



Veenbessenpoeder om recidiverende urineweg-infecties te voorkomen?

Referentie

Stonehouse W, Benassi-Evans B, Bednarz J, Vincent AD. Whole cranberry fruit powder supplement reduces the incidence of culture-confirmed urinary tract infections in females with a history of recurrent urinary tract infection: a 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2025;121:932-41. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.022

Duiding

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

Klinische vraag

In welke mate voorkomt men urineweginfecties met een gestandaardiseerd preparaat van veenbes (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) in vergelijking met placebo bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties?

Achtergrond

Microbiële resistentie als gevolg van het herhaaldelijk inzetten van antibiotica tegen recidiverende urineweginfecties doet de vraag rijzen naar alternatieve doeltreffende behandelingen. Een in Minerva besproken Cochrane systematische review van 2023 toonde aan dat veenbespreparaten het risico van symptomatische urineweginfecties met of zonder positieve urinecultuur verminderen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties, alsook bij kinderen en volwassenen die vatbaar zijn voor urineweginfecties ten gevolge van medische ingrepen (1). De bewijskracht bleef evenwel matig wegens een belangrijke statistische heterogeniteit, verschillen in studieopzet, in gebruikte veenbespreparaten en in controlegroepen, alsook een soms beperkt aantal geïnccludeerde patiënten en een vaak hoog of onduidelijk risico van bias op verschillende domeinen (2). Er ontbreekt dus eenduidig bewijs over de doeltreffendheid van veenbespreparaten ter preventie van recidiverende urineweginfecties. Daarom was het nuttig om een nieuwe RCT uit te voeren (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende urineweginfecties via gegevensbestanden van ziekenhuizen; flyers in winkelcentra, wassalons, ziekenhuizen, apotheken, huisartspraktijken, urologische poliklinieken en andere openbare plaatsen; radioboodschappen; artikels en advertenties in dagbladen; sociale media; rekruteringscentra
- inclusiecriteria: vrouwen tussen 18 en 65 jaar met een BMI tussen 17,5 en 35 kg/m², die het jongste jaar ≥ 3 urineweginfecties hadden of ≥ 2 in de laatste 6 maanden
- exclusiecriteria: >5 urineweginfecties in de laatste 6 maanden, positieve urineculturen ($>10^4$ cfu/ml) binnen de 7 dagen vóór de start van de studie, gebruik van antibiotica (inclusief antibioticaprofylaxe) of antibacteriële substanties binnen de 28 dagen vóór de start van de studie; courant gebruik van *Vaccinium* (waaronder blauwe bessen, veenbessen, bosbessen, rode bosbessen) bevattende preparaten binnen de 28 dagen vóór de start van de studie; intermitterende blaaskatheterisatie of aanwezigheid van verblijfkatheter; anatomische afwijkingen van de urinewegen; voorgeschiedenis of aanwezigheid van urologische of nieraandoeningen; zwangerschap of borstvoeding zonder doeltreffende anticonceptie;

voorgeschiedenis of aanwezigheid van ernstige hart-, lever-, gastro-intestinale en metabole aandoeningen of diabetes; immuungecompromitteerde status; gebruik van warfarine; voorgeschiedenis van of aanwezig druggebruik of alcoholmisbruik; verblijf in het hospitaal of geplande hospitalisatie; vermoedelijke allergie voor het onderzochte product

- uiteindelijke inclusie van 150 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 34,6 (SD 14,4) jaar; 18% was postmenopauzaal; de gemiddelde BMI bedroeg 24,3 (SD 4,4) kg/m²; 80% was seksueel actief en 68% verklaarde geen nieuwe seksuele relatie in het voorbije jaar gehad te hebben; de vrouwen hadden gemiddeld 2,2 (SD 0,8) urineweginfecties in de voorbije 6 maanden en 3,3 (SD 1,0) in het voorbije jaar.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee parallelle onderzoeksgroepen:

