

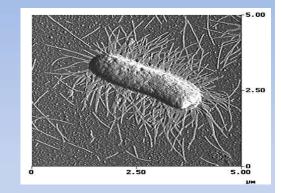
Pharmakotherapie und Prophylaxe unkomplizierter Harnwegsinfektionen: Pflanzliche Arzneimittel bieten Vorteile

Andreas Hensel

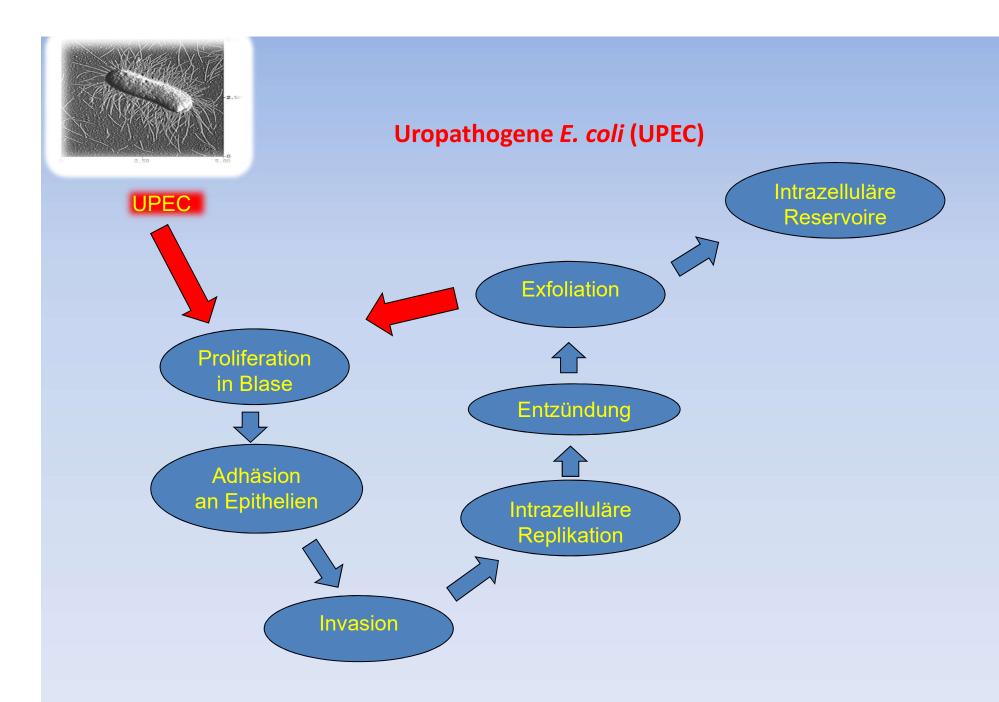
Universität Münster

Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie

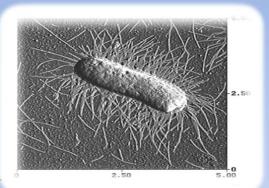
Unkomplizierte Harnwegsinfektionen "uncomplicated urinary tract infections", UTI



- Die am weitesten verbreiteten Infektionserkrankungen
- US: > 8 Millionen Fälle pro Jahr
- US: > 2.4 Milliarden US \$ pro Jahr
- Hohe Recurrence-Rate
- Haupterreger (> 95%): uropathogene Escherichia coli (UPEC)



Uropathogene *E. coli* (UPEC)



Virulenzfaktoren

Adhäsine

z.B. Type 1 Fimbrien fimH P-Fimbrien pap Irreführung des Immunsystems des Wirts

z.B. Kapselantigen LPS

Autoaggregation *flu*

Beweglichkeit, Fitness *fliC*

Toxine

z.B. Hämolysin

Eisen-"Sammel"-System

z.B. Siderophore

S3-Leitlinie: antibiotische Behandlung

Unkomplizierte Cystitis: Antibiotika-Behandlung sollte empfohlen werden

Pyelonephritis: Antibiotika-Behandlung so rasch als möglich

Pflanzliche Präparate?

