

Kan intag av tranbärsjuice minska återinsjuknande i urinvägsinfektion hos kvinnor?

En systematisk översiktsartikel

Stina Algulin och Maria Modin

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Anna Winkvist

Examinator: Frode Slinde

2017-05-23

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Kan intag av tranbärsjuice minska återinsjuknande i urinvägsinfektion hos kvinnor?
Författare:	Stina Algulin och Maria Modin
Handledare:	Anna Winkvist
Examinator:	Frode Slinde
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2017-05-23

Bakgrund: Nästan hälften av alla kvinnor drabbas av en akut urinvägsinfektion (UVI) någon gång i livet. Det är vanligt förekommande och många lider av återkommande UVI. UVI är mer vanligt förekommande hos kvinnor än hos män, på grund av kvinnans kortare urinrör. Den vanligaste behandlingsmetoden vid bekräftad UVI är antibiotika under 3-5 dagar, men problemet med antibiotikaresistens ökar och en alternativ behandlingsform är önskvärd. Tranbärets effekt på UVI har länge varit omdiskuterad.

Syfte: Att med denna systematiska litteraturöversikt ta reda på om intag av tranbärsjuice kan minska återinsjuknandet i UVI hos kvinnor med återkommande UVI.

Sökväg: Artikelsökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Samma sökord användes för båda databaserna och dessa såg ut som följer: "cranberry" or "cranberry juice" or "cranberries" or "vaccinium macrocarpon" AND "urinary" or "urinary tract" or "urinary tract infection". I sökningen i Scopus var även sökorden "RCT" or "randomized controlled trial" inkluderade.

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade humanstudier gjorda på vuxna, i övrigt friska kvinnor med en historia av tidigare diagnostiserad UVI, där interventionen var konsumering av tranbärsjuice, inkluderades. Artiklar publicerade före år 2000, studier gjorda på endast äldre kvinnor och/eller män och barn och studier där interventionen var någon form av tranbärsextrakt-, kapslar- eller pulver exkluderades.

Datainsamling och analys: Till de fyra ingående artiklarna användes SBU:s Granskningsmall av randomiserade studier. För den sammanvägda evidensstyrkan användes underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE.

Resultat: I tre av studierna visades tranbärsjuice ha viss effekt på återkommande UVI men skillnaden var signifikant i endast en av dessa tre studier ($p=0,016$). Utöver detta påvisades tranbärsjuice ha signifikant effekt på återkommande UVI i en subpopulation med kvinnor 50 år och äldre ($p=0,0425$). I en av studierna var effekten motsatt, det vill säga fler i interventionsgruppen återinsjuknade i UVI i jämförelse med kontrollgruppen.

Slutsats: Denna systematiska litteraturöversikt visar att det finns måttlig (+++) evidensstyrka för att tranbärsjuice inte kan minska återinsjuknandet i UVI hos i övrigt friska, vuxna kvinnor.

Nyckelord: Urinvägsinfektion (UVI), tranbärsjuice, antibiotikaresistens.

Abstract

Title: Can intake of cranberry juice reduce the recurrence of urinary tract infection in women?
Authors: Stina Algulin och Maria Modin
Supervisor: Anna Winkvist
Examiner: Frode Slinde
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: 2017-05-23

Background: Almost half of all women are affected by an acute urinary tract infection (UTI) at some point in their lives. It is a common problem and many women suffer from recurrent UTI. UTI is more common in women than in men, due to the shorter urethra in women. The most common treatment of confirmed UTI is antibiotics for 3-5 days, but the problem with antibiotic resistance is increasing and an alternative way of treatment is desirable. The effect of cranberry on UTI has been debated for a long time.

Objectives: The aim of this systematic literature review is to find out whether cranberry juice can reduce the relapse of UTI in women with recurrent UTIs.

Search strategy: The search for articles was carried out in two databases; PubMed and Scopus. The same keywords were used in both databases; "cranberry" or "cranberry juice" or "cranberries" or "vaccinium macrocarpon" AND "urinary" or "urinary tract" or "urinary tract infection". In the Scopus-search the words "RCT" or "randomized controlled trial" were included.

Selection criteria: Randomized controlled human studies done on healthy, adult women with a history of at least one UTI, where the intervention was cranberry juice, were included. Articles published before year 2000 were excluded, as well as studies done on only elderly women and/or men and children and studies where the intervention was cranberryextract-, capsules- or powder.

Data collection and analysis: We used the SBU's Form for quality review of randomized trials for the evaluation of the articles. For the summary of evidence we used Foundation for the compiled evidence according to GRADE.

Main results: In three of the studies cranberry juice showed some effect on recurrent UTI, but the result was significant in only one of the three studies ($p=0.016$). Furthermore cranberry juice showed to have significant effect on recurrent UTI in a subpopulation of women age 50 and older ($p=0.0425$). In one of the studies the result was the opposite i.e. more relapses of UTI was reported in the intervention group than in the control group.

Conclusion: : This systematic literature review shows moderate strength (+++) of evidence that cranberry juice does not reduce the relapse of UTI in healthy, adult women.

Keywords: Urinary tract infection (UTI), cranberry juice, antibiotic resistance.

Förkortningar

E. coli = Escherichia coli

ITT (Intention to treat) = Innebär att alla randomiserade studiedeltagare ingår i analysen

pH = The power of hydrogen. Mått på hur sur eller basisk en lösning är

PP (Per protocol) = Innebär att endast de studiedeltagarna som har slutfört studien tas med i analysen

RCT = Randomized controlled trial (randomiserad studie)

SBU = Statens beredning för medicinsk utvärdering

UVI = Urinvägsinfektion

WHO = World Health Organization/ Världshälsoorganisaionen

Ordförklaringar

Ammoniumklorid = salt av ammoniumjoner vilka har en försurande verkan

Ascorbinsyra = Vitamin C. Förekommer naturligt i de flesta färska bär och grönsaker.

Används som antioxidationsmedel i många livsmedel

Elderly = äldre personer

Epitelcell = celler som bygger upp epitelet, det vill säga vävnad som täcker kroppens ytor

Infektion = uppstår när en mikroorganism tränger in i en annan organism

Inflammation = uppstår när kroppen försvarar sig mot en infektion

Menopaus = tidpunkten för en kvinnas sista menstruation

Metionin = aminosyra i protein

Nitrat = kvävehaltigt ämne som finns i bland annat gröna bladväxter som till exempel spenat och sallad

Nitrit = kvävehaltigt ämne som ofta används som livsmedelstillsats i charkprodukter för att förhindra tillväxt av bakterien Clostridium botulinum

