

# Harnwegsinfekten vorbeugen: Cranberry oder Antibiotika?

Bessere Charakterisierung und Standardisierung der Cranberrypräparate wäre wünschenswert

Mit Co-trimoxazol kann Harnwegsinfekten derzeit besser vorgebeugt werden als mit Cranberryextrakt. Dabei entwickeln sich jedoch schnell beträchtliche Antibiotikaresistenzen. Die Prophylaxe mit Cranberry könnte effektiver werden, wenn alle wirksamen Inhaltsstoffe identifiziert sind und deren optimale Dosis bekannt ist.

## ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Fast die Hälfte aller Frauen leidet mindestens einmal in ihrem Leben unter einem Harnwegsinfekt. Nach der ersten Infektion kommt es bei etwa 20 bis 30 Prozent der Betroffenen zu Rezidiven. Bei prämenopausalen Frauen mit mehr als zwei Harnwegsinfekten pro Jahr wird meist eine Prophylaxe mit niedrig dosierten Antibiotika empfohlen.

## Merksätze

- ❖ Cranberryprodukte reduzieren die Rezidivhäufigkeit von Harnwegsinfekten im Vergleich zu Plazebo.
- ❖ Co-trimoxazol verhindert Rezidive wirksamer als Cranberryextrakt.
- ❖ Unter Co-trimoxazol kommt es bereits nach einem Monat zu einer beträchtlichen Zunahme von Antibiotikaresistenzen.
- ❖ Bei der Langzeitanwendung von Cranberryprodukten verändern sich die Resistenzen gegenüber Antibiotika nicht.

len. Die zunehmende Häufigkeit resistenter Uropathogene hat jetzt das Interesse an Cranberryprodukten zur Prophylaxe verstärkt.

In den USA werden Cranberrys seit vielen Jahren zur Vorbeugung von Harnwegsinfekten verwendet. Der Wirkmechanismus wurde noch nicht vollständig geklärt, in Cranberrys sind jedoch Typ-A-Proanthocyanidine enthalten, die im Urin die Adhäsion von Typ-1- und Typ-2-Fimbrien von *Escherichia coli* am Uroepithel hemmen.

Eine Metaanalyse zweier randomisierter kontrollierter Studien zeigte, dass bei Frauen mit wiederkehrenden Harnwegsinfekten in einem Zeitraum von 12 Monaten mit Cranberryprodukten die Rezidivhäufigkeit um 39 Prozent im Vergleich zu Plazebo oder zu keiner Medikation reduziert werden konnte. In diesen beiden Studien wurde Cranberry zwar mit Plazebo, aber nicht mit der Standardprophylaxe verglichen.

### Methodik

In einer doppelblinden randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie untersuchten niederländische Wissenschaftler nun bei 221 prämenopausalen Frauen ab 18 Jahren eine 12-monatige Prophylaxe mit Co-trimoxazol (Trimethoprim-[TMP]-Sulfamethoxazol, Bactrim® oder Generika) 480 mg einmal täglich im Vergleich zu Cranberrykapseln 500 mg zweimal täglich (1). Die Menge der Typ-A-Proanthocyanidine betrug 9,1 mg/g Cranberryextrakt. Die Teilnehmerinnen waren im Jahr vor Studienbeginn durchschnittlich 6- bis 7-mal an einem Harnwegsinfekt erkrankt.

### Resultate

Nach 12 Monaten waren in der Antibiotikagruppe 1,8 und in der Cranberrygruppe 4,0 Rezidive aufgetreten. Der Anteil der Patientinnen mit mindestens

einem symptomatischen Harnwegsinfekt war in der Cranberrygruppe (78,2%) höher als in der Antibiotikagruppe (71,1%). Bis zum ersten Rezidiv vergingen bei der Prophylaxe mit Cranberrykapseln durchschnittlich 4 Monate, während es unter Co-trimoxazol 8 Monate dauerte, bis der nächste Harnwegsinfekt auftrat.

In der Antibiotikagruppe hatten die Resistenzraten gegenüber Co-trimoxazol, TMP (als Einzelsubstanz nicht im AK der Schweiz) und Amoxicillin (Clamoxyl® oder Generika) in *Escherichia coli*-Isolaten aus Stuhl- und Urinproben bereits nach einem Monat von 21,1 bis 27,8 Prozent auf 72,5 bis 90,5 Prozent zugenommen. 3 Monate nach Absetzen von Co-trimoxazol wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Nach 12 Monaten Prophylaxe mit Co-trimoxazol waren die Resistenzraten gegenüber Ciprofloxazin (Ciproxin® oder Generika) und Norfloxacin (Noroxin® oder Generika) in *Escherichia coli*-Isolaten aus dem Urin von 8,3 auf 23,1 Prozent angestiegen. In der Cranberrygruppe hatten sich die Raten der Antibiotikaresistenzen während der 12 Monate dagegen nicht verändert.

In beiden Gruppen war *Escherichia coli* der häufigste verursachende Mikroorganismus (Co-trimoxazol: 78,9%, Cranberry: 75,9%). Im Hinblick auf Nebenwirkungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet. In der Co-trimoxazol-Gruppe kam es bei einer Frau zum Stevenson-Johnson-Syndrom, was zum Abbruch der Medikation führte. In der Cranberrygruppe traten keine schweren unerwünschten Ereignisse auf.

