

1. Virtsatieinfektioiden uusiutuminen

Ohjaa toistuvista virtsatieinfektioista (yli 3 infektiota/vuosi) kärsiviä, alle vaihdevuosi-ikäisiä, niukasti nesteitä juovia (alle 1,5 l/vrk) naisia, lisäämään nesteiden juontia,

- **sillä vuorokaudessa nautitun veden määrän lisääminen 1,5 litraan saakka saattaa vähentää toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

Alle vaihdevuosi-ikäisillä, toistuvista virtsatieinfektioista kärsivillä naisilla, jotka lisäsivät päivittäistä vedenjuontiaan 1,5 litralla oli 12 kuukauden seuranta-aikana

- keskimäärin 1,7 virtsatieinfektiota, kontrolliryhmällä 3,2. Keskiarvojen ero 1,5 (95 % CI, 1,2–1,8; $p < 0,001$).
- keskimäärin 1,9 antimikrobista hoitoa vaativaa virtsatieinfektiota, kontrolliryhmällä 3,6. Keskiarvojen ero 1,7 (95 % CI, 1,3–2,1; $p < 0,001$).
- virtsatieinfektioiden välinen aika keskimäärin 142,8 vuorokautta, kontrolliryhmällä 84,4 vuorokautta. Keskiarvojen ero oli 58,4 vuorokautta (95 % CI, 39,4–177,4; $p < 0,001$).

Koe-kontrolli-tutkimuksessa¹ (koeryhmä $n = 70$, kontrolliryhmä = 70) arvioitiin, kuinka tehokasta päivittäisen vedenjuonnin lisääminen oli toistuvien virtsatieinfektioiden ehkäisyssä alle vaihdevuosi-ikäisillä (ka 36 vuotta) naisilla. Koeryhmään kuuluvat, alle 1,5 litraa päivässä vettä juovat naiset lisäsivät normaaliin päivittäiseen nesteen nauttimiseensa 1,5 litraa vettä. Kontrolliryhmään kuuluvat eivät lisänneet päivittäistä vedenjuontiaan. Tutkimus kesti 12 kuukautta.

Tutkimuksen laatu: Kelvollinen (JBI 8/13)

Näytön vahvuus: 1c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Tutkimuksesta ei selviä, kuinka paljon tutkittavat joivat päivittäin 1,5 litran lisäksi. Tieto nestemäärästä perustui tutkittavien omaan ilmoitukseen. Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu. Molemmissa ryhmissä 12 tutkittavaa koki päänsärkyä ja kahdeksan koki gastrointestinaalisia oireita.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville naisille probioottien mahdollisista hyödyistä,

- **sillä probioottien säännöllinen käyttö saattaa ehkäistä toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

Toistuvista virtsatieinfektioista kärsivillä (1–3 virtsatieinfektiota/vuosi) naisilla erilaisten probioottivalmisteiden käyttö oli yhteydessä toistuvien virtsatieinfektioiden vähäisempään uusiutumiseen. Satunnaisten vaikutusten mallissa ainakin yhden toistuvan virtsatieinfektioisuuden riskisuhde oli 0,684; 95 % CI 0,438–0,929, $p < 0,001$.

Kirjallisuuskatsauksessa² selvitettiin, voidaanko probioottien (*Lactobacillus* spp) käytöllä ehkäistä naisten toistuvia virtsatieinfektioita. Meta-analyysissä oli mukana kuusi satunnaistettua tutkimusta. Viidessä tutkimuksessa kontrolliryhmään kuuluvat osallistujat saivat plaseboa ja yhdessä tutkimuksessa toista *Lactobacillus*-kantaa.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 8/11)

Näytön vahvuus: 1a

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Katsauksessa oli mukana vain kuusi tutkimusta, joissa tutkimusasetelmat ja interventiot poikkesivat toisistaan. Osassa tutkimuksista käytettiin suun kautta otettavaa probioottia ja osassa vaginan kautta käytettäviä tuotteita. Vaginaalisesti annetuilla probiooteilla ei ole havaittu merkittäviä sivuvaikutuksia ja ne ovat hyvin siedettyjä.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista (yli 3 infektiota/vuosi) kärsiville yli 18-vuotiaille naisille, joilla ei ole virtsan eritykseen tai kulkuun liittyviä ongelmia, D-mannoosivalmisteen mahdollisista hyödyistä,

- **sillä D-mannoosin käyttö päivittäin puolen vuoden ajan saattaa vähentää toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

