

Niet-antibiotische profylaxe van recidiverende urineweginfecties

M.A.J. Beerepoot, G. ter Riet, A. Verbon, S. Nys, T.M. de Reijke en S.E. Geerlings

Zie ook het artikel op bl. 574.

- Urineweginfecties (UWI's) komen veel voor en brengen mede hierdoor veel kosten met zich mee.
- Bij vrouwen met recidiverende UWI's kan antibioticaprofylaxe overwogen worden. Echter, veelvuldig gebruik van antibiotica kan leiden tot resistente bacteriën en bijwerkingen.
- De belangrijkste stappen in de pathogenese van UWI's zijn kolonisatie en adherentie van uropathogenen. Lactobacillen wedijveren met uropathogenen bij de intravaginale kolonisatie. Cranberry's remmen de adherentie van uropathogenen aan uro-epitheliale cellen. Daarom zijn cranberry's en lactobacillen mogelijke alternatieven in de preventie van UWI's.
- Een onderzoek dat deze middelen ter preventie van UWI's bij vrouwen met recidiverende UWI's vergelijkt met het huidige beleid, namelijk langdurig laaggedoseerde antibiotica, is nog niet verricht. Onlangs is een dergelijke studie van start gegaan in Nederland: de 'Non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections' (NAPRUTI)-studie.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:541-4

Urineweginfecties (UWI's) komen frequent voor. De incidentie van UWI's bedraagt in een Nederlandse huisartsenpraktijk 30 tot 40 per 1000 patiënten per jaar. In 80 tot 90% van de gevallen betreft het vrouwen.¹ Geslachtsgemeenschap is een bekende risicofactor voor het krijgen van UWI's ('honeymoon disease'). Op 24-jarige leeftijd heeft bijna een derde van alle vrouwen tenminste één UWI gehad. Ongeveer de helft van alle vrouwen maakt één of meerdere UWI's door gedurende haar leven. De frequentie van UWI's neemt toe met de leeftijd. Bij postmenopauzale vrouwen leidt de lagere oestrogenspiegel tot een verandering in de vaginale bacteriële flora, waardoor de kans op het ontstaan van UWI's groter wordt. Bovendien bestaat er een verhoogd risico op een UWI bij bepaalde groepen patiënten, zoals patiënten met een verblijfskatheter, met diabetes mellitus of met een afvloedbelemmering van de urinewegen, zoals bij blaasneuropathie ten gevolge van bijvoorbeeld een dwarslaesie.² Gezien de toename van de levensverwachting en de stijging van het aantal patiënten met diabetes de komende jaren, is het te verwachten dat het absolute aantal gevallen van UWI's verder zal stijgen. Behalve invloed op de kwaliteit van leven³ hebben UWI's ook financiële consequenties,

onder andere ten gevolge van ziekteverzuim. Hoewel de kosten per ziektegeval relatief laag zijn, worden in Nederland als gevolg van de hoge incidentie de totale jaarlijkse kosten samenhangend met UWI's op ruim 100 miljoen euro geschat.⁴

Ongeveer 20-30% van de vrouwen die één UWI hebben doorgemaakt, krijgt last van recidiverende UWI's. Deze worden gedefinieerd als minimaal 3 episoden van een UWI in 12 maanden of minimaal 2 episoden in 6 maanden.⁵ Het recidiveren kan berusten op het herhaald optreden van nieuwe infecties (herinfectie) of het persisteren van de infectie ondanks de ingestelde behandeling (relaps).² Ter preventie van herinfecties bij vrouwen met recidiverende UWI's kan worden geadviseerd om gedurende een langere periode een lage dosis antibioticum te gebruiken, een korte kuur antibiotica te starten direct bij aanvang van de symptomen of profylactisch antibiotica postcoïtaal te nemen.¹

Gebruik van antibiotica is bij de behandeling van UWI's effectief, maar leidt tot een toename van de antibioticaresistentie.⁶ Ook laaggedoseerde antibioticaprofylaxe gedurende een lange periode leidt tot toename van resistentie. Tijdens een 2 weken durende follow-upstudie met 86 gezonde studenten die trimethoprim- of co-trimoxazolprofylaxe kregen, werden bij 82 van hen resistente micro-organismen in de feces aangetroffen.⁷ Daarnaast kunnen antibiotica bijwerkingen geven en bestaat vanuit de klinische praktijk de indruk dat vrouwen liever niet langdurig antibiotica slikken. Dit maakt het noodzakelijk om onderzoek te doen naar alternatieve manieren om UWI's te voorkomen.