Nursing home = äldreboende

Proanthocyanider = kemiskt ämne som förekommer i många olika växter

Stratifiering = urvalsmetod vid populationsuppdelning

Innehållsförteckning

Bakgrund	6
Urinvägsinfektion	6
Bild 1.	6
Orsaker till urinvägsinfektion	6
Antibiotikabehandling vid symptom	7
Antibiotikaresistens	7
Tranbär	8
Problemformulering	8
Syfte	8
Frågeställning	8
Metod	8
Datansamlingsmetod	9
Tabell 1. Artikelsökning.....	10
Inklusions- och exklusionskriterier	8
Databearbetning	11
Figur 1. Flödesschema över artikelsökning.....	11
Kritisk granskning av artiklarna	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Resultat	12
Tabell 2. En sammanfattande beskrivning av de fyra inkluderade studierna.....	15
Evidensgradering	15
Tabell 3. Evidensstyrka	16
Diskussion	16
Metod	16
Studiernas styrkor och svagheter	17
Studiernas resultat	18
Antibiotika, antibiotikaresistens och dess miljöpåverkan	18
Globalt och ekonomiskt perspektiv	19
UVI ur kvinnans perspektiv	19
Sammanfattning av diskussion	19
Slutsatser	20
Referenser	21

Bakgrund

Urinvägsinfektion

Nästan hälften av alla kvinnor drabbas någon gång i livet av en akut urinvägsinfektion (UVI). Det är vanligt förekommande och många lider av återkommande UVI (1), vilket definieras som minst två antibiotikabehandlade UVI det senaste halvåret eller minst tre antibiotikabehandlade UVI det senaste året. Särskilt vanligt är det hos yngre kvinnor och hos kvinnor efter menopaus (2). UVI är mer förekommande hos kvinnor än hos män beroende på att kvinnor har ett kortare urinerör. De vanligaste symptomen vid UVI är frekventa trängningar (det vill säga behov av att kissa ofta), sveda vid urinering, smärta i nedre delen av magen över urinblåsan, upplevd frusenhet och ibland kan även blod i urinen förekomma (3).

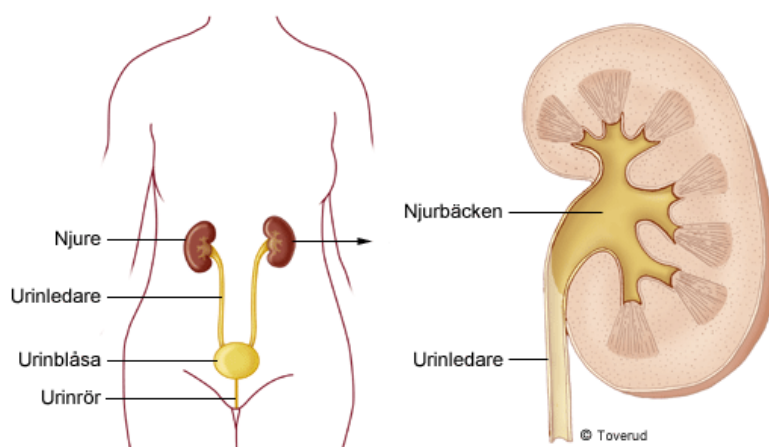


Bild 1.

Bild över urinerör, urinblåsa, urinledare och njure. Bild hämtad från: 1177 (3)

Orsaker till urinvägsinfektion

Urinvägsinfektion utvecklas genom att bakterier tränger in i urinblåsan via urineröret. När bakterierna väl är inne i urinblåsan förökar de sig snabbt, inflammation utvecklas och symptom uppstår. Särskilt aggressiva bakterier kan vandra vidare upp genom urinledaren till njurarna och även där orsaka infektion, så kallad njurbäckeninflammation, men detta är mer sällsynt. En orsak till att UVI utvecklas är om urinblåsan inte töms tillräckligt vid urinering och bakterier då får möjlighet att fästa och sprida sig i urinvägarna. Risken för UVI ökar med åldern hos kvinnor i samband med att slemhinnan blir skörare och för att det lättare stannar kvar urin i blåsan vid urinering (2). Andra risker för utveckling av UVI hos kvinnor är vid sexuell aktivitet (4) samt att tarmbakterier kan nå urineröret vid toalettbesök. Bakterien *E. coli* finns naturligt i vår tarmflora och kan spridas därifrån till urineröret (1). Det finns ett flertal olika bakterier som kan orsaka UVI där den vanligast förekommande är *E.coli*. En annan bakterie som kan orsaka UVI är *Staphylococcus saprophyticus* (3).

Antibiotikabehandling vid symptom

Urinvägsinfektion är i de flesta fall helt ofarligt och i cirka 30% av fallen är de flesta som drabbats besvärsfria efter en vecka utan antibiotikabehandling (1). UVI kan som tidigare nämnts utvecklas till njurbäckeninflammation och behandlas då med antibiotika. I de allra flesta fall läker njurbäckeninflammation utan problem och bestående skador på njurarna är högst ovanligt (5). En i övrigt frisk kvinna som inte är gravid kan vid första symptom på UVI försöka behandla själv med smärtstillande läkemedel och genom att dricka mycket vätska. Om besvären inte går över inom en vecka bör vård sökas. Vid utredning är det vanligast att ta urinprov för att undersöka vilken typ av bakterie som orsakar infektionen. Därefter sätts medicinsk behandling in i form av antibiotika (3). Exempel på sorter som kan användas är pivmecillinam, nitrofurantoin och trimetoprim, där de två förstnämnda är förstahandsvalet då trimetoprim har vissa problem med antibiotikaresistens (1). Vilken sort kvinnan får beror på vilken typ av bakterie som återfinns i urinen. Det anses räcka med 3-5 dagars behandling för att bli symptomfri. Behandlingstiden kan variera beroende på vilken typ av antibiotika som används, då dessa utsöndras ur kroppen i varierande hastighet (1). För kvinnor som lider av återkommande UVI kan man behandla med antibiotika i förebyggande syfte, exempelvis genom att kvinnan tar en mindre dos antibiotika dagligen under några månader (3).

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens innebär att bakterierna har hittat ett sätt att omforma sig på ett sådant sätt att antibiotika inte längre har någon verkan på just den typen av bakterie. Bakterien har således utvecklat ett skydd (resistens) mot antibiotika, vilket innebär att behandlingen av svåra bakteriella infektioner försvåras (6-8). Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) innebär detta att livshotande sjukdomar som vi idag kan behandla med antibiotika i framtiden åter kan bli dödliga, då det inte kommer att finnas ett effektivt sätt att bekämpa dessa (7). Förutom de uppenbara konsekvenser detta skulle medföra innebär antibiotikaresistens även merkostnader i form av längre vårdtider och dyrare läkemedel, vilket i fall med UVI där antibiotika i tablettform inte har haft effekt kan innebära att kvinnan behöver bli inlagd på sjukhus för intravenös antibiotikabehandling (7, 8).

