of continu. Deze behandeling duurt minstens 6 maanden waarna een herevaluatie nodig is (GGP) (11).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont over een periode van 6 maanden geen beschermende werking aan van een dagelijkse orale inname van 2 g D-mannose ten opzichte van 2 g fructose bij vrouwen met een mediane leeftijd van 61 (IQR 46 tot 73) jaar, die gevoelig zijn voor recidiverende urineweginfecties. De pragmatische keuze om een beperkte therapietrouw als referentie te nemen en de keuze voor fructose als controle heeft het resultaat mogelijk wel negatief beïnvloed.

Referenties

1. Laekeman G. Urineweginfecties voorkomen met veenbespreparaten? Minerva Duiding 24/05/2024.
2. Williams G, Stothart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7
3. Christiaens T, Heytens S. Recidiverende urineweginfecties te voorkomen met veenbessensap? Minerva 2012;11(1):10-1.
4. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. Arch Intern Med 2011;171:1270-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.306
5. Laekeman G. Preventie van recidiverende urineweginfecties met Lactobacilli? Minerva Duiding 28/04/2013.
6. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777
7. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. Mol Microbiol 2005;55:441-55. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x
8. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. Urol Res 1983;11:97-102. DOI: 10.1007/BF00256954
9. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-Mannose for preventing and treating urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD013608.pub2
10. Sihra N, Malde S, Greenwell T, et al. Management of recurrent urinary tract infections in women. J Clin Urol 2022;15:152-64. DOI: 10.1177/2051415820939456
11. Cystitis bij de vrouw. Ebpracticenet/Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel). Bijgewerkt: 25/01/2017.