

Urologie 2023 · 62:1322–1325  
<https://doi.org/10.1007/s00120-023-02226-x>  
 Angenommen: 10. Oktober 2023  
 Online publiziert: 10. November 2023  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2023

DGU  URO EVIDENCE



# Einsatz von Cranberries zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen

Ein Kommentar zur Cochrane Studie

W. Schreen<sup>1</sup> · F. Zengerling<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

<sup>2</sup> UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

## Originalpublikation

Williams G, Hahn D, Stephens JH et al (2023) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 4(4):CD1321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>.

## Übersetzung

**Hintergrund.** Cranberries enthalten Proanthocyanidine (PAC), die das Anhaften von *p*-fimbrierten *Escherichia coli* an den Urothelzellen der Harnblase hemmen. Cranberry-Produkte werden seit mehreren Jahrzehnten in großem Umfang zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen (HWI) eingesetzt. Dies ist die fünfte Aktualisierung einer erstmals 1998 veröffentlichten und 2003, 2004, 2008 und 2012 aktualisierten Übersicht.

**Ziele.** Das Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung der Wirksamkeit von Cranberry-Produkten bei der Vorbeugung von HWI in anfälligen Bevölkerungsgruppen.

**Suchmethode.** Wir haben das Cochrane Kidney and Transplant Specialized Register bis zum 13. März 2023 durch Kontaktaufnahme mit dem Informationsspezialisten durchsucht und dabei Suchbegriffe verwendet, die für diese Überprüfung relevant sind. Studien im Register werden durch Suchen in CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, Konferenzberichten, dem International Clinical Trials Register Search

Portal (ICTRP) und ClinicalTrials.gov identifiziert.

**Einschlusskriterien.** Alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder Quasi-RCT zu Cranberry-Produkten im Vergleich zu Placebo, keiner spezifischen Behandlung oder anderen Interventionen (Antibiotika, Probiotika) zur Vorbeugung von HWI wurden eingeschlossen.

**Datensammlung und -analyse.** Zwei Autoren bewerteten und extrahierten unabhängig voneinander Daten. Es wurden Informationen zu Methoden, Teilnehmern, Interventionen und Ergebnissen (Inzidenz symptomatischer HWI, positive Kulturergebnisse, Nebenwirkungen, Therapietreue) gesammelt. Wo sinnvoll, wurden Risikoverhältnisse (RR) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Die Studienqualität wurde mithilfe des Cochrane-Tools zur Bewertung des Biasrisikos bewertet. Die Verlässlichkeit in die Evidenz wurde mithilfe des Grading of Recommendations Assessment, Development und Evaluation (GRADE)-Ansatzes bewertet.

**Ergebnisse.** In dieses Update wurden 26 zusätzliche Studien eingeschlossen, wodurch sich die Zahl der eingeschlossenen Studien auf 50 Studien erhöht (8857 randomisierte Patienten). Das Risiko einer Verzerrung bei der Sequenzgenerierung und der Verschleierung der Zuordnung war für 29 bzw. 28 Studien gering. Bei 36 Studien bestand ein geringes Risiko einer durchführungsbedingten Verzerrung,

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

und bei 23 Studien bestand ein geringes Risiko eines Informationsbias. Bei 27, 41 und 17 Studien war das Risiko einer Verzerrung durch Studienabbrecher, einer Berichtsverzerrung bzw. einer anderen Verzerrung gering.

