

MIRTILLI ROSSI PER PREVENIRE LE INFEZIONI DEL TRATTO URINARIO.

Studio scientifico

Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 17;4(4):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub6.

Questa revisione Cochrane fornisce il quinto aggiornamento alla revisione pubblicata per la prima volta nel 1998. Un totale di 26 nuovi articoli di ricerca sono stati aggiunti per la valutazione. I mirtilli rossi sono ricchi di proantocianidine (PAC) che inibiscono l'adesione di *E. coli* alle cellule uroteliali che rivestono la vescica. La valutazione delle prove ha dimostrato che i prodotti a base di mirtillo rosso hanno ridotto il rischio di UTI sintomatiche verificate mediante coltura nelle donne con UTI ricorrenti, nei bambini e nelle persone con suscettibilità alle UTI a causa di un intervento. Tuttavia, le prove avevano una bassa certezza per gli uomini e le donne in su con l'età, le donne incinte o gli adulti con disfunzione neuromuscolare della vescica con svuotamento incompleto della vescica.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001321.pub6/full>

I mirtilli rossi contengono proantocianidine (PAC), che inibiscono l'adesione di *Escherichia coli* p-fimbriato alle cellule uroteliali che rivestono la vescica. I prodotti a base di mirtillo rosso sono stati ampiamente utilizzati per diversi decenni per prevenire le infezioni del tratto urinario (UTI). Questo è il quinto aggiornamento di una recensione pubblicata uscita per la prima volta nel 1998 e aggiornata nel 2003, 2004, 2008 e 2012. L'obiettivo era valutare l'efficacia dei prodotti a base di mirtilli rossi nella prevenzione delle IVU nelle popolazioni suscettibili. Il metodo di ricerca utilizzato è stato quello di cercare nel Cochrane Kidney and Transplant Specialized Register fino al 13 marzo 2023 contattando tutti gli esperti e i ricercatori utilizzando termini di ricerca pertinenti a questa revisione. Gli studi nel registro sono stati identificati tramite ricerche su CENTRAL, MEDLINE ed EMBASE, atti di convegni, l'International Clinical Trials Register Search Portal (ICTRP) e ClinicalTrials.gov.

CRITERI DI SELEZIONE

Sono stati inclusi tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) o quasi-RCT di prodotti a base di mirtillo rosso rispetto al placebo, nessun trattamento specifico o altro intervento (antibiotici, probiotici) per la prevenzione delle infezioni del tratto urinario.

RACCOLTA E ANALISI DEI DATI

Due autori hanno valutato ed estratto i dati in modo indipendente. Sono state raccolte informazioni su metodi, partecipanti, interventi ed esiti (incidenza di IVU ovvero infezioni delle vie urinarie sintomatiche, coltura positiva, effetti collaterali, risposta alla terapia). Rapporti di rischio (RR) con intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati calcolati dove necessario. La qualità dello studio è stata valutata utilizzando lo strumento di valutazione del rischio di bias Cochrane. La fiducia nelle prove è stata valutata utilizzando l'approccio Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Le infezioni del tratto urinario si riscontrano mediamente nel 30% della popolazione femminile, oltre ad alcune categorie fragili (pazienti oncologici in chemio e radioterapia). Si stima che una donna su tre con più di 18 anni avrà un'infezione del tratto urinario e che molte di esse avranno infezioni ricorrenti. La ricorrenza del tasso di queste infezioni è del 24% entro 6 mesi. Inoltre l'aumento della resistenza antimicrobica e gli effetti collaterali degli antibiotici rafforzano la richiesta di trattamenti naturali. Una percentuale dal 70 al 95% di queste infezioni viene correlato ad *Escherichia coli*. Il cranberry (*Vaccinium macrocarpon*, Ericaceae), noto anche come mirtillo rosso o americano, è una delle alternative impiegate per la prevenzione di queste infezioni, anche se gli studi clinici effettuati hanno dato spesso risultati contrastanti. Assume quindi particolare importanza la recente pubblicazione della quinta revisione sistematica della Cochrane su questo aspetto (dopo quelle del 1998, 2003, 2004, 2008 e 2012) che fa il punto sull'efficacia del mirtillo rosso americano.

L'obiettivo della revisione è stato quello di valutare l'efficacia dei prodotti a base di mirtillo rosso nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario in popolazioni sensibili. Sono stati analizzati tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) condotti su preparati contenenti mirtillo rosso, mettendoli a confronto con placebo, senza nessun altro trattamento specifico o altri interventi (antibiotici, probiotici) nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario. La qualità degli studi è stata valutata utilizzando il "Cochrane risk of bias assessment tool". Questo aggiornamento della Cochrane include 26 nuovi studi, per un totale di 50 studi e 8.857 partecipanti. Di questi, 45 studi hanno confrontato prodotti a base di mirtillo rosso con placebo o con nessun trattamento specifico e in 26 ricerche è stata effettuata anche la metanalisi.

RISULTATI PRINCIPALI

Per questo aggiornamento sono stati aggiunti 26 nuovi studi, portando il numero totale di studi inclusi a 50 (8857 partecipanti randomizzati). Il rischio di bias per la generazione della sequenza e l'occultamento della lista di randomizzazione era basso rispettivamente per 29 e 28 studi. Trentasei studi erano a basso rischio di bias di prestazione e 23 studi erano a basso rischio di bias di rilevamento. Ventisette, 41 e 17 studi erano a basso rischio di bias di logoramento, riportando bias e altri bias, rispettivamente. Quarantacinque studi hanno confrontato i prodotti a base di mirtillo con placebo o nessun trattamento specifico in sei

diversi gruppi di partecipanti. Ventisei di questi 45 studi potrebbero essere meta-analizzati per l'esito di infezioni delle vie urinarie sintomatiche, verificate mediante coltura. In prove di moderata certezza, i prodotti a base di mirtillo rosso hanno ridotto il rischio di UTI (6211 partecipanti: RR 0,70, IC 95% da 0,58 a 0,84; $I^2 = 69\%$). Quando gli studi sono stati divisi in gruppi in base all'indicazione terapeutica, i prodotti a base di mirtillo probabilmente hanno ridotto il rischio di UTI sintomatiche, verificate mediante coltura nelle donne con UTI ricorrenti (8 studi, 1555 partecipanti: RR 0,74, 95% CI da 0,55 a 0,99; $I^2 = 54\%$), nei bambini (5 studi, 504 partecipanti: RR 0,46, 95% CI da 0,32 a 0,68; $I^2 = 21\%$) e nelle persone con suscettibilità alle IVU a causa di un intervento (6 studi, 1434 partecipanti: RR 0,47, 95% CI da 0,37 a 0,61; $I^2 = 0\%$). Tuttavia, in base a prove a bassa certezza, il beneficio può essere scarso o nullo negli uomini e nelle donne avanti con l'età (3 studi, 1489 partecipanti: RR 0,93, IC 95% da 0,67 a 1,30; $I^2 = 9\%$), donne in gravidanza (3 studi, 765 partecipanti: RR 1,06, 95% CI da 0,75 a 1,50; $I^2 = 3\%$), o adulti con disfunzione neuromuscolare della vescica con svuotamento incompleto della vescica (3 studi, 464 partecipanti: RR 0,97, 95% CI da 0,78 a 1,19; $I^2 = 0\%$).

Altri confronti sono stati tra prodotti a base di mirtillo rosso con probiotici (tre studi) o antibiotici (sei studi), compresse di mirtillo rosso con liquido di mirtillo rosso (uno studio) e diverse dosi di PAC (due studi). Rispetto agli antibiotici, i prodotti a base di mirtillo rosso possono fare poca o nessuna differenza per il rischio di UTI sintomatiche, verificate mediante coltura (2 studi, 385 partecipanti: RR 1,03, IC 95% da 0,80 a 1,33; $I^2 = 0\%$) o il rischio di sintomi clinici senza coltura (2 studi, 336 partecipanti: RR 1,30, 95% CI da 0,79 a 2,14; $I^2 = 68\%$). Rispetto ai probiotici, i prodotti a base di mirtillo rosso possono ridurre il rischio di infezioni del tratto urinario sintomatiche verificate mediante coltura (3 studi, 215 partecipanti: RR 0,39, IC 95% da 0,27 a 0,56; $I^2 = 0\%$). Non è chiaro se l'efficacia differisca tra succo di mirtillo rosso e compresse o tra diverse dosi di PAC poiché la certezza delle prove era molto bassa. Il numero di partecipanti con effetti collaterali gastrointestinali non sembrava differire tra quelli che assumono prodotti a base di mirtillo rosso e quelli che ricevono placebo o nessun trattamento specifico (10 studi, 2166 partecipanti: RR 1,33, IC 95% da 1,00 a 1,77; $I^2 = 0\%$; evidenza di certezza moderata). Non c'era una chiara relazione tra la compliance alla terapia e il rischio di UTI ripetute. Non è stato possibile dimostrare alcuna differenza nel rischio di UTI tra dosi basse, moderate e alte di PAC.

CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

Questo aggiornamento aggiunge altri 26 studi portando il numero totale di studi a 50 con 8857 partecipanti. Questi dati supportano l'uso di prodotti a base di mirtillo rosso per ridurre il rischio di infezioni sintomatiche e colturali del tratto urinario sintomatiche verificate nelle donne con infezioni del tratto urinario ricorrenti, nei bambini e nelle persone suscettibili di infezioni del tratto urinario a seguito di interventi. Le prove attualmente disponibili non supportano l'uso negli anziani, nei pazienti con problemi di svuotamento della vescica o nelle donne in gravidanza.

DI SEGUITO I PRINCIPALI RISULTATI

I prodotti a base di mirtillo rosso hanno ridotto il rischio di queste infezioni con un'evidenza di certezza moderata (6.211 partecipanti: RR 0,70, 95% CI da 0,58 a 0,84; $I^2 = 69\%$). Quando gli studi sono stati suddivisi in gruppi in base all'indicazione di trattamento, i prodotti a base di mirtillo rosso hanno ridotto il rischio di infezioni urinarie nelle donne con infezioni ricorrenti (8 studi, 1555 partecipanti: RR 0,74, 95% CI 0,55-0,99; $I^2 = 69\%$), nei bambini (5 studi, 504 partecipanti: RR 0,46, 95% CI 0,32 a 0,68; $I^2 = 21\%$) e nelle persone con una suscettibilità alle queste infezioni a seguito di intervento (6 studi, 1434 partecipanti: RR 0,47, 95% CI 0,37 a 0,61; $I^2 = 0\%$). Il numero degli effetti collaterali è risultato basso e confrontabile con quelli correlati all'assunzione di un placebo, anche in caso di assunzione prolungata. Non è emersa una chiara relazione tra la compliance al trattamento e il rischio di infezioni ripetute del tratto urinario. Questi dati supportano dunque l'uso di prodotti a base di mirtillo rosso per ridurre il rischio di infezioni urinarie sintomatiche e verificate con coltura nelle donne con infezioni ricorrenti, nei bambini e nelle persone suscettibili ad esse in seguito a interventi. Il meccanismo d'azione del mirtillo rosso sembra correlato alla presenza delle proantocianidine, sostanze di natura polifenolica contenute ad alti livelli nei mirtilli rossi (e in succhi e integratori), che inibiscono l'adesione di Escherichia coli alle cellule che rivestono la vescica, uno dei batteri maggiormente responsabili di questo tipo di infezioni. Le ripercussioni sono potenzialmente positive sia in termini di miglioramento della qualità della vita delle persone sia della salute pubblica, scrivono gli autori della revisione nelle conclusioni.

MIRTILLI ROSSI PER PREVENIRE LE INFEZIONI DEL TRATTO URINARIO

Qual'è il problema?

I mirtilli rossi (come succo di mirtillo rosso, compresse o capsule) sono stati usati per molti anni per prevenire le infezioni del tratto urinario (UTI). I mirtilli contengono proantocianidine (PAC), sostanze che possono impedire ai batteri di attaccarsi alle pareti della vescica. Ciò può aiutare a prevenire le infezioni e ridurre la necessità per i lavoratori di prendersi del tempo per gli appuntamenti medici. Tuttavia, attualmente non esiste un regime stabilito per la dose di PAC da utilizzare e nessuna regolamentazione formale da parte delle autorità sanitarie sui prodotti a base di mirtillo rosso. In particolare, la dose suggerita potrebbe non essere riportata sulla confezione.

Cosa abbiamo fatto?

Abbiamo analizzato i risultati di studi randomizzati controllati (RCT), che hanno confrontato l'insorgenza di IVU nelle persone che assumevano un prodotto a base di mirtillo rosso con quelle che assumevano un placebo o nessun trattamento. Abbiamo anche analizzato i risultati di RCT confrontando un prodotto a base di mirtillo rosso con altri trattamenti come antibiotici o probiotici.

Cosa abbiamo trovato?

Abbiamo trovato 50 RCT che coinvolgono 8857 persone. Quarantacinque RCT hanno confrontato il mirtillo con un placebo o nessun trattamento. L'assunzione di mirtilli sotto

forma di succo, compresse o capsule ha ridotto il numero di infezioni del tratto urinario nelle donne con infezioni del tratto urinario ricorrenti, nei bambini con infezioni del tratto urinario e nelle persone suscettibili a infezioni del tratto urinario a seguito di un intervento come la radioterapia della vescica. Tuttavia, le IVU non sembrano essere ridotte negli uomini e nelle donne anziani istituzionalizzati, negli adulti con disfunzione neuromuscolare della vescica e svuotamento incompleto della vescica o nelle donne in gravidanza. Poche persone hanno riportato effetti collaterali, il più comune dei quali è il mal di pancia. Non abbiamo trovato informazioni sufficienti per determinare se i prodotti a base di mirtillo rossi sono più o meno efficaci rispetto agli antibiotici o ai probiotici nel prevenire ulteriori IVU.

CONCLUSIONI

I prodotti a base di mirtillo rosso possono aiutare a prevenire le IVU che causano sintomi nelle donne con IVU frequenti, nei bambini con IVU e nelle persone che hanno subito un intervento che coinvolge la vescica. Tuttavia, è necessaria un'ulteriore valutazione in RCT ben progettati e registrati in modo prospettico per chiarire ulteriormente chi con UTI trarrebbe beneficio dai prodotti a base di mirtillo rosso.