Nach Leitlinien (noch) nicht vorgesehen

Traditionell angewandte Arzneipflanzen bei UTI:

Cranberry-Früchte Orthosiphonblätter

Kamillenblüten

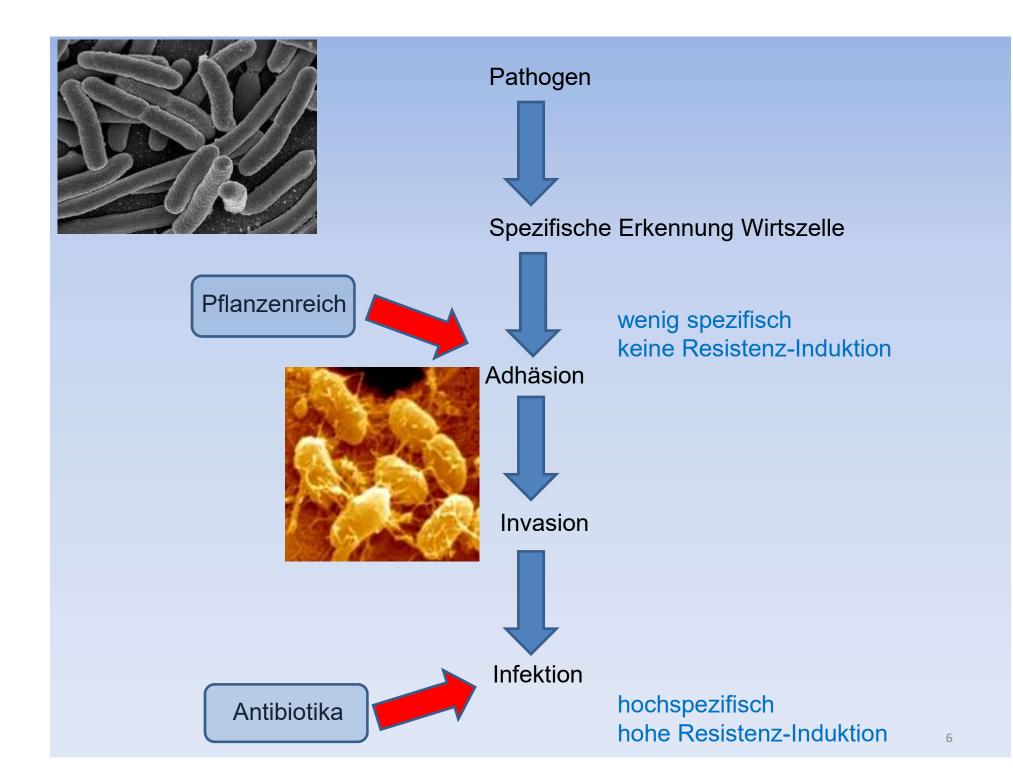
Schafgarbenkraut

Hauhechelwurzel

Goldrutenkraut

Birkenblätter

u.a.



Cranberry (Vaccinum macrocarpon) Kranichbeeren

Wirkstoffe? Angeblich Polyphenole (Proanthocyanidinde, PACs) ?????

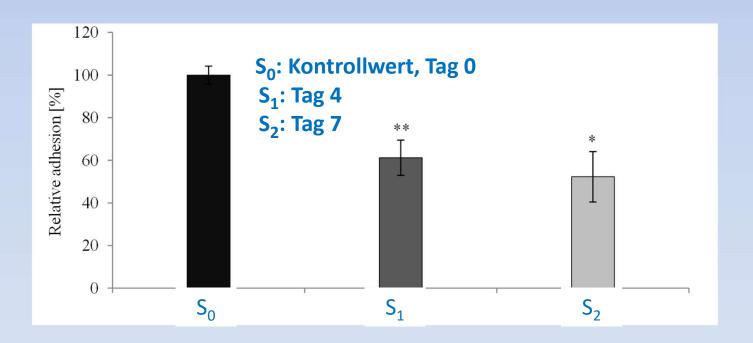
Klinische Belege ????



"Cranberry products <u>were not significantly different to</u> <u>standard antibiotic</u> treatment for preventing UTI in 3 studies,

but the evidence for a potential significant benefit seems to small for a clear recommendation for prevention of UTI, due to the use of <u>not-standardized cranberry products</u> for the clinical investigations and the high drop-out numbers of patients during the long term studies....!"

