# ThemenCheck Medizin

Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

# Blasenentzündung

Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?

HTA-Nummer: HT20-01 Version: 1.0

Stand: 24.02.2022



# **Impressum**

# Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

### **Thema**

Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?

#### **HTA-Nummer**

HT20-01

# Beginn der Bearbeitung

10.09.2020

# **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Im Mediapark 8 50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0 Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: <a href="mailto:themencheck@iqwig.de">themencheck@iqwig.de</a>

Internet: www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis4		
1	Dokumentation der Anhörung	. 5
	hang A – Dokumentation der Stellungnahmen	

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

# 1 Dokumentation der Anhörung

Am 07.10.2021 wurde der vorläufige HTA-Bericht in der Version 1.0 vom 07.10.2021 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.11.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel "Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht" des HTA-Berichts. Im HTA-Bericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der HTA-Bericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

# Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – AG Wissenschaft der Kooperation Phytopharmaka GbR	A 2
A.1.2 – MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	A 7
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen	A 15
A.2.1 – Vahlensieck, Winfried	A 15

ThemenCheck Medizin - A 1 -

# A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

# A.1.1 – AG Wissenschaft der Kooperation Phytopharmaka GbR

# **Autorinnen und Autoren**

- Kraft, Karin
- Siegmund, Stefan

ThemenCheck Medizin - A 2 -

# Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht

Berichtnr: HT20-01

Titel:

Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender unkomplizierter Blasenentzündung?

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument "Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht" auf der Internetseite des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

•	rname; Titel des/der Stellungnehmenden en Sie pro Person 1 Zeile.	
Prof. Dr. K	Zarin Kraft	
Dr. Stefan	Siegmund	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)		
⊠	im Namen folgender Institution / Organisation: AG Wissenschaft der Kooperation Phytopharmaka GbR	
	als Privatperson(en)	

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme <u>kann</u> beliebig <u>durch eigene Anlagen</u> <u>ergänzt</u> oder <u>ersetzt</u> werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Siehe Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei. Stellungnahme AG Wissenschaft der Kooperation Phytopharmaka zum HTA-Bericht "Blasenentzündung" HT20-01, V 1.0, 07.10.2021



Die Beschäftigung des IQWIG mit der möglichen positiven Wirkung von pflanzlichen Therapeutika bei rezidivierenden Harnwegsinfekten wird von der AG Wissenschaft ausdrücklich begrüßt. Die durch die Autoren gelieferte Beschreibung der ausgesprochen heterogenen Angebotssituation, d.h. auf der einen Seite Nahrungsergänzungsmittel, die *per definitionem* im pharmakologischen Sinne nicht wirksam sein dürfen, auf der anderen Seite der zugelassenen Arzneimittel, die apotheken- aber nicht verschreibungspflichtig sind und nur teilweise erstattet werden, und die kompilierende kritische Betrachtung der in der Tat unzureichenden Studienlage ist sehr gelungen.

So stimmen wir auch zu, dass es wirklich zu wünschen wäre, mehr RCTs mit einem guten Studiendesign und statistisch signifikanten Patientenzahlen zur Verfügung zu haben, insbesondere auch mit dem Fokus Langzeittherapie bei rezidivierenden Harnwegsinfekten.

Jedoch sollten die Schlussfolgerungen überdacht werden, die aus den Daten gezogen wurden: Ist es wirklich weitblickend, bei aller differenzierender Darstellung, letztendlich doch wieder nur auf den Aspekt "Kosteneffektivität" zu fokussieren?