### Diskussion

In der Nichtunterlegenheitsstudie erwies sich die Antibiotikaprophylaxe als wirksamer im Vergleich zur Prophylaxe mit Cranberrykapseln. Beide Präparate wurden gut vertragen. Co-trimoxazol führte jedoch zu einer beträchtlichen Zunahme von Antibiotikaresistenzen. Bereits nach einem Monat waren 86,3 Prozent der *Escherichia coli*-Isolate der indigenen Darmflora gegenüber dieser Wirkstoffkombination resistent. Ausserdem wurde eine Zunahme von Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika wie Amoxicillin und Fluorchinolonen beobachtet.



Cranberryernte in New Jersey

(Foto: Keith Weller, United States Department of Agriculture)

Als Stärken ihrer Studie betrachten Mariëlle Beerepoot vom Academic Medical Center in Amsterdam und ihr Team die lange Beobachtungszeit von 12 Monaten und die Berücksichtigung einer Auswaschphase nach Beendigung der Studienmedikation. Zudem wurde eine sorgfältige mikrobiologische Untersuchung im Urin asymptomatischer und symptomatischer Frauen durchgeführt, sodass die Wirkung einer Langzeitprophylaxe auf die indigene Flora evaluiert werden konnte.



*Vaccinium macrocarpon*, auch *Kranbeere* genannt (von *kraan*, *Kranich*), ist vor allem unter der englischen Bezeichnung *Cranberry* bekannt

(Foto: Wikimedia Commons)

Als eine Schwäche ihrer Studie werten die Wissenschaftler, dass die optimale Dosis von Cranberryextrakt bis anhin nicht bekannt ist. Sie wird derzeit in der Dosisfindungsstudie NCT00100061 ermittelt. Ausserdem sei nicht geklärt, ob Proanthocyanidine die einzigen antiadhäsiven Substanzen im Cranberryextrakt sind. Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie weisen darauf hin, dass eine Dosis von 72 mg Proanthocyanidin pro Tag einen Schutz vor bakterieller Adhäsion im Urogenitaltrakt über 24 Stunden gewährleisten könnte. Dies war zu Studienbeginn nicht bekannt, sodass hier lediglich 9,1 mg/g Cranberryextrakt zur Anwendung kamen.

#### Proanthocyanidine mit niedriger Bioverfügbarkeit

In einem Kommentar geht der Pharmakologe Bill Gurley (University of Arkansas for Medical Sciences) auf besondere Eigenschaften pflanzlicher Arzneimittel und deren Bedeutung beim Vergleich mit chemisch hergestellten Wirkstoffen ein (2). Viele Phytochemikalien – so auch Typ-A-Proanthocyanidine in Cranberries – sind hoch lipophil und gehen daher im Gastrointestinaltrakt nicht ausreichend in Lösung, was die orale Absorption erheblich beeinträch-

tigen kann. Zudem verfügt der menschliche Organismus über ein sehr effizientes System zur Detoxifizierung von Phytochemikalien. Beide Faktoren werden in klinischen Studien häufig missachtet und könnten nach Meinung des Kommentators auch die Untersuchung von Beerepoot beeinflusst haben.

Bei näherer Betrachtung stellt man fest, dass der Vergleich zwischen Co-trimoxazol und Cranberryextrakt hinsichtlich der Bioverfügbarkeit der aktiven Substanzen unausgewogen sein könnte. Allgemein liegt die Bioverfügbarkeit von Proanthocyanidinen aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und der extensiven präsystemischen Metabolisierung bei unter 10 Prozent. Da in der Studie zudem nur etwa 9 mg/g Cranberryextrakt verwendet wurden, ergibt sich, dass weniger als 1 mg freier Proanthocyanidine täglich den Harntrakt der Teilnehmerinnen erreichte. Im Unterschied dazu weist das Antibiotikum eine Bioverfügbarkeit von fast 90 Prozent auf, und signifikante Konzentrationen der Ausgangssubstanzen gelangen unverändert in den Harntrakt. Deshalb betrug das Verhältnis des bioverfügbaren Antibiotikums zu den bioverfügbaren Inhaltsstoffen der Cranberries eher 400 zu 1 als 480 zu 500. Aufgrund dieser Diskrepanz erscheint dem Kommentator klar, weshalb sich das Antibiotikum als wirksamer erwies.

Trotzdem weisen andere Studienergebnisse auf einen Nutzen von Cranberryprodukten zur Reduzierung der Rezidivhäufigkeit von Harnwegsinfekten über einen antiadhäsiven Mechanismus der Typ-A-Proanthocyanidine hin. Nach Ansicht von Bill Gurley ist die Ermittlung der optimalen Dosis bioverfügbarer Proanthocyanidine der zentrale Punkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Cranberry bei der Prophylaxe von Harnwegsinfekten. ❖

#### Petra Stötting

1. Beerepoot Mariëlle AJ, Gerben ter Ried et al.: Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections, *Arch Intern Med.* 2011; 171(14): 1270–1278.
2. Gurley Bill J: Cranberries as antibiotics?, *Arch Intern Med.* 2011; 171(14): 1279–1280.

Interessenkonflikte: In beiden Quellen keine deklariert