

## Cranberries schützen vor wiederholten Harnwegsinfekten

Luis A et al. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. J Urol 2017; 198: 614–621

**Harnwegsinfekte stellen – insbesondere bei rezidivierendem Auftreten – eine große Belastung für die Betroffenen und das Gesundheitssystem dar. Angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenz der Erreger sind wirksame alternative Präventionsstrategien dringend erforderlich. Cranberries enthalten hohe Konzentrationen antibakteriell wirksamer Phenole und stellen gemäß einer aktuellen Untersuchung eine vielversprechende Behandlungsoption dar.**

Die Cranberry-Phenole – insbesondere der Inhaltsstoff Proanthocyanidin – scheinen die Adhärenz von *E. coli* an den Epithelien der Harnwege beeinträchtigen zu können. Portugiesische Wissenschaftler haben mit Hilfe einer Metaanalyse untersucht, in wiefern sich durch Cranberry-Produkte Harnwegsinfekte verhindern lassen. Hierzu haben sie mittels systematischer Literaturrecherche 28 klinische Studien zu dieser Thematik identifiziert und ausgewertet. Die Daten von 4947 Patienten gingen in die Analyse ein. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Personen mit erhöhtem Risiko für wiederholte Harnwegsinfektionen, unter anderem Kinder, Schwangere, ältere bzw. pflegebedürftige Personen, Patienten mit Tumorerkrankungen von Blase oder Uterus, Patienten mit Rückenmarksverletzungen sowie Patienten mit intermittierendem Katheterismus. Die Probanden der Interventionsgruppen wurden mit verschiedenen oralen Cranberry-Zubereitungen (z. B. Saft, Kapseln, Tabletten oder Extrakte des Inhaltsstoffs Proanthocyanidin) behandelt. Ergebnisse Die Nachbeobachtungsdauer variierte je nach Studie zwischen zwei Wochen und zwölf Monaten. Die Ergebnisse der Metaanalyse belegen die präventive Effektivität der Cranberry-Produkte: Personen mit einem erhöhten Risiko für wiederhol-

te Harnwegsinfekte profitieren von einer prophylaktischen oralen Behandlung. Die Patienten der Interventionsgruppen erlitten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollprobanden signifikant seltener rezidivierende Harnwegsinfekte (Weighted Risk Ratio 0,6750; 95% KI 0,5516–0,7965;  $p < 0,0001$ ). Obwohl Frauen fünfzig mal häufiger an Harnwegsinfekten erkranken als Männer, scheint die präventive Wirksamkeit bei beiden Geschlechtern ähnlich zu sein. Hinsichtlich des Alters zeigte sich: insbesondere Kinder zwischen zwei und 17 Jahren sowie Erwachsene mittleren Alters (36–55 Jahre) profitieren von der Behandlung.

### FAZIT

Die Autoren schlussfolgern: allen Patienten, die unter rezidivierenden Harnwegsinfekten leiden, sollte eine prophylaktische Behandlung mit Cranberry-Produkten empfohlen werden. Auf diese Weise könne der Antibiotikabedarf in dieser Risikogruppe gesenkt werden. Über welchen Zeitraum die Behandlung erfolgen sollte und welche Cranberry- bzw. Proanthocyanidin-Dosis die größte Effektivität hat, sei allerdings unklar und müsse zukünftig wissenschaftlich untersucht werden.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

### Kommentar

In der Human- und Tiermedizin sowie in der Massentierhaltung werden Antibiotika in großen Mengen zu therapeutischen, prophylaktischen und auch wachstumsfördernden Zwecken (v. a. Geflügelzucht) verwendet. In der Tiermedizin wurden im Jahre 2011 allein in Deutschland noch 1,706 Tonnen Antibiotika pro Jahr verfüttert. Der Verbrauch in der Humanmedizin wird derzeit 700 bis 800 Tonnen angegeben. Zwischen 2000 und 2010 ist der globale Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin um 40% gestiegen. In Deutschland zeigt sich dagegen von 2005 bis 2014 ein stabiler Verlauf mit Verordnungsvolumina um 480 Mio. DDD (defined daily

doses). 85% davon entfallen auf den ambulanten Bereich, wo 59% durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten und 4% durch Urologen verordnet werden. Dennoch werden nach Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie ca. 30% der Verordnungen insgesamt als inadäquat (nicht notwendig, zu lange, nicht wirksam) eingestuft. Der Einsatz von Antibiotika unterliegt ungeklärten regionalen Unterschieden. Er ist im Nordosten und Bayern geringer als in den westlichen Bundesländern. Im europäischen Vergleich belegt Deutschland einen Platz im unteren Verbraucherdrittel, während z. B. Griechenland einen mehr als doppelt so hohen Antibiotikaverbrauch aufweist.