#### Denn:

- A) Es ist wenig überzeugend, die höhere finanzielle Belastung der Anwender durch die insgesamt private Finanzierung der sehr gut verträglichen und nicht resistenzauslösenden Phytotherapeutika den Antibiotika gegenüberzustellen, die wegen ihrer Erstattungsfähigkeit aus Sicht des Anwenders und auch tatsächlich insgesamt oft preiswerter, aber durchaus mit Nebenwirkungen behaftet und deshalb rezeptpflichtig sind und gleichzeitig in dem Satz " [...] Mögliche durch Antibiotikaresistenzen entstehende Kosten sind hier allerdings nicht berücksichtigt." versteckte und/oder verzögert auftretende Mehrkosten durch eine ausufernde und gerade in der Langzeitanwendung zu Resistenzen führende Antibiotika-Nutzung nicht zu betrachten. Denn langfristig entstehen immense Kosten im Gesundheitswesen, wenn derzeit noch einfach zu therapierende Infektionen aufgrund der zunehmenden Resistenzen wieder zu tödlichen Bedrohungen werden. Auch die Kosten, die durch organotoxische Nebenwirkungen von Antibiotika wie z. B. den Fluorquinolonen verursacht werden, sind zu berücksichtigen.
- B) In diesem Zusammenhang wird schon die Verwendung des Begriffs "Antibiotika-Prophylaxe" grundsätzlich als kritisch betrachtet, im Besonderen jedoch bei einem Dokument, welches sicherlich öffentliche Aufmerksamkeit erfahren wird. Denn dieser Begriff suggeriert, dass eine solche Prophylaxe von höchsten wissenschaftlichen Kreisen als sinnvoll, notwendig, wirksam betrachtet, ggf. sogar empfohlen wird. Tatsächlich wird in den aktuellen Leitlinien große Zurückhaltung empfohlen. Der prophylaktische Einsatz von Phytotherapeutika ist dagegen durchaus indiziert.<sup>1,2</sup>
- C) Durch oralen Antibiotikaeinsatz, wie gerade bei Harnwegsinfektionen üblich, wird nachweislich das Darmmikrobiom im Sinne einer Dysbiose nachhaltig verändert. Neueste, hochkarätig publizierte Studien zeigen, dass auf pathogene Keime bakteriostatisch wirkende Antibiotika für den Menschen günstige kommensale Bakterien abtöten können, mit der Folge eines irreversiblen Verlustes des natürlichen ausbalancierten Mikrobioms.<sup>3</sup>
- D) Der Verdacht, dass die durch Antibiotikaeinsatz verursachte Dysbiose im Darm ursächlich ist für eine Reihe von Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Adipositas und bestimmte Allergien sowie für den erheblichen Anstieg der Autoimmunerkrankungen, erhärtet sich in den letzten Jahren durch entsprechende Studien zunehmend.<sup>4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>

So segensreich Antibiotika sind, sollte man die punktuelle kurzfristige Kosteneffektivität nicht über alles stellen. Werden deren beeinträchtigenden Wirkungen auf das Darmmikrobiom ignoriert, verliert man die langfristigen Kosten für das Gesundheitssystem und die Konsequenzen für die Gesellschaft aus den Augen.

Stellungnahme AG Wissenschaft der Kooperation Phytopharmaka zum HTA-Bericht "Blasenentzündung" HT20-01, V 1.0, 07.10.2021



<sup>1</sup> Langfassung der Leitlinie "Brennen beim Wasserlassen" https://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/053-001l S3 Brennen beim Wasserlassen 2018-09verlaengert.pdf

<sup>2</sup> Langfassung der Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten" <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/043-0441">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/043-0441</a> S3 Harnwegsinfektionen 2017-05.pdf

<sup>3</sup> Maier, L et al. Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria. Nature. Published online: 13.10.2021.

https://doi.org/10.1038/s41586-021-03986-2.

<sup>4</sup> Uzan-Yulzari, A. et al. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. Nat. Commun. 12, 443 (2021). https://www.nature.com/articles/s41467-020-20495-4

<sup>5</sup> Manfredo Vieira, S. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. Science 359, 1156–1161 (2018). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590047/ (Abstract)

<sup>6</sup> Cho, I. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature 488, 621–626 (2012).

https://www.nature.com/articles/nature11400 (Abstract)

<sup>7</sup> Cox, L. M. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell 158, 705–721 (2014). https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(14)00821-6

<sup>8</sup> Ruiz, V. E. et al. A single early-in-life macrolide course has lasting effects on murine microbial network topology and immunity. Nat. Commun. 8, 518 (2017). https://www.nature.com/articles/s41467-017-00531-6

<sup>9</sup> Korpela, K. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. Nat. Commun. 7, 10410 (2016).

https://www.nature.com/articles/ncomms10410

# A.1.2 - MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

# **Autorinnen und Autoren**

Schumacher-Stimpfl, Anne

ThemenCheck Medizin - A 7 -

# Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht

Berichtnr: HT20-01

Titel:

Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender unkomplizierter Blasenentzündung?

