

## Statement zum Thema

### **Pharmakotherapie Pflanzliche Arzneimittel bieten Vorteile**

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen (uncomplicated urinary tract infections, UTI) stellen in der westlichen Welt eine der am weitest verbreiteten Infektionen dar, die in über 90 Prozent der Fälle durch uropathogene *Escherichia coli* (UPEC) hervorgerufen werden.

Die Erkrankung wird als unkompliziert bewertet, wenn keine relevanten Nierenfunktionsstörungen, Begleiterkrankungen, funktionelle oder anatomischen Anomalien im Harntrakt vorliegen, welche Harnwegsinfektionen oder gravierende Komplikationen begünstigen. Eine untere Harnwegsinfektion (Cystitis) wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, z.B. neu auftretende Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, häufiges Wasserlassen kleiner Mengen (Pollakisurie) oder Schmerzen oberhalb der Schambeinfuge (Symphyse).

- ✓ Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird angenommen, wenn sich bei den akuten Symptomen zusätzlich z.B. Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber  $> 38^{\circ}\text{C}$  einstellt.
- ✓ Von rezidivierenden Harnwegsinfektionen spricht man, wenn eine Rezidivrate von  $\geq 2$  symptomatischen Episoden pro Halbjahr oder  $3 \geq$  Ereignisse pro Jahr auftreten.

UPEC-spezifische Oberflächenadhäsine bewerkstelligen die Erkennung der Wirtszellen durch das Bakterium und die spezifische Anheftung woran sich die Invasion der Erreger in die Wirtszelle anschließt. Das so infizierte Gewebe kann nachfolgend durch verschiedene UPEC Virulenzfaktoren (z.B.  $\alpha$ -Hämolyisin) und die dadurch induzierte Inflammation massiv geschädigt werden. UPEC-spezifische Faktoren inhibieren zusätzlich die lokale Immunabwehr, wodurch die bakterielle Proliferation ungestört ablaufen kann. Die Bildung von extra- und intrazellulären Biofilmen durch UPEC bewirkt eine Abgrenzung bakterieller Kolonien und damit auch die Möglichkeit der Ausbildung persistierender und immunologisch schlecht beeinflussbarer Kolonien im Blasengewebe; im Prinzip können diese „schlafenden“ Reservoirs bei Auftreten bestimmter Reize (z.B. lokaler Kältereiz) oder bei immunologisch geschwächter Abwehr sehr schnell in proliferierende Kolonien übergehen und eine rezidivierende Infektion auslösen.

Auf Grund der dramatisch zunehmenden Resistenzproblematik von Antibiotika gegenüber vielen UPEC-Stämmen, die auch in der derzeitigen

S3-Leitlinie dokumentiert wird, rücken neue therapeutische Alternativen momentan in den Focus der Forschung. Hierbei werden auch wieder zunehmend pflanzliche Extrakte hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften bei UTI geprüft.

Im Rahmen der Behandlung von UTI werden Extrakte aus den Blättern von *Orthosiphon stamineus* BENTH. (syn. *O. aristatus* MIQ.) eingesetzt.

*O. stamineus* aus der Familie der Lippenblütler ist im tropischen Asien beheimatet und wird häufig in Indonesien angebaut. Im Volksmund findet sich für die Pflanze auch die Bezeichnung Katzenbart, da die sehr langen Staubfäden der Blüten durchaus Ähnlichkeit mit Tigers Schnurrhaaren haben können. Die Blattware findet sich im Drogenhandel auch unter den Synonymbezeichnungen Javatee, Indischer Nierentee (Verweis auf die Herkunft!) und Koemis koetjinhn oder Kumis Kuting (Verweis auf die niederländisch-indonesischen Kolonieverflechtungen).

Die offizinelle Droge enthält 0,5 bis 0.7 Prozent Flavonoide mit teils ungewöhnlicher Struktur, Rosmarinsäure, Dikaffeoylweinsäure, Di- und Triterpene, sowie ca. 0,04 Prozent ätherisches Öl.

