

Recidiverende urineweginfecties te voorkomen met veenbessensap?

Duiding: S. Heytens en T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
Referentie: 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.

Klinische vraag

Wat is het effect van veenbessensap versus antibiotica ter preventie van recidiverende urineweginfecties bij premenopauzale vrouwen?

Achtergrond

Als medicamenteuze profylaxis voor recidiverende urineweginfecties (meer dan drie UWI's per jaar) kan bij vrouwen een dagelijkse (gedurende ≥ 6 maanden) of een postcoïtale lage dosis nitrofurantoïne of trimethoprim aanbevolen worden^{1,2}. Omdat deze profylactische aanpak tot meer resistentie zou kunnen leiden, niet alleen van het oorzakelijke micro-organisme, maar ook van bacteriën in de normale darmflora^{3,4}, wordt gezocht naar alternatieven zoals veenbessensap. Tot nog toe is deze aanpak alleen vergeleken met placebo of geen interventie⁵ en nog niet met een lage dosis antibiotica.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 221 premenopauzale vrouwen ouder dan 18 jaar (mediane leeftijd 35 jaar) met minstens drie (mediaan zes) zelfgerapporteerde urineweginfecties in het voorbije jaar; gerekruteerd in Nederland via advertenties in tijdschriften, via de huisarts en via ziekenhuizen
- exclusiecriteria: symptomen van UWI op het moment van inclusie, gebruik van antibiotica of veenbessensap in de voorbije twee weken, te verwachten interacties of contra-indicaties voor trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) of veenbessensap (orale anticoagulantia of nierstenen), zwangerschap of zwangerschapswens, borstvoeding, niertransplantatie.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, dubbel dummy, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie gedurende twaalf maanden
- twee studiegroepen:
 - ~ één tablet met 480 mg TMP-SMX (80 mg trimethoprim (TMP) + 400 mg sulfamethoxazol (SMX)) bij het slapengaan + één capsule met placebo, tweemaal per dag (n=110)
 - ~ één capsule met 500 mg veenbessenextract tweemaal per dag + één tablet met placebo bij het slapengaan (n=111)
- follow-up: aan de vrouwen werd gevraagd om maandelijks tot drie maanden na het stoppen van de studiemedicatie een urine- en stoelgangstaal op te vangen en een vragenlijst over UWI-symptomen, ongewenste effecten, andere doorgemaakte infecties en gebruik van antibiotica in te vullen; in het geval van UWI-symptomen werd gevraagd om onmiddellijk een dipslide op te sturen
- resistentie van *E. coli* werd onderzocht bij de start, na twaalf maanden interventie en na één en drie maanden in het geval van vroegtijdig stoppen met de studiemedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld aantal symptomatische urineweginfecties (melding van subjectieve symptomen zoals dysurie, frequency en/of urgency) na twaalf maanden, het percentage patiënten met tenminste één symptomatische urineweginfectie tijdens de twaalf maanden, mediane duur tot de eerste UWI, percentage resistente *E. coli* (aan TMP-SMX en andere antibiotica) in faeces en urine van asymptomatische vrouwen

- secundaire uitkomstmaten: gemiddeld aantal microbiologisch ($> 10^3$ CFU/ml) bevestigde symptomatische UWI, percentage vrouwen met minstens één microbiologisch bevestigde UWI, mediane duur tot de eerste microbiologisch bevestigde UWI tijdens de twaalf maanden profylaxis en gedurende de drie maanden volgend op het beëindigen van de profylaxis, aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten
- **modified intention to treat analyse** (minstens één inname van de studiemedicatie).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld 1,8 (95% BI 0,8 tot 2,7) symptomatische UWI's in de TMP-SMX-groep versus 4,0 (95% BI 2,3 tot 5,6) in de veenbessengroep ($p=0,02$ voor het verschil)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ 71,1% (95% BI 57,9% tot 80,2%) in de TMP-SMX-groep versus 78,2% (95% BI 66,7% tot 85,7%) in de veenbessengroep had minstens één symptomatische UWI ($p=0,03$) gedurende 12 maanden
 - ~ mediane duur tot het eerste recidief was acht (95% BI 6 tot 10) maanden in de TMP-SMX-groep versus vier (95% BI 3 tot 9) maanden in de veenbessengroep; geen significante verschillen voor microbiologisch bevestigde UWI
 - ~ percentage resistente stammen voor TMP-SMX, trimethoprim, amoxicilline in urine en faeces en voor ciprofloxacin en norfloxacin in urine was sterk toegenomen in de TMP-SMX-groep; geen toename van resistentie in de veenbessengroep
 - ~ geen verschil in ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij premenopauzale vrouwen TMP-SMX eenmaal per dag effectiever is dan veenbessenextract tweemaal per dag om recidieven van urineweginfecties te voorkomen. Deze winst gaat ten koste van een toename van resistentie voor antibiotica.

Financiering van de studie: de Nederlandse vereniging voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling; Springfield Nutraceuticals BV (Nederland) leverde de capsules met veenbessen en placebo.

Belangenconflicten van de auteurs: geen vermeld.

