



## Akute unkomplizierte Zystitis

Stellenwert von Phytopharmaka und NSAR in der Therapie

Die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (AUZ) ist aufgrund der aktuellen Resistenzsituation heute kompliziert geworden. Die Frage, der sich das folgende Paper widmet, ist, ob eine AUZ in jedem Fall mit Antibiotika behandelt werden soll oder ob andere Optionen zur Verfügung stehen.

### 1. Akute unkomplizierte Zystitis – die aktuelle S3-Leitlinie

Basis der folgenden Ausführungen ist die 2017 aktualisierte interdisziplinäre S3-Leitlinie zu unkomplizierten bakteriellen Harnwegsinfektionen [1].

#### 1.1 Definitionen

Als AUZ wird eine weniger als eine Woche andauernde Zystitis bei einer sonst gesunden und nicht schwangeren Frau definiert. Die Zystitis wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen/Differenzialdiagnosen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Kom-

## Experten Statement

**Autoren:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Rosa Bellmann-Weiler, MR Dr. Reinhold Glehr, Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal, Prim. Univ. Prof. Dr. H. Christoph Klingler, Mag. pharm. Dr. Roxana Lebeda, Prim. Univ.-Doz. Dr. Claus Riedl, Assoz.-Prof. PD Dr. Ines Zollner-Schwetz.

#### Unter Patronanz der

 **Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin**

 **Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie**

 **Steirische Akademie für Allgemeinmedizin**



Univ.-Prof.  
**Dr. Florian Thalhammer**  
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Petra Apfalter**  
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Ordensklinikum Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.  
**Dr. Rosa Bellmann-Weiler**  
Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MedUni Innsbruck



MR  
**Dr. Reinhold Glehr**  
Niedergelassener Allgemeinmediziner, Hartberg



Univ.-Prof.  
**Dr. Engelbert Hanzal**  
Klin. Abt. für allg. Gynäkologie und Gyn. Onkologie, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, MedUni Wien

plikationen begünstigen [1].

Die Symptome einer AUZ sind Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Hämaturie und/oder Schmerzen oberhalb der Symphyse [1].

Tabelle 1 zeigt Faktoren, die bei nicht schwangeren Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen das Risiko für eine AUZ erhöhen.

## 1.2 Epidemiologie

Verlässliche Angaben zur Epidemiologie von Harnwegsinfekten (HWI) gibt es kaum. Häufig liegt bei AUZ ein selbstlimitierender Verlauf vor, und nicht immer wird medizinische Hilfe gesucht. Auch die Tatsache, dass AUZ von unterschiedlichen ärztlichen Fachrichtungen behandelt werden, erschwert die Datenerhebung.

Faktum ist jedoch, dass im prämenopausalen Alter Frauen häufiger von einer AUZ betroffen sind als Männer [1]. Laut Zahlen eines deutschen Krankenversicherers liegt die Prävalenz der AUZ bei Frauen zwischen 1,7% und 3,1%, wobei die höchste Prävalenz in den Altersgruppen von 70 bis 79 und 80 bis 89 Jahren lag, gefolgt von der Altersgruppe zwischen 20 und 29 [2].

Die durch eine AUZ ausgelöste Krankheitslast lässt sich folgendermaßen beschreiben: Klinische Symptome dauern durchschnittlich 6,1 Tage; 2,4 Tage ist die Betroffene nur eingeschränkt aktiv, 1,2 Tage kann sie weder einem Unterricht folgen noch einer Arbeit nachgehen, 0,4 Tage besteht Bettlägerigkeit [1].

Bei Schwangeren kommt eine symptomatische bakterielle Zystitis bei 1 bis 2% vor. Erregerspektrum und Resistenzraten (s. Punkt 1.4) sind ähnlich wie bei nicht schwangeren prämenopausalen Frauen. Allerdings gibt es in der Schwangerschaft

sowohl anatomische als auch physiologische Veränderungen der Nieren und der ableitenden Harnwege.

Bei Frauen in der Postmenopause kommt es zu einem signifikanten Rückgang der Östrogenproduktion, zu einer Atrophie der Vaginalschleimhaut, zu einer Änderung des pH-Werts und einer verminderten Besiedelung der Scheide durch Lactobazillen. Das führt zu einer vermehrten Besiedelung durch Enterobakterien und Anaerobier. Diese Faktoren können die erhöhte Disposition zu Harnwegsinfekten im höheren Lebensalter erklären [1].

## 1.3 Diagnostik

Grundsätzlich kann bei Frauen, die keine Risikofaktoren aufweisen und typische Symptome eines HWI (wie Schmerzen beim Urinieren, Pollakisurie, imperativen Harndrang) haben, die weiters keine vaginalen Beschwerden, keinen Ausfluss sowie kein Fieber und keinen Flankenschmerz aufweisen, davon ausgegangen werden, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine AUZ vorliegt. Hier ist also eine Abklärung nicht unbedingt erforderlich [1].