Bezüglich der bisher dokumentierten pharmakologischen Wirkungen wurden in älteren Arbeiten diuretische Effekte im Tiermodell beschrieben, auch für rein wässrige Extrakte. Dem gegenüber konnte im Humanversuch an 40 gesunden Probanden nach Applikation des Extraktes keine gesteigerte Urinausscheidung innerhalb von 12 bis 24 Stunden gemessen werden, was in einer Nachfolgestudie nochmals bestätigt wurde. Auch zwei weitere Humanstudien kamen bezüglich einer potentiellen **diuretischen Wirkung** zu konträren Ergebnissen.

Unter Betrachtung dieser inkohärenten Studienlage kommt natürlich die Frage auf, inwiefern eventuelle **andere Mechanismen** den traditionellen Einsatz der Droge bei UTI begründen könnten. In den letzten Jahren wurden vermehrt Berichte über **antiadhäsive Eigenschaften** von Naturstoffen gegen bakterielle und virale Pathogene beschrieben, die durch Hemmung der Adhäsionsmoleküle der Erreger die Erkennung und spezifische Interaktion mit den Wirtszellen unterbinden, womit das Andocken und die nachfolgende Internalisierung in die Zelle unterbunden wird.

Für wässrige Extrakte aus Orthosiphonblättern wurden kürzlich Untersuchungen veröffentlicht, die stark ausgeprägte antiadhäsive Wirkungen des Extraktes gegen UPEC unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen beschreiben. So wurde ein durch Heißwasserextraktion hergestellter Orthosiphonblattextrakt (DEV 5:1) mittels HPLC bezüglich der Gehalte an Kaffeesäure, Cichoriensäure und Rosmarinsäure standardisiert. Der Extrakt erwies sich *in vitro* als nicht zytotoxisch gegenüber unterschiedlichen UPEC-Stämmen und zeigte auch keinerlei Schädigungen von humanen T24-Blasenzellen im Zellkultorexperiment.

In einem *in vitro* Adhäsionsassay, bei dem das spezifische Andocken von fluoreszenzmarkierten UPEC an Blasenzellen quantifiziert werden kann,

zeigte sich, dass Vorbehandlung der Bakterien mit dem Extrakt in gepooltem humanem Urin dosisabhängig die bakterielle Adhäsion an T24 Blasen­zellen unterbindet.

Inwieweit dieser *in vitro* Befund aus dem Zellkulturmodell tatsächlich Auswirkungen auf die Ausbildung einer Infektion hat, wurde im *in vivo* Tierexperiment an weiblichen Mäusen untersucht. Hierzu wurden die Tiere transurethral mit entweder 10<sup>8</sup> oder 10<sup>7</sup> Bakterien der UPEC-Stämme NU14 resp. CFT073 infiziert. Die Tiere wurden nach 24 bzw. 48 Stunden *post infectionem* getötet, die komplette Blase und die Nieren entnommen, das Gewebe homogenisiert und nach Ausplattieren auf Medien die entsprechende UPEC-Kolonienzahl ermittelt, die im Prinzip direkt mit dem Infektionsgrad im jeweiligen Gewebe korreliert.

Tatsächlich zeigten sich teils hochsignifikante Reduktionen der bakteriellen Besiedlung im Blasengewebe der Tiere, die mit 500 oder 750 mg/kg Extrakt p.o. vorbehandelt worden waren. Spannend war auch der Befund, dass das Aufsteigen der Infektion in das Nierengewebe durch den Extrakt signifikant reduziert wurde, teilweise sogar gar nicht stattfand. ***Aus diesen Befunden kann gefolgert werden, dass der antiadhäsive Effekt von wässrigem Orthosiphonextrakt tatsächlich das Ausmaß einer UPEC-Infektion positiv beeinflussen kann.***