- interventiegroep (n=75): nam dagelijks gedurende 6 maanden tijdens of onmiddellijk na de hoofdmaaltijd 1 capsule met 500 mg veenbessenpoeder (met een gestandaardiseerde concentratie proanthocyanidinen >7,2% volgens de Europese Pharmacopee)
- placebogroep (n=75): nam dagelijks gedurende 6 maanden tijdens of onmiddellijk na de hoofdmaaltijd 1 capsule placebo met dezelfde vorm, grootte, kleur en geur
- midstream urinestalen werden verzameld tijdens geplande consultaties bij het begin van de studie, na 3 maanden en na 6 maanden, alsook tijdens ongeplande consultaties wanneer deelnemers symptomen van een urineweginfectie vertoonden (dysurie, frequency, urgency, koorts, suprapubische pijn, macroscopische hematurie); de urinestalen werd geanalyseerd en gekweekt; de onderzoekers besloten tot de aanwezigheid van een urineweginfectie in geval van positieve urineculturen ($>10^5$ cfu/ml) bij personen die ongepland op consultatie kwamen, alsook in geval van positieve ($>10^5$ cfu/ml) of gemengde urineculturen bij personen die gepland op consultatie kwamen en urinewegsymptomen vertoonden in combinatie met afwijkende resultaten van de urineanalyse
- na 1, 2, 4 en 5 maanden werden therapietrouw, ongewenste effecten en gebruik van bijkomende medicatie en 28 dagen na de laatste consultatie werden ongewenste effecten en gebruik van bijkomende medicatie nagegaan via een online vragenlijst; therapietrouw werd ook gecontroleerd op basis van binnengebrachte verpakkingen van studiemedicatie tijdens de consultaties op 3 en 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van cultuur-positieve ($>10^5$ cfu/ml) urineweginfecties in de interventie- versus de controlegroep, volgens intention to treat en uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI)
- secundaire uitkomstmaten:
 - incidentie van de symptomen frequency en urgency bevestigd met een positieve urinecultuur
 - incidentie van een of meer urinewegsymptomen bevestigd met een positieve urinecultuur
 - incidentie van symptomatisch vermoeden van urineweginfectie
 - tijdsinterval tot de eerstvolgende urineweginfectie
 - gemiddeld aantal urineweginfecties per vrouw/deelneemster.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat: men zag ongeveer de helft minder cultuur-positieve urineweginfecties in de interventie-versus de controlegroep: RR 0,48 met 95% BI van 0,26 tot 0,87; $p=0,01$
- voor de secundaire uitkomstmaten (interventie versus controle):
 - daling van de incidentie van urineweginfecties bij de symptomen frequency en urgency met 81%: RR 0,29 met 95% BI van 0,13 tot 0,63; $p<0,01$

- daling van de incidentie van een of meer urinewegsymptomen bevestigd met een positieve urinecultuur met 58%: RR 0,42 met 95% BI van 0,23 tot 0,78; $p=0,01$; geen verschil van de incidentie van dysurie bevestigd met een positieve urinecultuur
- geen verschil in incidentie van symptomatisch vermoeden van een urineweginfectie
- langer tijdsinterval tot de eerstvolgende urineweginfectie: HR 0,36 met 95% BI van 0,18 tot 0,74; $p=0,01$
- minder urineweginfecties per deelnemer: **IRR** 0,41 met 95% BI van 0,21 tot 0,79; $p=0,01$
- geen verschil in ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Deze studie bij gezonde vrouwen met recidiverende urineweginfecties toont aan dat poeder van volledige veenbessen veilig is en de incidentie van cultuur-positieve urineweginfecties vermindert, alsook andere uitkomsten gerelateerd aan urineweginfecties.

Financiering van de studie

Swisse Wellness Pty Ltd trad op als sponsor van de studie; Givaudan Flavors Corp was de leverancier van het studiemateriaal.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie heeft een aantal methodologische sterktes. Deelnemers werden breed gerekruteerd. Om er zeker van te zijn dat men vrouwen includeerde met urineweginfecties en niet met andere urologische aandoeningen vroegen de onderzoekers naar extra gegevens: een medisch rapport van een professionele gezondheidswerker met de datums van de doorgemaakte infecties, voorgeschreven medicatie en minstens één laboratoriumrapport van een positieve urinecultuur in de laatste 12 maanden. Bij afwezigheid van dit laatste besliste een van de onderzoekers om de deelnemer al dan niet te includeren. De exclusiecriteria waren ruim en ook vaak relevant. Zo werden positieve urineculturen ($>10^4$ cfu/ml) binnen de 7 dagen vóór het begin van de studie uitgesloten om er zeker van te zijn dat patiënten niet geïnfecteerd aan de studie begonnen. Men is er echter niet in geslaagd om de vooropgestelde steekproefgrootte van 300 deelnemers te halen. Na de inclusieperiode had de uiteindelijke steekproef van 150 deelnemers een power van 80% om een verschil van 19% voor de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen (met tweezijdige alfa van 0,05) vast te stellen, mits een incidentie van 30% en een studie-uitval van 10%. Een incidentie van 34,7% in de placebogroep en een uitval van 9% blijft binnen deze aangegeven grenzen. De onderzoekers voerden een blokrandomisatie uit en stratificeerden volgens centrum en leeftijdsgroep (18-45 jaar; >45 jaar), twee factoren die het resultaat van de behandeling zeker zouden kunnen beïnvloeden.