In dit artikel bespreken wij de pathogenese van UWI's, omdat kennis daarvan essentieel is om aanknopingspunten te kunnen vinden voor preventie. Daarnaast gaan wij in op een aantal niet-antibiotische alternatieven ter preventie van UWI's.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids: mw.M.A.J. Beerepoot, arts-onderzoeker; mw.dr. S.E. Geerlings, internist-infectioloog.

Afd. Huisartsgeneeskunde: hr.dr.G. ter Riet, arts-epidemioloog.

Afd. Urologie: hr.dr.T.M. de Reijke, uroloog.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Medische Microbiologie, Maastricht.

Mw.dr.A. Verbon, internist-infectioloog (tevens: afd. Inwendige Geneeskunde); mw.dr.S. Nys, medisch microbioloog.

Correspondentieadres: mw.M.A.J. Beerepoot (m.a.beerepoot@amc.uva.nl of napruti@amc.uva.nl).

Het merendeel van de UWI's wordt veroorzaakt door bacteriën die vanuit de darm via de urethra opstijgen naar de blaas en vervolgens de nieren. De belangrijkste verwekker is *Escherichia coli*; deze bacterie is de veroorzaker van 70 tot 90% van de ongecompliceerde UWI's. Bovendien blijkt *E. coli* bij ongeveer de helft van de patiënten met recidiverende of gecompliceerde infecties uit de urine te kunnen worden geïsoleerd.⁸ Andere verwekkers zijn enterokokken, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella*-species.¹

Kolonisatie. De eerste stap in de pathogenese is de kolonisatie van de vagina en de introitus van de urethra met uropathogenen, waarna deze via de urethra de blaas kunnen koloniseren. Het belangrijkste afweermechanisme van de gastheer tegen kolonisatie van de vagina, urethra en blaas met uropathogenen is het proces van verdunning en mictie. Anatomische of functionele afwijkingen die een goede lediging van de blaas verhinderen, kunnen een verhoogde kans geven op kolonisatie van de blaas met uropathogenen.⁸

Ook de vaginale flora speelt een belangrijke rol in de preventie van UWI's. De normale bacteriële vaginale flora, die bij premenopauzale vrouwen voornamelijk bestaat uit lactobacillen, *Staphylococcus epidermidis* en corynebacteriën, bemoeilijkt de kolonisatie van uropathogenen door competitie van deze normale flora met eventuele 'nieuwkomers' en door een daling van de pH van de vagina.⁹

Adherentie. Na kolonisatie is de volgende stap in de pathogenese van een UWI de aanhechting (adherentie) van uropathogenen aan de blaasmucosa, waardoor de uropathogenen voorkómen dat ze met de mictie verwijderd worden en de kans krijgen zich te vermenigvuldigen.

De aanhechting van *E. coli* aan de celreceptoren wordt bewerkstelligd door fimbriae. Dit zijn haarachtige organellen die het contact met de gastheercel tot stand brengen. De belangrijkste fimbriae zijn type 1- en P-fimbriae. Type 1-fimbriae spelen voornamelijk een rol in de pathogenese van cystitis en P-fimbriae bij die van pyelonefritis.⁸

PREVENTIE VAN KOLONISATIE

Oestrogenen. Bij premenopauzale, niet-zwangere vrouwen bestaat de vaginale flora voor 90% uit lactobacillen, die bescherming bieden tegen urogenitale infecties. Verlies of afwezigheid van lactobacillen gaat gepaard met een toegenomen kolonisatie met uropathogene *E. coli*. Tevens blijkt dat condities die de normale, door lactobacillen gedomineerde vaginale ecologie verstoren, zoals recent antibioticumgebruik, samenhangen met een verhoogd risico op UWI's.¹⁰