Der ACSS („Acute Cystitis Symptom Score“) [3] ist ein (auch in der deutschen Version) validierter Fragebogen, der insgesamt 18 Fragen in vier Kategorien (Symptomatik, Differenzialdiagnose, Lebensqualität, Begleitumstände) enthält und mit dem die Diagnose einer akuten unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt, der Schweregrad eingeschätzt und der Verlauf beobachtet werden kann [1, 4]. Ab sechs Punkten kann man vom Vorliegen einer akuten unkomplizierten Zystitis ausgehen.

Bei einer AUZ einer prämenopausalen Frau mit geringem Komplikationsrisiko ist eine kalkulierte Therapie ohne Erregernachweis vertretbar [1]. Tabelle 2 zeigt die Indikationen für das Anlegen einer Harnkultur.

Eine Indikation für eine Harnkultur besteht auch dann, wenn Klinik und Harnteststreifen nicht zueinander passen. Urethralabstriche sind zumeist nicht zielführend, da der distale Teil der Urethra immer bakteriell kolonisiert ist.

## 1.4 Erregerspektrum und Resistenzsituation

Der mit Abstand wichtigste und wesentlichste Erreger der

### Tab. 1: Risikofaktoren für AUZ bei Frauen

- Zeitnahe Geschlechtsverkehr
- Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden
- Harnwegsinfekt (HWI) in der Anamnese
- Geringes Alter ( $\leq 15$ a) bei erstem HWI
- HWI in der Familienanamnese

Quelle: modifiziert nach [1]



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. H. Christoph Klingler**  
Urologische Abteilung,  
Wilhelminenspital der Stadt  
Wien



Mag. pharm.  
**Dr. Roxana Lebada**  
ROSEN-Apotheke, Wien



Prim. Univ.-Doz.  
**Dr. Claus Riedl**  
Urologische Abteilung,  
Landeskrankenhaus Thermen-  
region Baden



Assoz.-Prof. PD  
**Dr. Ines Zollner-Schwetz**  
Sektion für Infektiologie und  
Tropenmedizin, Univ.-Klinik  
für Innere Medizin (UKIM),  
MedUni Graz

akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion ist *Escherichia coli*. Darüber hinaus ist *E. coli* der wesentliche Leitkeim im Hinblick auf die aktuelle Resistenzsituation und Surrogat für andere Vertreter der Enterobacterales.

Das Nationale Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz (NRZ, [www.referenzzentrum.at](http://www.referenzzentrum.at)) hat im Jahr 2018 Daten von über 50.000 *E. coli*-Antibiogrammen aus zwölf mikrobiologischen Labors in allen österreichischen Bundesländern analysiert und im Hinblick auf Markerresistenzen, deren Entwicklungen sowie eine Eingruppierung in ein empirisches Therapieschema je nach Höhe der Resistenzrate gegenüber einer bestimmten Substanz publiziert. Details dazu finden sich im österreichischen Resistenzbericht AURES [6]. In Abbildung 1 sind die aktuellen Werte für *E. coli* und *K. pneumoniae* aus 2018 dargestellt. *Staphylococcus saprophyticus*, andere Enterobakterien sowie auch Enterokokken können ebenfalls Harnwegsinfektionen auslösen, spielen aber im Vergleich eine untergeordnete Rolle. Die vorliegenden Resistenzraten sind so zu interpretieren, dass Erreger (und deren Antibiogramme) bereits selektioniertes Untersuchungsmaterial darstellen. Eine mikrobiologische Diagnostik wird oft erst nach mehrfach frustrierten Therapieversuchen oder bei komplizierten Krankheitsverläufen angeordnet. Es ist anzunehmen, dass bei der AUZ beim Patientenkollektiv, das in diesem Papier angesprochen wird, die Resistenzraten niedriger liegen.

**Tab. 2: Indikationen für eine Harnkultur**

#### Asymptomatische Patienten

- Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (St. p. Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux)
- Nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und kompliziertem HWI

#### Symptomatische Patienten

- Alle Patienten mit klinischem Verdacht auf HWI, außer bei Frauen mit akuter unkomplizierter Zystitis
- Anzeichen eines rezidivierenden HWI bei ambulanten Patienten
- Anzeichen eines HWI mit disponierenden Faktoren (z.B. komplizierter HWI bei ambulanten Patienten)
- Anzeichen jeglicher Art für einen nosokomialen HWI
- Fortbestehen der Symptome unter bzw. nach Antibiotikatherapie
- Fieber oder Sepsis unklarer Genese

#### Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen

- Vor und nach Interventionen an den Harnwegen
- In der Schwangerschaft
- Bei Immunsuppression
- Bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen (z.B. bei Meningomyelozele)
- Bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

Quelle: [5]

#### 1.5 Indikationen zur antimikrobiellen Therapie

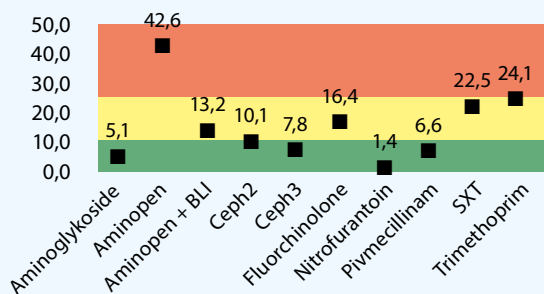
Bei der AUZ sind symptomatische Spontanheilungsraten nach einer Woche zwischen 30% und 50% zu erwarten [1]. Die bakteriellen Remissionen (negative Harnkultur) sind allerdings geringer. [1].

