

Urologie 2023 · 62:818–822  
<https://doi.org/10.1007/s00120-023-02136-y>  
Angenommen: 1. Juni 2023  
Online publiziert: 28. Juni 2023  
© The Author(s), under exclusive licence to  
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2023

DGU 

# D-Mannose zur Vorbeugung und Behandlung von Harnwegsinfektionen – ein Kommentar

Annabel Spek<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Urologische Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern, München, Deutschland<sup>2</sup> UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

## Originalpublikation

Cooper TE, Teng C, Howell M et al (2022) D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 8. Art. No.: CD013608. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013608.pub2>.

## Übersetzung

**Hintergrund.** Harnwegsinfektionen (HWI) sind sehr häufig und betreffen weltweit mehr als 7 Mio. Menschen. Während viele Menschen nur einen einzigen Vorfall in ihrem Leben erleiden und i. Allg. auf Standardantibiotika ansprechen, leidet ein erheblicher Anteil der Erwachsenen und Kinder (etwa 15–25 %) unter chronischen symptomatischen HWI. Bestimmte Bevölkerungsgruppen sind einem größeren Risiko ausgesetzt als andere, z. B. Immunsupprimierte und Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen. D-Mannose ist ein Zucker, der zum normalen menschlichen Stoffwechsel gehört und in den meisten Nahrungsmitteln enthalten ist. Der Wirkmechanismus besteht in der Verhinderung des Anhaftens von Bakterien an den Uroepithelzellen. Die auf D-Mannose basierenden Inhibitoren können die Adhäsion und Invasion von uropathogenen *Escherichia coli* in Uroepithelzellen blockieren. Es wird davon ausgegangen, dass die Bakterien dann im Wesentlichen durch das Wasserlassen ausgeschieden werden. In ersten Pilotstudien an Tieren und Menschen wurden konzentrierte Formen von D-Mannose (Tabletten oder Beutel) in Dosen von

200 mg bis zu 2–3 g getestet, und es wurde eine mögliche Wirksamkeit bei der Verringerung der Symptome oder des Wiederauftretens von HWI festgestellt. Obwohl die antiadhäsive Wirkung von D-Mannose gut belegt ist, wurden erst in jüngster Zeit einige Pilotstudien und kleine klinische Versuche durchgeführt.

**Ziele.** Ziel des Reviews war die Bewertung des Nutzens und Schadens von D-Mannose zur Prävention und Behandlung von HWI bei Erwachsenen und Kindern.

**Suchmethoden.** Wir durchsuchten das Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies bis zum 22. Februar 2022 durch Kontaktaufnahme mit dem Informationsspezialisten unter Verwendung von Suchbegriffen, die für diese Überprüfung relevant sind. Studien in diesem Register werden durch Suchen in CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, in Konferenzberichten, im International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal und über ClinicalTrials.gov identifiziert.

**Auswahlkriterien.** Wir schlossen RCT („randomized controlled trials“) ein, in denen die Wirkung von D-Mannose in beliebiger Kombination und Formulierung zur Vorbeugung oder Behandlung von HWI bei Erwachsenen und Kindern, Frauen und Männern, in jedem Umfeld (einschließlich perioperativ) gemessen und berichtet wurde. Die Autoren bewerteten unabhängig voneinander die gefundenen Titel und Zusammenfassungen und, falls er-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.



forderlich, den Volltext, um festzustellen, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

**Datenanalyse und -erhebung.** Die Datenextraktion wurde unabhängig voneinander von zwei Autoren unter Verwendung eines Standardformulars für die Datenextraktion durchgeführt. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Die Dateneingabe wurde von einem Autor durchgeführt und von einem anderen Autor gegegenprüft. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde mit dem GRADE-Ansatz bewertet.

