



Cranberry zur Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfekten – was bringt es wirklich?

Cranberries for Treatment and Prophylaxis of Urinary Tract Infections – Really Helpful?

Mariangel Rubio Duran, Andreas Sönnichsen

Frage

Besonders zur Rezidivprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfekten werden immer wieder Cranberry-Produkte als natürliche, pflanzliche Heilmittel angepriesen. Gibt es Studien zu Wirkungen und Risiken dieser Therapie?

Antwort

Die Studienlage zur Effektivität von Cranberry-Präparaten in der Behandlung oder Prophylaxe von Harnwegsinfektionen ist uneinheitlich. Während die Behandlung akuter Infektionen wenig erfolgversprechend ist, zeigt sich in der Prophylaxe ein positiver Trend in zahlreichen RCTs, der allerdings durch Qualitätsmängel der Studien und möglichen Publikationsbias relativiert wird. Allerdings konnte in mehreren RCTs auch kein eindeutiger Vorteil einer Antibiotikaprophylaxe gegenüber Cranberry nachgewiesen werden, und wenn, dann zum Preis von unerwünschten Wirkungen und Begünstigung von Resistenzbildung, während durch Cranberry kaum unerwünschte Wirkungen zu erwarten sind. Aus diesem Grunde erscheint ein Therapieversuch mit Cranberry durchaus gerechtfertigt, besonders wenn der Patient eine natürliche pflanzliche Behandlung einer dauerhaften Antibiotikaeinnahme vorzieht und den Geschmack von Cranberry toleriert.

Question

Especially in the prevention of recurrent urinary tract infections (UTI) cranberry products are frequently recommended as a natural phytotherapeutic option. Are there studies providing evidence for benefits and harms of this treatment?

Answer

Studies on the effectiveness of cranberry in treatment and prophylaxis of urinary tract infections show inconsistent results. While the treatment of acute infections is most likely unsuccessful, prophylactic therapy seems promising in a number of RCTs, although this positive trend is compromised by quality deficits of the studies and probable publication bias. On the other hand, studies comparing antibiotic prophylaxis with cranberry did not reveal a clear advantage of antibiotics, and if so at the price of adverse drug events and induction of bacterial resistance while cranberry rarely causes relevant adverse events. Therefore, a therapeutic attempt with cranberry seems well justified, especially if the patient prefers phytotherapeutic, non-antibiotic treatment and tolerates the taste of cranberry.

Hintergrund

Cranberry – zu deutsch „Großfrüchtige Moosbeere“ oder lat. „*Vaccinium macrocarpon*“ – gehört zur Familie der Heidekrautgewächse und ist mit der heimischen Heidelbeere verwandt. Dem Saft oder Extrakt der Beeren werden eine Wirkung bei Harnwegsinfekten zugeschrieben, die möglicherweise

auf einer Verhinderung der Adhäsion von Keimen an das Epithel beruht. Auch sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe und Antioxidantien wie Proanthocyanidine und andere Polyphenole könnten eine Rolle spielen. Die Wirkung soll hauptsächlich gegen *E. coli* gerichtet sein. Schon sehr lange werden Cranberry-Präparate (Saft, Extrakt, Kapseln) in der Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfekten eingesetzt und die Frage nach ihrer Wirksamkeit für diese Indikationen wird kontrovers diskutiert. In diesem Beitrag soll der Frage nach der Studienevidenz für Cranberry-Präparate hinsichtlich der Therapie der akuten Harnwegsinfektion und der Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen nachgegangen werden.

laxe von Harnwegsinfekten eingesetzt und die Frage nach ihrer Wirksamkeit für diese Indikationen wird kontrovers diskutiert. In diesem Beitrag soll der Frage nach der Studienevidenz für Cranberry-Präparate hinsichtlich der Therapie der akuten Harnwegsinfektion und der Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen nachgegangen werden.

Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Hierfür wurde folgende PICO-Frage gebildet: Patienten mit akutem Harnwegsinfekt oder Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (P); Behandlung mit Cranberry-Extrakt oder -Saft oder -Kapseln (I); Placebo oder andere Behandlung (C); Krankheitsverkürzung, Linderung von Beschwerden, Rezidiv im Beobachtungszeitraum, Anzahl Harnwegsinfektionen im Beobachtungszeitraum, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (O).