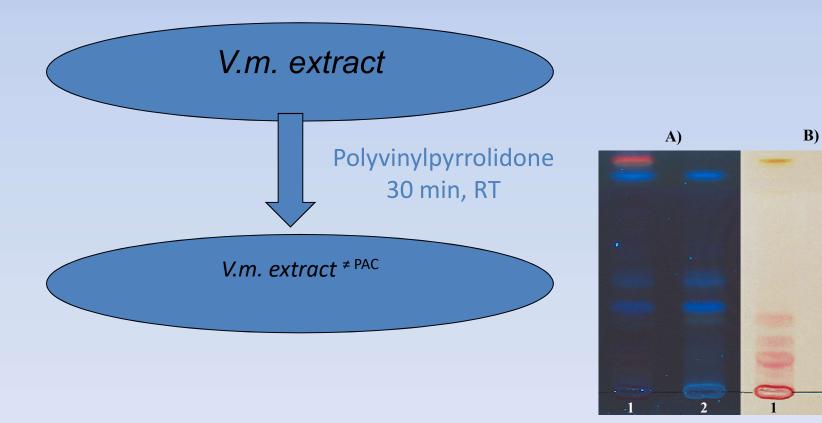
Ex vivo antiadhäsive Aktivität von Urin gegenüber UPEC (Stamm NU14), gewonnen von freiwilligen Probanden nach 4 und 7tägiger Gabe eines standardisierten Cranberryextractes (V.m.)



Cranberry Trockenextrakt (Extract High PAC Special, Frutarom, Belgien)
n = 4 Probanden

Dosierung: 600 mg Cranberryextrakt pro Tag von Tag 1 bis 7

Sind Proanthocyanidine (PAC) tatsächlich für die antiadhäsive Wirkung verantwortlich? Herstellung eines PAC-freien Cranberryextraktes



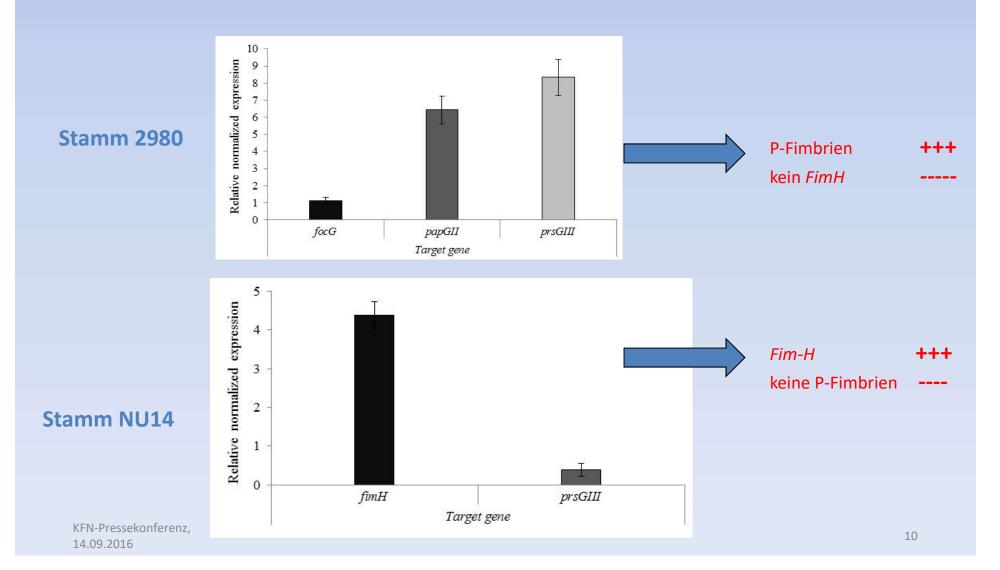
Rafsanjany N, Sendker J, Brandt S, Dobrindt U, Hensel A (2015) Journal of Agricultural Food Chemistry. 63, 8804-8818.