**Hauptergebnisse.** Wir schlossen 7 RCT (719 Teilnehmer) bei erwachsenen Frauen und Männern ein, die entweder an einer akuten Blasenentzündung oder an wiederkehrenden (mindestens zwei Episoden in 6 Monaten oder drei Episoden in 12 Monaten) HWI (symptomatisch oder asymptomatisch) litten. Bei 2 Studien handelte es sich um Präventionsstudien, bei 4 Studien um Präventions- und Behandlungsstudien (2 perioperative Studien und eine Studie bei Menschen mit multipler Sklerose) und bei einer Studie um eine Behandlungsstudie. Die Zeiträume reichten von 15 Tagen bis zu 6 Monaten. Keine 2 Studien waren vergleichbar (nach Dosis oder Behandlungen), und wir konnten keine Metaanalysen durchführen. Einzelne Studien erbrachten keine eindeutigen Hinweise darauf, ob D-Mannose bei der Vorbeugung oder Behandlung von HWI mehr oder weniger wirksam ist. D-Mannose (2 g) hatte unsichere Auswirkungen auf symptomatische und durch Bakteriurie bestätigte HWI im Vergleich zu keiner Behandlung (1 Studie, 205 Teilnehmer; sehr geringe Sicherheit) und Antibiotika (Nitrofurantoin 50 mg; 1 Studie, 206 Teilnehmer; sehr geringe Sicherheit). D-Mannose in Kombination mit pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln hatte unsichere Auswirkungen auf symptomatische und bakteriell bestätigte HWI und Schmerzen im Vergleich zu keiner Behandlung (1 Studie, 40 Teilnehmer; Evidenz mit sehr geringer Gewissheit). D-Mannose 500 mg plus Nahrungsergänzungsmittel (N-Acetylcystein und Fruchtextrakt aus *Morinda citrifolia*) hatte im Vergleich zu einem Antibiotikum (Prulifloxacin 400 mg) ungewisse Auswirkungen auf

symptomatische und durch Bakteriurie bestätigte HWI (1 Studie, 75 Teilnehmer; sehr geringe Sicherheit). Es gab nur sehr wenige unerwünschte Ereignisse, über die nur wenig berichtet wurde; keines davon war schwerwiegend (hauptsächlich Durchfall und vaginales Brennen). Insgesamt ist die Qualität der Nachweise schlecht. Die meisten Studien wurden in den meisten Bereichen mit einem unklaren oder hohen Risiko der Verzerrung bewertet. Die Daten waren spärlich und bezogen sich auf sehr wenige Ergebnisse. Die GRADE-Bewertung wurde aufgrund schwerwiegender Einschränkungen im Studiendesign oder in der Durchführung (hohes Risiko einer Verzerrung in allen Studien) und spärlicher Daten (Daten aus einer einzigen Studie und kleine Stichprobengrößen) mit sehr geringer Sicherheit bewertet.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Derzeit gibt es wenig bis gar keine Beweise, die die Verwendung von D-Mannose zur Vorbeugung oder Behandlung von HWI in allen Bevölkerungsgruppen unterstützen oder widerlegen. Diese Übersichtsarbeit unterstreicht den gravierenden Mangel an qualitativ hochwertigen RCT, die die Wirksamkeit von D-Mannose bei HWI in allen Bevölkerungsgruppen untersuchen. Obwohl HWI zu den häufigsten Infektionen bei Erwachsenen gehören (50% der Frauen sind mindestens einmal im Leben davon betroffen) und die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel weltweit zunimmt, haben wir nur sehr wenige Studien gefunden, die diese alternative Behandlung angemessen testen. Künftige Forschung in diesem Bereich erfordert in erster Linie eine einzige, ausreichend aussagekräftige RCT, in der D-Mannose mit Placebo verglichen wird.

### Kommentar

Der HWI ist eine weltweit sehr häufig vorkommende Infektionskrankheit, die Menschen jeglichen Lebensalters einmal oder auch deutlich häufiger treffen kann. In Deutschland ist die Inzidenz für einen HWI nicht genau erfasst, da viele mit einer milden, selbstlimitierenden Symptomatik keine medizinische Betreuung in Anspruch nehmen und, falls ein Arzt konsultiert wird, ganz unterschiedliche Fachdisziplinen in Frage kommen, was die statistische Erhe-

bung erschwert. Fakt ist jedoch, dass der HWI einer der häufigen Gründe für einen Besuch in der Arztpraxis ist [1].