Na de menopauze heeft 25 tot 30% van de vrouwen lactobacillen in de vagina. Dit percentage kan oplopen naar 60 tot 100 met het gebruik van vaginale of orale oestrogenen-

vervangende therapie en deze aanwezigheid van lactobacillen leidt tot een lagere kans op UWI's.¹¹ De resultaten van een placebogecontroleerde studie naar het effect van intravaginale toediening van oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen met recidiverende UWI's lieten zien dat voor het starten van de behandeling geen lactobacillen aanwezig waren in de vagina. Na een maand behandeling waren bij 22 van de 36 vrouwen uit de oestrogenengroep lactobacillen vaginaal aanwezig; bij de placebogroep was dit het geval bij 0 van de 24 vrouwen (verschil: 61%; 95%-BI: 45-77). Met oestrogenen daalde bovendien de vaginale pH van 5,5 naar 3,8 ($p < 0,001$), terwijl er geen significante verandering werd waargenomen in de pH van de vagina van de vrouwen die met een placebo behandeld werden. Het percentage vrouwen met vaginale kolonisatie met *Enterobacteriaceae* daalde in de oestrogenengroep van 67 naar 31, maar was praktisch onveranderd in de placebogroep. Het belangrijkste resultaat van deze studie was dat de incidentie van UWI's duidelijk lager was in de oestrogenengroep dan in de placebogroep (0,5 versus 5,9 episoden per patiëntjaar; $p < 0,001$).¹²

Lactobacillen. Uit bovenstaand onderzoek blijkt dat oestrogensuppletie leidt tot stijging van het aantal lactobacillen intravaginaal. Dit kan leiden tot daling van het aantal potentieel pathogene micro-organismen in de vagina. Ook het exogeen toedienen van lactobacillen kan dit effect hebben. Wanneer het innemen van dergelijke levende micro-organismen kan leiden tot een gezondheidsvoordeel voor de gastheer, spreekt men van een probioticum.¹¹

Meerdere lactobacil stammen hebben antipathogene eigenschappen, maar niet alle bezitten de eigenschap de vagina te koloniseren en urogenitale pathogenen te remmen. Veelbelovend voor urogenitaal gebruik zijn de stammen *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 en *Lactobacillus reuteri* RC-14. *L. rhamnosus* GR-1 is in staat om de darm en de vagina te koloniseren, hecht zich goed aan vaginale en uro-epitheliale cellen en kan de adhesie en de groei van urogenitale en intestinale pathogenen remmen. *L. reuteri* RC-14 is een adherente stam die de adhesie remt van een scala aan uropathogenen. Een bijkomend voordeel is dat deze stam waterstofperoxide produceert, dat belangrijk is bij interferentie met de groei van pathogenen.¹³ In de afgelopen decennia is duidelijk geworden dat intravaginaal toegediende *L. rhamnosus* GR-1 en *L. reuteri* RC-14 de vagina kunnen koloniseren en kunnen concurreren met uropathogenen en de kans op een UWI reduceren.

In 2000 werd aangetoond dat *L. rhamnosus* GR-1 en *L. reuteri* RC-14 ook na orale inname gekweekt kunnen worden uit de vagina.¹⁴ Recent is in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bovendien aangetoond dat inname van deze lactobacillen ervoor zorgt dat een verstoorde vaginale flora weer hersteld wordt in een door lactobacillen gedomineerde vagina. Verder bleek dat er in de vaginale kweken van de vrouwen in de lactobacilgroep een statis-

tisch significante reductie was van het aantal potentieel pathogene bacteriën en gisten.¹⁵

Deze studie werd uitgevoerd bij gezonde premenopauzale vrouwen. In hoeverre postmenopauzale vrouwen met recidiverende UWI's baat hebben bij orale inname van lactobacillen moet nog onderzocht worden.

PREVENTIE VAN ADHERENTIE

Er zijn verschillende mogelijkheden onderzocht om adherentie van het micro-organisme aan de uro-epitheliale celreceptor tegen te gaan.