Det pågår hela tiden ett arbete för att minska användandet av onödig antibiotikabehandling, till exempel genom att undvika antibiotikaförskrivning när det inte anses absolut nödvändigt samt att säkerställa en god vårdhygien för att minska risken för smittspridning (6). I Sverige minskar förskrivningen av antibiotika och ligger på ungefär 300 recept per 1000 personer och år, men antibiotikaresistensen ökar för varje år (9). Lobanovska och Pilla diskuterar i en nyligen utgiven artikel det globala problemet med antibiotikaresistens, och tar bland annat upp problemet med det stora användandet av antibiotika på boskap, i förebyggande syfte för att undvika smitta. Antibiotika kan på detta sätt föras över till naturen via djurets urin och avföring och ytterligare bygga på problemet med antibiotikaresistens. Detta kan leda till såväl påverkan på ekosystemet som att utgöra ett hot mot den globala folkhälsan. För att ytterligare förstärka bilden av antibiotikaresistensen som ett problem nämns kostnaden för att ta fram ett nytt läkemedel, vilket ligger på runt 10-15 miljarder kronor (10). I USA är användningen av antimikrobiella medel (medel som används för att minimera och förhindra bakterietillväxt) fyra gånger högre för livsmedelsproducerande djur än för människor, och ett av de största problemen är brist på regelverk kring användande av antibiotika. I Kina används årligen 210 000 ton antibiotika på djur, och där saknas helt krav på recept vid användning av antibiotika på boskap (11).

Tranbär

Tranbär är en ljungväxt och växer förvisso vilt i Sverige, men den stora produktionen finns i Nordamerika. Bären innehåller en rad ämnen, varav några anses ha effekt på UVI (12). Proanthocyanider, som återfinns i bland annat tranbär och vindruvor anses förhindra att E.coli-bakterier fäster vid epitelcellerna i urinröret och därmed motverkar UVI (13). Det har även diskuterats om det istället är askorbinsyra som finns i tranbäret som försurar urinen och på så vis ger den önskade effekten av att förhindra en UVI (14). Dock visar studier att det är mycket stora volymer tranbärsjuice som måste konsumeras för att ge den försurande effekten (15). Nitrat, som förekommer naturligt i många livsmedel, kan omvandlas till nitrit vid förekomst av bakterier i urinen. Med inverkan av sur askorbinsyra försuras nitrit och leder till bildandet av bland annat kväveoxid, vilket är giftigt för många mikroorganismer och på så vis kan förhindra bakteriernas utveckling till en UVI. Forskare vid Karolinska institutet i Stockholm diskuterar effekten av att sänka pH i urinen, bland annat med hjälp av ammoniumklorid, metionin eller askorbinsyra. Deras slutsats är att askorbinsyra i kombination med nitrit kan ha en önskvärd effekt på bakterietillväxt i urinen och därmed minska risken för utveckling av UVI (16). Teorin kring tranbärets effekt på UVI är inget nytt. I drygt hundra år har tranbär i form av tranbärsjuice eller kapslar nyttjats som ett medel för att öka surhetsgraden i urinen och på så sätt försöka minska återinsjuknandet i UVI (17).

Problemformulering

En alternativ behandlingsmetod för UVI är eftersträvansvärd på grund av den ökande antibiotikaresistensen. Som alternativ behandling är tranbärets effekt på UVI omdiskuterad (18). Frågan är om det finns någon vetenskaplig grund för att minska återinsjuknande i UVI med hjälp av tranbärsjuice?

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt är att ta reda på om intag av tranbärsjuice kan minska återinsjuknandet i UVI hos vuxna kvinnor med återkommande UVI.

Frågeställning

Kan tranbärsjuice minska återinsjuknande i UVI hos vuxna kvinnor?

Metod

En systematisk översiktsartikel har gjorts genom att systematiskt söka i databaserna PubMed och Scopus för att få fram den aktuella forskningen som hamnar inom ramen för inklusions- och exklusionskriterierna.

Inklusions- och exklusionskriterier

För att avgränsa sökresultatet ytterligare lästes artiklarnas rubriker och sammanfattningar och följande inklusions- och exklusionskriterier tillämpades.

Inklusionskriterier:

- studier gjorda på i övrigt friska, vuxna kvinnor
- randomiserade kontrollerade studier
- intervention tranbärsjuice vs placebodyck
- endast tillgängliga och kostnadsfria artiklar

Exklusionskriterier:

- studier gjorda på män, gravida och/eller barn
- studier gjorda på endast äldre kvinnor (titlar med orden *elderly*, *older women* eller *nursing homes*)
- studier gjorda på personer med någon ytterligare sjukdom eller sjukdomstillstånd
- studier gjorda på någon form av tranbärsextrakt, kapslar eller pulver, det vill säga allt utom tranbärsjuice exkluderas
- studier publicerade före år 2000

Datansamlingsmetod

Artikelsökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Samma sökord användes för båda databaserna och dessa såg ut som följer: “cranberry” or “cranberry juice” or “cranberries” or ”vaccinium macrocarpon” AND “urinary” or “urinary tract” or “urinary tract infection”. I sökningen i Scopus var även sökorden “RCT” or “randomized controlled trial” inkluderade. Resultatet av sökningen redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Artikelsökning

