

Richtsnoer voor het gebruik van D-mannose in voedingssupplementen, in het bijzonder voor preventie en behandeling van urinaire infecties.

Inleiding

D-mannose is een natuurlijk voorkomende monosaccharide. Het is een epimeer van glucose, en een wit poeder, met een licht zoete smaak. Het komt voor in diverse planten (bijvoorbeeld de Chinese jujube) en micro-organismen (bijvoorbeeld bakkersgist). Voor toepassing in voedingssupplementen wordt het vooral uit planten gewonnen, eventueel na hydrolyse.

Het is een belangrijk metabool intermediair bij de biosynthese van bepaalde proteïnes en glycoproteïnes in het menselijk lichaam. Het heeft gunstige eigenschappen voor het immuunsysteem, metabool syndroom, diabetes, urinaire infecties ... Het zou daarnaast als prebioticum werken.

D-mannose is dus nuttig voor de preventie en behandeling van urinaire infecties (UTI, urinary tract infection). Het mechanisme zou bestaan in het blokkeren van de kolonisatie van de blaaswand door schadelijke bacteriën. Specifiek voor E. Coli bindt D-mannose zich aan de type 1 fimbriae waarbij het adhesine FimH verzadigd wordt en de bacteriële adhesie aan het urothelium verhinderd wordt.

Classificatie

Gelet op de therapeutische eigenschappen stelt de vraag zich of deze substantie als geneesmiddel moet beschouwd worden volgens de definitie uit artikel 1 van de Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen:

“- elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens;

of

- elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen;”

Dit richtsnoer wil de vraag beantwoorden of de effecten van deze substantie als farmacologisch kunnen worden beschouwd, en vanaf welke dosis. In overeenstemming met de jurisprudentie van het Hof van Justitie van de Europese Unie is het zo dat in geval van twijfel de producten geval per geval moeten worden geëvalueerd rekening houdend met hun karakteristieken.^[1] Er moet worden opgemerkt dat volgens de vermelde jurisprudentie ook het gevaar voor de volksgezondheid dat consumptie van de substantie inhoudt in rekening moet gebracht worden bij de evaluatie.

De beschikbare literatuur is beperkt. Een systematische review en meta-analyse over het gebruik van D-mannose in de preventie van UTI werd bestudeerd. Deze studie heeft volgende aandachtspunten opgeleverd:

- Bij vergelijking tussen placebo en D-mannose bleek dat doseringen van 2g – 3g per dag een significante verlaging van het risico op recurrenente UTI inhouden.

[1] HvJEU C-319/05 paragraaf 41

- Bij vergelijking tussen placebo en D-mannose kon, met reserve gezien het beperkt aantal studies, geconcludeerd worden dat D-mannose mogelijk even effectief was als antibiotica in de preventie van recurrenente UTI.
- Ook bij een onderhoudsdosis van 1,5g / dag werden gunstige effecten op recurrenente UTI gezien (weliswaar op een beperkte populatie).
- Er werden zeer weinig nevenwerkingen gerapporteerd.

Op basis van deze studie kan besloten worden dat D-mannose een farmacologische werking kan hebben in de behandeling en/of preventie van UTI vanaf een dosering van 1,5 g/dag, waarbij meestal een hogere dosering wordt gebruikt (bijvoorbeeld 2g bij preventie). Rekening houdende met een veiligheidsfactor van 2 kan daarom aangenomen worden dat producten met een concentratie D-mannose tot 750mg per dag geen significante farmacologische werking hebben.

Gezien het voorkomen van D-mannose in diverse natuurlijke producten moet ook het aspect van de voorstelling mee worden geëvalueerd. Voedingssupplementen die meer dan 750mg D-mannose aanbrengeen en rechtstreeks of onrechtstreeks (zoals websites, getuigenissen op internet, infomercials, facebookgroepen ...) verwijzen naar UTI kunnen daarom a priori als geneesmiddel beschouwd worden.

Onder verwijzen naar UTI kan verstaan worden (niet-limitatieve lijst van voorbeelden):

- verwijzingen naar urinair- / plascomfort;
- verwijzingen naar de blaas of urinewegen;
- benamingen met de stam "cyst", "cist", "itis";
- verwijzingen naar de vrouwelijke hygiëne/het vrouwelijk welzijn;
- afbeeldingen waar ontstekingen/pijn/irritatie/ongemak ter hoogte van de blaas wordt gesuggereerd.