Biosyntheseremmer. De eerste mogelijkheid betreft het gebruik van een zogenaamde biosyntheseremmer. Dit is een farmacologisch agens dat een remming geeft van de aanmaak van de uro-epitheliale celreceptor voor P-fimbriae van *E. coli*.¹⁶

Vaccin. Een tweede mogelijkheid is het gebruik van de recent ontwikkelde vaccins tegen UWI's. Eén vaccin is gebaseerd op het systemisch en lokaal in de urinewegen aanwezig zijn van antilichamen tegen FimH, het deel van type 1-fimbriae dat aan de uro-epitheliale celreceptor bindt. Deze antilichamen ontstaan na actieve vaccinatie met FimCH en dit leidde in dierstudies tot een reductie van het aantal uropathogenen en UWI's.¹⁷ De andere vaccins bevatten verschillende gedode uropathogenen en worden oraal of vaginaal toegediend. De lokale immunrespons remt de adherentie van nieuwe uropathogenen aan de uro-epitheliale celreceptor. Dit leidde bij vrouwen met recidiverende UWI's tot een verlaging van het aantal recidieven.^{18, 19}

Cranberry's. Een derde mogelijkheid om de adherentie van *E. coli* aan de uro-epitheliale celreceptor te remmen is inname van cranberry's (veenbessen). Al eeuwenlang worden deze geconsumeerd vanwege hun medicinale eigenschappen. Lange tijd heeft men gedacht dat het gunstige effect van cranberry's op het voorkomen van urogenitale infecties was toe te schrijven aan de uitscheiding van hippuurzuur in de urine. In 1984 werd voor het eerst gesuggereerd dat deze bessen hun gunstige effect zouden uitoefenen door de inhibitie van de bacteriële adherentie aan de gastheercellen.²⁰

Vervolgens werden er twee stoffen in cranberry's geïdentificeerd die zorgen voor inhibitie van de *E. coli*-adhesinen. De eerste is fructose, dat kan interfereren met de aanhechting van type 1-fimbriae van *E. coli* aan de uro-epitheliale cellen; de tweede is een hoogmoleculaire stof, proanthocyanidine, die ervoor zorgt dat P-fimbriae niet kunnen hechten aan uro-epitheliale cellen.²⁰ In een laboratoriumstudie is aangetoond dat *E. coli* op kweekmedia met cranberry's wel groeien, maar dat de fimbriae niet meer tot expressie komen.²¹ De antiadhesieve eigenschappen van cranberry's werken waarschijnlijk op twee manieren bij de preventie van UWI's: allereerst vindt er een selectie plaats van minder

adherente bacteriestammen in de ontlasting en ten tweede wordt de adherentie van *E. coli* aan de uro-epitheliale cellen voorkomen.²⁰

In meerdere studies heeft men getracht de effectiviteit van cranberryproducten te vergelijken met die van placebo's (of geen behandeling) in de preventie van UWI's. In een open gerandomiseerde studie bij vrouwen met recidiverende UWI's, waarin 50 deelnemers cranberrysap (50 ml ofwel 7,5 g cranberryconcentraat/dag) dronken en 50 geen behandeling kregen, had 16% van de vrouwen uit de cranberrygroep na 6 maanden opnieuw een UWI, vergeleken met 36% van de onbehandelde vrouwen (verschil: 20%; 95%-BI: 3-37). Ook hadden de vrouwen in de cranberrygroep minder recidiverende UWI's.²² Soortgelijke resultaten werden gevonden in een dubbelblinde studie waarin het effect van cranberryproducten werd vergeleken met dat van placebo's.²³ Er is één studie naar het effect van cranberry's bij oudere vrouwen verricht.²⁴ In deze studie dronk de ene helft van de deelnemers dagelijks 300 ml cranberrysap en de andere helft placebosap. De uitkomstmaten in deze studie waren bacteriurie en pyurie. Bacteriurie met pyurie kwam statistisch significant minder vaak voor in de cranberrygroep. Wel waren er bij deze studie statistisch significante verschillen in uitgangskarakteristieken: minder vrouwen uit de cranberrygroep hadden een UWI doorgemaakt in de 6 of 12 maanden die voorafgingen aan de studie.