Das Therapieziel der akuten unkomplizierten Zystitis besteht darin, die klinischen Symptome so rasch wie möglich zum Abklingen zu bringen und damit die Morbidität zu senken. Laut S3-Leitlinie sollte bei der AUZ eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Bei Patientinnen mit leichten/mittlergradigen Beschwerden kann aber die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Dieses Therapieziel ist auch mit anderen Mitteln – z.B. Phytopharmaka oder NSAR (s. Punkt 2) – erreichbar. Dabei sollten die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig [1].

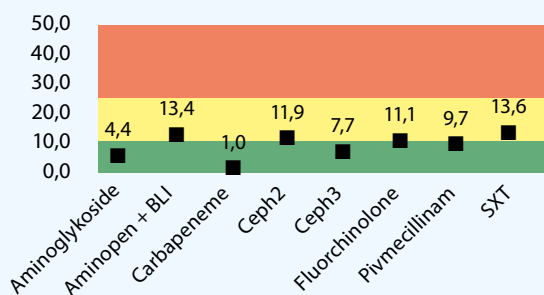
## Abb. 1: Resistenzraten der Indikatorerreger für Harnwegsinfektionen

Resistenzraten der Indikatorerreger für Harnwegsinfektionen *E. coli* (Abb. 1a; n= 51.853) und *K. pneumoniae* (Abb. 1b; n= 18.833) in % im Ampelsystem, Krankenhaus und niedergelassener Bereich zusammengefasst, 2018

### Abb. 1a: *E. coli*



### Abb. 1b: *K. pneumoniae*



Quelle: Nationales Referenzzentrum ([www.referenzzentrum.at](http://www.referenzzentrum.at))

Was die Auswahl eines Antibiotikums angeht, so wird für die akute Zystitis eine Empfindlichkeitsrate von zumindest 80% (für die Pyelonephritis zumindest 90%) gefordert [1].

Für die Therapie der AUZ sollte eine Kurzzeittherapie (1–3 Tage) mit einem dafür geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden [1].

Mittel der ersten Wahl sind Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin und Pivmecillinam sowie Trimethoprim (falls die Resistenzrate <20% liegt) [1].

## 2. Nicht antimikrobielle Therapieoptionen

Weder NSAR noch eine nennenswerte Zahl von Phytotherapeutika sind nebenwirkungsfrei. Obwohl sie insgesamt ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, sollten sie idealer-

weise nicht unkritisch in Selbsttherapie vom Patienten angewandt werden.

### 2.1 Nicht steroidale Antirheumatika

#### 2.1.1 Allgemeines

Auch wenn die AUZ eine relativ hohe Spontanheilungsrate aufweist, so sind doch sowohl die klinischen als auch die bakteriologischen Heilungsraten ohne Behandlung niedriger als unter einem Antibiotikum. Am Tag 7 betrug in einer Studie die klinische Heilungsrate unter Nitrofurantoin 88%, unter Placebo 50% [7].

Eine Metaanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 1.062 nicht schwangeren Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis zeigte unter Antibiotika eine klare Überlegenheit hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Heilungsrate sowie der Rezidivhäufigkeit. Allerdings verursachten Antibiotika auch mehr unerwünschte Nebenwirkungen [8].

Die Gabe eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) zusätzlich zu einem Antibiotikum brachte in einer rezenten Studie nur eine etwas frühere Schmerzfreiheit (geringer Unterschied am Tag 2, ab Tag 3 bestand kein Unterschied mehr), führte aber bei 13% der Patienten zu – zusätzlichen – Nebenwirkungen [9].

#### 2.1.2 Vergleichsstudien

Es gibt einige Studien, in denen NSAR mit Antibiotika bei Patientinnen mit AUZ verglichen wurden. In diesen Studien schnitten die NSAR günstigstenfalls gleich gut, aber eher schlechter ab als die Antibiotika. Zudem traten unter NSAR tendenziell mehr Komplikationen im Sinne aufsteigender Infektionen (Pyelonephritiden) auf. Tabelle 3 gibt einen Überblick.

Ein interessanter Aspekt bei der Verwendung von NSAR besteht in der Tatsache, dass zumindest Diclofenac auch eine direkte antimikrobielle Wirksamkeit gegen *E. coli* aufweist [14]. Diese Wirkung scheint auf der Hemmung der bakteriellen DNA-Synthese zu beruhen. Für Ibuprofen wurden Hemmwirkungen gegen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* und *Aspergillus brasiliensis* nachgewiesen [15]. Schließlich sollte bei der Frage: „Antibiotikum oder NSAR?“ auch berücksichtigt werden, dass der Harntrakt nicht steril ist, entgegen der früheren Annahme, sondern ein eigenes Mikrobiom besitzt – wobei noch nicht klar ist, wie sich verschiedene Therapien auf dieses Mikrobiom auswirken [16].