Yli 18-vuotiailla, virtsaamisen suhteen muuten terveillä naisilla, joilla oli toistuvia virtsatieinfektioita (yli 3 infektiota/vuosi), D-mannoosi ja Nitrofurantoiini vähensivät virtsatieinfektion uusiutumisen riskiä verrattaessa ryhmään, joka ei käyttänyt mitään profylaksiaa (RR 0,239; 95 % CI 0,146–0,392; $p < 0,0001$ ja RR 0,335; 95 % CI 0,222–0,506; $p < 0,0001$). D-mannoosia saaneilla naisilla virtsatieinfektio uusiutui intervention aikana 15 (14,6 %) naisella, antibioottia saaneilla (Nitrofurantoiini) 21 (20,4 %) naisella ja ilman profylaksiaa olleilla 62 (60,8 %) naisella. Ero ryhmän kolme sekä ryhmien yksi ja kaksi välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$). D-mannoosi ja Nitrofurantoiini ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

Prospektiivisessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa³ verrattiin toistuvien virtsatieinfektioiden määrää ryhmillä, jotka käyttivät: 1) D-mannoosia ($n = 103$) tai 2) antibioottia (Nitrofurantoiini) ($n = 103$) tai 3) olivat ilman profylaksiaa ($n = 102$). Tutkimus kesti 6 kuukautta.

Tutkimuksen laatu: Kelvollinen (JBI 8/13)

Näytön vahvuus: 1c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Tutkimus ei ollut sokkoutettu osallistujien osalta. D-mannoosia nauttineilla oli pienempi riski kokea haittavaikutuksia kuin Nitrofurantoiinia syöneillä (RR 0,267; 95 % CI 0,132–0,574; $p < 0,001$). Haittavaikutukset olivat lieviä eikä yksikään tutkittava keskeyttänyt profylaksiaa haittavaikutusten vuoksi.

Yli 18-vuotiailla, virtsaamisen suhteen muuten terveillä naisilla, joilla oli toistuvia virtsatieinfektioita (yli 3 infektiota/vuosi), virtsatieinfektion uusiutumisaika antibioottihoidon aikana oli keskimäärin 52,7 vuorokautta (SD 11,2). Vastaavasti D-mannoosia käyttäneillä naisilla infektion uusiutumisaika oli 200 vuorokautta (SD 50,7). Keskiarvojen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$).

Vaihtovuoroisessa (cross-over) koe-kontrolli-tutkimuksessa⁴ (koeryhmä $n = 30$, kontrolliryhmä $n = 30$) tutkittiin, onko suun kautta otettava D-mannoosi tehokas tapa ennaltaehkäistä toistuvia virtsatieinfektioita (≥ 3 infektiota/vuosi). Ensimmäinen ryhmä sai antibioottihoidon (Nitrofurantoiini) ja toinen D-mannoosi-hoidon virtsatieinfektion ennaltaehkäisyyn. Kuuden kuukauden kuluttua ryhmät vaihtoivat käyttämänsä valmisteen päittäin. Tutkimus kesti 12 kuukautta.

Tutkimuksen laatu: Kelvollinen (JBI 7/13)

Näytön vahvuus: 1c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: D-mannoosi-hoidon aikana myös kipu ja virtsaamisen kiireellisyys vähenivät osallistujien itsensä raportoimana. D-mannoosin pitkäaikaisessa käytössä ei ole raportoitu merkittäviä haittavaikutuksia. Virtsan pH-pitoisuudella on vaikutusta D-mannoosin vaikuttavuuteen. Virtsan pH-arvon tulisi olla < 7.

Kerro yhdynnän jälkeen toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville naisille rohdosyhdistelmäkapseleiden mahdollisista hyödyistä,

- **sillä rohdosyhdistelmäkapseleiden (hyaluronihappo, kondroitiinisulfaatti, kurkumiini ja kversetiini) säännöllinen käyttö saattaa ehkäistä toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

Rohdosyhdistelmäkapseleita suun kautta käyttäneillä virtsatieinfektiot vähenivät ($p < 0,0001$) kuuden kuukauden käytön jälkeen (ka 0,35; kh 0,52) verrattuna tilanteeseen vuosi ennen hoidon aloittamista (ka 3,84; kh 2,34).