Cranberry-Produkte verglichen 45 Studien mit Placebo oder keiner spezifischen Behandlung in sechs verschiedenen Teilnehmergruppen. 26 dieser 45 Studien konnten hinsichtlich des Ergebnisses symptomatischer, kulturell bestätigter HWI metaanalysiert werden. Bei mäßiger Beweissicherheit reduzierten Cranberry-Produkte das Risiko von HWI (6211 Teilnehmer: RR 0,70; 95 %-KI 0,58–0,84;  $I^2 = 69\%$ ). Wenn Studien entsprechend der Behandlungsindikation in Gruppen eingeteilt wurden, verringerten Cranberry-Produkte wahrscheinlich das Risiko symptomatischer, kulturell bestätigter HWI bei Frauen mit wiederkehrenden HWI (8 Studien, 1555 Teilnehmer: RR 0,74; 95 %-KI 0,55–0,99;  $I^2 = 54\%$ ), bei Kindern (5 Studien, 504 Teilnehmer: RR 0,46; 95 %-KI 0,32–0,68;  $I^2 = 21\%$ ) und bei Menschen mit einer Anfälligkeit für HWI aufgrund eines Eingriffs (6 Studien, 1434 Teilnehmer: RR 0,47; 95 %-KI 0,37–0,61;  $I^2 = 0\%$ ). Jedoch kann es mit geringer Vertrauenswürdigkeit zu geringem oder keinem Nutzen bei älteren Männern und Frauen in Pflegeheimen (3 Studien, 1489 Teilnehmer: RR 0,93; 95 %-KI 0,67–1,30;  $I^2 = 9\%$ ), schwangeren Frauen (3 Studien, 765 Teilnehmer: RR 1,06; 95 %-KI 0,75–1,50;  $I^2 = 3\%$ ) oder Erwachsenen mit neuromuskulärer Blasenfunktionsstörung und unvollständiger Blasenentleerung (3 Studien, 464 Teilnehmer: RR 0,97; 95 %-KI 0,78–1,19;  $I^2 = 0\%$ ) kommen.

Andere Vergleiche waren Cranberry-Produkte vs. Probiotika (3 Studien) oder Antibiotika (6 Studien), Cranberry-Tabletten vs. flüssigem Cranberry (1 Studie) und verschiedene Dosen von PAC.

Im Vergleich zu Antibiotika können Cranberry-Produkte kaum oder gar keinen Einfluss auf das Risiko symptomatischer, kulturell bestätigter HWI (2 Studien, 385 Teilnehmer: RR 1,03; 95 %-KI 0,80–1,33;  $I^2 = 0\%$ ) oder das Risiko klinischer Symptome ohne kulturellen Nachweis haben (2 Studien, 336 Teilnehmer: RR 1,30; 9 %-KI 0,79–2,14;  $I^2 = 68\%$ ). Im Vergleich zu Probiotika können Cranberry-Produkte das

Risiko symptomatischer, kulturell bestätigter HWI verringern (3 Studien, 215 Teilnehmer: RR 0,39; 95 %-KI 0,27–0,56;  $I = 0\%$ ). Es ist unklar, ob sich die Wirksamkeit zwischen Cranberry-Saft und Tabletten oder zwischen verschiedenen PAC-Dosen unterscheidet, da die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz sehr gering war.

Die Anzahl der Teilnehmer mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unterscheidet sich wahrscheinlich nicht zwischen denen, die Cranberry-Produkte einnehmen, und denen, die Placebo oder keine spezifische Behandlung erhalten (10 Studien, 2166 Teilnehmer: RR 1,33; 95 %-KI 1,00–1,77;  $I^2 = 0\%$ ; mäßige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Es gab keinen klaren Zusammenhang zwischen der Therapietreue und dem Risiko für wiederholte HWI. Es konnte kein Unterschied im Risiko für HWI zwischen niedrigen, mittleren und hohen PAC-Dosen nachgewiesen werden.

**Fazit der Autoren.** Diese Daten unterstützen die Verwendung von Cranberry-Produkten zur Verringerung des Risikos symptomatischer, kulturell bestätigter HWI bei Frauen mit wiederkehrenden HWI, bei Kindern und bei Menschen, die nach Eingriffen anfällig für HWI sind. Die derzeit verfügbaren Beweise sprechen nicht für eine Anwendung bei älteren Menschen, Patienten mit Blasenentleerungsproblemen oder schwangeren Frauen.