#### 2.2 Apfelessig

Eine Sonderstellung nimmt Apfelessig ein, da er nicht als Phytopharmakon bezeichnet werden kann [17]. Eine Studie

in vitro zeigte für Apfelessig multiple antiinflammatorische Effekte, u.a. auch eine Downregulation proinflammatorischer Zytokine [18]. In einer S2k-Leitlinie wird bei neurogenen Blasenstörungen als ergänzende Maßnahme die Harnansäuerung mittels Apfelessig empfohlen [19] – allerdings beruht diese Empfehlung nicht auf publizierten Daten.

## 2.3 Phytopharmaka

### 2.3.1 Mögliche Wirkweisen

Für Phytotherapeutika sind analgetische, antimikrobielle, antiadhäsive, desinfizierende, antiphlogistische, diuretische und spasmolytische Wirkungen beschrieben – wobei nicht jedes Phytotherapeutikum alle diese Wirkungen im gleichen Ausmaß besitzt [20]. Daraus ergibt sich, dass Kombinationspräparate aufgrund des multimodalen Wirkspektrums hier gegenüber Monopräparaten einen Vorteil aufweisen können.

Die einzelnen physiologischen Aspekte der Wirkungsweise von Phytotherapeutika sind in Tabelle 4 angeführt.

Andererseits gibt es fast keine Studien, in denen prospektiv, randomisiert und doppelblind ein Phytotherapeutikum mit einem Antibiotikum verglichen wurde (Ausnahme: siehe Ende von Punkt 2.3.3).

Von der Hauptwirkung her lassen sich Phytotherapeutika gegen HWI in zwei große Gruppen teilen: Diuretika und Desinfizienzien [23].

Natürlich haben Phytotherapeutika auch Nebenwirkungen. Beschrieben sind u.a. Durchfall, Hepatotoxizität, Magenreizungen, Nephrotoxizität, Photosensibilisierung und Ödembildung [22, 24, 25].

Nicht übersehen sollte man die Hinweise, dass bestimmte Phytotherapeutika eine beschränkte empfohlene Anwendungsdauer aufweisen: So sollten z.B. Wacholderbeeren, Brunnenkressekraut oder Meerrettich nicht länger als vier bis sechs Wochen verwendet werden, da es sonst bei Wacholderbeeren zu Nierenstörungen, bei Brunnenkressekraut bzw. Meerrettich zu Magenirritationen kommen kann [26]. Auch Bärentraube, die z.B. in Teemischungen verwendet wird, sollte maximal eine Woche lang, und das höchstens fünfmal im Jahr, eingenommen werden, da sie bei Langzeitanwendung lebertoxisch ist [27].

Klare Kontraindikationen für den alleinigen Einsatz von Phytotherapeutika bei AUZ sind: männliches Geschlecht, starke Schmerzen, Fieber, Hämaturie, keine Besserung nach vier bis fünf Tagen und Schwangerschaft. Zusätzlich zum Antibiotikum können Phytotherapeutika auch unter diesen Umständen sinnvoll sein. Bei Vorliegen einer Pyelonephritis ist der alleinige Einsatz von Phytotherapeutika ebenfalls kontraindiziert.

### 2.3.2 Phytopharmaka im Einzelnen

Präparate aus Cranberry (auf Deutsch: großfrüchtige Preiselbeere, eine Pflanzenart aus der Gattung der Heidelbeeren)

**Tab. 3: Vergleichsstudien NSAR vs. Antibiotikum**

Patientenanzahl	NSAR	Vergleichstherapie	Endpunkt	Ergebnisse	Bemerkungen	Referenz
80	Ibuprofen 3x 400mg	Ciprofloxacin 2x 250mg	Symptomfreiheit d4	58,3% Ibuprofen vs. 51,5% (Ciprofloxacin)	33% zusätzliche Antibiotika unter Ibuprofen, nur 18% unter Ciprofloxacin	[10]
383	Ibuprofen 3x 600mg	Pivmecillinam 3x 200mg	Symptomfreiheit d4	38,7% Ibuprofen vs. 73,6% Pivmecillinam	7 Pyelonephritiden unter Ibuprofen	[11]
484	Ibuprofen 3x 400mg	Fosfomycin 3g einmalig	Verabreichte AB-Kuren d0–28, Symptomlast d0–7	Unter Ibuprofen signifikant weniger AB, aber signifikant höhere Symptomlast	Mehr Pyelonephritiden unter Ibuprofen	[12]
386	Follow-up zu oben	Follow-up zu oben	HWI-Rezidive	Rezidivrate 23% unter Fosfomycin vs. 18% unter Ibuprofen	Follow-up zur vorigen Studie; Bias zugunsten NSAR hinsichtlich der anamnestischen Rezidivrate	[13]