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument "Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht" auf der Internetseite des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden  Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.		
Schumacher-Stimpfl, Anne; Dr.		
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)		
⊠	im Namen folgender Institution / Organisation: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	
	als Privatperson(en)	

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme <u>kann</u> beliebig <u>durch eigene Anlagen</u> <u>ergänzt</u> oder <u>ersetzt</u> werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der vorläufige Bericht unterscheidet nicht klar zwischen der rein prophylaktischen Anwendung der pflanzlichen Präparate und der Behandlung einer akuten Episode eines rezidivierenden Infektes. Dies bedeutet es werden Studien für unterschiedliche Anwendungsbereiche in die Analyse einbezogen: So wird in den meisten Cranberry-Studien eine reine Prophylaxe untersucht, während beispielsweise in der Studie von Sabadash et al. 2017 (1) die Behandlung eines akuten Harnwegsinfektes (HWI) erfolgt, der rezidivierend auftritt. Hinsichtlich des unter 3.1. des Berichtes definierten patientenrelevanten Endpunktes spezifische Symptomatik ist dies ein sinnvolles Vorgehen. Wenn jedoch im Rahmen der Analyse auch eine Behandlung des Akutgeschehens von Harnwegsinfekten betrachtet wird, so ist die Anwendung des Einschlusskriterium EN 1 Definition der Zielpopulation: Erwachsene Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender UZ nicht zielführend.

Denn tatsächlich macht es klinisch keinen Unterschied ob es sich um eine akute Episode eines rezidivierenden oder nicht-rezidivierenden Infektes handelt, insofern dieser unkompliziert ist. Für die Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention hinsichtlich beispielsweise der klinischen Symptomatik ist dieser Aspekt also irrelevant. Anders formuliert: Auch aus der wirksamen Behandlung akuter nicht-rezidivierender Infekte, ergeben sich Erkenntnisse hinsichtlich rezidivierender Erkrankungen, die bei unkompliziertem Geschehen letztlich nur eine Häufung akuter Infekte darstellen.

Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass in einigen der aufgrund des Kriterium EN1 ausgeschlossenen Studien ohnehin Populationen untersucht wurden, die Patientinnen mit nicht-rezidivierenden als auch rezidivierenden Infektionen umfassten. Wir verweisen hier beispielsweise auf die Publikation von *Vahlensieck et al 2019* (2).

Die Publikation umfasst Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit einer Fixkombination der unter 1.2.4.2. des Berichtes gelisteten Pflanzenteile Goldrutenkraut, Hauhechelwurzel, Orthosiphonblätter in Form von standardisierten Extrakten. Die Studie belegt eine signifikante Verbesserung der spezifischen Symptomatik unkomplizierter Harnwegsinfekte unter der Behandlung mit der genannten Phytotherapie im Vergleich zu Placebo. Eine antibiotische Therapie war bei etwa 84 % der Patientinnen in der Verumgruppe nicht mehr notwendig. Hinsichtlich des Einschlusskriterium EN1 sind die Informationen des online verfügbaren *supplementary material* der Publikation zu berücksichtigen. Hier wird die Studienpopulation anhand der studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien (table 1) genauer beschrieben. Als Einschlusskriterium wird unter anderem: "Diagnosis of acute lower uUTI occurring for the first time or acute relapse of chronic recurrent uUTI" gelistet.

Eine genaue Quantifizierung oder Subgruppenanalyse der Patientinnen mit rezidivierenden und nicht-rezidierenden Blasenentzündungen erfolgte im Rahmen dieser Publikation aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz nicht.

# Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum vorläufigen HTA-Bericht haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Weiterhin wird eine qualitativ hochwertige Studie von *Wagenlehner et al. 2018* (3) aufgrund des Kriteriums EN1 nicht in der Analyse berücksichtigt. In dieser Publikation wird die Nicht-Unterlegenheit der Phytotherapie (Pulver aus Rosmarinblättern, Tausendgüldenkraut, und Liebstöckelwurzel) gegenüber einer Therapie mit dem Antibiotikum Fosfomycin bei akuten nicht-rezidivierenden Harnwegsinfekten beschrieben. Die Studie umfasst einen Beobachtungszeitraum von 38 Tagen inklusive der sieben-tägigen Intervention. Als Endpunkt wurde die Notwendigkeit einer (weiteren) Antibiose innerhalb dieses Zeitraums analysiert.

Gerade die Frage der Vermeidung unnötiger antibiotischer Therapien ist aber - wie in dem Bericht ja auch dargelegt - von besonderer Relevanz im Zusammenhang mit akuten unkomplizierten Harnwegsinfekten. Diese Relevanz gilt für die in der Studie (3) untersuchten nicht-rezidivierenden akuten Infekte als auch für die klinisch vergleichbaren akuten Episoden eines rezidivierenden Infektes. In letzterem Fall gewinnt die Vermeidung der antibiotischen Therapie an zusätzlicher Bedeutung, da die wiederholte Antibiose das individuelle Risiko der Entstehung antimikrobieller Resistenzen signifikant erhöht.

Wie oben bereits erwähnt, umfasst auch die Publikation von *Vahlensieck et al. 2019* (2) zu dieser Fragestellung eine aufschlussreiche Analyse, die zeigt das Phytotherapie auch im Akutfall eine relevante Alternative zu Antibiotika darstellen kann.

Eine weitere Studie von *Gagyor et al. 2021* (4) zu dieser Fragestellung hat möglicherweise aufgrund der Aktualität bisher gar keine Erwähnung in dem Bericht gefunden. Diese Publikation ist online im Volltext verfügbar und daher dieser Stellungnahme nicht angehängt. Auch aus dieser Studie lässt sich der Nutzen der Phytotherapie (Bärentraubenblätterextrakt) zur Vermeidung antibiotischer Therapien ableiten.

### Vorschläge zu Änderungen:

Zusammenfassend möchten wir also darauf hinweisen, dass wichtige klinische Erkenntnisse zur Thematik Antibiotikavermeidung bei unkomplizierten Harnwegsinfekten in dem vorläufigen Bericht nicht abgebildet werden. Diese ist aber gerade im Zusammenhang mit rezidivierenden Infekten von großer Relevanz. Da der Bericht offensichtlich den Anspruch erhebt nicht nur rein prophylaktische Interventionen sondern auch Phytotherapie zur Akutbehandlung zu umfassen, sollte demnach die Berücksichtigung der genannten aktuellen Publikationen sowie möglicherweise weiterer Studien überprüft werden. Eine grundsätzliche Beschränkung der Phytotherapie auf die Behandlung rezidivierender Infekte ist aus den dargelegten Gründen nicht sinnvoll und sollte ebenfalls geprüft werden.

Weiterhin wäre es übersichtlicher in dem Bericht eine klare Abgrenzung der Anwendung von Phytotherapeutika zur Akutbehandlung und zur reinen Prophylaxe vorzunehmen.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im vorläufigen HTA-Bericht	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

#### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- 1. Sabadash M, Shulyak A. Canephron N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: a randomised controlled study. Clinical Phytoscience 2017; 3(1): 9.
- 2. Vahlensieck W, Lorenz H, Schumacher-Stimpfl A, Fischer R, Naber KG. Effect of a Herbal Therapy on Clinical Symptoms of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: Secondary Analysis from a Randomized Controlled Trial. Antibiotics 2019; 8(4).
- 3. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Holler M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urologia Internationalis 2018; 101(3): 327-336.

4.	Ildiko Gagyor, Eva Hummers, Guido Schmiemann, Tim Friede, Sebastian Pfeiffer, Kambiz Afshar, Jutta Bleidorn. Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(10):1441-1447.