Weiterführende Untersuchungen mit dem Extrakt zeigten unter *in vitro* Bedingungen, dass Orthosiphonextrakt die Expression eines wichtigen Adhäsionsproteins, FimH, signifikant herunterreguliert. Dies könnte erklären, warum das Bakterium weniger gut an die Blasen­zellen adhären kann. Im Gegenzug wird aber eine starke Heraufregulierung eines Gens *fliC* beobachtet, welches für die Motilität des Bakteriums wichtig ist. Die Autoren der Studie bewerten dies so, dass durch die Hemmung des Adhäsionsfaktors das Bakterium als Gegenreaktion seine Beweglichkeit erhöhen muss um besser in Kontakt mit Wirtsgewebe zu kommen. Diese erhöhte Beweglichkeit konnte auf Phänotypebene auch in spezifischen Motilitätsassays gezeigt werden.

Weiterhin zeigt Orthosiphon-Extrakt deutliche Hemmwirkungen auf die Biofilmbildung von UPEC, was wiederum spezifisch auf der Inhibition des sogenannten *quorum sensings* zurück zu führen ist, also der Fähigkeit von UPEC über sekretierte Signalmoleküle mit anderen Bakterien zu kommunizieren, um so koordinierte Biofilmreservoirs zu schaffen. Insgesamt erscheinen die Effekte von Orthosiphon-Extrakt spezifisch gegen UPEC zu sein und könnten durchaus eine moderne Erklärung sein, warum diese traditionelle Droge in Blasen-Nierentees auch heute noch sehr sinnvoll Verwendung in modernen Fertigarzneimitteln gegen UTI finden sollte.

**Literatur:**

- S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, unkompliziert bakteriell ambulant erworben: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management. AWMF Register Nummer 043/044 (Stand 1.6.2010).
- Dhakal B, Kulesus RR, Mulvey MA (2008) Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. Eur. J. Clin. Invest. 38, 2-11.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500100376.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100376.pdf)
- Fevrier C (1933) Beiträge zur Kenntnis der Inhaltsbestandteile von Orthosiphon stamineus Benth. Ph.D. thesis, University of Basel, 1933.
- Mercier F, Mercier LJ (1936) L'Orthosiphon stamineus, Médicament hépatorénal. Stimulant de la dépuration urinaire. Le Bulletin Médical, 523-531.
- Chow SY, Liao JF, Yang HY, Chen CF (1979) Pharmacological effects of Orthosiphonis Herba. J. Formosan. Med. Assoc. 78, 953-60.
- Casadebaig-Lavon J, Jacob M, Cassanas G, Marion C, Puech A (1989) Elaboration d'extraits végétaux adsorbés, réalisation d'extraits secs d'Orthosiphon stamineus Benth. Pharm Acta Helv. 64, 220-224.
- Doan DD, Nguyen NH, Doan HK, Nguyen TL, Phan TS, van Dau N (1992) Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (Zea mays, Imperata cylindrical, Plantago major and Orthosiphon stamineus). J. Ethnopharmacol. 36, 225-231.
- Nirdnoy M, Muangman V (1991) Effects of Folia Orthosiphonis on urinary stone promoters and inhibitors. J. Med. Assoc. Thai. 74, 318-321.
- Mercier F, Mercier LJ (1936) L'Orthosiphon stamineus, Médicament hépatorénal. Stimulant de la dépuration urinaire. Le Bulletin Médical. 523-531.
- Tiktinsky OL, Bablumyan YA (1983) The therapeutic effect of Java tea and Equisetum arvense in patients with uratic diathesis. Urol. Nefrol. 19, 47-50.
- Sarshar S, Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S, Brandt S, Hensel A (2016) Zytoprotektive und antiadhäsive Effekte eines wässrigen Extraktes aus Blättern von Orthosiphon stamineus BENTH. Gegen uropathogene E. coli. Jahrestagung der Gesellschaft für Phytotherapie, 2 bis 4. Juni 2016, Bonn.

*Prof. Dr. Andreas Hensel*  
*Universität Münster*  
*Institute für pharmazeutische Biologie und Phytochemie*  
*Corrensstraße 48*  
*D-48149 Münster*  
*Tel.: 0251-833-3381*  
*E-Mail: ahensel@uni-muenster.de*