Quellen: s. Spalte „Referenz“

#### Tab. 4: Eigenschaften von Phytotherapeutika

- Blockade bakterieller Virulenzfaktoren
- Beeinflussung der bakteriellen Motilität
- Veränderung der Oberfläche der ableitenden Harnwege
- Hemmung der bakteriellen Fimbriensynthese
- Antiadhäsive Wirkung
- Hemmung der Biofilmbildung
- Keine Resistenzentwicklung bekannt
- Keine Beeinflussung des natürlichen Mikrobioms

Quellen: [21, 22]

sind relativ weit verbreitet und werden bezüglich ihrer Wirksamkeit in der Prävention der akuten Zystitis in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Die wirksamen Substanzen scheinen die in Cranberries enthaltenen Proanthocyanidine (PAC) zu sein. Eine 2010 publizierte Studie zeigte in vitro und dann auch in vivo eine Wirkung gegen bakterielle Adhäsion an Urothelien, allerdings erst in einer Dosis von 72mg PAC pro Tag [28].

Eine 2016 veröffentlichte Arbeit zeigte randomisiert, prospektiv und plazebokontrolliert, dass es bei älteren Frauen, die in einem Pflegeheim lebten, keinen Unterschied in der Häufigkeit von Bakteriurie bzw. Pyurie zwischen der Gruppe, die prophylaktisch täglich 72mg PAC einnahm, und jener, die Plazebo erhielt, gab [29]. Daraufhin wurde in der Deutschen Apotheker Zeitung von der Verwendung von Cranberry-Produkten abgeraten [30].

In einem rezenten Review wird Cranberry-Präparaten eine gewisse, wenn auch niedrige Wirksamkeit als komplementäre Therapie bescheinigt, wobei die Wirkung eher in der Prophylaxe zu liegen scheint und bei Patientinnen, die zu AUZ-Rezidiven neigen, weniger ausgeprägt sein dürfte [31].

Eine retrospektive, ebenfalls 2018 publizierte Studie verneinte hingegen jegliche Wirksamkeit von Cranberries [32]. Drei neuere Studien mit insgesamt 627 Patienten verwendeten variable Dosierungen und verschiedene Cranberry-Produkte und zeigten einen präventiven Effekt von Cranberry im Vergleich zu Plazebo [33-36].

Eine mögliche Erklärung für die doch widersprüchliche Studienlage könnte darin bestehen, dass PAC nur auf bestimmte Stämme uropathogener E. coli wirken, nämlich solche, die durch das Vorliegen Mannose-bindender Typ-1-Fimbrien gekennzeichnet sind [37, 38]. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass PAC-freie Cranberry-Extrakte ebenfalls antiadhäsiv wirken – möglicherweise gibt es also noch andere Wirkstoffe [38]. Außerdem stellte sich heraus, dass die antiadhäsive Wir-

kung von Cranberry aus noch ungeklärten Gründen bei Männern erheblich stärker ist als bei Frauen [37].

Es gibt eine Reihe weiterer Pflanzenextrakte, die in vitro Aktivität gegen E. coli zeigten. Dazu gehören *Betula pendula* (Hängebirke), *Equisetum arvense* (Ackerschachtelhalm), *Herniaria glabra* (Kahles Bruchkraut), *Galium odoratum* (Waldmeister), *Urtica dioica* (Große Brennnessel) und *Vaccinium vitis idaea* (Preiselbeere), wobei sich die einzelnen Pflanzenextrakte in ihren Teilwirkungen unterscheiden. Unter anderem beschrieben wurden Hemmung von Wachstum und Motilität der untersuchten E.-coli-Stämme, weiters zeigten alle Extrakte eine Anti-Biofilm-Aktivität [39].

Ein (von der Vielzahl der Produkte her betrachtet) großes Gebiet sind Nieren- und Blasentees. Hierzu fehlen im Wesentlichen sichere klinische Daten. Verwendet werden u.a. Brennnessel, Birke, Goldrute, Schachtelhalm, Hauhechel, Kahles Bruchkraut und Echtes Eisenkraut [40]. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass in einem Test des deutschen Konsumentenmagazins Ökotest die allermeisten Nieren- und Blasentees schlecht abschneiden, und zwar nicht wegen mangelnder Wirkung, sondern wegen hoher Belastung durch Pflanzengifte (Pyrrolizidinalkaloide) und Pestizide [41]. Nieren- und Blasentees haben ausschließlich eine nur unterstützende Wirkung.

Auch grüner Tee, hergestellt aus einem standardisierten Grüntee-Extrakt, zeigte in vitro Wirksamkeit gegen E. coli, allerdings sind dazu ausreichend hohe Harnkonzentrationen erforderlich [42].

#### 2.3.3 Phytopharmaka mit Wirksamkeitsnachweis

1993 wurde gezeigt, dass ein Kombinationspräparat von Extrakten aus Echter Bärentraube und Löwenzahn im Vergleich zu Plazebo eine signifikante prophylaktische Wirkung bei Frauen mit rezidivierenden Zystitiden aufweist – Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Allerdings mussten dazu einen Monat dreimal täglich drei Tabletten eingenommen werden [43].