Methodologische beschouwingen

Het betreft hier een methodologisch goed opgezette, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie. De basiskenmerken van de patiënten in beide studie-armen waren vergelijkbaar, wat aantoont dat de randomisering correct verliep. Om de doeltreffendheid van de blinding na te gaan werd aan de vrouwen gevraagd om na het stoppen van de studiemedicatie te raden welke behandeling ze hadden ingenomen. 45,5% van de TMP-SMX-groep en 45,2% van de veenbessengroep gaf een juist antwoord, wat onrechtstreeks bewijst dat de blinding correct gebeurde.

Ook de lange interventieperiode van twaalf maanden kan als een sterk punt van deze studie beschouwd worden. Zoals in vroegere studies met veenbessensap⁵ was ook hier de studie-uitval echter zeer hoog (na twaalf maanden: 48% in de TMP-SMX-groep en 52% in de veenbessengroep). De auteurs gebruikten waarschijnlijk daarom een modified intention to treat analyse. In de veenbessengroep was de studie-uitval bovendien groter omdat er meer klinische recidieven waren. Voor deze asymmetrische uitval is echter gecorrigeerd.

Om de steekproefgrootte te berekenen gingen de auteurs uit van de nulhypothese dat er zich na één jaar 30% meer symptomatische UWI's zouden voordoen in de veenbessen- versus de TMP-SMX-groep. We kunnen ons vooreerst vragen stellen bij de keuze van deze brede non-inferioriteitsmarge. Ook moeten we erop wijzen dat de steekproefgrootte te klein is om te kunnen voldoen aan een tweezijdige t-test die door het Europese geneesmiddelenagentschap vanaf 2004 geëist werd.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie zag men na één jaar gemiddeld ongeveer twee klinische recidieven minder in de TMP-SMX-groep (twee) dan in de veenbessengroep (vier). Dat resultaat kan als een klinisch relevante winst beschouwd worden, temeer omdat een recidiverende UWI gedefinieerd wordt als drie of meer UWI's per jaar¹. We willen wel opmerken dat in de TMP-SMX-groep 71% van de recidieven optrad gedurende de laatste vier maanden. Dat kan mogelijk verklaard worden door de snel toenemende resistentiepercentages voor TMP-SMX, amoxicilline en fluoroquinolones in de TMP-SMX-groep. Dat maakt de profylactische winst van TMP-SMX versus veenbessensap op termijn toch enigszins onzeker.

Andere studies

De auteurs van een Cochrane review uit 2008 stellen dat veenbessensap mogelijk effectief is voor de subgroep van vrouwen met recidiverende UWI's, maar dat er geen duidelijkheid bestaat over de juiste dosis die moet toegediend worden⁵. Voortgaande op recente in vitro studies nemen Beerepoot et al. aan dat het veenbessenextract voor hun studie voldoende gedoseerd is. Toch blijven er twijfels bestaan of de dosis hoog genoeg was om effect te kunnen hebben⁶. Een RCT van 2011 kon geen effect aantonen van veenbessensap in vergelijking met fruitsap⁷. Deze studie had echter enkele belangrijke methodologische beperkingen waardoor het onmogelijk was om iets te besluiten over het effect van veenbessensap. Zo bestond de studiepopulatie niet alleen uit vrouwen die bekend waren met recidiverende UWI's, ook de hogere inname van vocht en vitamine C kunnen de resultaten beïnvloeden hebben.

Een andere Cochrane review van 2008 toont aan dat een dagelijkse toediening van nitrofurantoïne even effectief is als co-trimoxazol, cefalexine of een fluorochinolone voor de profylactische behandeling van recidiverende urineweginfecties⁸. Nitrofurantoïne zou echter het voordeel hebben dat het geen grote resistentieproblemen veroorzaakt en de coliforme bacteriën in de darmflora vrijwaart⁹. Daarom was nitrofurantoïne in de hier besproken studie misschien een betere comparator geweest voor veenbessensap dan TMP-SMX. Bij langdurig gebruik kan nitrofurantoïne echter, vooral bij verminderde nierfunctie, aanleiding geven tot zeer zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (longfibrose, cholestatische icterus en perifere neuropathie).

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een profylactische behandeling met TMP-SMX effectiever is dan veenbessensap als preventie van recidiverende UWI's bij premenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende UWI's.

Voor de praktijk

In de aanbeveling cystitis wordt veenbessenextract niet aangeraden voor de preventie van recidiverende urineweginfecties¹. Uit deze studie kunnen we besluiten dat veenbessensap minder effectief is dan TMP-SMX voor de preventie van recidieven bij premenopauzale vrouwen met recidiverende UWI's. Het advies van de Belgische aanbeveling om veenbessensap niet aan te raden als profylactische behandeling van recidiverende UWI's blijft dus van kracht.

Referenties

- Christiaens T, Callewaert L. Cystitis bij de vrouw. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica. BAPCOC, 2001.
- Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, 2008.
- Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim--sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306:130-5.
- Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243-59.
- Jepson RC, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
- Gurley BJ. Cranberries as antibiotics? *Arch Intern Med* 2011;171:279-80.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
- Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
- Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;suppl:36-41.