# A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Vahlensieck, Winfried

ThemenCheck Medizin - A 15 -

Stellungnahme von PD Dr. Winfried Vahlensieck, Chefarzt Fachklinik Urologie, Kurpark-Klinik, Bad Nauheim, zum vorläufigen HTA-Bericht, dass der präventive Einsatz von Cranberry-Präparaten sinnvoll sein kann.

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne möchte ich - unter anderem in meiner Funktion als Mitautor der S3-Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen – zu Ihrem vorläufigen HTA-Bericht Stellung nehmen und einige ergänzende Informationen liefern.

- Die folgende Aussage in Ihrem Bericht ist nur schwer nachvollziehbar und sollte korrigiert werden: "Ob der präventive Einsatz von <u>anderen</u> Phytotherapeutika sinnvoll sein kann, lässt sich aufgrund der sehr wenigen verfügbaren Daten <u>nicht ausreichend beurteilen</u>."
- Zunächst einmal muss hier klargestellt werden, dass es keine Phytotherapeutika mit Cranberry gibt, sondern nur entsprechende Nahrungsergänzungsmittel. Arzneimittel mit nachgewiesener Wirkung lassen sich nur schwer mit Nahrungsergänzungsmitteln vergleichen, für die keine Wirksamkeitsnachweise erforderlich sind.
- Hinzu kommt: Die Daten für Cranberry-Produkte sind derart widersprüchlich, dass wir Cranberry nicht zur Prophylaxe in der S3-Leitlinie empfohlen haben. In einer Cochrane Metaanalyse zeigten kleinere Studien zwar einen gewissen prophylaktischen Effekt, der aber durch größere Studien nicht bestätigt werden konnte.
- Allerdings gibt es einige Phytotherapeutika (Kapuzinerkresse und Meerrettich oder Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel), die aufgrund der Studienlage (mindestens eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie) zur Behandlung von unkomplizierten wiederkehrenden Blasenentzündungen von meinen KollegInnnen und mir in den Leitlinien empfohlen werden [1].
- Auch in der kürzlich aktualisierten S2k-Leitlinie "Harnwegsinfektionen im Kindesalter" wird eine ähnliche Empfehlung ausgesprochen [2]: "Senföle (Isothiocyanate) aus Kapuzinerkresse und Meerrettich können bei unkomplizierten rezidivierenden Zystitiden im späten Kindes- und im Jugendalter als supportive Maßnahme angewandt werden."
- Begründet wird die Empfehlung mit der nachgewiesenen antibakteriellen [3-10] und antiphlogistischen [11-19] Wirkung der Isothiocyanate und einer placebokontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie [20] über sechs Monate. Sie zeigt, dass die Phytokombination die Rückfallquote bei wiederkehrenden Harnwegsinfektionen wirkungsvoll senken kann: Die Rezidivrate betrug unter der Behandlung mit dem Phytopharmakon 43 %, während in der Placebogruppe bei 77 % der Patienten eine erneute Zystitis auftrat (Empfehlungsgrad C, Evidenz-grad Ib).
- Ein von mir in der Fachzeitschrift "Der Urologe" publiziertes Studienreview [21] fasst die Ergebnisse zahlreicher internationaler Forschungsarbeiten zusammen und zeigt: Die Isothiocyanate verfügen über multiple pharmakologische Eigenschaften, die eine effiziente Behandlung von akuten und

wiederkehrenden Harnwegsinfektionen ermöglichen. Sie besitzen ein ausgeprägtes antibakterielles und antiinflammatorisches Wirkspektrum und können darüber hinaus auch die Ausbildung von Biofilmen verhindern beziehungsweise zu ihrer Auflösung beitragen [22-25]. Zudem hemmen die Senföle intraepitheliale uropathogene E. coli (UPEC) sowie deren Adhäsion und Motilität [26-28], was insbesondere bei der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen zum Tragen kommt Die Bildung von intraepithelialen Reservoirs und ein dadurch bedingtes erneutes Aufflammen der Infektion wird reduziert und die Anhaftung von E. coli an die Harnblasenschleimhaut verringert, was zum vermehrten Ausspülen der Bakterien führt.