Ebenfalls plazebokontrolliert war eine Studie, in der ein Präparat aus Kapuzinerkressekraut- und Meerrrettichwurzel-Pulver evaluiert wurde. Von den 174 Studienteilnehmern waren 97% weiblich. Die Medikation wurde drei Monate lang zweimal täglich eingenommen. In der Verumgruppe fand sich eine signifikant niedrigere Zahl an neuen HWI als in der Plazebogruppe [44].

Eine sehr kleine Studie zeigte eine antiadhäsive Aktivität der Kombination aus PAC und Propolis [45].

Ein Kombinationspräparat aus Xyloglucan-Gelatine, Hibiskus und Propolis zeigte in einer Studie eine um fast 20% reduzierte HWI-Rezidivhäufigkeit im Vergleich zu Plazebo [46]. In einem Tierversuch wurde gezeigt, dass die Xyloglucan-Gelatine im

Darm die Zahl der potenziell uropathogenen E. coli und Enterokokken signifikant reduziert und wahrscheinlich auch mit diesem Effekt zur Reduktion von HWI beiträgt [47].

Ein Kombinationspräparat aus Pulverdroge von Liebstöckelwurz, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut zeichnet sich durch eine diuretische, spasmolytische, antiadhäsive sowie analgetische Wirkung (aller drei Pflanzenkomponenten) sowie durch eine antiphlogistische Wirkung von Rosmarin und Tausendgüldenkraut aus [48-50].

In einem Rattenversuch zeigte das Präparat antiadhäsive und antiinflammatorische Wirkungen und reduzierte die Blasenhyperaktivität [49]. Ein weiterer Tierversuch – ebenfalls an Ratten – zeigte eine Reduktion von Allodynie und Hyperalgesie [50].

In einer offenen Pilotstudie mit 125 Patientinnen, die an einer akuten unkomplizierten Zystitis-Episode erkrankt waren, wurden die Teilnehmerinnen zu Tag 0, 7 und 37 untersucht [51, 52]. Ein Umstieg auf Antibiotika war erlaubt, falls die Symptome persistierten oder sich verschlechterten. Die klinische Heilungsrate am Tag 37 betrug in der Gesamtgruppe (n=125) 85,6%, bei weiteren 8% war eine Besserung eingetreten; bei 6,4% versagte die Therapie. Bei den Frauen ≤45a lag die klinische Heilungsrate am Tag 37 bei 94,1%, bei weiteren 2,9% gab es eine Besserung, bei 2,9% ein Therapieversagen. Bei

den über 45-Jährigen fand sich eine klinische Heilungsrate von 75,4%, bei weiteren 14% eine klinische Besserung und bei 10,5% ein Therapieversagen. Das Präparat war sehr gut verträglich. 19 unerwünschte Ereignisse (jedoch keine schweren Nebenwirkungen) wurden beobachtet, keine davon jedoch in Verbindung mit der Medikation.

In der Folge wurden mit Liebstöckel/Rosmarin/Tausendgüldenkraut (BNO 1045) eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie im Nichtunterlegenheits-Design durchgeführt [53]. An dieser Phase-III-Studie nahmen 659 Frauen mit einer akuten Zystitis im Alter zwischen 18 und 70 Jahren teil. Sie erhielten nach Randomisierung entweder eine Woche lang das Phytopräparat (3x 2 Dragees täglich, wobei jedes Dragee von jeder Pflanzenkomponente je 18mg enthält) oder einmalig 3g Fosfomycin-Trometamol am Tag 1. Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Prozentsatz an Patientinnen, die zwischen Tag 1 und Tag 38±3 keine zusätzlichen Antibiotika benötigten. Dies war bei 83,51% in der Phytopräparat-Gruppe und bei 89,77% in der Antibiotika-Gruppe der Fall (Abb. 2). Damit waren die Kriterien für die Nichtunterlegenheit des Phytopräparats (verglichen mit Fosfomycin) erfüllt.

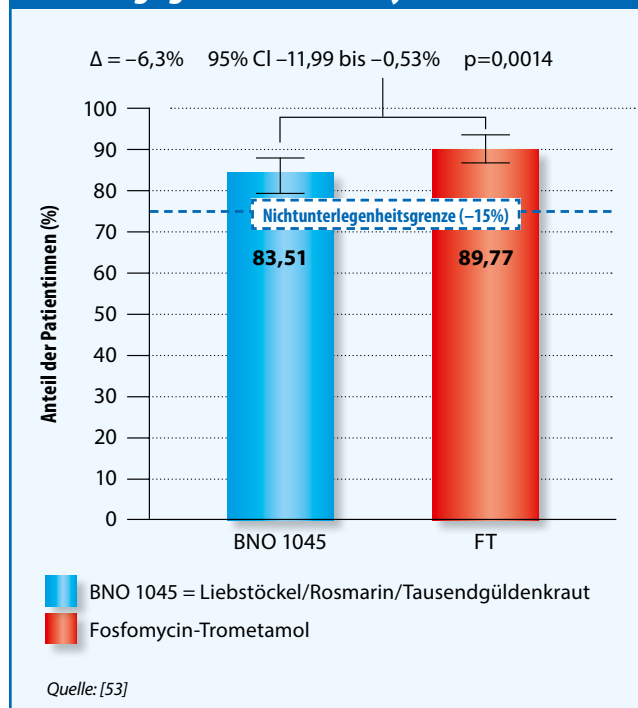
Die Lebensqualität (gemessen mit dem ACSS) nahm unter Therapie mit der Zeit in beiden Gruppen massiv zu, in der Phytotherapie-Gruppe etwas mehr als in der Antibiotika-Gruppe.