Tapaussarjassa⁵ arvioitiin suun kautta otetun rohdosyhdistelmäkapselin (hyaluronihappo, kondroitiinisulfaatti, kurkumiini ja kversetiini) tehokkuutta vähentää hedelmällisessä iässä (18–45-vuotiaat) olevien naisten ($n = 98$) yhdynnän jälkeisiä uusiutuvia virtsatieinfektioita. Sisäänottokriteereinä iän lisäksi olivat: kolme virtsatieinfektioita viimeisten 12 kuukauden aikana tai kaksi virtsatieinfektioita viimeisten kuuden kuukauden aikana sekä yhdynnän jälkeinen virtsarakkotulehdus ja negatiivinen virtsaviljely lähtötilanteessa. Osallistujat eivät myöskään olleet saaneet antibioottihoitoa edeltävän kuukauden aikana. Osallistujat saivat ensimmäisen kuukauden aikana päivittäin kaksi rohdosyhdistelmäkapselia ja sen jälkeen yhden kapselin päivittäin viiden kuukauden ajan. Tutkimus kesti kuusi kuukautta ja se toteutettiin Italiassa. Osallistujien kliiniset tiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä. Potilaita seurattiin vuoden ajan ennen interventiota.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 7/10)

Näytön vahvuus: 4c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Aineisto on melko pieni, eikä satunnaisotantaa käytetty. Tutkittavilla ei havaittu yhtään haittatapahtumaa tai komplikaatiota. Kolme tutkittavaa (3 %) koki pahoinvointia intervention aikana.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville 28–60-vuotiaille naisille rohdosyhdistelmäkapseleiden mahdollisista hyödyistä,

- **sillä rohdosyhdistelmäkapseleiden (AVIUR[®], koostuu Hibiscus uutteesta, kasviproteaasista ja Commiphora myrrha uutteesta) säännöllinen käyttö saattaa vähentää toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

AVIUR[®] rohdosyhdistelmäkapseleita (Hibiscus uute, vegetable proteases ja Commiphora myrrha extract) käyttäneillä naisilla virtsatieinfektioiden määrä väheni keskimäärin kahdella verrattuna lähtötilanteeseen (IQR: 0–3), jossa tutkimukseen osallistuneilla naisilla ($N = 55$) oli ollut kuuden kuukauden aikana keskimäärin viisi (IQR: 4–9) virtsatieinfektioita. Kuuden kuukauden seurannan jälkeisessä arvioinnissa naisista ($n = 51$) 25:llä (49 %) ei havaittu yhtään virtsatieinfektioihin liittyvää oireista

episodia, 18:lla (35,3 %) naisella todettiin vähemmän kuin kaksi episodia ($p < 0,001$) ja kahdeksalla (15,7 %) todettiin enemmän kuin kaksi virtsatieinfektioepisodia (15,7 %) kuuden interventiokuukauden aikana. Tutkimuksen lopussa 30/51:lla (58,8 %) AVIUR[®] rohdosyhdistelmäkapseleita käyttäneistä naisista oli steriilivirtsat. Siirtymä oireisesta virtsatieinfektioista oireettomaan bakteeruriiaan havaittiin 21/51:lla (41,22 %) tutkittavista.

Tapaussarjassa⁶ arvioitiin AVIUR[®] (Hibiscus uute, vegetable proteases ja Commiphora myrrha extract) rohdosyhdistelmäkapselin tehokkuutta toistuvien virtsatieinfektioiden ehkäisyssä toistuvista virtsatieinfektioista kärsivillä 28–61-vuotiailla naisilla (N = 55). Osallistujat söivät yhden kapselin aamuin illoin seitsemän päivän ajan ja sen jälkeen yhden kapselin iltaisin kymmenen päivän ajan. Tämä annostus toistettiin kerran kuukaudessa kuuden kuukauden ajan. Virtsanäyte, elämälaatuselvitys ja urologin vastaanotto toteutettiin osallistujille tutkimuksen alussa sekä kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta. Tutkimus kesti kuusi kuukautta ja se toteutettiin Italiassa.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 7/10)

Näytön vahvuus: 4c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Aineisto on melko pieni, eikä tutkimusasetelma ollut satunnaistettu. Tutkimuksen aloitti 55 naista, joista 51 naisen tulokset raportoitiin puolen vuoden seurannan jälkeen. Neljä tutkittavaa ilmeisesti keskeytti, kolmen keskeyttämisen syytä ei raportoitu. Yksi tutkittava joutui lopettamaan käytön haittavaikutusten vuoksi, joten AVIUR[®] näyttäisi olevan hyvin siedetty rohdosyhdistelmävalmiste.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville vaihdevuosi-ikä ohittaneille naisille rohdosyhdistelmäkapseleiden ja paikallisen estrogeenivalmisteen yhtäaikaisen käytön mahdollisista hyödyistä,