Suchstrategie

Wir durchsuchten die Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, gängige Leitlinien und Pubmed/Medline nach Studien und Empfehlungen zur Anwendung von Cranberry-Extrakt, -Saft oder -Kapseln in der Behandlung und Prävention akuter Harnwegsinfektionen.

Therapie

Cochrane-Review

In einem Cochrane-Review aus dem Jahr 1998 [1] wurde nach Studien mit unserer Fragestellung gesucht. Als primäre Fragestellung wurde die Effektivität von Cranberry-Präparaten in der Behandlung von Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo/keiner Behandlung oder einer anderen Therapie definiert. Nur randomisiert kontrollierte Studien wurden eingeschlossen.

Der Cochrane-Review konnte keine Studien identifizieren, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Bei einem Update wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien mit einschlägiger Fragestellung zum Thema identifiziert, die unter Clinical Trials Gov registriert worden waren (NCT00093054 und NCT00305071). Erstere wurde 2004 registriert, 319 Patientinnen wurden eingeschlossen, und die Studie wurde 2009 abgeschlossen. Im Jahr 2011 erfolgte die Publikation mit negativem Ergebnis [2] (sowohl hinsichtlich der Akuttherapie als auch der Prophylaxe, s.u.). Letztere Studie wurde 2006 registriert und seither erfolgte we-

der ein weiterer Eintrag noch eine Publikation von Ergebnissen.

Die Cochrane-Autoren kommen daher zu dem Ergebnis, dass es keine belastbare Studienevidenz gibt, aus der sich ein Therapieeffekt von Cranberry zur Behandlung akuter Harnwegsinfektionen ableiten lässt.

Leitlinien

In der deutschen S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen [3] werden Cranberry-Präparate nur zur Rezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen und nicht zur Therapie einer akuten Infektion diskutiert (s.u.). Gleiches gilt für die Leitlinie der European Association of Urology [4]. Die schottische Leitlinie konstatiert explizit, dass es keine Evidenz für die Anwendung von Cranberry-Präparaten zur Behandlung akuter Harnwegsinfektionen gibt [5].

Pubmed/Medline

Abgesehen von der oben bereits erwähnten Studie von Barbosa-Cesnik et al. [2] konnten wir keine weiteren randomisiert kontrollierten Studien zur Behandlung akuter Harnwegsinfektionen identifizieren. In dem einzigen vorhandenen RCT [2] wurden 319 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 21 Jahren randomisiert. 155 Frauen erhielten zweimal täglich 240 ml 27%igen Cranberry-Saft, und 164 Frauen erhielten die gleiche Menge eines ähnlich schmeckenden Placebosafte. Die Symptomatik nach drei Tagen, ein bis zwei Wochen und einem Monat war in beiden Gruppen identisch. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass Cranberry keinen Effekt in der Behandlung akuter Harnwegsinfektionen hat.

Prophylaxe

Cochrane-Review

Auch zur Fragestellung der Prävention von Harnwegsinfekten konnte ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 identifiziert werden [6]. Die Autoren schlossen 24 Studien (nur RCTs oder quasi-RCTs) mit insgesamt 4473 Teilnehmern in ihren Review ein, unter anderem auch die Negativstudie von

Barbosa-Cesnik et al. [2]. Über alle Patientengruppen hinweg fand sich für das Auftreten mindestens einer Harnwegsinfektion unter Einnahme von Cranberry ein nicht signifikant niedrigeres Risiko von 0,86 (95%-KI 0,71–1,04) im Vergleich zu Placebo. Ein für Cranberry signifikant positives Ergebnis fand sich nur in einer Studie an Kindern (RR 0,28, KI 0,12–0,64) [7]. Unerwünschte Wirkungen traten unter Cranberry und Placebo etwa gleich häufig auf und waren insgesamt sehr selten.

In drei Studien des Cochrane-Reviews wurde die Einnahme eines Cranberry-Präparats mit der Einnahme eines Antibiotikums (zweimal Trimethoprim, einmal Trimethoprim/Sulfamethoxazol) für sechs bis zwölf Monate verglichen. In keiner der drei Studien konnte ein signifikanter Vorteil für das Antibiotikum gezeigt werden. Das relative Risiko für mindestens eine symptomatische Harnwegsinfektion im Beobachtungszeitraum betrug 1,16 zu Ungunsten von Cranberry in der Metaanalyse (95%-KI 0,79–1,73, nicht signifikant). Allerdings wurden unter Antibiotika deutlich häufiger unerwünschte Wirkungen beobachtet. In dem Cochrane-Review wurden die unerwünschten Wirkungen aber nur einzeln betrachtet, sodass sich wegen der insgesamt zu geringen Fallzahlen kein signifikanter Unterschied zeigte.