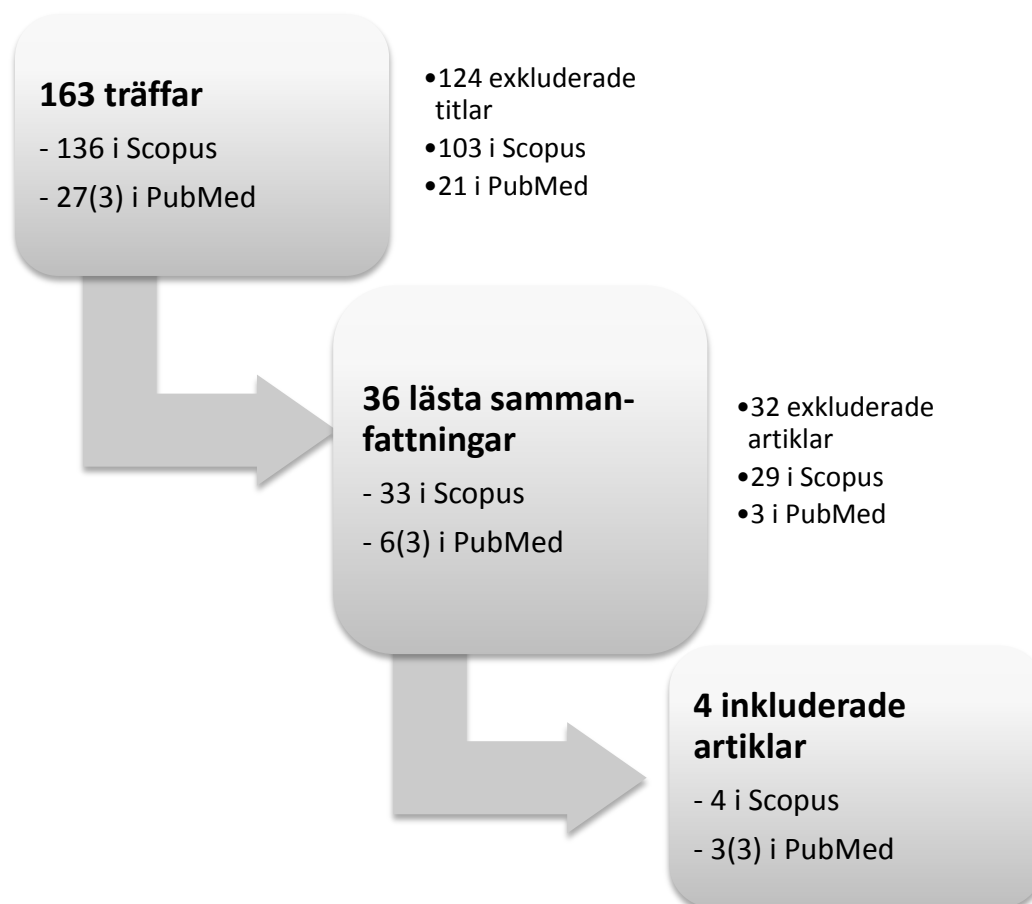
Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar *	Referenser till utvalda artiklar
1	Scopus	10/3 2017	cranberry or "cranberry juice" or cranberries AND urinary or "urinary tract" or "urinary tract infection" AND RCT or "randomized controlled trial"	2000-2017 Språk engelska	133	4	Maki, Kaspar et al. 2016 (19) Takahashi, Hamasuna et al. 2013 (20) Stapleton, Dziura et al. 2012 (21) Barbosa-Cesnik, Brown et al. 2011 (14)
2	PubMed	13/3 2017	(cranberry or cranberry juice or cranberries) AND (urinary or urinary tract or urinary tract infection)	RCT 2000-2017 Humanstudier Kvinnor Ålder 19-44 år + 45-64 år Språk engelska och svenska	27	3 (3)	(Takahashi, Hamasuna et al. 2013) (Stapleton, Dziura et al. 2012) (Barbosa-Cesnik, Brown et al. 2011)
3	PubMed	21/4 2017	(cranberry or cranberry juice or cranberries or vaccinium macrocarpon) AND (urinary or urinary tract or urinary tract infection)	RCT 2000-2017 Humanstudier Kvinnor Ålder 19-44 år + 45-64 år Språk engelska och svenska	27	3 (3)	(Takahashi, Hamasuna et al. 2013) (Stapleton, Dziura et al. 2012) (Barbosa-Cesnik, Brown et al. 2011)
4	Scopus	27/4 2017	cranberry or "cranberry juice" or cranberries or "vaccinium macrocarpon" AND urinary or "urinary tract" or "urinary tract infection" AND RCT or "randomized controlled trial"	2000-2017 Språk engelska	136	4(4)	(Maki, Kaspar et al. 2016) (Takahashi, Hamasuna et al. 2013) (Stapleton, Dziura et al. 2012) (Barbosa-Cesnik, Brown et al. 2011)
Totalt antal studier						4	

Använda sökord och avgränsningar i sökningar i databaserna Scopus och PubMed, resultat av sökningar samt vilka artiklar som valts ut för granskning.

* = dubletter inom parentes

Databearbetning

Sökningen i databasen Scopus resulterade i 136 träffar varav 103 exkluderades genom att läsa titlarna. Därefter lästes sammanfattningen av de 33 återstående och slutligen återstod 4 originalartiklar på RCT-studier som föll inom ramen för inklusions- och exklusionskriterierna, se figur 1. Sökningen i databasen PubMed gjordes på likadant sätt men med fler avgränsningar, se tabell 1, och resulterade i 27 artiklar varav 3 artiklar föll inom ramen för inklusions- och exklusionskriterierna, dessa tre artiklar var dock inte unika utan återfanns även i sökningen i Scopus. Artiklarna lästes grundligt och enskilt ett flertal gånger och diskuterades löpande för att säkerställa att samma fakta uppfattats.



Figur 1. Flödesschema över artikelsökning

Schematisk bild över sökprocessen och i vilka steg artiklar exkluderats.

Dubbletter inom parentes.

Granskning av relevans och kvalitet

Den kritiska granskningen av artiklarna genomfördes med hjälp av mall från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (22). Mallen omfattar bedömning av selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias.

Kvalitetsgranskningen skedde enskilt, och därefter genomfördes en gemensam diskussion för att reda ut eventuella oklarheter i artiklarna och/eller i mallen. Därefter genomfördes en evidensgradering på det valda utfallsmåttet, med hjälp av *Underlag för sammanvägd*

bedömning enligt GRADE, ett material tillhandahållet av Sahlgrenska akademien, Institutionen för medicin, avdelning invärtesmedicin och klinisk nutrition. En sammanfattande värdering gjordes, angående studiernas kvalitet gällande risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias.

Resultat

Resultatet i denna systematiska översiktsartikel bygger på fyra artiklar som har granskats. Nedan följer en presentation och översikt av dessa, se tabell 2 för en sammanfattning av resultatet i de fyra ingående artiklarna.

Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection, Maki KC et al, 2016 (19)

Studiens syfte

Att undersöka huruvida tranbärsjuice har effekt på episoder av UVI.

Studiedesign

Randomiserad dubbelblindad studie genomförd på 18 olika forskningscenter; 17 i USA och 1 i Frankrike, som pågick från februari 2013 till mars 2015. I övrigt friska kvinnor i åldern 20-70 år med tidigare UVI randomiserades via ett datorprogram till två grupper; en interventionsgrupp och en placebogrupp. Under 24 veckor skulle 240 ml dryck konsumeras varje dag, antingen tranbärsjuice eller placebodyck. Placebodycken var utformad att likna tranbärsjuice till utseende och smak. Under studieperioden besökte deltagarna en av klinikerna fem gånger, hade nio telefonuppföljningar och skrev dagbok dagligen för att kontrollera följsamheten och eventuella utfall. Det primära utfallsmåttet var antalet UVI under studieperioden. Studiens resultat analyserades enligt principen intention to treat (ITT).

Resultat

Totalt 373 kvinnor randomiserades; 185 st till att dricka tranbärsjuice och 188 st till att dricka placebodyck. I interventionsgruppen registrerades 39 UVI (21%) och i placebogruppen 67 UVI (36%), resultatet var signifikant ($p=0,016$). Antalet kvinnor som drabbades av UVI under studieperioden var reducerat i interventionsgruppen, 33 kvinnor, i jämförelse med 50 kvinnor i kontrollgruppen, resultatet var inte signifikant ($p=0,078$). Det totala bortfallet från studien var 51 deltagare (14%), vilket var jämnt fördelat mellan de två grupperna.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes som hög. Randomisering skedde på ett adekvat sätt och studiepopulationen var stor. Studiedeltagare och behandlare var blindade. Bortfallet var tillfredsställande lågt och det redovisades på ett bra sätt. Bedömningar och rapporteringar av utfallsmått är tydligt redovisade i artikeln. Det enda som kan minska kvaliteten på denna studie är att två av artikelförfattarna var anställda på företaget Ocean Spray Cranberries Inc, som har sponsrat med tranbärsjuicen i interventionsgruppen.