- Die Wirkung und gute Verträglichkeit der Isothiocyanate bei unkomplizierten akuten und wiederkehrenden Harnwegsinfektionen ist in einer klinischen und in epidemiologischen Studien belegt, ebenso wie ihr Nutzen in der Therapie von Rezidiven [29,30, 20].
- Die in der Leitlinie darüber hinaus zu findende pflanzliche Empfehlung für Präparate aus Bärentraubenblättern resultierte aus der folgenden Untersuchung: In einer Plazebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie mit einem Mischprodukt aus Bärentraubenblättern und Löwenzahnwurzel (3 x 3 Tabletten/Tag über einen Zeitraum von einem Monat) blieben 30 Patientinnen über ein Jahr hinweg rezidivfrei (unter Plazebo nur 5 von 27). In beiden Gruppen traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf [31]. In den deutschsprachigen Ländern ist dieses Präparat jedoch nicht erhältlich. Der maßgebliche Inhaltsstoff der Bärentraubenblätter ist Arbutin, ein Prodrug. Dieses besteht aus Hydrochinon, das bakteriostatische Eigenschaften ausweist. Bei der Anwendung ist jedoch zu beachten, dass Arbutin-haltige Arzneimittel wegen des potenziellen kanzerogenen Risikos des Hydrochinons aktuell höchstens eine Woche lang eingenommen werden sollen, und das insgesamt nicht häufiger als fünfmal im Jahr.

Anbei erhalten Sie das von mir erstellte Review mit weiterführenden Informationen zu den Isothiocyanaten. Gerne stehe ich für eine weiterführende wissenschaftliche Erörterung der Fragestellung zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Winfried Vahlensieck

Chefarzt der Fachklinik Urologie, Kurpark-Klinik

Tel.: , Fax.: @kurpark-klinik.com, www.kurpark-klinik.com

#### Literatur:

 S3-Leitlinie unkomplizierte Harnwegsinfektion – Update 2017 [Interdisziplinäre S3 Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten", AWMF-Register-Nr. 043/044]

