



# Urineweginfecties voorkomen met veenbespreparaten?

### Referentie

Williams G, Stohart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7

### Duiding

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

## Klinische vraag

Wat is het effect van veenbespreparaten in vergelijking met andere preventieve maatregelen, placebo of geen behandeling ter preventie van urineweginfecties bij personen met een verhoogd risico?

## Achtergrond

Veenbessen zijn rijk aan proanthocyanidines (PAC's). In vitro studies is aangetoond dat PAC's de vasthechting beletten van *Escherichia coli* bacillen met *fimbriae* aan de urotheliale cellen in de blaas. Op die manier zouden urineweginfecties voorkomen kunnen worden (1,2). In Minerva duidden we reeds verschillende studies over het preventieve effect van veenbessen. Op basis van een Cochrane systematische review besloten we dat veenbespreparaten het aantal urineweginfecties bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties kunnen verminderen (3,4). Anderzijds toonde een RCT aan dat de profylactische behandeling met trimethoprim-sulfamethoxazol effectiever is dan veenbessensap ter preventie van recidiverende urineweginfecties bij premenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende urineweginfecties (5,6). Wel moet opgemerkt worden dat deze winst gepaard ging met toenemende resistentiecijfers voor trimethoprim-sulfamethoxazol, amoxicilline en fluoroquinolones in de TMP-SMX-groep. Recent verscheen een update van de Cochrane systematische review over dit onderwerp (7).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies; tot 13 maart 2023
  - deze databank includeert volgende bronnen: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, verslagen en abstracts van congressen, journal alerts, ClinicalTrials.gov
- referentielijsten van reviews, relevante studies en klinische praktijkrichtlijnen
- raadplegen van onderzoekers en producenten van veenbespreparaten teneinde niet-gepubliceerde en lopende studies op te sporen.

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) en quasi-RCT's die veenbespreparaten vergeleken met placebo, geen behandeling of een andere behandeling voor de preventie van urineweginfecties bij mannen, vrouwen en kinderen die een verhoogde kans op urineweginfecties hebben

- exclusiecriteria: acute behandeling van urineweginfecties, studies over urinaire aandoeningen zonder bacteriële oorzaak (zoals interstitiële cystitis en chronische inflammatie van de blaaswand)
- uiteindelijke inclusie van 50 studies; men onderzocht ‘veenbessensap (of concentraat) (N=19, n=3 936), veenbespreparaten in de vorm van tabletten, capsules of poeder (N=22, n=4 682), een combinatie van sap en tabletten (N=1, n=150) of een combinatie van veenbestabletten en probiotica (N=1, n=89)’ versus ‘placebo (N=34), geen behandeling (N=8), water (N=3), antibiotica (N=3) of probiotica (N=1)’; de dagelijkse hoeveelheid veenbessensap varieerde van 30 ml tot 1 liter en van 0,2 ml/kg tot 5 ml/kg; tabletten werden ingenomen a rato van 1 tot 4 tabletten per dag en van 250 mg poeder tot tabletten van 8 g; de concentratie PAC’s varieerde van 1,4 tot 240 mg/d (slechts gerapporteerd in 24 studies).