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

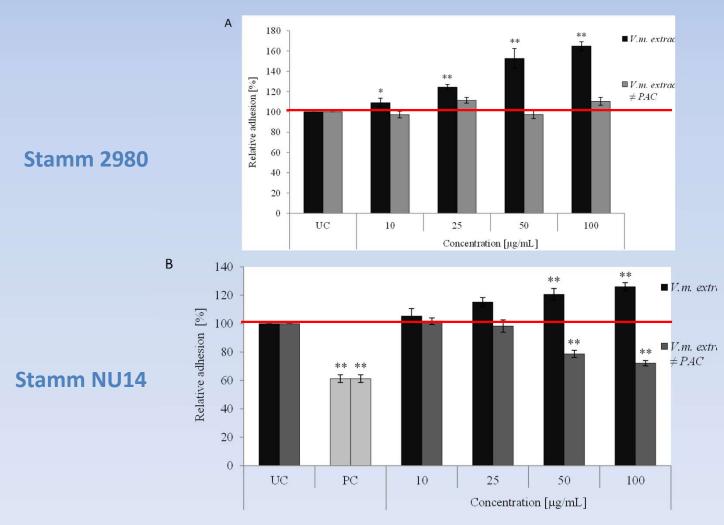
V.m. ≠ PAC *V.m.* ≠ PAC

V.m.

Molekulare Charakterisierung zweier UPEC Stämme (*E. coli* 2980 und NU14): Genetische Ausstattung bezüglich der Adhäsionsfaktoren *fim-H* und *papG*



Einfluß von *V.m. extract und V.m.* * PAC auf die Adhäsion von UPEC Stamm 2980 und NU14 an T-24 Blasenzellen



Rafsanjany N, Sendker J, Brandt S, Dobrindt U, Hensel A (2015) Journal of Agricultural Food Chemistry. 63, 8804-8818.

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Schlußfolgerung 1

• Proanthocyanidin-freie Cranberryextrakte bewirken signifikante und Konzentrationsabhängige antiadhäsive Effekte.

PACs sind nicht verantwortlich für die antiadhäsiven Effekte(≠ Foo et al.)

• Die antiadhäsiven Effekte von V.m. ≠ PAC Extrakt sind gegen FimH gerichtet, nicht aber gegen P-Fimbrien dominierte E. coli (≠ Foo et al.)

Schlußfolgerung 2

- Antiadhäsive Effekte von Cranberryzubereitungen hängen sehr stark vom Phänotyp des UPEC-Erregers ab: dies kann die hohe Variabilität von klinischen Studienergebnissen erklären.
- PACs sind nicht für die klinische Wirkung von Cranberryextrakten verantwortlich (zudem PACs nach oraler Gabe auch nicht absorbiert werden und gar nicht in die ableitenden Harnwege gelangen können!) (Zumdick et al. 2012)

Hoher Bedarf an weiterführender Forschung notwendig:

Wirkstoffe?

Pharmakokinetik?

Standardisierung von Extrakten hin zu hochwertigen, behördlich zulassungsfähigen Phytopharmaka (= Arzneimittel) notwendig!

Orthosiphon stamineus L.