Von einem symptomatischen HWI spricht man beim Auftreten von Zystitis entsprechenden Symptomen wie Dysurie, häufiges und dringhaftes Wasserlassen, Brennen bei Miktion und suprapubische Schmerzen, die häufig progredient verlaufen, es muss jedoch keine positive Urinkultur nachgewiesen werden [2]. Eine Bakteriurie dahingegen ist der Nachweis einer signifikanten Anzahl Bakterien in der Urinkultur, welche sich sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch zeigen kann. 15–25 % der betroffenen Menschen leiden v.a. unter chronischen symptomatischen HWIs, welche man in rezidivierend (mindestens 2-maliges Auftreten innerhalb von 6 Monaten oder 3-malig innerhalb von 12 Monaten), persistierend (immer derselbe pathogene Keim), erneut infiziert (neuer Keim in der Urinkultur) oder wiederholt (Nachweis des initialen Keims nach vollständiger Eradikation) einteilen kann [3]. Aktuell gibt es verschiedene prophylaktische Therapiestrategien, welche von der (Langzeit-)Antibiotikagabe über topisches Östrogen, Urinalkalisierung, Nahrungsergänzungsmittel und Änderung des Lebensstils reichen. Langzeitantibiosen haben nicht immer die gewünschte Wirkung, sind nicht ohne Nebenwirkungen, können zu Antibiotikaresistenzen führen und sind für viele Patienten mit häufigen Arztbesuchen und einem enormen Leidensdruck verbunden. Insofern wäre es wünschenswert, wenn es andere Therapieansätze gäbe, die man effektiv sowohl in der Prävention als auch der Therapie eines chronisch rezidivierenden HWI einsetzen könnte.

Ein vielversprechendes und bereits breit eingesetztes Mittel ist die D-Mannose, ein Monosaccharid (Einfachzucker), der auch im humanen Stoffwechsel vorkommt und wichtiger Bestandteil von extrazellulären Glykoproteinen ist. Die D-Mannose wird relativ schnell ins Blut absorbiert und unverändert über die renalen Tubuluszellen in den Urin ausgeschieden. Sie hat in Studien an Tier und Mensch gezeigt, dass sie die Bindung der Bakterien an Urothelzellen in der Blase verhindern kann, indem sie an die Bakterien bindet [4, 5]. Die pathogenen Keime werden dadurch

– gebunden an die D-Mannose – mit dem Urin ausgeschieden. Vor allem bei uropathogenen Escherichia-coli-Bakterien (UPEC) konnte man die Adhäsion der D-Mannose nachweisen und das Eindringen der Bakterien in die Urothelzellen verhindern.

Die D-Mannose ist rezeptfrei in Tablettenform und Pulver verfügbar. Obwohl der Effekt der D-Mannose weitläufig bekannt ist und sie im klinischen Alltag häufig verschrieben und eingenommen wird, gibt es jedoch nur wenige (klinische) Studien zur Wirksamkeit und Effizienz dieser Substanz. Eine Bewertung der aktuellen Evidenzlage zur Wirksamkeit ist jedoch wichtig, um methodisch hochwertige Forschung in diesem Bereich zu gewährleisten und zu fördern.