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar, wobei unter Fosfomycin-Trometamol mehr gastrointestinale Beschwerden, unter dem Phytopräparat mehr Pyelonephritiden (5/334 vs. 1/334 in der Antibiotikagruppe) auftraten.

Das Kombinationspräparat aus Liebstöckel/Rosmarin/Tausendgüldenkraut stellt somit eine Alternative zur antibiotischen Behandlung bei akuter unkomplizierter Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen dar. Patientinnen mit häufig rezidivierenden Zystitiden in der Anamnese waren aus der Studie ausgeschlossen.

Eine weitere, randomisierte Studie befasste sich mit der Frage, ob Liebstöckel/Rosmarin/Tausendgüldenkraut Zystitis-Rezidive durch E. coli bei Frauen im gebärfähigen Alter verhindern kann [54]. Bei allen 90 Teilnehmerinnen lagen rezidivierende akute unkomplizierte Zystitiden durch E. coli vor. Zunächst erhielten alle eine Woche lang ein Fluorchinolon (Ofloxacin). Danach wurden sie über Maßnahmen zur Rezidivvermeidung aufgeklärt. Eine Gruppe (n=45) nahm dann drei Monate lang das Phytopräparat ein (3x 2 Tabletten täglich). Bei Kontrollen nach sechs und nach zwölf Monaten waren die Rezidivraten in der Phytotherapie-Gruppe jeweils signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (8,9% vs. 17,8% nach 6 Monaten; 15,5% vs. 35,5% nach 12

**Abb. 2: Nichtunterlegenheit von BNO 1045 gegenüber Fosfomycin**



Monaten). Auch ein Symptomenscore war nach zwölf Monaten in der Phytotherapiegruppe signifikant geringer.

## 3. Zusammenfassung

Phytopharmaka können eine Alternative bei AUZ bei ansonsten gesunden Frauen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden sein. Klare Kontraindikationen für den alleinigen Einsatz von Phytotherapeutika bei der akuten unkomplizierten Zystitis sind: männliches Geschlecht, starke Schmerzen, Fieber, Hämaturie, keine Besserung nach vier bis fünf Tagen und Schwangerschaft. Bei Vorliegen einer Pyelonephritis ist die alleinige Verwendung von Phytotherapeutika ebenfalls kontraindiziert. Es sollten die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Auch NSAR können, als rein symptomatische Therapie, bei AUZ eine therapeutische Option bei ansonsten gesunden Frauen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden darstellen. Die oben angeführten Kontraindikationen gelten jedenfalls auch hier.

In den aktuellen deutschen Leitlinien wird einerseits deutlich gemacht, dass jeder Patientin mit AUZ eine antibiotische Therapie empfohlen werden sollte. Andererseits betonen die Leitlinien auch die Notwendigkeit einer „partizipativen Entscheidungsfindung“ mit den Patientinnen. Dies kann jedenfalls nur im Rahmen einer ausführlichen Aufklärung über Wirkungsweise und mögliche Komplikationen erfolgen. Dabei sollte auch darauf geachtet werden, die Patientin nicht zu überfordern. ■