### *Bestudeerde populatie*

- inclusie van volgende risicogroepen:
  - vrouwen met recidiverende urineweginfecties (gewoonlijk >2 episodes per jaar)
  - ouderen in woonzorgcentra
  - zwangere vrouwen
  - kinderen
  - volwassenen met een neuromusculaire dysfunctie van de blaas met onvolledige blaaslediging
  - volwassenen die een ingreep ondergingen waardoor de gevoeligheid voor urineweginfecties toenam (zoals urogenitale heelkunde, radiotherapie van de blaas, niertransplantatie)
- uiteindelijke inclusie van 8 857 deelnemers; 16 studies vonden plaats bij niet-zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van urineweginfecties, 7 bij ouderen, 3 bij zwangere vrouwen, 8 bij kinderen, 9 bij personen met blaasproblemen ten gevolge van onder andere multiple sclerose en verwondingen aan het ruggenmerg en 7 bij volwassenen met verhoogde gevoeligheid voor urineweginfecties.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten:
  - incidentie van symptomatische urineweginfecties (wanneer een of meer van volgende symptomen aanwezig waren: dysurie, frequency, urgency en/of koorts) met positieve urinecultuur
  - incidentie van symptomatische urineweginfecties zonder positieve urinecultuur
  - incidentie van asymptomatische positieve urineculturen
- secundaire uitkomstmaten: overlijden, gastro-intestinale ongewenste effecten, therapietrouw
- subgroepanalyses voor verschillende populaties
- sensitiviteitsanalyses met diagnostische criteria voor UWI (<10<sup>8</sup> CFU/l versus ≥10<sup>8</sup> CFU/l), hoge versus lage dosis veenbessenpreparaat, concentratie PAC’s, wel of geen commerciële betrokkenheid.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaten:
  - minder symptomatische urineweginfecties met positieve cultuur voor veenbespreparaten versus placebo, een alternatieve behandeling of geen behandeling: RR 0,70 met 95% BI van 0,58 tot 0,84; N=26 en n=6 211; I<sup>2</sup>=69%; matige bewijskracht
    - het effect was statistisch significant voor vrouwen met recidiverende UWI’s (RR 0,74 met 95% BI van 0,55 tot 0,99; N=8 en n=1 555; I<sup>2</sup>=54%; matige bewijskracht), kinderen (RR 0,46 met 95% BI van 0,32 tot 0,68; N=5 en n=504; I<sup>2</sup>=21%; matige bewijskracht) en patiënten met verhoogde vatbaarheid wegens ingreep (RR 0,47 met 95% BI van 0,37 tot 0,61; N=6 en n=1 434; I<sup>2</sup>=0%; lage bewijskracht), maar niet voor ouderen in



studies. Ook bestond er tussen de verschillende studies een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van gebruikte veenbespreparaten (toedieningsvorm, posologie, concentratie van proanthocyanidines of PAC's) en controlegroepen (placebo, geen of andere preventieve maatregelen), alsook op vlak van onderzoekspopulatie. Met verschillende subgroepanalyses trachtte men deze heterogeniteit te omzeilen. Maar door het vaak beperkte aantal deelnemers is het niet meer zeker dat alle subgroepanalyses voldoende power hadden om een verschil aan te tonen.

### **Interpretatie van de resultaten**

Het gebruik van veenbespreparaten verminderde het risico van symptomatische urineweginfecties met positieve urinecultuur bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties, bij kinderen en bij patiënten die vatbaarder waren voor urineweginfecties als gevolg van medische ingrepen. Dat effect zag men zowel met veenbessensap versus placebo of andere preventieve maatregelen als met veenbestabletten versus placebo of geen behandeling. Veenbessensap of concentraat werd gebruikt in 19 van de 50 studies. Deze toedieningsvorm staat het dichtst bij de natuurlijke bron, maar vraagt wegens de zure smaak extra motivatie van de patiënten. Tabletten, capsules en poeder werden gebruikt in 29 studies en zijn vaak laagdrempeliger om in te nemen. Slechts één studie vergeleek veenbessensap met tabletten en kon geen verschil in effect aantonen. Op basis van deze ene studie kunnen echter geen sluitende conclusies getrokken worden. In 24 studies werd een bepaling uitgevoerd van proanthocyanidines (of PAC's) als actieve fractie. De hoeveelheid dagelijks toegediende PAC's varieerde van 1,4 tot 120 mg per dag! De reviewers vonden geen verschil in effect tussen verschillende dosissen PAC's en evenmin tussen verschillende graden van therapietrouw. Men kon geen statistisch significante verschillen aantonen tussen veenbespreparaten en antibiotica. Deze bevinding sluit niet aan bij de resultaten van een studie die we eerder in Minerva gedeut hebben (5,6). In deze RCT zag men namelijk wel dat een profylactische behandeling met TMP-SMX effectiever was dan veenbessensap bij premenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende urineweginfecties. Het is onduidelijk waarom deze studie niet werd opgenomen in de huidige Cochrane systematische review.