## Kommentar

Der akute, unkomplizierte HWI der Frau ist eine häufige Erkrankung. Etwa 25–30 % der 20- bis 40-jährigen Frauen erleiden im Laufe Ihres Lebens mindestens eine Episode eines unkomplizierten HWI [1]. Als unkompliziert wird diese Infektion eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen/Differenzialdiagnosen vorliegen, die eine HWI begünstigen können [2]. Symptomatisch zeigen sich diese Patienten dabei klassischerweise mit Algurie, imperativem Harndrang und Pollakiurie. Das typische Erregerspektrum der akut unkomplizierten Zystitis umfasst zu meist *Escherichia coli* (75–90 %) sowie an-

dere Gram-negative Erreger wie *Klebsiella pneumoniae* oder *Proteus mirabilis* [1, 3].

Rezidivierende HWI werden als Wiederauftreten unkomplizierter HWI mit einer Häufigkeit von mindestens 3 HWI pro Jahr oder 2 HWI in den letzten 6 Monaten definiert [4]. Weiterhin soll zur diagnostischen Sicherung im Gegensatz zu einfachen, nicht rezidivierenden HWI mindestens eine Urinkultur angelegt werden [2, 4]. Diese wiederkehrenden Infektionen sind für die entsprechenden Patientinnen somatisch als auch psychisch belastend. Therapeutisch kommen beim HWI verschiedene antimikrobielle Substanzen wie Nitrofurantoin, Pivmecillinam oder Fosfomycin in der Erstlinie zum Einsatz [5, 6]. Die Indikation zur antibiotischen Therapie sollte bei hohen Spontanheilungsraten von 30–50 % dabei jedoch kritisch gestellt werden und dient in erster Linie der raschen Symptomkontrolle [2]. Dies gilt v.a. vor dem Hintergrund weltweit steigender Zahlen von Antibiotikaresistenzen und der mit einer Antibiotikatherapie verbundenen Schädigung des Mikrobioms. Hierdurch wächst das individuelle, aber auch das öffentliche Interesse an einer wirksamen Prophylaxe von rezidivierenden HWI durch alternative antibiotikafreie Therapieansätze. Diese umfassen neben Verhaltensänderungen wie Anpassung der Trinkmenge und spezifischen Hygienemaßnahmen immunstimulierende Maßnahmen mit bakteriellen Zellwandbestandteilen aus uropathogenen *Escherichia coli*-Stämmen (Urovaxom®), Phytotherapeutika wie Kapuzinerkresse, Meerrettich und D-Mannose auch Cranberries [7, 8]. Dabei soll der zentrale Wirkmechanismus dieser zu den Moosbeeren gehörenden Art auf einem blockierenden Effekt auf die Fimbrien von Bakterien beruhen, ausgelöst durch den Farbstoff Proanthocyanidin (4188 mg/kg), Fruktose, Xyloglucan und Phenolderivate (200–400 mg/kg; [9]). Die Konzentration dieser Stoffe ist in Cranberries um ein Vielfaches höher verglichen mit z.B. Johannis- oder Brombeeren. Cranberry-Produkte gehören zu den rezeptfreien „over the counter“ (OTC)-Arzneimitteln und können bei sehr geringen Tagestherapiekosten ab 10 Cent freiverkäuflich erworben werden.

Die interdisziplinäre AWMF-S3-Leitlinie zu unkomplizierten HWI empfiehlt vor dem Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe die Immunvaksinierung mit UroVaxom®(OM-89) oral über 3 Monate (Empfehlungsgrad: B) oder das Immunprophylaktikum StroVac® parenteral mit 3 Injektionen in wöchentlichen Abständen (Empfehlungsgrad: C). Alternativ können laut Leitlinie ebenfalls verschiedene Phytotherapeutika wie Bärentraubenblätter, Kapuzinerkressekraut oder Meerrettichwurzel eingesetzt werden (Empfehlungsgrad: C; [2]). Sollten diese nicht-antibiotischen Präventionsmaßnahmen sowie Verhaltensänderungen versagen, so kann bei hohem Leidensdruck eine antibiotische Langzeitprävention über 3–6 Monate eingesetzt werden.