A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) with recurrent urinary tract infection, Takahashi S et al, 2012 (20)

Studiens syfte

Att undersöka huruvida tranbärsjuice kan minska återinsjuknandet i UVI hos kvinnor.

Studiedesign

Randomiserad, dubbelblindad studie genomförd i Japan från oktober 2007 till september 2009. Studiedeltagarna var kvinnliga i övrigt friska öppenvårdspatienter i åldern 20-79 år, med flertalet diagnostiserade UVI tidigare i livet. Studiedeltagarna randomiserades till två grupper, där interventionsgruppen drack 125 ml tranbärsjuice om dagen och kontrollgruppen drack 125 ml placebodyck, under 24 veckor. Deltagarna besökte kliniken var fjärde vecka, och det primära utfallsmåttet i studien var återfall i UVI. Vid återfall förskrevs antibiotika och deltagaren drogs tillbaka från studien. Takahashi använder sig av per protocol (PP) vid analys av resultatet.

Resultat

213 kvinnor deltog i studien; 107 st i interventionsgruppen och 106 st i kontrollgruppen. Av dessa diagnostiserades 32 UVI (29.9%) i interventionsgruppen och 38 UVI (35.8%) i kontrollgruppen, resultatet var inte signifikant ($p=0,4209$). Utöver den hela populationen studerades en subpopulation med kvinnor 50 år och äldre, som visade på en signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen i återfall av UVI ($p=0,0425$). Intaget av tranbärsjuice visade sig därmed minska antalet UVI hos kvinnor i åldern 50 år eller äldre. Inget bortfall var registrerat i denna studie.

Studiekvalitet

Studien ansågs ha hög kvalitet med hänvisning till att den var randomiserad, dubbelblindad och omfattade en större mängd studiedeltagare, men flertalet oklarheter gjorde tolkningen problematisk. Dessa oklarheter innefattade bland andra avsaknad av redovisning av eventuellt bortfall samt detaljerad information om randomiseringsprocessen.

Recurrent Urinary Tract Infection and Urinary Escherichia coli in Women Ingesting Cranberry Juice Daily: A Randomized Controlled Trial, Stapleton Ann E. et al, 2012 (21)

Studiens syfte

Jämföra tiden till nästa UVI hos kvinnor som dricker tranbärsjuice vs kvinnor som dricker placebodyck.

Studiedesign

En randomiserad dubbelblindad studie genomfördes på flera olika forskningscenter i USA under tidsperioden november 2005 till december 2008. Deltagarna var i övrigt friska, premenopausala kvinnor i åldrarna 18-45 år med en historia av en eller flera UVI det senaste året. Deltagarna randomiserades till tre olika grupper antingen med 4 oz (118 ml) tranbärsjuice, 8 oz (236 ml) tranbärsjuice eller placebodyck per dag i sex månader. Randomiseringsprocessen utfördes med hjälp av ett datorprogram och randomiseringen stratifierades efter plats. Kvinnorna följdes upp en gång i månaden och om/när symptom för UVI uppstod, under sex månaders studieperiod. Det primära utfallsmåttet var tiden till en

UVI. Vid registrerad UVI skulle kvinnorna ändå fullfölja studien i sex månader. Resultatet analyserades enligt principen ITT.

Resultat

186 kvinnor randomiserades till att dricka tranbärsjuice (120 st) eller till att dricka placebodryck (56 st). Det beskrivs fyra studiegrupper varav två för tranbärsjuice med 4 oz (118 ml) respektive 8 oz (236 ml) tranbärsjuice och två grupper för placebodryck med 4 oz (118 ml) respektive 8 oz (236 ml). Totalt registrerades 72 UVI hos 50 kvinnor, resultatet redovisas inte uppdelat i intervention- respektive kontrollgrupp i antalet UVI, men däremot i antalet kvinnor. Det var ingen signifikant skillnad på antalet kvinnor som drabbades av UVI mellan interventionsgruppen (27.5%) och placebogruppen (30.4%) ($p=0,70$). Det var heller ingen signifikant skillnad på tiden till första UVI mellan grupperna ($p=0,41$). Bortfallet i Stapleton et als studie var 66 kvinnor, jämnt fördelat mellan grupperna. Bortfallet motsvarar 35% av de randomiserade deltagarna.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedöms som hög i den här studien med tanke på en adekvat randomiseringsmetod, att deltagare och provare var blindade och att utfallsmåtten var okänsliga för bedömningsbias. Däremot var bortfallet stort och indelningen i grupperna är aningen oklart dokumenterat, då det på något ställe i artikeln nämns tre grupper (120 eller 240 ml tranbärsjuice vs placebodryck) medan det i ett flödesschema redovisas fyra grupper (120 eller 240 ml tranbärsjuice vs 120 eller 240 ml placebodryck).

Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial, *Barbosa-Cesnik C et al, 2011 (14)*

Studiens syfte

Att undersöka den terapeutiska effekten av tranbärsjuice på återkommande UVI.

Studiedesign

Randomiserad dubbelblindad studie genomförd i USA mellan augusti 2005 och oktober 2007. Studiedeltagarna var kvinnor i åldrarna 18-40 år, som alla gick på college. Deltagarna randomiserades till att antingen dricka 240 ml tranbärsjuice eller 240 ml placebodryck två gånger dagligen under sex månader. Vid randomiseringen blev deltagarna tilldelade ett nummer, och slumpades till en låda med dryck, innehållande antingen tranbärsjuice eller placebodryck. Deltagarna följdes upp vid start, tre månader, sex månader samt vid symptom på UVI. Primärt utfallsmått var bekräftad UVI. Resultatet analyserades enligt metoden ITT.

Resultat

319 kvinnor randomiserades; 155 st till interventionsgruppen och 164 st till kontrollgruppen. I interventionsgruppen rapporterades 31 UVI (20%) och i kontrollgruppen fick man in rapport om 23 UVI (14%). Enligt detta resultat fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna ($p=0,21$). Således visade sig tranbärsjuice inte minska risken att återinsjukna i UVI. Bortfallet i studien var 89 personer, jämnt fördelat mellan interventions- och kontrollgruppen. Bortfallet motsvarar 28% av de randomiserade deltagarna.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes vara hög, då det tydligt framgår vilken typ av randomisering de använt och att studien genomfördes på en stor population. Deltagare och behandlare var

blindade, bedömningar gjordes på ett adekvat sätt och resultatet redovisades tydligt. Det som drog ner betyget något var det stora bortfallet i bägge grupperna.