- S2k-Leitlinie Harnwegsinfektionen im Kindesalter Diagnostik, Therapie und Prophylaxe, 08/2021, AWMF-Register-Nr. 166-004
- 3. Dufour V. et al. The antibacterial properties of isothiocyanates. Microbiology 161: 229-243 (2015)
- 4. Romeo I. et al. An overview of their antimicrobial activity against human infections. Molecules 3 (2017)
- Aires A. et al. The antimicrobial effects of glucosinolates and their respective enzymatic hydrolysis products on bacteria isolated from the human intestinal tract. Journal of applied Microbiology 106: 2086-2095 (2009)
- 6. Borges A. et al. Antibacterial activity and mode of action of selected glucosinolates hydrolysis products against bacterial pathogens. J Food Sci Technol 52 (8): 4737-48 (2015)
- 7. Dias C. et al. Antimicrobial activity of isothiocyanates from cruciferous plants against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int. J. Mol. Scji. 15: 19552-19561 (2014)
- 8. Conrad A. et al. Broad spectrum antibacterial activity of a mixture of isothiocyanates from nasturtium (Tropaeoli majoris herba) and horseradish (Armoraciae rusticanae radix). Drug Res 63: 65–68 (2013)
- 9. Conrad A. et al. In-vitro-Untersuchungen zur antibakteriellen Wirksamkeit einer Kombination aus Kapuzinerkressenkraut (Tropaeoli majoris Herba) und Meerrettichwurzel (Armoraciae rusticanae radix), Drug Res 56/12: 842-849 (2006)
- 10. Kurepina, N. et al.: Growth-inhibitory activity of natural and synthetic isothiocyanates against representative human microbial pathogens, Journal of applied microbiology 115, 943-954 (2013)
- 11. Herz C. et al. Evaluation of an aqueous extract from horseradish root (Armoracia rusticana radix) against lipopolysaccharide-induced cellular inflammation reaction. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2017, Article ID 1950692 (2017)
- 12. Marzocco A. et al. Anti-inflammatory activity of horseradish (Armoracia rusticana) root extracts in LPS-stimulated macrophages. Food Func. 6 (12): 3778-88 (2015)
- 13. Dey M. et al. In-vitro and in-vivo anti-Inflammatory activity of a seed preparation containing phenethylisothiocyanate. Journal of pharmacology and experimental therapeutics 317(1): 326-333 (2006)
- 14. Tsai J. et al. Suppression of inflammatory mediators by cruciferous vegetable-derives indole-3-carbinole and phenylethylisothiocyanate in lipopolysaccharide-activated macrophages. Mediators of Inflammation (2010)
- 15. Boyanapalli S.S. et al. Nrf2 knockout attenuates the anti-Inflammatory effects of phenethyllsothiocyanate and curcumin. Chem. Res. Toxicol., 27 (12), pp 2036–2043 (2014)
- 16. Cheung K.L. et al. Synergistic effect of combination of phenethylisothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation. Pharmaceutical Research, Volume 26, Issue 1, pp 224–231(2009)
- 17. Tran H.T.T. et al. Nasturtium (Indian cress, Tropaeolum majus nanum) dually blocks the COX an LOX pathway in primary human immune cells. Phytomedicine 23: 611-620 (2016)
- 18. Márton M.R. et al. Determination of bioactive, free isothiocyanates from a glucosinolate-containing phytotherapeutic agent: A pilot study with in vitro models and human intervention. Fitoterapia 85: 25-34 (2013)
- 19. Lee Y.M. et al. Benzyl isothiocyanate exhibits anti-inflammatory effects in murine macrophages and in mouse skin. J Mol Med 87: 1251-1261 (2009)
- 20. Albrecht U. et al. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie eines pflanzlichen Arzneimittels aus Kapuzinerkresse und Meerrettich in der Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfekten. Curr Med Res Opin 23(10): 2415-2422 (2007)
- 21. Vahlensieck W., Scheffer K. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen Senföle zeigen Effizienz. Der Urologe 1: 52-58 (2021)
- 22. Kaiser S.J. et al. Natural isothiocyanates express antimicrobial activity against developing and mature biofilms of Pseudomonas aeruginosa. Fitoterapia 119: 57-63 (2017)
- 23. Ta C.A.K., Arnason J.T. Mini review of phytochemicals and plant taxa with activity as microbial biofilm and quorum sensing inhibitors, Molecules 21,29 (2016)
- 24. Borges A. et al. Evaluation of the effects of selected phytochemicals on quorum sensing inhibition and in vitro cytotoxicity. Biofouling 30, No. 2: 183-195 (2014)
- 25. Borges A. et al. Activity of allylisothiocyanate and 2-phenylethylisothiocyanate on motility and biofilm prevention of pathogenic bacteria; in: Worldwide research efforts in the fighting against microbial pathogens, 8-12 (2013)
- 26. Marcon J. et al. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection 47 (6): 937–944 (2019)
- Vollmer P. et al. In-vitro anti-adhäsive und anti-inflammatorische Eigenschaften eines hydroalkoholischen Extraktes aus Tropaeolum majus L. Poster-Präsentation beim Jahreskongress 2019 der Gesellschaft f. Phytotherapie
- 28. Mutters N. et al. Treating urinary tract infections due to MDR E. coli with Isothiocyanates a phytotherapeutic alternative to antibiotics? Fitoterapia 129: 237-240 (2018)
- 29. Goos K.-H. et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines pflanzlichen Arzneimittels mit Kapuzinerkressenkraut und Meerrettich bei akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und akuter Blasenentzündung im Vergleich zu anderen Therapien unter den Bedingungen der täglichen Praxis. Drug Res 56 (3): 249-257 (2006)

- 30. Goos K.-H. et al. Aktuelle Untersuchungen und Verträglichkeit eines pflanzlichen Arzneimittels mit Kapuzinerkressenkraut und Meerrettich bei akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und akuter Blasenentzündung bei Kindern im Vergleich zu anderen Antibiotika. Drug Res 57 (4): 238-246 (2007)
- 31. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. Curr Ther Res. 1993;53/4:441-3