Für den Einsatz von Cranberry-Produkten gibt die oben genannte S3-Leitlinie aufgrund der bei der Erstellung der Leitlinie widersprüchlichen Datenlage keine klare Empfehlung. Diese Evidenzlücke kann durch die vorliegende systematische Übersichtsarbeit aus der Cochrane Urology Group zumindest teilweise geschlossen werden. Im Vergleich zu einer Placebobehandlung bzw. Unterlassen einer spezifischen Behandlung verringerten Cranberry-Produkte das Risiko einer symptomatischen, kulturell bestätigten HWI bei weiblichen Patientinnen mit rezidivierenden HWI (8 Studien, 1555 Teilnehmer: RR 0,74; 95 %-KI 0,55–0,99;  $I^2=54\%$ ). Bei älteren Personen in Heimen, neuromuskulärer Blasenfunktionsstörung sowie Schwangeren konnte dieser Nutzen allerdings nicht oder nur in sehr geringem Maße bestätigt werden. Drei Studien konnten die Anwendung von Cranberry-Produkten im Vergleich zu Probiotika untersuchen, wobei sich eine relative Risikoreduktion von 61 % für eine symptomatische HWI zeigte (3 Studien, 215 Teilnehmer: RR 0,39; 95 %-KI 0,27–0,56;  $I^2=0\%$ ). Im Vergleich zu einer Antibiotikaprophylaxe mit z.B. Cotrimoxazol oder Nitrofurantoin ergab sich für die Einnahme von Cranberries kein Unterschied hinsichtlich symptomatischer, kulturell bestätigter HWI (2 Studien, 385 Teilnehmer: RR 1,03; 95 %-KI 0,80–1,33;  $I^2=0\%$ ).

Die Frage, ob eine bestimmte Dosis, ein bestimmtes Einnahmeintervall oder unterschiedliche Darreichungsformen sich als

überlegen erweisen, lässt sich mittels des vorliegenden Cochrane Reviews nicht beantworten. In der klinischen Praxis hat sich gegenüber der Einnahme der Beeren in getrockneter Form eine Anwendung in Form eines Saftes oder Weichkapseln zunehmend durchgesetzt.

Im Besonderen stellt sich die Frage, wie Cranberry-Produkte im Vergleich zur Immunstimulation mit bakteriellen Zellwandbestandteilen (Urovaxom®, StroVac®) oder Phytotherapeutika wie Angocin® oder Canephron Uno® in der klinischen Praxis abschneiden. Hierzu liegen keine vergleichenden Daten aus dem vorliegenden Cochrane Review vor.

Eine im Jahr 2022 im *Deutschen Ärzteblatt* erschienene systematische Übersichtsarbeit zur Phytotherapie bei Erwachsenen mit rezidivierenden, unkomplizierten Zystitiden attestiert der Therapie mit Cranberry-Produkten eine eher uneinheitliche Datenlage mit widersprüchlichen Studienergebnissen [10]. Einschränkung muss zu dieser Arbeit gesagt werden, dass im Gegensatz zu dem hier besprochenen Cochrane Review keine Metaanalyse, d. h. zusammenfassende gewichtete Bewertung aller vorliegenden prospektiv-randomisierten Studien zum Einsatz von Cranberry-Produkten durchgeführt wurde. Sie ist dennoch besonders lesenswert, da sie einen umfassenden Überblick über die nichtantibiotischen Alternativen in der Harnwegsprophylaxe gibt und auch Substanzen wie *Seidlitzia rosmarinus* bespricht, für die zwar noch keine breite Datenlage vorliegt, erste Daten jedoch sehr vielversprechend erscheinen.