Lamiaceae

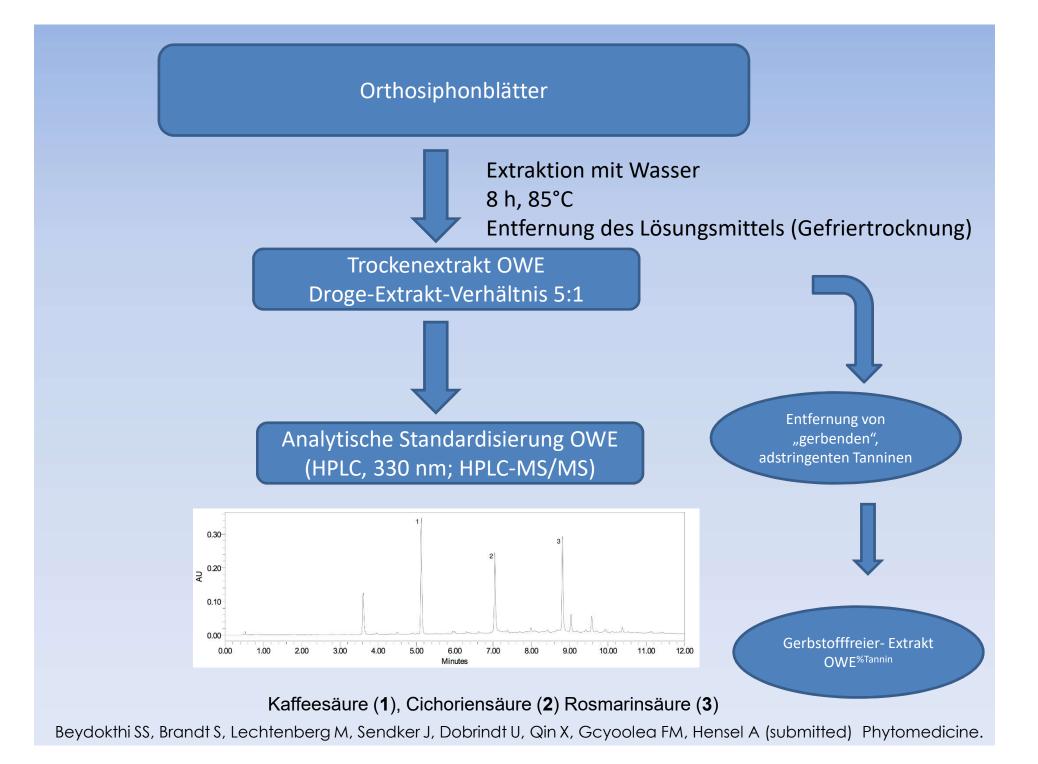
Blattdroge

Katzenbart, Indischer Nierentee, Koemis Koetjing

Herkunft: Indonesien

Positive Monografie des Herbal Medicinal Product Comitee (HMPC) der EU:

"Traditionelle Anwendung zur Durchspülungstherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen"

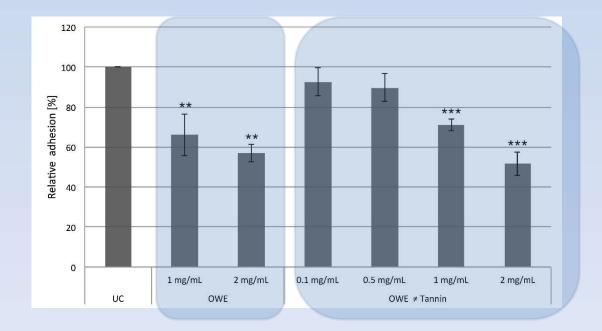


OWE:

- kein cytotoxischer Einfluss auf UPEC (mehrere Stämme)
- kein hemmender Einfluss auf humane Blasenzellen

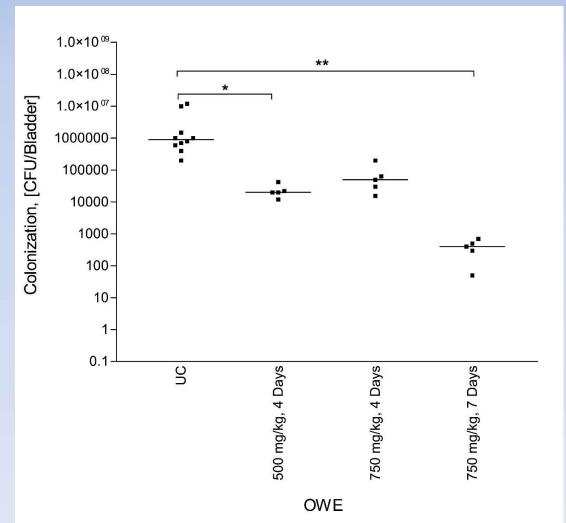
OWE und OWE%Tannin

- hemmen *in vitro* die bakterielle Adhäsion von UPEC (Stamm NU14) an humane Blasenzellen



Einfluß einer 4 und 7 Tage Vorbehandlung

von Balb/c Mäusen mit OWE (500 und 750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2×10^8 UPEC (Stamm NU 14)