Die Cochrane-Autoren schließen aus den präsentierten Ergebnissen ihrer Metaanalysen, dass es derzeit keine belastbare Studienevidenz für eine Empfehlung von Cranberry-Präparaten zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen gibt. Sie konstatieren jedoch auch, dass eine Antibiotika-Prophylaxe keine signifikant besseren Ergebnisse als eine Prophylaxe mit Cranberry zeigte und mit deutlich mehr unerwünschten Wirkungen verbunden ist.

Leitlinien

Die deutsche S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen [3] schließt sich den Schlussfolgerungen des Cochrane-Reviews an und spricht keine Empfehlung für den Einsatz von Cranberry zur Prophylaxe von Harnwegsinfektionen aus. Die Leitlinie der European Urology Association gibt eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Cranberry-Präparaten und stützt diese Empfehlung

auf zwei randomisiert kontrollierte Studien, die auch in den Cochrane-Review eingeschlossen wurden [8, 9].

Nun ist doch sehr erstaunlich, dass diese beiden Studien zwar in den jeweiligen Originalpublikationen (und auch in der Leitlinie so interpretiert) ein signifikant positives Ergebnis für Cranberry angeben, aber beide als Negativstudien in den Cochrane-Review eingehen. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass hinsichtlich des RCTs von Kontiokari et al. von den Studienautoren andere Ergebnisse für die Studieninterpretation in den Vordergrund gestellt werden als von den Cochrane-Autoren [8]. Die Studienautoren selbst berichten als wichtigstes Ergebnis, dass innerhalb des Einnahmezeitraums signifikant weniger Harnwegsinfektionen in der Cranberry-Gruppe auftraten als in der Kontrollgruppe (RR 0,43; KI 0,22–0,86; absolute Risikoreduktion 21 %, NNT = 5). Die Cochrane-Autoren hingegen inkludieren in ihren Review die Zahlen der Follow-Up-Untersuchung sechs Monate nach Ende des Einnahmezeitraums. Hier findet sich ein nicht mehr signifikanter Vorteil für Cranberry (RR 0,62; KI 0,34–1,12). Leider wurde die Studie nicht registriert und ein prädefinierter primärer Endpunkt ist nicht angegeben, sodass offenbleibt, welches der beiden Studienergebnisse das entscheidende ist.

Hinsichtlich der zweiten Studie (Stothers et al.) [9] liegt ganz offensichtlich ein Rechenfehler in der Originalpublikation vor. Die berichteten Ereignisraten für Harnwegsinfekte in Interventions- und Kontrollgruppe ergeben weder im Chi²-Test noch bei der Betrachtung des relativen Risikos mit KI das behauptete signifikante Ergebnis, das in der Publikation ohne genauere Details zur Berechnung und zum verwendeten Test mit „p < 0,05“ angegeben wird. In den Cochrane-Review wurden daher korrekterweise nur die berichteten Absolutzahlen übernommen und die statistischen Berechnungen korrigiert (RR 0,59; KI 0,34–1,05, nicht signifikant).

Auch die SIGN-Leitlinie [5] spricht sich für den Einsatz von Cranberry aus und stützt sich dabei auf die Vorgängerversion des aktuellen Cochrane-Reviews, in dem die neueren RCTs mit negativem Ergebnis noch nicht berücksichtigt werden konnten.

Pubmed/Medline

In den vergangenen Jahren (seit Erscheinen des Cochrane-Reviews) wurden einige weitere kleinere RCTs zur Prävention von Harnwegsinfekten mittels Cranberry publiziert, weiterhin mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Bei Kindern (drei Studien) [10–12] überwiegen die positiven Ergebnisse, wobei Salo et al. keinen Unterschied hinsichtlich des ersten Auftretens einer Harnwegsinfektion unter Cranberry fanden, jedoch eine signifikante Reduktion der Gesamtzahl der Infektionen und des Antibiotikaverbrauchs [12]. Auch bei Kindern mit neurogenen Blasenstörungen fand sich ein positiver Effekt [13].