- **sillä rohdosyhdistelmäkapseleiden (hyaluronihappo, kurkumiini, kversetiini, kondroitiinisulfaatti) ja paikallisen estrogeenivalmisteen (Estriol 0,005 % emättingeeli) yhtäaikainen säännöllinen käyttö saattaa vähentää toistuvia virtsatieinfektioita. (C)**

Vaihdevuosi-ikä ohittaneilla naisilla, jotka käyttivät rohdosyhdistelmävalmistetta ja paikallista estrogeenivalmistetta yhtäaikaisesti, uusiutuneiden virtsatieinfektioiden määrä oli vähäisin 12 kuukauden käytön aikana verrattuna pelkkää rohdosyhdistelmävalmistetta tai pelkkää paikallista estrogeenivalmistetta käyttäneisiin (paikallisestrogeenia käyttäneet: ei VTI:tä 26 %, rohdosvalmistetta käyttäneet: ei VTI:tä 31,2 % ja yhdistelmähoito: ei VTI:tä 57,4 %, $p < 0,0001$).

Kvasikokeellisessa tutkimuksessa⁷ arvioitiin suun kautta otettavan rohdosyhdistelmävalmisteen (hyaluronihappo, kurkumiini, kversetiini, kondroitiinisulfaatti) tehokkuutta ehkäistä virtsatieinfektioita vaihdevuosi-ikä ohittaneilla naisilla (n = 130) sekä verrattiin, millainen niiden vaikutus on paikallisesti käytettävän estrogeenivalmisteen kanssa. Sisäänottokriteereitä olivat lievä tai kohtalainen limakalvoatrofia sekä toistuvat virtsatieinfektiot (≥ 2 infektiota/6kk tai yli 3 infektiota/12kk) viimeisen vuoden aikana, puhdas virtsanäyte, eikä antibioottihoito

viimeisen kuukauden aikana sekä Vaginal Health Index välillä 10–15. Osallistujat jaettiin kolmeen ryhmään. Ryhmä 1 (n = 45) sai paikallisestrogeenia (Estriol 0,005 % emätingeeli) päivittäin kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kahdesti viikossa 12 viikkoa. Annostus (1x3 3vko:n ajan ja 2x/vko 12 vko:n ajan) toistettiin kolmen kuukauden välein. Ryhmä 2 (n = 44) sai suun kautta otettavan rohdosyhdistelmävalmisteen seuraavasti: kaksi kapselia päivittäin 15 päivänä kuukaudessa kolmen kuukauden ajan, sitten yksi kapseli 15 päivänä kuukaudessa seuraavan yhdeksän kuukauden ajan. Ryhmä 3 (n = 41) sai molemmat hoidot, samoilla ohjeilla kuin ryhmissä 1 ja 2. Tutkimus kesti 12 kuukautta.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 8/9)

Näytön vahvuus: 2c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Aineisto on melko pieni. Yhdessäkin tutkimusryhmässä ei havaittu haittavaikutuksia.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville naisille karpalotuotteiden mahdollisista hyödyistä,

- **sillä karpalotuotteiden säännöllinen käyttö ilmeisesti vähentää virtsatieinfektioiden uusiutumista. (B)**

Karpalotuotteiden nauttiminen pienensi riskiä virtsatieinfektion uusiutumiseen 26 %:lla (RR = 0,74; 95 % CI: 0,55–0,98; I² = 54 %) naisilla, jotka olivat muuten terveitä.

Järjestelmällisessä katsauksessa⁸ ja meta-analyysissä selvitettiin karpalotuotteiden vaikutuksia uusiutuvien virtsatieinfektioiden ehkäisyyn naisilla (n = 1498), jotka olivat muuten terveitä. Katsauksessa oli mukana seitsemän koe-kontrolliasetelmalla tehtyä tutkimusta. Viidessä tutkimuksessa koeryhmään kuuluvat käyttivät karpalomehua, yhdessä mehua ja karpalokapseleita ja yhdessä koeryhmässä karpalotuotteeseen yhdistettiin puolukkatuotteita ja Lactobacillus G-juomaa. Kuudessa tutkimuksessa kontrolliryhmä käytti plasebovalmistetta ja yhdessä kontrolliryhmässä ei käytetty plaseboa.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 10/11)