Tabell 2. En sammanfattande beskrivning av de fyra inkluderade studierna

	Studie 1 (Maki et al, 2016, USA och Frankrike)	Studie 2 (Takahashi et al, 2012, Japan)	Studie 3 (Stapleton et al, 2012, USA)	Studie 4 (Barbosa-Cesnik et al, 2010, USA)
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT
Studiepopulation	373 kvinnor; I: 185 kvinnor K: 188 kvinnor Ålder: 20-70 år	213 kvinnor; I: 107 kvinnor K: 106 kvinnor Ålder: 20-79 år	186 kvinnor; I: 120 kvinnor K: 56 kvinnor Ålder: 18-45 år	319 kvinnor; I: 155 kvinnor K: 164 kvinnor Ålder: 18-40 år
Intervention	I: 240 ml tranbärsjuice per dag i 24 veckor K: 240 ml placebodyck per dag i 24 veckor	I: 125 ml tranbärsjuice per dag i 24 veckor K: 125 ml placebodyck per dag i 24 veckor	I: 120 ml eller 240 ml tranbärsjuice per dag i 6 månader K: 120 ml eller 240 ml placebodyck per dag i 6 månader	I: 240 ml tranbärsjuice 2 ggr per dag i 6 månader K: 240 ml placebodyck 2 ggr per dag i 6 månader
Effektmått: Totalt antal UVI	I: 39 st K: 67 st p=0,016	I: 32 st K: 38 st p=0,4209	I + K: 72 st	I: 31 st K: 23 st p=0,21
Bortfall (%)	14 % av hela studiepopulationen	Enligt dokumentation inget bortfall	35 % av hela studiepopulationen	28 % av hela studiepopulationen
Biverkningar I+K	Huvudvärk, bihåle-inflammation, övre luftvägs-infektion	Obehagskänsla	Förstoppning, halsbränna, diarré, klåda i underlivet, migrän	Gastrointestinala symptom
Studiekvalitet	Hög	Hög	Hög	Hög

En komprimerad sammanfattning av de fyra inkluderade studierna med avseende på studiedesign, studiepopulation, intervention, effektmått, bortfall samt studiekvalitet.

I= interventionsgrupp

K= kontrollgrupp

Evidensgradering

En sammanslagning av de granskade artiklarna genomfördes med hjälp av *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*. Det sammanfattande utlåtandet baserades på de fyra ingående originalartiklarna och resultatet återfinns i tabell 3. Alla de fyra artiklarna bedömdes hålla en hög kvalitet enligt SBU:s granskningsmall, med vissa begränsningar. Således bedömdes *Risk för bias* till *Vissa begränsningar*. Överensstämmelsen mellan studierna bedömdes ha *Viss heterogenitet*, då studierna visade på olika resultat. *Överförbarhet*, *precision* och *publikationsbias* bedömdes vara utan anmärkning och den sammanfattande evidensstyrkan blev *Måttlig* (+++).

Tabell 3. Evidensstyrka

Effektmått:	Antal UVI	
Antal studier:	4 RCT (n=1091)	(++++)
Risk för bias:	Vissa begränsningar	(?)
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet	(?)
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet	(0)
Precision:	Inga problem	(0)
Publikationsbias:	Inga problem	(0)
Evidensstyrka:	Måttlig	(+++)

Den sammanlagda evidensstyrkan i de fyra inkluderade artiklarna, med avseende på effektmått, antal studier, risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision och publikationsbias.

Diskussion

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka huruvida tranbärsjuice kan eller inte kan minska återinsjuknandet i UVI hos vuxna kvinnor med tidigare erfarna UVI. Om tiden från en UVI till nästa eller antalet UVI under en viss period var det mest intressanta att undersöka diskuterades. Beslut togs att undersöka huruvida det gick att minska antalet UVI i de studerade grupperna. Alla fyra inkluderade studier hade detta som ett utfallsmått, med skillnaden att Takahashi et al (15) har ett annorlunda upplägg i sin studie, då kvinnor som fick en diagnostiserad UVI omedelbart togs ut ur studien. I de övriga tre studierna (9, 16, 17) finns möjligheten att samma kvinna drabbas av flera UVI under studieperioden och således blir statistiken aningen svår att jämföra. Efter diskussion om huruvida Takahashi et als studie bör inkluderas eller ej togs ändå beslutet att behålla studiens resultat i denna systematiska översiktsartikel. Viktigt är att ha i åtanke att resultatet kunde ha sett annorlunda ut om kvinnorna varit kvar i studien och kunnat drabbas av fler än en UVI.

Metod

Sökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus och första steget i processen var att läsa artiklarnas rubriker för att påbörja sällandet. På något sätt måste begränsningar göras men om det missades några användbara artiklar genom att sälla via titlarna i sökresultatet är svårt att helt utesluta. Det kan till exempel ha funnits artiklar som haft denna översiktsartikels effektmått som sekundärt utfallsmått, som hade kunnat vägas in i denna översiktsartikel, men som inte framgick i titeln och därför sällades bort.

Att sökningarna är systematiskt gjorda genom två databaser och av två individer stärker kvaliteten på sökningen till skillnad från om en person ensam hade genomfört sökningen. Detta gäller även vid granskning av artiklarna, då det kan uppstå skillnader i tolkning av texten individer emellan. Att artiklarna sedan är kvalitetsgranskade enligt SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* och att effektmåttets evidens bedömdes enligt *GRADE* stärker denna översiktsartikels slutsats ytterligare.

Eftersom UVI är mer vanligt förekommande hos kvinnor på grund av deras kortare urinrör i jämförelse med mäns valdes därför endast granska studier gjorda på kvinnor. En får dock inte glömma att UVI även förekommer hos män (3). Åldersspannet begränsades på PubMed

till 19-44 samt 45-64 år, då det ansågs att intresset var störst för att undersöka vuxna kvinnor och inte endast äldre kvinnor. Att sedan artiklarna fångade upp kvinnor i åldern 18-79 sågs ej som något problem. Att däremot granska studier gjorda på endast äldre kvinnor (nämnt som *elderly*, *older women* eller *nursing homes* i artikelrubrikerna) var inte aktuellt för denna översiktsartikel, då äldre kvinnor lättare får UVI på grund av andra fysiologiska åldersförändringar. Exempel på en sådan förändring är minskning av östrogen efter klimakteriet, vilket förändrar bakteriefloran i underlivet. Utöver detta nämns urinkateter som en riskfaktor att utveckla UVI hos äldre kvinnor (23).

Studiernas styrkor och svagheter

Författarna av denna systematiska översiktsartikel anser att de fyra ingående artiklarna håller en hög kvalitet, dock med vissa svagheter men inte tillräckligt för att de skulle falla bort på grund av låg studiekvalitet. Artiklarna fångar in frågeställningen och det valda utfallsmåttet.

Maki et al (19) har genomfört en välplanerad randomiserad kontrollerad studie med relativt litet bortfall, men ett visst mått av osäkerhet finns kring det faktum att två av medförfattarna är anställda av Ocean Spray Cranberries inc, vilka sponsrar med tranbärsjuicen i interventionsgruppen. Vad detta har haft för eventuell inverkan på resultatet kan enbart spekuleras i, men det som kan fungera som en förmildrande omständighet är det faktum att eventuella symptom på UVI hos studiedeltagarna ledde till en noggrann undersökning av den aktuella kvinnan och ett urinprov lämnades. Labbresultat är svåra att påverka, möjligtvis kan värden avrundas till författarnas fördel.