### Fazit für die Praxis

- Die Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen (HWI) stellt eine häufige Herausforderung in der täglichen urologischen Praxis dar. Neben der oft nebenwirkungsbehafteten antibiotischen Langzeitprophylaxe existiert eine Fülle von nicht-antibiotischen Therapieansätzen, wie die Vakzinierung, Phytotherapeutika und Probiotika.
- Für Cranberries bzw. Cranberry-haltige Formulierungen konnte dieses Cochrane-Review bei Frauen mit rezidivierenden HWI, bei Kindern und bei Menschen, die nach Eingriffen anfällig für Harnwegsinfekte sind, eine Senkung der Rate an rezi-

divierenden HWI zeigen und unterstreicht den Nutzen in diesen Personengruppen.

- Für Schwangere, ältere Patienten und Patientinnen und solche mit einer Harnblasenentleerungsstörung konnte dieser Vorteil nicht gezeigt werden, weshalb hier andere Behandlungsformen erwogen werden sollten.
- Aufgrund des Fehlens von belastenden Nebenwirkungen und einem geringen Interaktionspotential erscheint gerade die simultane Einnahme von Cranberry-Produkten mit anderen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieansätzen als eine attraktive Option und lässt sich aufgrund der gegebenen Verfügbarkeit von Kombinationspräparaten mit z. B. D-Mannose oder anderen Phytotherapeutika bereits gut umsetzen.

### Korrespondenzadresse



#### PD Dr. med. F. Zengerling, MHBA FEBU

Klinik für Urologie und Kinderurologie,  
Universitätsklinikum Ulm  
89081 Ulm, Deutschland  
friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** W. Schreen und F. Zengerling geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Wagenlehner F et al (2006) Therapie der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion. *Urologe A* 45(4):429–32, 434–5
2. Leitlinienprogramm DGU, AWMF: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Kurzversion 1.1.-2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044l\\_S3\\_Harnwegsinfektionen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf) (Zugriff am: 18. Sept. 2023)

3. Foxman B et al (2003) Epidemiology of urinary tract infections transmission and risk factors, incidence and costs. *Infect Dis Clin North Am.* [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00005-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00005-9)
4. EAU Guideline Urological Infections. Langversion. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>. Zugegriffen: 18. Sept. 2023
5. Kolman B (2019) Cystitis and pyelonephritis diagnosis, treatment and prevention. *Prim Care Clin Office Pract* 46:191–202
6. Christiaens TC et al (2002) Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 52(482):729–734
7. Vahlensieck W, Scheffer K (2021) Unkomplizierte Harnwegsinfektionen; Uncomplicated urinary tract infections. *Urologe* 60(1):52–58
8. Parazzini F et al (2022) Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomed Rep* 17(2):69
9. De Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B (2015) Anti-adhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic *Escherichia coli* in bladder epithelial cell cultures. *Int J Mol Sci* 16(6):12119–12130
10. Kranz J, Lackner J, Künzel U, Wagenlehner F, Schmidt S (2022) Phytotherapy in adults with recurrent uncomplicated cystitis—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 119:353–360. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0104>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

1. Franco JV, Trivisonno L, Sgarbossa NJ, et al. *Serenoa repens* for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jun 22;6(6):CD001423.

Fazit: *Serenoa repens* alone provides little to no benefits for men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. There is more uncertainty about the role of *Serenoa repens* in combination with other phytotherapeutic agents.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 May 11;388(19):1767-1778.

Fazit: Among patients with previously untreated, advanced renal-cell carcinoma who had intermediate or poor prognostic risk, treatment with cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab resulted in significantly longer progression-free survival than treatment with nivolumab and ipilimumab alone. Grade 3 or 4 adverse events were more common in the experimental group than in the control group.

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

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