Als interventie gebruikte men een gestandaardiseerd veenbespreparaat en meer dan 95% van de deelnemers in de interventiegroep en meer dan 88% in de placebogroep nam $\geq 80\%$ van de voorgeschreven capsules gedurende de volledige studieperiode. De primaire uitkomstmaat werd op een zorgvuldige manier gemeten. Bij patiënten die gepland op consultatie kwamen en een urinestaal afleverden, besliste een panel van geblindeerde onderzoekers over de oorzakelijke relatie tussen een positieve cultuur en symptomen. Bij twijfel werd het resultaat toch als positief beschouwd. De auteurs geven anderzijds wel aan dat er mogelijks urineweginfecties gemist werden. Het is immers bekend dat cultuur-positieve urineweginfecties toch zonder symptomen kunnen verlopen. Het berekenen van de primaire uitkomstmaat gebeurde volgens intention to treat terwijl men voor de secundaire uitkomstmaten een per-protocolanalyse gebruikte die zich beperkte tot deelnemers die

volledig therapietrouw waren (>80% van de deelnemers). Deelnemers die verloren raakten bij follow-up of de interventie stopten en tijdens de studie nooit een cultuur-positieve urineweginfectie hadden, beschouwde men als negatief. De onderzoekers voerden hiervoor wel een sensitiviteitsanalyse uit en stelden vast dat de resultaten niet verschilden wanneer men deze personen includeerde als cultuur-positieve urineweginfecties of uitsloot uit de analyse.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op een representatieve steekproef van vrouwen die in aanmerking komen voor een preventieve behandeling tegen urineweginfecties, namelijk gemiddeld twee urineweginfecties in de afgelopen 6 maanden. In absolute cijfers vertalen de resultaten zich in een NNT=6 voor de primaire uitkomstmaat. Dat betekent dat 6 vrouwen gedurende 6 maanden dagelijks een capsule met veenbessenpoeder moesten innemen om bij één vrouw een cultuur-positieve urineweginfectie te vermijden. De positieve resultaten van deze gerandomiseerde dubbelblinde studie stemmen kwalitatief overeen met deze van meta-analyses waarin diverse veenbespreparaten vergeleken werden met placebo (1,4-6). Het nadeel van een positief resultaat in een meta-analyse is dat men geen onderscheid kan maken tussen preparaten die wel en die niet werken. Voor onderlinge vergelijking tussen studies is het ook belangrijk de samenstelling van de gebruikte veenbespreparaten te kennen, meer bepaald het gehalte aan proanthocyanidinen. Een degelijk uitgevoerde RCT met een gestandaardiseerd preparaat verdient dan ook de voorkeur om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van veenbespreparaten. Er is momenteel één geregistreerd geneesmiddel op basis van veenbes beschikbaar in België, naast tal van voedingssupplementen. Eén capsule per dag heeft een equivalent van 36 mg proanthocyanidinen, vergelijkbaar met de concentratie in de hier besproken studie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpractinenet beveelt hygiënische maatregelen aan in geval van recidiverende cystitis bij vrouwen (GRADE 1C): veel drinken, de blaas helemaal leeg plassen, bij aandrang de mictie niet uitstellen, het gebruik van condooms of pessaria met sperma dodende glijmiddelen vermijden, de blaas ledigen na coïtus (7). Een antimicrobiële profylaxe kan overwogen worden en duurt minstens 6 maanden, waarna een herevaluatie gebeurt (GPP). Bij postmenopauzale vrouwen kan men vaginaal toegediende oestrogenen als profylactische behandeling overwegen (GRADE 2A). Volgende maatregelen worden niet aanbevolen als profylactische behandeling: veenbessen (GRADE 1A), methenamine (GRADE 1B), oraal toegediende oestrogenen (GRADE 1C), fenazopyridine, (GRADE 1C), beredruif (GRADE 1C).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde studie toont aan dat profylactisch gebruik van een gestandaardiseerd veenbespreparaat (dagdosis equivalent met 36 mg proanthocyanidinen) gedurende 6 maanden het aantal cultuur-positieve urineweginfecties met de helft vermindert ten opzichte van placebo bij vrouwelijke patiënten tussen 18 en 65 jaar oud, die het jongste jaar minstens 3 en in de jongste 6 maanden minstens 2 urineweginfecties hadden. Men moet 6 vrouwen gedurende 6 maanden behandelen om bij 1 vrouw een urineweginfectie te voorkomen.

Referenties

1. 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
2. Laekeman G. Urineweginfecties voorkomen met veenbespreparaten? Minerva duiding 24/05/2024.
3. Stonehouse W, Benassi-Evans B, Bednarz J, Vincent AD. Whole cranberry fruit powder supplement reduces the incidence of culture-confirmed urinary tract infections in females with a history of recurrent

- urinary tract infection: a 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2025;121:932-41. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.022
4. Babar A, Moore L, Leblanc V, et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double blind randomized controlled trial, *BMC Urol* 2021;21:44. DOI: 10.1186/s12894-021-00811-w
 5. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis, *J. Nutr* 2017;147:2282-8. DOI: 10.3945/jn.117.254961
 6. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Intern Med* 2012; 172:988-96. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3004
 7. Cystitis bij de vrouw. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn 25/01/2017. Via Ebpracticenet.