Bei Frauen konnte in einem RCT altersunabhängig ein günstiger Effekt von Cranberry nachgewiesen werden [14], in einem weiteren nur in der Subgruppe postmenopausaler Frauen [15]. Ein RCT mit prämenopausalen Frauen fand hingegen keinen Nutzen [16]. In einem weiteren RCT konnte auch ein präventiver Effekt für Frauen nach gynäkologischen Operationen gezeigt werden [17].

Caljouw et al. zeigten in einem kleineren RCT, dass Cranberry Harnwegsinfektionen bei Pflegeheimbewohnern verhindert [18]. Hingegen fand sich in einem weiteren RCT kein Nutzen bei Patienten mit Multipler Sklerose [19].

Zwei neuere RCTs befassten sich mit dem Vergleich zwischen Cranberry und einer antibiotischen Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol [20, 21]. In beiden Studien zeigte sich ein leichter Vorteil für das Antibiotikum, allerdings zum Preis häufigerer unerwünschter

Wirkungen und der Induktion resistenter Bakterienstämme.

Schlussfolgerung

Insgesamt ist die Studienlage zur Effektivität von Cranberry-Präparaten sowohl in der Behandlung von Harnwegsinfektionen als auch in der Prophylaxe uneinheitlich. Die Diskrepanz zwischen Cochrane-Review und Originalpublikationen macht deutlich, wie anfällig wissenschaftliche Arbeiten für Fehler und Fehlinterpretationen sind, und wie sich Aussagen hierdurch ins Gegenteil wenden (lassen). Insgesamt scheint sich vor allem bei der Prävention ein Trend zu einem günstigen Effekt abzuzeichnen, wobei sicherlich auch von einem gewissen Publikations-Bias auszugehen ist. Eine klare, evidenzbasierte Empfehlung für den Einsatz von Cranberry kann daher derzeit nicht gegeben werden. Allerdings lässt die allenfalls marginale Überlegenheit einer Antibiotikaphylaxe durchaus einen Therapieversuch mit Cranberry zu, vor allem, wenn der Patient einer antibiotischen Dauertherapie ablehnend gegenübersteht und stattdessen eine pflanzliche, naturheilkundliche Behandlung vorzieht. Relevante unerwünschte Wirkungen sind durch die Einnahme von Cranberry eher nicht zu befürchten. Als Problem für die Therapieadhärenz hat sich aber in Studien immer wieder eine Abneigung gegen den Cranberry-Geschmack gezeigt. Dieser kann durch die Einnahme von Kapseln mit Konzentrat vermieden werden. Auch eine Standardisierung der verfügbaren Präparate hinsichtlich des Inhalts an wahrscheinlichen Wirkstoffen ist noch nicht durchgängig vorhanden und muss bei der Auswahl des Präparats berücksichtigt werden. Eine Einnahme von mindestens 36 mg Proanthocyanidin täglich wird als anzustrebender Standard betrachtet, ohne dass dies durch Studien abgesichert ist [4].

Literatur

1. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 4: CD001322
2. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 23–30
3. Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. AWMF-Regist.-Nr 043044 2017
4. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol* 2013. https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf (letzter Zugriff am 30.10.2017)
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacteri-

- al urinary tract infection in adults. *SIGN* 88/2012
6. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001321
 7. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 369–72
 8. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571
 9. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9: 1558–62
 10. Wan K-S, Liu C-K, Lee W-K, Ko M-C, Huang C-S. Cranberries for preventing recurrent urinary tract infections in uncircumcised boys. *Altern Ther Health Med* 2016; 22: 20–3
 11. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. *J Urol* 2012; 188: 1584–7
 12. Salo J, Uhari M, Helminen M, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 340–6
 13. Mutlu H, Ekinci Z. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. *Pediatr* 2012; 2012: 317280
 14. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1434–42
 15. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother* 2013; 19: 112–7
 16. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 143–50
 17. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 194.e1–8
 18. Caljouw MAA, van den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJM, Gusselklo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 103–10
 19. Gallien P, Amarenco G, Benoit N, et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler* 2014; 20: 1252–9
 20. Bosmans JE, Beerepoot MAJ, Prins JM, ter Riet G, Geerlings SE. Cost-effectiveness of cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections in premenopausal women: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014; 9: e91939
 21. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1270–8



DEGAM im Netz

www.degam.de
www.degam-leitlinien.de
www.degam-patienteninfo.de
www.tag-der-allgemeinmedizin.de
www.degam2017.de
www.online-zfa.de
www.degam-famulaturboerse.de
www.facebook.com/degam.allgemeinmedizin