Takahashi et al (20) har genomfört en randomiserad kontrollerad studie, men hur randomiseringen har gått till är bristfälligt dokumenterad. Mer information hade uppskattats om hur randomiseringen genomfördes men det går inte att dra några slutsatser om att det skulle vara en ofullständig randomiseringsmetod. Därför går det inte att minska styrkan för Takahashi et als randomisering, med utgångspunkt att hellre fria än fälla. I Takahashi et als studie finns inte heller något bortfall dokumenterat. Därför får det antas att alla som ingick i studien också fullföljde den. I jämförelse med de andra studierna som har alltifrån 14-35% bortfall verkar det mindre troligt att Takahashi et als studie skulle ha fullständig följsamhet, men då samtliga randomiserade deltagare redovisas får det antas att så är fallet. Ett alternativ skulle möjligen vara att Takahashi et al valt att endast redovisa de randomiserade kvinnorna som fullföljde studien och inte nämna de som avbröt, men kring detta kan det enbart spekuleras.

Stapleton et al (21) har genomfört en studie med ett något annorlunda upplägg än de tre övriga. Det som skiljde denna studie från de tre andra är att Stapleton et al valt att dela interventions- respektive kontrollgruppen i två, där den ena gruppen drack 120 ml tranbärsjuice vs placebodyck och den andra gruppen drack 240 ml tranbärsjuice vs placebodyck. Detta ger upphov till en rad frågor med anledning av teorin att det är mängden dryck som sådan, och inte ingredienserna i drycken, som har effekt på UVI (3). Att Stapleton et al valt att redovisa resultatet i enbart intervention vs placebodyck gör att resultatet blir något svårtolkat, och det hade önskats en tydligare uppdelning mellan de fyra separata grupperna. Att det dessutom saknas uppdelad redovisning för antalet registrerade UVI i respektive grupp gör resultatet aningen svårt att jämföra. Viktigt är att komma ihåg att resultatet dock inte är signifikant mellan intervention- och placebogrupp, vilket således inte förändrar slutsatsen. Bortfallet i studien ansågs vara högt, vilket alltid drar ner helhetsbedömningen enligt SBU:s granskningsmall men inte tillräckligt för att sänka studiekvaliteten.

Barbosa-Cesnik et al (14) genomförde en studie som visade på ett omvänt resultat. Till skillnad från de övriga tre ingående studierna, visar Barbosa-Cesnik et al att det var i interventionsgruppen som det större antalet bekräftade UVI återfanns. Takahashi et al nämner i sin artikel att förklaringen till Barbosa-Cesnik et als något oväntade resultat beror på att denne räknat med att 30% av deltagarna i placebogrupperna skulle få en UVI under studieperioden, medan det i slutändan visade sig vara enbart 14%. Barbosa-Cesnik et al förklarar detta med att placebodyricken oavsiktligen kan ha innehållit någon av de verksamma substanserna som återfinns i tranbärsjuice, och de nämner bland annat askorbinsyra som en av ingredienserna. Ytterligare en förklaring till resultatet skulle enligt författarna vara att de i sin studie höll studiedeltagarna bättre uppvätskade och således fick ner antalet UVI baserat på detta.

Studiernas resultat

De fyra granskade studierna visar olika resultat i förhållande till frågeställningen och problemformulering. Maki et al visar att tranbärsjuice hade viss effekt på insjuknandet i UVI, detta resultat var signifikant. Takahashi et al vill understryka att tranbärsjuice kan ha effekt på insjuknandet i UVI hos kvinnor äldre än 50 år, men ingen signifikant effekt på kvinnor under 50 år. Stapleton et al drar slutsatsen att tranbärsjuice inte har någon signifikant effekt och Barbosa-Cesnik et al får som resultat att interventionsgruppen hade en högre incidens av UVI än kontrollgruppen, ändock inte signifikant ($p=0.21$). Dessa tvetydiga resultat gör att det blir problematiskt att dra en slutsats om huruvida tranbärsjuice verkligen har en effekt på insjuknandet i UVI eller om det enbart är en seglivad myt.

En intressant faktor som kan ha påverkat studiernas resultat är hur kvinnorna äter och dricker utöver interventionen. Eftersom den allmänna rekommendationen är att egenbehandla genom att dricka mycket vätska (3) går det ej att utesluta att en sådan typ av behandling kan ha förekommit på eget initiativ hos studiedeltagarna. Hur kvinnorna har ätit och druckit utöver interventionen kan även ha påverkat förekomsten av biverkningar. Det är således svårt att avgöra om biverkningarna beror på tranbärsjuicen, placebodyricken eller den övriga kosten, eftersom de rapporterade biverkningarna kan ses som vanligt förekommande besvär så som migrän, halsbränna, förstoppning och diarré.

En frågeställning som kom upp under arbetets gång var eventuell viktökning hos deltagarna under studieperioden. Eftersom alla fyra studier innebär tillägg av kalorier i form av dryck, antingen tranbärsjuice eller placebodyck, hade det varit intressant att följa viktutvecklingen under dessa 24 veckor. 240 ml tranbärsjuice motsvarar ca 110 kcal (24) och 110 kcal extra om dagen i 24 veckor ger ett överskott på strax under 18 500 kcal, vilket kan resultera i 2-3 kg viktökning (25). Detta är av intresse med tanke på att studier som gjorts visar att kvinnor med BMI över 30 oftare drabbas av urinvägsinfektion (26).

Antibiotika, antibiotikaresistens och dess miljöpåverkan

Minskande av antibiotikaanvändning är nödvändigt, av många skäl. Ett av dem är miljöpåverkan, exempelvis det faktum att antibiotika, liksom övriga läkemedel, förr eller senare når grundvattnet och där utgör ett hot för såväl djurliv som växter (27). Att antibiotikaresistens dessutom leder till att människor riskerar att i framtiden dö av bakterier som idag kan behandlas med antibiotika är en väsentlig anledning till att minska på antibiotikaanvändandet. Viktigt att beakta är att det är bakterierna i sig som blir resistenta mot antibiotika och inte individen som är drabbad av infektionen, därmed kan en individ som aldrig tidigare behandlats med antibiotika råka ut för antibiotikaresistenta bakterier, vilket

kan leda till allvarliga konsekvenser och i värsta fall döden. Hela samhället har därför ett ansvar för att förhindra ytterligare antibiotikaresistens hos bakterier. Såväl privatpersoner som förskrivande läkare måste ta detta på allvar för att tillsammans kunna bromsa detta ökande problem (6). Dock ligger kanske största ansvaret hos livsmedelsproducenter som använder antibiotika på livsmedelsproducerande djur. Som tidigare nämnts i inledningen visar statistik att Kina använder hela 210 000 ton antibiotika på livsmedelsproducerande djur per år, men Kina är långt ifrån ensamma om denna masskonsumtion av antibiotika på djur (11).