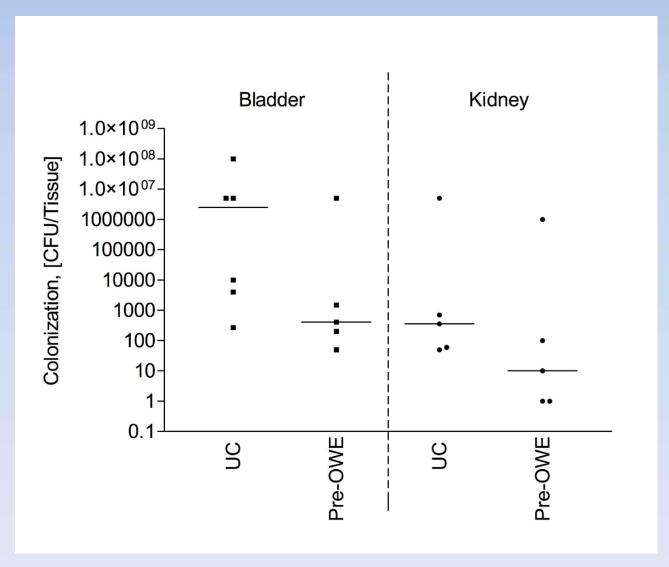


* p < 0.1. ** p < 0.01

Beydokthi SS, Brandt S, Lechtenberg M, Sendker J, Dobrindt U, Qin X, Gycoolea FM, Hensel A (submitted) Phytomedicine.

Einfluß einer 7 Tage Vorbehandlung

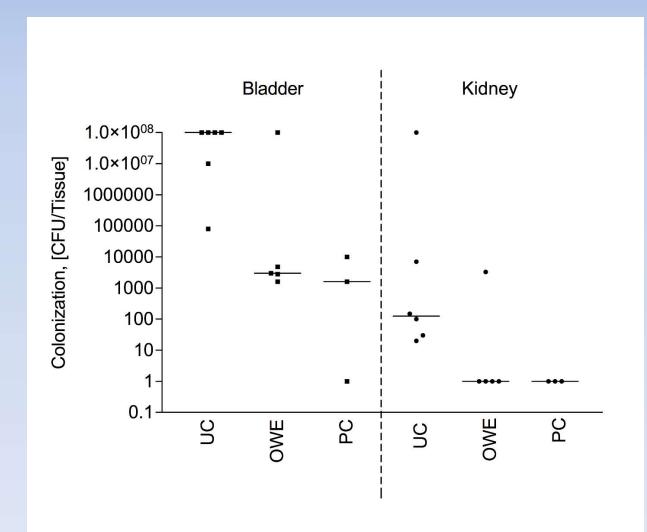
von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und Nierengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2×10^8 UPEC (Stamm CFT073)



Einfluß einer 3 Tage Nachbehandlung

von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und Nierengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2 \times 10 8 UPEC (Stamm CFT073)

Positivkontrolle PC: Norfloxacin

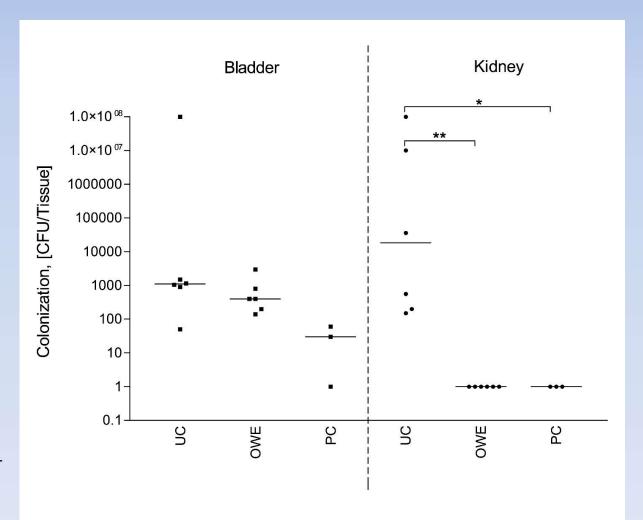


Beydokthi SS, Brandt S, Lechtenberg M, Sendker J, Dobrindt U, Qin X, Gycoolea FM, Hensel A (submitted) Phytomedicine.

Einfluß einer 5 Tage Nachbehandlung

von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und Nierengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2 \times 10 8 Bakterien UPEC Stamm CFT073.