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Vor- und Nachteile der D-Mannose sowohl in der Prävention als auch in der Therapie bei Erwachsenen und Kindern zu analysieren. Hierbei wurden als primäre Endpunkte vor allem symptomatische und mikrobiologisch nachgewiesene HWI, aber auch die asymptomatische Bakteriurie und die ausschließlich vorhandenen Symptome eines HWI ohne Bakteriennachweis bewertet, die nach oder unter Therapie auftraten. Es konnten 7 Studien mit insgesamt 719 Teilnehmern eingeschlossen werden, jedoch war keine der Studien vergleichbar in Dosis oder Therapieschema, weshalb eine Metaanalyse der Daten leider nicht möglich war. Die Studien untersuchten ausschließlich Erwachsene und vier von ihnen schlossen nur Frauen ein. 2 Studien untersuchten Prävention und Behandlung von HWI, 2 nur die Prävention und 2 die Prävention im perioperativen Setting. Eine weitere Studie analysierte HWI bei Patienten mit multipler Sklerose. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die D-Mannose allein oder in Kombination mit pflanzlichen Substanzen im Vergleich zu Placebo eine unklare Wirkung zeigte. Auch die D-Mannose in Kombination mit Antibiose konnte im Vergleich zur Antibiose keinen eindeutigen Effekt auf symptomatische HWI mit nachgewiesener Bakteriurie aufzeigen. Insgesamt konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob die Gabe von D-Mannose sinnvoll und effektiv in der Therapie und Prävention

eines HWI ist. Nebenwirkungen (v. a. Diarrhö und vaginales Brennen) sind nur spärlich beschrieben und bei denen, die beschrieben wurden, zeigte sich keine schwerwiegende Nebenwirkung.

Dieses Review zeigt den gravierenden Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zum Thema Effektivität der D-Mannose beim HWI auf. Obwohl fast 50 % der Frauen zumindest einmal in ihrem Leben einen HWI erleiden und die Infektion an sich eine Volkskrankung darstellt, gibt es trotz der steigenden Antibiotikaresistenzen kaum Studien, die Alternativen zur Antibiose untersuchen. Insgesamt ergibt sich aus diesen Studien eine nur schlechte Evidenzlage, was u. a. an den kleinen Teilnehmerzahlen, den unterschiedlichen Dosierungen und Vergleichssubstanzen liegt. Außerdem fehlen standardisierte Messgrößen. So bleiben die Zeitpunkte, was wann gemessen wird und wie der HWI in der jeweiligen Studie definiert wird, ob rein symptomatisch oder über eine nachgewiesene Bakteriurie, weitestgehend unklar. Mit der GRADE-Methodik stufen die Autoren die Vertrauenswürdigkeit aufgrund der starken Limitationen im Studiendesign und der Studienaufführung bei spärlicher Datenerhebung um 3 Grade herab. Deshalb ist auch das Ergebnis dieses Reviews nicht eindeutig, und es kann keine evidenzbasierte Empfehlung oder Ablehnung für die Gabe von D-Mannose abgegeben werden; die Hauptergebnisse sollten mit äußerster Vorsicht betrachtet werden. Die Autoren gehen davon aus, dass es im Review-Prozess zu keinem weiteren Bias gekommen ist.

Im Hinblick auf andere Publikationen gibt es nur eine systematische Übersichtsarbeit, die 2020 zu dem Thema publiziert wurde und einen positiven Effekt der D-Mannose beschreibt [6]. Man sollte allerdings darauf hinweisen, dass diese Arbeit auch reine Beobachtungsstudien miteinschloss, die allein die Prävention bewerteten. Zudem wurden nur Studien an erwachsenen Frauen inkludiert und für das Review eine Metaanalyse durchgeführt mit Studien, die verschiedene Dosierungen und Vergleichsarme hatten, also für den direkten – methodisch korrekten – Vergleich gar nicht hätten gegenübergestellt werden dürfen. Die Ergebnisse dieses Reviews eignen sich nicht, um die Aussage

zu treffen, dass die Gabe der D-Mannose einen Vorteil in der Behandlung eines HWI bringt.