Globalt och ekonomiskt perspektiv

Viljan att hålla befolkningen i ett land frisk har sitt ursprung i behovet av att människor går till sina arbeten, betalar skatt och bidrar till samhället. Varje timmes sjukfrånvaro innebär ett avsteg från denna norm och således torde det vara önskvärt att finna alternativa behandlingsmetoder som inte innebär en belastning för samhället i allmänhet och sjukvården i synnerhet. Sjukfrånvaron i Sverige kostar samhället över 20 miljarder kronor om året (28). Om den siffran hade kunnat minskas med någon del hade det varit ett steg i rätt riktning. Dessa siffror gäller Sverige men det finns anledning att anta att liknande problem finns i andra delar av världen. Det kan dessutom vara viktigt att ha i åtanke att den ekonomiska situationen kan se olika ut för olika individer och på så vis kan människor ha olika förutsättningar och möjligheter till sjukvård och läkemedel.

UVI ur kvinnans perspektiv

Att drabbas av UVI, och i synnerhet återkommande UVI, torde vara ett stort problem för kvinnan och med största sannolikhet begränsa henne i vardagen. Att ta upp aspekter som antibiotikaresistens och ekonomiska konsekvenser är helt på sin plats, men en får inte glömma bort att det för den drabbade kvinnan troligtvis är symptomlindring som är i fokus. Att ständigt gå runt och känna ett behov av att tömma blåsan och dessutom uppleva smärta vid urinering lär sänka livskvaliteten för de drabbade.

Sammanfattning av diskussion

Efter att ha läst de fyra ingående artiklarna, samt sållat bort ett stort antal liknande studier under urvalsprocessen har vi kommit fram till att det har gjorts tillräckligt med studier av hög kvalitet för att kunna dra slutsatsen att det inte finns tillräckliga bevis för att säga att tranbärsjuice minskar återinsjuknandet i UVI hos i övrigt friska, vuxna kvinnor. Under nästan hundra år har kliniska prövningar genomförts för att undersöka om tranbärsprodukter kan minska återinsjuknandet i UVI, men resultat har spretat åt olika håll och effekten är ännu okänd (29). Det råder således inte brist på bra studier, däremot brist på önskvärt och entydigt resultat. Dock sållades studier gjorda på enbart äldre kvinnor bort och med tanke på Takahashi et als signifikanta resultat i subpopulationen 50 år och äldre hade detta kunnat vara intressant att undersöka vidare. Istället bör fokus ligga på att hitta andra alternativa behandlingsmetoder för att fortsätta arbetet med att försöka minska antibiotikaanvändandet vid UVI. Som Lindsay E. Nicolle uttrycker det i sin artikel i *Journal of the American Medical Association* är det dags att gå vidare och ge upp tranbäret i syfte att minska UVI (29). Denna konklusion innebär att sjukvården i praktiken inte kan eller bör rekommendera kvinnor med återkommande UVI att dricka tranbärsjuice i syfte att minska återinsjuknandet. Dock är det viktigt att påpeka att det finns studier gjorda som visar på att tranbärsjuice kan ha en viss effekt, om än inte signifikant, varför man heller inte aktivt behöver avråda patienter att pröva denna behandlingsmetod om de så önskar. Viktigt att notera att denna slutsats endast gäller tranbärsjuice och inte övriga tranbärsprodukter såsom extrakt, kapslar och pulver, då denna översiktsartikel inte omfattar studier gjorda på dessa produkter.

Slutsats

Denna systematiska litteraturöversikt visar att det finns måttlig (+++) evidensstyrka för att tranbärsjuice inte kan minska återinsjuknandet i UVI hos i övrigt friska, vuxna kvinnor.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Nedre urinvägsinfektion (UVI) hos kvinnor: Läkemedelsverket; 2017 [updated 2007-04-16. Available from: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Sjukdom-och-behandling/Behandlingsrekommendationer---listan/Nedre-urinvagsinfektion-UVI-hos-kvinnor/>.
2. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775-807.
3. 1177. Urinvägsinfektion 2017 [updated 2016-12-14. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Urinvagsinfektion/>.
4. Gilbert NM, O'Brien VP, Lewis AL. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathogens*. 2017;13(3).
5. Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Njurbäckeninflammation 2017 [updated 2016-04-15. Available from: <https://www.sahlgrenska.se/w/n/njurbackeninflammation/>.
6. WHO. Antibiotic resistance 2017 [updated 2016-10. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>.
7. Folkhälsomyndigheten. Vilka konsekvenser av antibiotikaresistens finns redan nu i Sverige? 2017 [updated 2016-11-08. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/skyddaantibiotikan/fragor-och-svar/-vad-ar-antibiotikaresistens>.
8. Folkhälsomyndigheten. Antibiotika och antibiotikaresistens 2017 [updated 2016-11-17. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/>.
9. Folkhälsomyndigheten. Samtal om diagnostik och individuella förskrivarmönster minskar antibiotikaförbrukningen 2017 [updated 2015. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/20282/Swedres-i-korthet-2014-15016.pdf>.
10. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *The Yale journal of biology and medicine*. 2017;90(1):135-45.
11. Maron DF, Smith TJS, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: An international regulatory and economic survey. *Globalization and Health*. 2013;9(1).
12. Naturbiblioteket. Tranbär 2017 [Available from: <http://www.naturbiblioteket.se/Tranbaer.html>.
13. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytotherapy Research*. 2015;29(10):1559-67.
14. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(1):23-30.
15. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated *Escherichia Coli* to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells. *Journal of Urology*. 2007;177(6):2357-60.
16. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JON. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. 2001;5(6):580-6.

17. Fellers CR. Nutritive Value of Cranberries. *Journal of Nutrition* 1932;Vol. 6.
18. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;10.
19. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(6):1434-42.
20. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Arakawa S, Tanaka K, Ishikawa K, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(1):112-7.
21. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(2):143-50.
22. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [updated 2014. Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
23. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health*. 2013;9(5):519-28.
24. Ocean Spray. 100% Juice Cranberry 2017 [Available from: <http://www.oceanspray.com/Products/Juices/By-Flavor/Cranberry-and-Cranberry-Blends/Cranberry/Cranberry-Blend.aspx>.
25. Wishnofsky N. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Metabolism: clinical and experimental*. 1952;1(6):554-5.
26. Nseir W, Farah R, Mahamid M, Sayed-Ahmad H, Mograbi J, Taha M, et al. Obesity and recurrent urinary tract infections in premenopausal women: A retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;41:32-5.
27. Larsson J, Löf L. Läkemedel i miljön 2015 [updated 2015-08-27 Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedel_i_miljon.html - x7_32.
28. Vision. Sjukskrivningarna kostar välfärden miljarder 2016 [updated oktober 2016. Available from: <http://mb.cision.com/Public/1167/2106493/bc24cc2e60533feb.pdf>.
29. Nicolle LE. Cranberry for Prevention of Urinary Tract Infection?: Time to Move On. *Jama*. 2016;316(18):1873-4.