Positivkontrolle: Norfloxacin



* p < 0.1. ** p < 0.01

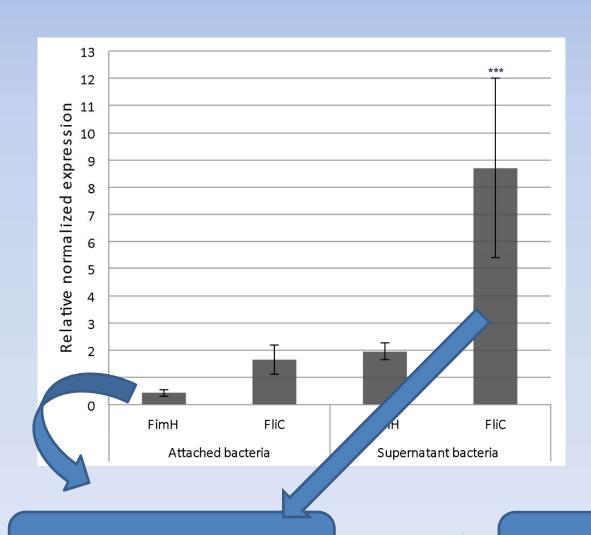
Beydokthi SS, Brandt S, Lechtenberg M, Sendker J, Dobrindt U, Qin X, Gycoolea FM, Hensel A (submitted) Phytomedicine.

Fazit:

- OWE hemmt die bakterielle Adhäsion von UPEC an die Wirtszelle
- Dieser mechanistische in vitro Effekt bestätigt sich eindeutig im in vivo Infektionsmodell

Was macht OWE aber tatsächlich auf molekularer Ebene mit dem Bakterium?

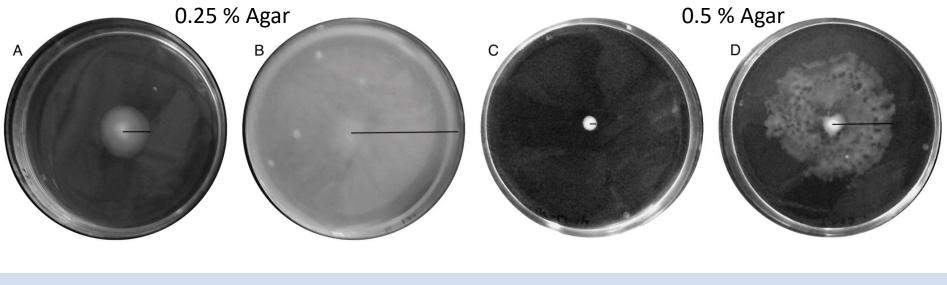
Einfluß von OWE auf die mRNA – Expression von *FimH* und *FliC* in Bakterien, die an Blasenzellen adhärieren und an frei schwimmenden, nicht adhärierten UPECs



Down-Regulierung von *FimH* Hoch-Regulierung von *FliC*

Verminderte Adhäsion Erhöhte Beweglichkeit

Beweglichkeit von UPEC im "soft-agar motility assay"



unbehandelte
Kontrolle

OWE
unbehandelte
Kontrolle

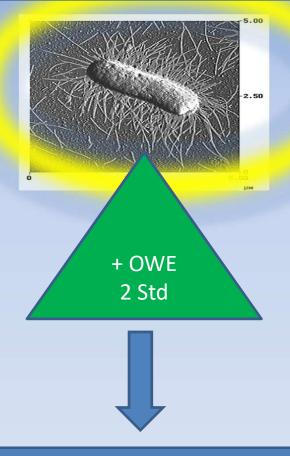
Beydokthi SS, Brandt S, Lechtenberg M, Sendker J, Dobrindt U, Qin X, Gycoolea FM, Hensel A (submitted) Phytomedicine.