Op grond van onder andere deze studies wordt in een cochrane review geconcludeerd dat gebruik van cranberrysap effectief zou kunnen zijn in de preventie van UWI's bij premenopauzale vrouwen met recidiverende UWI's. Het is onzeker of gebruik van dit middel effectief is bij oudere vrouwen.²⁵

CONCLUSIE

Er zijn meerdere mogelijkheden om met niet-antibiotische middelen UWI's te voorkomen. Echter, voor zover wij weten, zijn deze middelen, met uitzondering van de oestrogenen, nooit vergeleken met de standaardtherapie bij recidiverende UWI's, te weten langdurig laaggedoseerde antibiotica. Gezien de groeiende antibioticaresistentie is het tijd om dit nader te onderzoeken. Om na te gaan of cranberry's en lactobacillen beschouwd kunnen worden als een serieus alternatief voor antibiotica in de preventie van recidiverende UWI's hebben wij een gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie opgezet in Nederland: de 'Non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections' (NAPRUTI)-studie. Meer informatie over deze studie staat elders in dit nummer.²⁶

Dr.E.E.Stobberingh, medisch microbioloog, en dr.C.A.J.M.de Borgie, arts-epidemioloog, droegen bij aan dit artikel.

Literatuur

- 1 Haaren K van, Visser HS, Vliet S van, Timmermans AE, Yadava R, Geerlings SE, et al. NHG-standaard Urineweginfecties (tweede herziening). *Huisarts Wet.* 2005;48:341-52.
- 2 Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003;49:53-70.
- 3 Ellis AK, Verma S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J Am Board Fam Pract.* 2000;13:392-7.
- 4 Polder JJ, Takken J, Meerding WJ, Kommer GJ, Stokx LJ. Kosten van ziekten in Nederland. *De zorgeuro ontrafeld.* Bilthoven: RIVM; 2002.
- 5 Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
- 6 Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999;281:736-8.
- 7 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.
- 8 Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
- 9 Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun.* 1985;47:84-9.
- 10 Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:457-71.
- 11 Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *MedGenMed.* 2004;6:49.
- 12 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329:753-6.
- 13 Reid G, Bruce AW. Selection of *Lactobacillus* strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis.* 2001;183(Suppl 1):S77-80.
- 14 Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;30:49-52.
- 15 Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35:131-4.
- 16 Svensson M, Frendeus B, Butters T, Platt F, Dwek R, Svanborg C. Glycolipid depletion in antimicrobial therapy. *Mol Microbiol.* 2003;47:453-61.
- 17 Langermann S, Ballou jr WR. Vaccination utilizing the FimCH complex as a strategy to prevent *Escherichia coli* urinary tract infections. *J Infect Dis.* 2001;183(Suppl 1):S84-6.
- 18 Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blumlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47:542-8.
- 19 Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis.* 2001;183(Suppl 1):S81-3.
- 20 Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1413-9.
- 21 Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol.* 1998;159:559-62.
- 22 Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571.
- 23 Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9:1558-62.
- 24 Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271:751-4.
- 25 Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001321.
- 26 Beerepoot MAJ, Stobberingh EE, Geerlings SE. Onderzoek naar niet-antibiotische versus antibiotische profylaxe bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties (de NAPRUTI-studie). *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:574-5.

Abstract

Non-antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections

- Urinary-tract infections (UTIs) occur frequently and hence have significant financial implications.
- Antibiotic prophylaxis can be considered in women with recurrent UTIs. However, frequent exposure to antibiotics can lead to antimicrobial resistance and side effects.
- The most important steps in the pathogenesis of UTIs are the colonisation and adherence of uropathogens. *Lactobacilli* impede intravaginal colonisation by competing with uropathogens. Cranberries interfere with the adherence of uropathogens to uroepithelial cells. Therefore, cranberries and *Lactobacilli* are potential alternatives in the prophylaxis of UTIs.
- Randomised clinical trials comparing these compounds with long-term, low-dose antibiotics for the prevention of recurrent UTIs in women have not yet been conducted. Such a trial has recently been started in the Netherlands: the 'Non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections' (NAPRUTI) study. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:541-4