Von den Autoren der Übersichtsarbeit wurden sechs laufende Studien identifiziert, von denen jedoch keine seither ihre Ergebnisse präsentiert hat. Einer der Gründe könnte sein, dass die einzelnen Ergebnisse eventuell keine großen Unterschiede aufzeigen konnten und daher (noch) nicht publiziert wurden. Eine randomisierte kontrollierte Singlecenterstudie wurde im Januar 2023 veröffentlicht, bei der 70 Frauen mit einem unkomplizierten Escherichia-coli-HWI eingeschlossen werden konnten. Gegenüber „standard of care“ (SOC) mit Schmerzmittel und Urinalkalisierung wurde ein D-Mannose-haltiges Nahrungsergänzungsmittel als Zusatz zu SOC getestet. Die Gruppe mit der Nahrungsergänzung zeigte in subjektiven (Schmerz, Symptomatik) und objektiven (Bakteriurie-)Endpunkten jeweils signifikant bessere Ergebnisse [7]. Eine weitere Studie zur Prävention eines HWI bei postmenopausalen Frauen zeigt aufgrund der kleinen Fallzahl von 32 Frauen keine gut auswertbaren und signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Zugabe von D-Mannose. Es sind dringend gut designte randomisierte Studien notwendig, um den Stellenwert der D-Mannose sowohl in der Therapie als auch der Prävention des HWI besser bewerten zu können. Vor allem wäre eine methodisch hochwertige gut gepowerte Studie mit D-Mannose im Vergleich zu Placebo wünschenswert, um den Effekt der D-Mannose ausreichend beurteilen zu können. Die laufenden Studien können uns hoffentlich in der nächsten Zeit zu besserer Evidenz bei dieser weltweit häufigen Infektionskrankheit mit wirtschaftlichen Folgen und damit verbundenem hohen gesellschaftlichen Interesse verhelfen.

#### Fazit für die Praxis

- Der Harnwegsinfekt (HWI) ist eine weltweit sehr häufig vorkommende Infektionskrankheit mit hohem Rezidivrisiko.
- Die Antibiotikagabe führt nicht immer zum Erfolg bei z. T. hohem Leidensdruck und gesteigerter Resistenzentwicklung.
- Aktuell sind kaum evidenzbasierte Therapiealternativen vorhanden, was hauptsächlich an der schlechten Studienlage hierzu liegt – auch dieses Review kann keine Therapieempfehlung abgeben.

- **Methodisch hochwertige und ausreichend gepowerte Studien sind dringend notwendig.**

#### Korrespondenzadresse



#### Dr. med. Annabel Spek

Urologische Klinik, Klinikum der Universität München  
Marchioninistr. 15, 81377 Großhadern, München, Deutschland  
annabel.spek@med.uni-muenchen.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Graser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

1. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Vah-lensieck W, Sester U et al (2017)of Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients : Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. *Urologe A* 56(6):746–758
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM et al (2005) Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 40(5):643–654
3. Altarac S, Papeš D (2014) Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 113(1):9–10
4. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 32(1):79–84
5. Hu X, Shi Y, Zhang P, Miao M, Zhang T, Jiang B (2016) d-Mannose: properties, production, and applications: an overview. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 15(4):773–785
6. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S (2020) D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 223(2):265.e1–265.e13

7. Salvatore S, Ruffolo AF, Stabile G, Casiraghi A, Zito G, De Seta F (2023) A randomized controlled trial comparing a new D-mannose-based dietary supplement to placebo for the treatment of uncomplicated escherichia coli urinary tract infections. *Eur Urol Focus*. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.12.013>

#### Weitere Leseempfehlungen\*

August 2023

1. Wullaert L, Voigt KR, Verhoef C, et al. Oncological surgery follow-up and quality of life: meta-analysis. *Br J Surg*. 2023 Feb 14:znad022. doi: 10.1093/bjs/znad022

Fazit: Low-intensity follow-up does not diminish health-related quality of life, emotional well-being, or patient satisfaction.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□□

2. Brown JE, Royle KL, Gregory W, et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):213–227. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00793-8

Fazit: Overall, non-inferiority between groups could not be concluded. However, there seemed to be no clinically meaningful reduction in life expectancy between the drug-free interval strategy and conventional continuation strategy groups and treatment breaks might be a feasible and cost-effective option with lifestyle benefits for patients during tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with renal cell carcinoma.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

\*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)