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

OWE

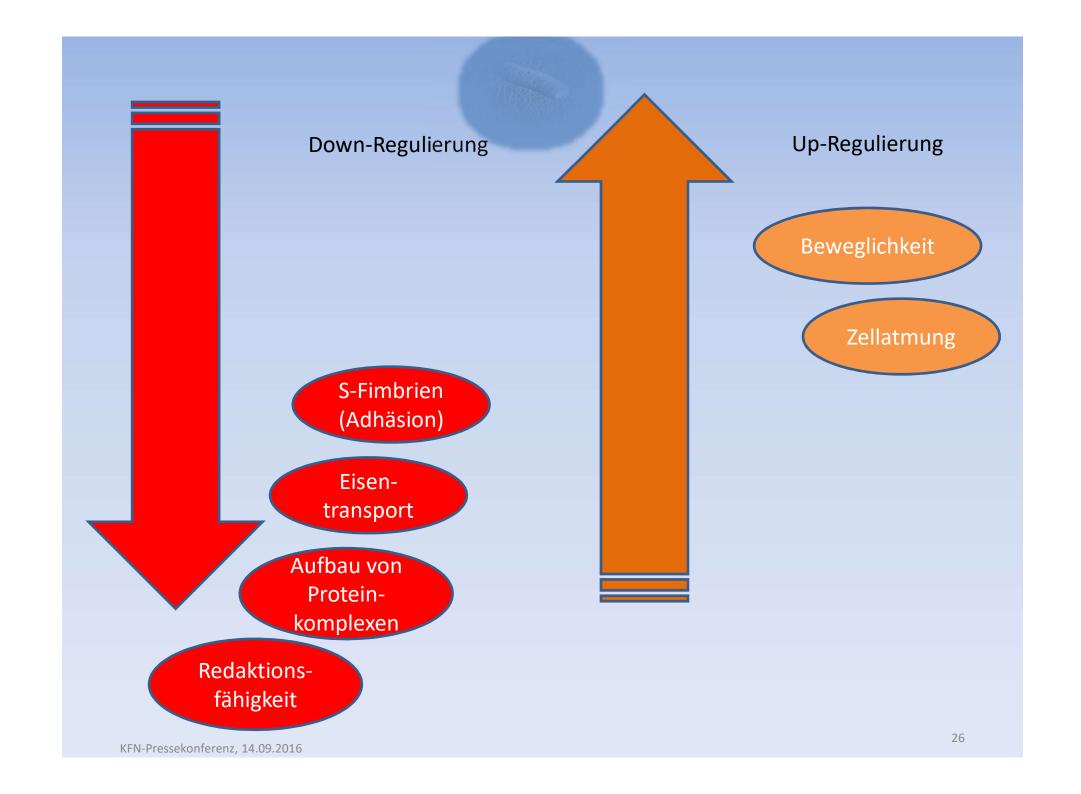
Wenn OWE Einfluss auf 2 Virulenzfaktoren mit solchem Ausmaß hat was passiert sonst noch?





Komplette Sequenzierung des Transkriptoms "deep sequencing"

Art und Häufigkeit der Protein-codierenden mRNAs



Schlussfolgerung

1

- Wässriger Orthosiphonblattextrakt, wie er in traditionell verwendeten Phytopharmaka eingesetzt wird, hat ausgeprägte antiadhäsive Wirkung gegenüber klinisch relevanten UPEC Stämmen (*in vitro* und *in vivo* Infektionsmodell am Tier nach oraler Gabe). Der klinische Einsatz solcher Extrakte kann damit mechanistisch erklärt warden.
- Wässriger Orthosiphonblattextrakt scheint hochspezifische Effekte gegenüber UPEC auszulösen, die im Rahmen künftiger biochemischer, mikrobiologischer und phytochemischer Arbeiten definierten molekularen Targets der Bakterien und chemischen Inhaltsstoffen des Extraktes zugeordnet werden müssen.

Schlussfolgerung

2

Notwendig künftige Untersuchungen:

- Molekulare und biochemische Wirkweise des Extraktes
- Pharmakokinetik der wirksamen Inhaltsstoffe nach oraler Gabe am Menschen und Anreicherung im anleitenden Blasen-/Nierenssystem
- Erweiterte klinische Prüfungen am Patienten

Zielsetzung und Vision:

 Identifizierung neuer und innovativer Targets bei UPEC sowie neuer chemischer Leitstrukturen gegen UTI

Schlussfolgerung

3

Arzneistoffe aus der Natur:

Spannend

Innovativ

zukunftsträchtig

Aber: intensivierte Forschung notwendig sowie die dazugehörigen Ressourcen