## LITERATUR

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Adresse: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html>. Zuletzt aufgerufen am 2019/06/26.
2. Glaeske G und Schicktan C, Adresse: <https://www.barmer.de/presse/infotehke/studien-und-reports/anzneimittelreporre/report-2015-38480>. Zuletzt aufgerufen am 2019/06/26.
3. Universitätsklinikum Marburg, Adresse: [https://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/ugi\\_uro/PDF/DeutschACSSFragebogen.pdf](https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_uro/PDF/DeutschACSSFragebogen.pdf). Zuletzt aufgerufen am 2019/07/28.
4. Alidjanov JF et al., *Urologe A* 2015;54(9):1269-1276
5. Thalhammer F und Madersbacher S, Adresse: [http://www.oeginfekt.at/download/cs-akuter\\_hwi.pdf](http://www.oeginfekt.at/download/cs-akuter_hwi.pdf). Zuletzt aufgerufen am 2019/07/28.
6. Bundesministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz, Adresse: [https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Krankheiten\\_und\\_Impfen/Krankheiten/Antimikrobielle\\_Resistenz/AURES\\_der\\_oesterreichische\\_Antibiotikaresistenz\\_Bericht](https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Krankheiten_und_Impfen/Krankheiten/Antimikrobielle_Resistenz/AURES_der_oesterreichische_Antibiotikaresistenz_Bericht). Zuletzt aufgerufen am 2019/07/28.
7. Christiaens TC et al., *Br J Gen Pract* 2002;52(482):729-734
8. Falagas ME et al., *J Infect* 2009;58(2):91-102
9. Ko K et al., *Urol J* 2018;15(6):365-369
10. Bleidorn J et al., *BMC Med* 2010;8:30
11. Vik I et al., *PLoS Med* 2018;15(5):e1002569
12. Gagyor I et al., *Bmj* 2015;351:h6544
13. Bleidorn J et al., *Ger Med Sci* 2016;14:Doc01
14. Mazumdar K et al., *In Vivo* 2006;20(5):613-619
15. Obad J et al., *Eur J Pharm Sci* 2015;71:93-98
16. Aragon JM et al., *Eur Urol Focus* 2018;4(1):128-138
17. Blaschek W: In: *Teedrogen und Phytopharmaka : ein Handbuch für die Praxis*, M Wichtl and Bauer, R (Hrsg) 2016. ISBN 978-3-8047-3068-7
18. Yagnik D et al., *Sci Rep* 2018;8(1):1732
19. Geng V et al., *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 2014;36(5):173-178
20. Oberhofer E, Adresse: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/harnwegs-infektionen/article/944052/unkomplizierte-harnwegsinfekte-phytosstatt-antibiotika.html>. Zuletzt aufgerufen am 2019/06/28.
21. Rafsanjany N et al., *Z Phytother* 2013;34(05):214-220
22. Kraft K, *CME* 2017;14(5):38-38
23. Medizinfo, Adresse: <http://www.medizinfo.de/urologie/harnwegsinfektionen/phytotherapie.shtml>. Zuletzt aufgerufen am 2019/06/28.
24. Kraft K, *Z Phytother* 2008;29(01):40-42
25. Kraft K, *Z Phytother* 2008;29(02):80-82
26. Schilcher H, *Leitfaden Phytotherapie*. 5. Aufl. 2016, München: Elsevier, Urban & Fischer. 1208. ISBN 978-3-437-18771-1
27. Allemann D, *Ars Medici Dossier* 2004;(09):19-22
28. Howell AB et al., *BMC Infect Dis* 2010;10:94
29. Juthani-Mehta M et al., *Jama* 2016;316(18):1879-1887
30. Smollich M, *Dtsch Apoth Ztg* 2016;(46):30
31. Mantzorou M und Giaginis C, *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(13):1049-1063
32. Shatkin-Margolis A et al., *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018;24(2):130-134
33. Maki KC et al., *Am J Clin Nutr* 2016;103(6):1434-1442
34. Singh I et al., *Int Urol Nephrol* 2016;48(9):1379-1386
35. Vostalova J et al., *Phytother Res* 2015;29(10):1559-1567
36. Kranz J et al., *Eur Urol Focus* 2019;5(1):17-19
37. Scharf B et al., *Z Phytother* 2017;38(S 01):V06
38. Rafsanjany N et al., *J Agricult Food Chem* 2015;63(40):8804-8818
39. Wojnicz D et al., *Urol Res* 2012;40(6):683-697
40. Goethe-Universität Frankfurt am Main, Adresse: <http://www.uni-frankfurt.de/55321294/Harnwege>. Zuletzt aufgerufen am 2019/06/28.
41. Ökotest, Adresse: [https://www.oekotest.de/gesundheits-medikamente/36-Mittel-gegen-Harnwegsinfektionen-im-Test\\_110280\\_1.html](https://www.oekotest.de/gesundheits-medikamente/36-Mittel-gegen-Harnwegsinfektionen-im-Test_110280_1.html). Zuletzt aufgerufen am 2019/06/28.
42. Reygaert W und Jusufi I, *Front Microbiol* 2013;4:162
43. Larsson B et al., *Current Therapeutic Research* 1993;53(4):441-443
44. Albrecht U et al., *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2415-2422
45. Lavigne JP et al., *BMC Res Notes* 2011;4:522
46. Salvatorelli N et al., *Urol Int* 2016;97(3):347-351
47. Olier M et al., *Gastroenterology* 2016;150(4, Supplement 1):S692 (Mo1302)
48. Brenneis C et al., 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology, Graz 2012. Abstract.
49. Künstle G et al., *Eur Urol Suppl* 2013;12(1):e671 (Poster)
50. Nausch B et al., *Phytotherapy Congress, Winterthur* 2014. Poster PH18.
51. Ivanov D et al., *Clinical Phytoscience* 2015;1(1):7
52. Naber K et al., 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), 2013. Abstract #PB1.
53. Wagenlehner FM et al., *Urol Int* 2018;101(3):327-336
54. Sabadash M und Shulyak A, *Clinical Phytoscience* 2017;3(1):9

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Rosa Bellmann-Weiler, MR Dr. Reinhold Glehr, Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal, Prim. Univ. Prof. Dr. H. Christoph Klingler, Mag. pharm. Dr. Roxana Lebeda, Prim. Univ.-Doz. Dr. Claus Riedl, Assoz.-Prof. PD Dr. Ines Zollner-Schwetz. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, Fotos: beige gestellt; **Titelbild:** Shutterstock; **Auflage:** 14.800 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma Bionorica Austria GmbH.