Na jarenlange discussies publiceerde het 'Herbal Medicinal Product Committee' (HMPC) van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) in 2023 een evaluatierapport en monografie over veenbessen (8). Het HMPC kwam tot het besluit dat dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies over de preventieve eigenschappen van veenbessen tegen recidiverende urineweginfecties zowel positieve als negatieve resultaten opleverden. Ook hier kwamen aan bod: de inconsistentie bij de criteria voor diagnose van recidiverende urineweginfecties, onduidelijke beschrijving van veenbespreparaten en andere tekortkomingen zoals beperkt aantal deelnemers, zwakke studiedesigns, korte duur van de interventie en opvolging en hoge uitval van patiënten tijdens het verloop van de studies. HMPC besloot dat de vereisten voor een 'Well Established Use' (WEU) niet vervuld zijn. In België is een geneesmiddel op basis van veenbessen geregistreerd. Deze specialiteit draagt als indicatie: *traditioneel kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om terugkerende, ongecompliceerde urineweginfecties (cystitis) te voorkomen, uitsluitend op basis van langdurig gebruik*. Preparaten op basis van veenbessen kunnen interageren met anticoagulantia (toename van de INR), immunosuppressiva *in casu* tacrolimus (verlaging van de serumconcentraties) en chemotherapeutica *in casu* paclitaxel (remming van de afbraak). Voedingssupplementen op basis van veenbes zijn ook buiten het medisch-farmaceutisch circuit beschikbaar, ondanks gebrek aan voldoende bewijs.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk**

Ebpracticienet raadt volgende maatregelen aan om recidieven van urineweginfecties te voorkomen: veel drinken, blaas helemaal leegplassen, mictie niet uitstellen bij aandrang, het gebruik van condooms of pessaria met spermadodende glijmiddelen vermijden en de blaas ledigen na coïtus (GRADE 1C) (9). Bij postmenopauzale vrouwen kunnen vaginaal toegediende oestrogenen als profylactische behandeling overwogen worden (GRADE 2A). Volgende profylactische behandelingen worden niet aangeraden ter preventie van urineweginfecties: veenbessen (cranberries) onder gelijk welke vorm (GRADE 1A); methenamine (GRADE 1B); oraal toegediende oestrogenen (GRADE 1C); fenazopyridine (GRADE 1C) en beredruif (GRADE 1C)

## Besluit van Minerva

Deze Cochrane systematische review besluit 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. Ondanks de inclusie van 50 studies met meer dan 8 000 deelnemers blijft de bewijskracht matig wegens een belangrijke statistische heterogeniteit. Daarnaast was er een belangrijke klinische heterogeniteit in veenbespreparaten en controlegroepen. De geïncludeerde RCT's verschilden in studieopzet, waren soms klein en vertoonden een vaak hoog of onduidelijk risico van bias op verschillende domeinen.

### Referenties

1. 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.
2. Zafri D, Ofek I, Adar R, et al. 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. DOI: 10.1128/AAC.33.1.92
3. Laekeman G. Minder urineweginfecties met veenbessen? *Minerva* 2009;8(1):10.
4. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4
5. Christiaens T, Heytens S. Recidiverende urineweginfecties te voorkomen met veenbessensap? *Minerva* 2012;11(1):10-11.
6. 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
7. 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
8. Biró-Sándor Z. Assessment report on *Vaccinium macrocarpon* Aiton, fructus. European Medicines Agency 2023: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/vaccinii-macrocarpi-fructus> (geraadpleegd op 31 maart 2024).
9. Urineweginfecties. Ebpracticenet. Url: <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1188?searchTerm=URINEWEGINFECTIES> (geraadpleegd op 31 maart 2024).