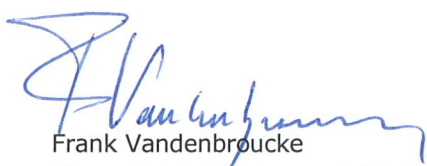
Conclusie

Rekening houdende met de hierboven aangehaalde elementen meent de gemengde commissie dat producten met een gehalte aan D-mannose hoger dan 750 mg per dag een significant fysiologisch effect kunnen hebben. Dit vormt een belangrijke indicatie dat het product onder de definitie van geneesmiddel volgens functie kan vallen. Gezien het voorkomen van D-mannose in courante voedingsmiddelen moet ook rekening gehouden worden met de voorstelling, en zullen producten die meer dan 750 mg per dag D-mannose aanbrengeen en een verwijzing bevatten naar de plasfunctie en aanverwante (zie hierboven) als geneesmiddel kunnen worden beschouwd.

Daarbij mag niet vergeten worden dat zelfs indien een product 750mg of minder D-mannose per dag aanbrengt het nog altijd als geneesmiddel door voorstelling kan beschouwd worden wanneer er therapeutische indicaties worden gebruikt (zoals cystitits, ontsteking, pijn ...). Het richtsnoer van de gemengde commissie "[Indicatieve lijst van beweringen die niet beschouwd worden als een beschrijving van therapeutische of profylactische eigenschappen](#)" kan als leidraad dienen om het gebruik van therapeutische indicaties in alle geval te vermijden.

Er wordt benadrukt dat dit richtsnoer enkel een algemene regel is en dat in geval van twijfel, overeenkomstig de jurisprudentie van het Hof van Justitie van de Europese Unie, er geval per geval moet worden beoordeeld of een product al dan niet aan de definitie van geneesmiddel voldoet. Dit richtsnoer werd opgesteld in het kader van de huidige kennis van de wetenschap en kan aangepast worden in functie van nieuwe inzichten.

Brussel, 09/01/23



Frank Vandenbroucke

Vice-eersteminister en minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

Referenties

1. Hu, X., Shi, Y., Zhang, P., Miao, M., Zhang, T., & Jiang, B. (2016). D-mannose: Properties, production, and applications: An overview. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(4), 773-785.
2. Lenger, S. M., Bradley, M. S., Thomas, D. A., Bertolet, M. H., Lowder, J. L., & Sutcliffe, S. (2020). D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: A systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(2), 265-e1.
3. Domenici, L., Monti, M., Bracchi, C., Giorgini, M., Colagiovanni, V., Muzii, L., & Benedetti Panici, P. (2016). D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(13), 2920-2925.

Ligne directrice sur l'utilisation du D-mannose dans les compléments alimentaires, en particulier pour la prévention et le traitement des infections urinaires.

Introduction

Le D-mannose est un monosaccharide naturel. Il s'agit d'un épimère du glucose et d'une poudre blanche au goût légèrement sucré. On le trouve dans diverses plantes (par exemple, le jujube chinois) et dans des micro-organismes (par exemple, la levure de boulangerie). Pour être utilisé dans les compléments alimentaires, il est principalement extrait de plantes, éventuellement après hydrolyse.

C'est un intermédiaire métabolique important dans la biosynthèse de certaines protéines et glycoprotéines dans le corps humain. Il a des propriétés bénéfiques pour le système immunitaire, le syndrome métabolique, le diabète, les infections urinaires... On pense également qu'il agit comme un prébiotique.

Le D-mannose est donc utile pour la prévention et le traitement des infections du tractus urinaire (ITU). Le mécanisme consisterait à bloquer la colonisation de la paroi de la vessie par des bactéries nuisibles. Spécifiquement pour E. Coli, le D-mannose se lie aux fimbriae de type 1, saturant l'adhésine FimH et empêchant l'adhésion bactérienne à l'urothélium.

Classification

Compte tenu de ses propriétés thérapeutiques, la question se pose de savoir si cette substance doit être considérée comme un médicament au sens de la définition de l'article 1^{er} de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments :

« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines,
ou
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ; pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. »

Cette ligne directrice cherche à répondre à la question de savoir si les effets de cette substance peuvent être considérés comme pharmacologiques, et à quelle dose. Conformément à la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne, en cas de doute, les produits doivent être évalués au cas par cas, en tenant compte de leurs caractéristiques.^[1] Il convient de noter que, selon la jurisprudence citée, le risque pour la santé publique que représente la consommation de la substance doit également être pris en compte dans l'évaluation.