Unangemessener Antibiotikaeinsatz induziert nicht nur vergleichsweise harmlose und reversible Kollateralschäden wie die Diarrhoe, sondern erhöht vor allem den Selektionsdruck auf pathogene Erreger. Kompetitive Mutanten sind dann in der Lage, in kürzester Zeit umfangreiche Resistenzen gegen höchste Antibiotika-Konzentrationen und unterschiedliche Substanzklassen zu entwickeln. Die biologischen Resistenzmechanismen bzw. „Waffen“ der Erreger sind vielfältig: sie umfassen z. B. bei uropathogenen Erregern Siderophore und Autotransporterproteine, welche die bakterielle Adhäsion und/oder Invasion von Urothelzellen sowie die Biofilmbildung fördern. Spezielle Oberflächenmerkmale wie Antigene, Lipopolysaccharide und Kapseln bieten Schutz vor den humoralen und zellulären Komponenten des angeborenen und erworbenen Immunsystems des Wirtsorganismus. Flagellen tragen zur bakteriellen Aszension im Harntrakt sowie zur Invasion in renale Epithelzellen bei, und Toxine können in fortgeschrittenen Entzündungsstadien Wirtszellen zerstören.

Schon in 30 000 Jahre alten Proben aus dem Permafrostboden von Alaska konnten Resistenzgene gegen antimikrobielle Substanzen wie Penicillin, Tetracycline und sogar Vancomycin nachgewiesen werden. Die Antibiotikaresistenz ist also ein uraltes phylogenetisches Phänomen. Mit dieser über Jahrmillionen erworbenen evolutionären Kompetenz der Mi-

kroben kann die Neuentwicklung von Antibiotika weder jetzt noch in Zukunft Schritt halten – sie ist insofern nicht als Lösung, sondern eher als Motor der Resistenzentwicklung anzusehen. Nach einem Szenario der Britischen Gesundheitsbehörden ist im Jahr 2050 mit weltweit 10 Mio. Todesfällen durch resistente Krankheitserreger (Antibiotic Multidrug Resistance) zu rechnen – im Vergleich dazu werden „nur“ 8,2 Mio. Krebstote oder 1,2 Mio. Unfallopfer im Straßenverkehr erwartet.

Unstrittig bleibt der oft lebensrettende, gezielte Einsatz von Antibiotika in akuten Infektsituationen. Schaden entsteht, wenn Antibiotika unnötig, zu häufig, zu lange, nicht testgerecht und in zu hohen Dosen eingesetzt werden. Den unreflektierten Einsatz gilt es heute mehr denn je zu vermeiden und alternative Behandlungsoptionen zu fördern. Dies gilt in besonderem Maße für High Volume-Infektions- und „Volkskrankheiten“ wie beispielsweise die rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Hier stehen mittlerweile zahlreiche Antibiotika-sparende Präventionsstrategien zur Verfügung, wie die Verhaltensschulung, Diuresesteigerung, Harnansäuerung, Östrogenisierung, Instillation von Hyaluronsäure +/- Chondroitinsulfat, systemische Vakzinierung bzw. Immuntherapie, Probiotika und Laktobazillen sowie Mannose. Das Armamentarium komplettieren Phytopharmaka und Cranberry-Produkte. Letztere hemmen die Adhäsion von Typ1 – und P-Fimbrien tragenden uropathogenen Erregern wie E. coli an das Urothel und behindern damit eine Kolonisation und nachfolgende Infektion des Harntrakts. Dieser Effekt wird durch die in Cranberry-Produkten enthaltenen Antihocyanidine und Proanthocyanidine vermittelt. Die Vielfalt in der Zusammensetzung von pharmazeutischen Zubereitungen und Saftprodukten und das sehr heterogene Design zahlreicher klinischer Studien erschwerte bislang die Bewertung der HWI-Rezidivprophylaxe durch Cranberry. Die bisher vorliegenden Daten im Vergleich zur antibiotischen Langzeitprophylaxe waren widersprüchlich. Immerhin gab es Hinweise auf eine 35% ige HWI-Reduktion pro Jahr bei jungen und Frauen mittleren Alters und eine

fragliche Effektivität bei älteren Frauen, Kindern, Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen und Katheterträgern. Die Abbruchrate von bis zu 55% signalisierte eine unzureichende Akzeptanz von Cranberry-Produkten im Langzeiteinsatz, was vor allem auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme wegen des hohen Kalorienanteils zurückzuführen ist. Die aktuelle Metaanalyse von Luis et al. nach dem PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) konnte nun doch einen signifikanten Nutzen von Cranberry-Produkten zur Rezidiv-Prophylaxe von Harnwegsinfektionen aufzeigen, so dass deren Einsatz grundsätzlich weiter empfohlen werden kann.

### Interessenkonflikt

Prof. Dr. Hansjürgen Piechota ist Stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises „Infektiologie und Hygiene“ der DGU, Delegierter der DGU im Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der AWMF und als medizinischer Fachberater für Bionorica SE und Teleflex GmbH tätig.

### Autorinnen/Autoren



**Prof. Dr. med. Hansjürgen Piechota**, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Operative Uro-Onkologie, Johannes Wesling – Klinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum