

Cranberry e infezioni urinarie. Rimedio efficace, interazioni frequenti

Nelle donne, le infezioni urinarie sono frequenti e talvolta recidivanti. Tra i diversi rimedi per combattere questi disturbi vengono spesso utilizzati integratori alimentari a base di cranberry. Alcuni studi comparativi randomizzati hanno mostrato che l'impiego quotidiano di cranberry, in succo o compresse, diminuisce il numero di recidive di cistite acuta nelle donne. Tuttavia, sono noti diversi casi di interazione tra il frutto e alcuni farmaci. La rivista francese Prescrire ha recentemente dedicato un articolo a questo tema¹. Riportiamo di seguito una sintesi di questa analisi.



Nelle donne, le infezioni urinarie sono molto frequenti. Secondo le stime, circa un terzo delle donne ha avuto almeno un'infezione urinaria nel corso della vita (nella maggior parte dei casi si tratta di cistite^{2,3}) e il 20% di queste ha manifestato anche un secondo episodio. Sono diverse le cause di recidiva; nelle donne giovani, il fattore determinante è di solito riconducibile all'attività sessuale.

Recentemente, per la cura delle infezioni urinarie recidivanti, vengono molto reclamizzati gli integratori alimentari a base di *cranberry*.

Il *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*) è un piccolo arbusto di origine nord-americana, molto simile al nostro mirtillo dal punto di vista botanico, che produce dei frutti rossi dal sapore acidulo e

aspro. Gli indiani d'America utilizzavano comunemente queste bacche per curare le ferite cutanee e per prevenire e trattare le infezioni urinarie e lo scorbuto. Le bacche del *cranberry* contengono flavonoidi, antocianosidi, oligomeri proantocianidolici, acido benzoico e altri acidi organici che hanno proprietà antibatteriche. Studi recenti hanno infatti dimostrato che queste sostanze hanno la capacità di rendere antiadesiva la superficie delle mucose, e pertanto di inibire l'adesione cellulare dei vari batteri patogeni responsabili delle infezioni urinarie, fra cui l'*Escherichia coli*⁴⁻⁶.

Una revisione condotta da un gruppo del Cochrane Network ha valutato tre studi comparativi randomizzati sul succo di *cranberry* per la prevenzione delle infezioni urinarie⁷.

Due di questi studi sono stati condotti in donne giovani o che presentavano una normale attività sessuale.

Uno studio non in cieco è stato realizzato in Finlandia su una popolazione di 150 donne giovani che avevano già presentato almeno un episodio d'infezione urinaria da *Escherichia coli*⁸. Le pazienti dovevano prendere o 50 ml al giorno di succo di *cranberry* e *lingonberry* (un altro tipico frutto di bosco dalle bacche rosse) per 6 mesi, o 100 ml di una sospensione orale a base di *Lactobacillus* per 5 giorni alla settimana nel corso di un anno, o nessun trattamento preventivo.

Il secondo studio, condotto in Canada su 150 donne dai 21 ai 72 anni con una normale attività sessuale e che avevano manifestato almeno due episodi di cistite acuta,

“Per la cura delle infezioni urinarie recidivanti, vengono molto reclamizzati gli integratori alimentari a base di cranberry”

ha confrontato, nel corso di un anno, in doppio cieco, il *cranberry* in compresse (2 volte al giorno, dosaggio non precisato) + succo di frutta placebo (3 volte al giorno), versus succo di *cranberry* + compresse placebo, versus doppio placebo⁹.

I risultati dei due studi sono stati molti simili. La metanalisi ha mostrato che l'incidenza di infezioni urinarie a 12 mesi è stata significativamente inferiore nei gruppi in trattamento con *cranberry* rispetto ai gruppi di controllo. Nei gruppi trattati, c'è stata almeno un'infezione urinaria nel 21% delle donne versus il 37% dei gruppi di controllo⁷. In media, trattare 100 donne nel corso di un anno ha permesso di evitare almeno un'infezione urinaria nelle donne tra i 15 e i 33 anni (intervallo di confidenza al 95%). I dosaggi quotidiani impiegati sono stati, in un caso, di 7,5 g di concentrato di frutto disciolto in 50 ml di acqua, nell'altro di 750 ml di succo di frutta o di 2 compresse di concentrato (dosaggio non precisato)⁷. Nessuno studio ha confrontato il consumo di *cranberry* con l'adozione di misure igieniche maggiori.

Un altro studio comparativo randomizzato in doppio cieco ha confrontato il succo di *cranberry* versus placebo in una popolazione di 153 donne anziane con in media 79 anni di età, le quali vivevano presso una casa di cura negli Stati Uniti^{7,10}. Il criterio di valutazione principale, non clinico, è stato la comparsa di batteriuria (almeno 10⁵ di colonie per ml). Lo studio è stato finanziato da un'azienda produttrice di succo di *cranberry*. Al termine di un ciclo di sei mesi, l'incidenza di batteriuria con leucocituria è stata del 15% nel gruppo *cranberry* versus 28% nel gruppo placebo (p=0,05).

Se da una parte gli studi fino ad oggi ultimati mostrano una certa efficacia di questo prodotto sul rischio di recidiva di cistite, dall'altra ci sono alcune preoccupazioni riguardo il profilo di sicurezza. Infatti sono state registrate diverse segnalazioni che fanno presagire la possibile interazione tra *cranberry* e warfarin, un'antivitamina K.

Prima nel settembre 2003, poi nell'ottobre 2004, la *Committee on Safety of Medicines* del Regno Unito ha pubblicato un avviso sulla possibile interazione tra warfarin e succo di *cranberry*^{11,12}. Nell'ottobre del 2004, le autorità inglesi avevano ricevuto 12 segnalazioni di interazioni sospette tra il farmaco e il

frutto. Otto casi (uno dei quali fatale) dei 12 segnalati riportavano un aumento nel Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) e/o episodi di sanguinamento, in tre casi l'INR è risultato instabile, e in un solo caso l'INR è diminuito. Nel caso fatale, l'INR del paziente, in precedenza stabile, è aumentato (INR > 50) dopo 6 settimane di consumo del succo. Il paziente è deceduto per emorragia pericardica e gastrointestinale. In un altro caso, in un paziente con protesi della valvola mitralica in trattamento con warfarin, è stato rilevato un INR elevato 2 settimane dopo che egli aveva iniziato ad assumere succo di *cranberry* (quasi 2 L/die). L'intervento conseguente ha portato delle complicazioni dovute a sanguinamento post-operatorio.

In teoria, l'interazione tra succo di *cranberry* e warfarin è biologicamente plausibile: il warfarin viene solitamente metabolizzato dal citocromo P450 (CYP2C9) e il succo di *cranberry* contiene flavonoidi, che inibiscono gli enzimi CYP¹³⁻¹⁶.

Le segnalazioni provenienti dal Regno Unito hanno sollevato ovunque serie preoccupazioni sull'interazione tra il frutto e il farmaco. In America, è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica internazionale sul tema¹⁷ e sono stati identificati tre case report peer-reviewed e due studi clinici peer-reviewed randomizzati, prospettici, controllati vs placebo in cui venivano impiegati surrogati metabolici del warfarin (flurbiprofene e ciclosporina) e i quali descrivevano le possibili interazioni tra warfarin e succo di *cranberry*. Due case report suggerivano che il succo aumentava l'INR dei pazienti in trattamento con warfarin, ma nessuno dei due casi identificava il *cranberry* come la sola causa di aumento dell'INR. Uno dei case report mostrava una correlazione tra gli

effetti del succo e il metabolismo del warfarin. I due studi clinici indicavano la mancanza di interazione tra il succo di *cranberry* e gli isoenzimi CYP 2C9 e 39, entrambi necessari nel metabolismo del warfarin. I dati disponibili non mostrano, pertanto, un'interazione clinicamente rilevante tra il frutto e il farmaco; tuttavia, i pazienti che assumono warfarin in concomitanza col succo di *cranberry* devono fare molta attenzione alla potenziale interazione e monitorare attentamente eventuali modifiche nell'INR e segni e sintomi di sanguinamento.

“Diverse segnalazioni fanno presagire la possibile interazione tra *cranberry* e warfarin, un'antivitamina K”

Conclusioni

I risultati della valutazione sul succo di *cranberry* sono concordanti: gli studi mostrano che nelle donne giovani, il consumo quotidiano, in compresse o in forma di liquidi, previene in parte le recidive di cistite acuta, in particolare quelle dovute a *Escherichia coli*. La posologia quotidiana ottimale è incerta: 7,5 g di concentrato disciolto in 50 ml di acqua, o 750 ml di succo di frutta, o 2 compresse di concentrato del frutto. Il principale inconveniente noto dovuto al consumo di *cranberry* è il rischio di interazione con un'antivitamina K, che comporta gravi emorragie. I pazienti trattati con l'antivitaminico devono essere informati di questo rischio legato al consumo di succo o compresse a base del frutto, di solito assunti in regime di automedicazione. Devono quindi essere avvisati di consumarne in maniera regolare monitorando l'INR. **bif**

Bibliografia

1. Cranberry et infections urinaires. Quelques episodes en moins chez les femmes jeunes, au prix d'interactions. *Rev Prescr* 2006; 26: 375-7.
2. Weschler A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. In: *Clinical Evidence*, 14th ed. London: BMJ Publishing Group, 2005.
3. Workshop treatment of urinary tract infections. Uppsala: Läkemedelsverket, 1990.
4. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000; 63: 1225-8.
5. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998; 339: 1085-6.
6. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002; 28: 3082-3.
7. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. Chichester: John Wiley and Sons, 2005; 4.
8. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*; 322: 1571-3.
9. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9: 1558-62.
10. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751-4.
11. Committee on Safety on Medicines. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Curr Probl Pharmacovig* 2003; 29: 8.
12. Committee on Safety on Medicines. Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice. *Curr Probl Pharmacovig* 2004; 30: 10.
13. Griffiths J, Murty M, Pilon K. Suspected warfarin-cranberry juice interaction. *CARN* 2004; 14: 2.
14. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003; 327: 1454.
15. Aston JI, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1314-19.
16. Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 25-6.
17. Pham DQ, Pham AQ. Interaction potential between cranberry juice and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 490-4.

bif-iller

La tecnologia

“A mano a mano che in medicina è venuto crescendo il peso della tecnologia, si è delineato un crescente interesse per l’inserimento della letteratura, delle arti e del sapere umanistico in genere nella formazione dei nuovi medici. La tecnologia minaccia di oscurare l’importanza del rapporto medico-paziente e la considerazione del malato come persona, con il risultato che, mentre l’efficacia dell’atto medico aumenta, non aumenta parallelamente la soddisfazione dei pazienti”.

Da: **V. Cagli**. *Malattie come racconti*. Roma: Armando Editore, 2004.