La littérature disponible est limitée. Un examen systématique et une méta-analyse de l'utilisation du D-mannose dans la prévention des ITU ont été étudiées. Cette étude a permis d'identifier les points d'attention suivants :

- En comparant le placebo et le D-mannose, on a constaté que des doses de 2 à 3 g par jour réduisaient de manière significative le risque d'ITU récurrentes.

[1] CJUE C-319/05 paragraphe 41

- En comparant le placebo et le D-mannose, on peut conclure, avec des réserves en raison du nombre limité d'études, que le D-mannose pourrait être aussi efficace que les antibiotiques dans la prévention des ITU récurrentes.
- Avec une dose d'entretien de 1,5 g/jour, des effets favorables sur les ITU récurrentes ont également été constatés (bien que dans une population limitée).
- Très peu d'effets secondaires ont été signalés.

Sur la base de cette étude, on peut conclure que le D-mannose peut avoir un effet pharmacologique dans le traitement et/ou la prévention des ITU à partir d'une dose de 1,5 g/jour, une dose plus élevée étant généralement utilisée (par exemple 2 g en prévention). En tenant compte d'un facteur de sécurité de 2, on peut donc supposer que les produits ayant une concentration de D-mannose allant jusqu'à 750 mg par jour n'ont pas d'effets pharmacologiques significatifs.

Compte tenu de la présence de D-mannose dans divers produits naturels, l'aspect de la présentation doit également être évalué. Par conséquent, les compléments alimentaires apportant plus de 750 mg de D-mannose et faisant référence directement ou indirectement (tels que sites web, témoignages sur Internet, infomercials, groupes Facebook...) aux ITU peuvent a priori être considérés comme des médicaments.

La référence aux ITU peut inclure (liste non exhaustive d'exemples) :

- des références au confort urinaire ;
- des références à la vessie ou aux voies urinaires ;
- des dénominations dont la racine est « cyst », « cist », « itis » ;
- des références à l'hygiène féminine/au bien-être féminin ;
- des images où l'on suggère une inflammation/une douleur/une irritation/une gêne au niveau de la vessie.

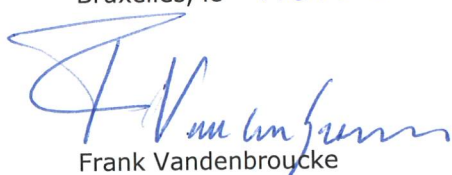
Conclusion

Compte tenu des éléments mentionnés ci-dessus, la Commission mixte considère que les produits avec une concentration de D-mannose supérieure à 750 mg par jour peuvent avoir un effet physiologique significatif. Il s'agit d'une indication importante que le produit peut relever de la définition du médicament par fonction. Compte tenu de la présence de D-mannose dans les denrées alimentaires courantes, la présentation doit également être prise en compte, et les produits qui apportent plus de 750 mg par jour de D-mannose et qui contiennent une référence à la fonction urinaire et apparentés (voir ci-dessus) peuvent être considérés comme des médicaments.

Il ne faut pas oublier que même si un produit apporte 750 mg ou moins de D-mannose par jour, il peut toujours être considéré comme un médicament par présentation lorsque des indications thérapeutiques sont utilisées (telles que cystite, inflammation, douleur...). La ligne directrice de la Commission mixte « [Liste indicative d'allégations considérées comme ne décrivant pas des propriétés curatives ou préventives](#) » peut servir de guide pour éviter l'utilisation d'indications thérapeutiques dans tous les cas.

Il est souligné que cette ligne directrice n'est qu'une règle générale et qu'en cas de doute, conformément à la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne, il convient d'évaluer au cas par cas si un produit répond ou non à la définition d'un médicament. Cette ligne directrice a été élaborée dans le contexte des connaissances scientifiques actuelles et peut être modifiée à la lumière de nouvelles connaissances.

Bruxelles, le 9/01/23



Frank Vandebroucke

Vice-Premier ministre et Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,

Sources

1. Hu, X., Shi, Y., Zhang, P., Miao, M., Zhang, T., & Jiang, B. (2016). D-Mannose: Properties, production, and applications: An overview. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(4), 773-785.
2. Lenger, S. M., Bradley, M. S., Thomas, D. A., Bertolet, M. H., Lowder, J. L., & Sutcliffe, S. (2020). D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: A systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(2), 265-e1.
3. Domenici, L., Monti, M., Bracchi, C., Giorgini, M., Colagiovanni, V., Muzii, L., & Benedetti Panici, P. (2016). D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(13), 2920-2925.