Näytön vahvuus: 1a

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Katsauksessa arvioitiin harhan riskiä, joka osoitti tutkimuksissa olevan puutteita. Kahdessa tutkimuksessa oli vain 50 osallistujaa. Virtsatieinfektion määritelmä ei ollut vakio eri tutkimuksissa. Viidessä tutkimuksessa oli selvitetty haittavaikutuksia tai toleranssia ja kolmessa tutkimuksessa haittavaikutuksia oli vertailtu eri ryhmien välillä. Kahdessa tutkimuksessa tutkittavat raportoivat plasebo-ryhmässä enemmän haittavaikutuksia kuin karpalotuote-ryhmässä. Muissa tutkimuksissa ei havaittu ryhmien välisiä eroja. Gastrointestionaaliset oireet olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, mutta yhtään vakavaa haittavaikutusta ei havaittu.

Kerro toistuvista virtsatieinfektioista kärsiville henkilöille karpalouutteen mahdollisista hyödyistä,

- **sillä karpalouutteen (Anthocran™, sisältää proantosyaniideja PACs 36 mg) säännöllinen käyttö saattaa vähentää virtsatieinfektioiden uusiutumista. (C)**

Karpalouutetta käyttäneistä osallistujista (n = 22) 20:llä (90,9 %) virtsanäyte oli puhdas (ei verta eikä bakteereja). Kontrolliryhmässä virtsanäyte oli puhdas 11:llä (50 %) osallistujista (p < 0,005). Karpalouutetta käyttäneillä osallistujilla uusiutuneiden virtsatieinfektioiden määrä oli seuranta-ajan lopussa 73,3 % (p < 0,05) ja kontrolliryhmässä 15,4 % (p < 0,05) pienempi verrattuna interventiota edeltävään kuukauteen. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,012).

Kvasikokeellisessa pilottitutkimuksessa⁹ (koeryhmä n = 22, kontrolliryhmä n = 22) tutkittiin karpalouutteen (Anthocran 36 mg proanthocyanidins (PACs) kapseli) vaikutusta virtsatieinfektioiden määrään italialaisilla 35–43-vuotiailla naisilla ja miehillä. Interventiojakso kesti 60 vuorokautta, jolloin koeryhmään kuuluvat söivät yhden karpalouutekapselin vuorokaudessa. Kontrolliryhmään kuuluvat eivät saaneet karpalotuotteita. Molemmat ryhmät saivat ohjauksen, joka sisälsi peseytymisen tarkat ohjeet, juomisen ja rakon tyhjentämisen ajoituksen ohjeet, vähäkofeiinipitoisten, alkoholin tai mausteisten tuotteiden nauttimisen ohjeet sekä kohtuullisen liikunnan harrastamisen ohjauksen. Tutkimukseen osallistuneilla oli ollut vähintään kolme oireista virtsatietulehdusta viimeisen vuoden aikana tai kaksi virtsatieinfektiota viimeisen kuuden kuukauden aikana.

Tutkimuksen laatu: Kelvollinen (JBI 5/9)

Näytön vahvuus: 2c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Tutkimusryhmä oli pieni. Kummassakaan ryhmässä ei havaittu haittavaikutuksia.

Karpalouutetuotteen käyttö vähensi virtsan bakteerikasvua aikuisilla naisilla ja miehillä verrattuna kontrolliryhmään (SD difference = 51688; df = 34, t = -10,27, Dunn-Sidak Adjusted p < 0,001, Bonferroni Adjusted p < 0,001).

Koe-kontrolli-tutkimuksessa¹⁰ (koeryhmä n = 35, kontrolliryhmä n = 35) selvitettiin, voidaanko karpalouutteella vähentää virtsan bakteerikasvua toistuvista virtsatieinfektioissa kärsivillä aikuisilla naisilla ja miehillä. Koeryhmään kuuluvat henkilöt saivat kaksi kertaa vuorokaudessa karpalouutetta sisältävän kapselin (Oximacro®, 36 mg PACs-A) ja kontrolliryhmä lumelääkkeen. Tutkimus kesti seitsemän päivää.

Tutkimuksen laatu: Hyvä (JBI 9/13)

Näytön vahvuus: 1c

Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Kommentti: Karpalotuote: Oximacro®, 36 mg PACs-A. Tutkimukseen osallistujia seurattiin tutkimuksen aikana joka toinen päivä tapahtuvilla vastaanottokäynneillä sekä puhelimitse. Miesten osuus (n = 10) tutkimusjoukossa oli pieni. Haittavaikutuksia ei raportoitu.

Lähteet

1. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, Lotan Y. 2018. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *Jama Internal Medicine* 178(11), 1509–1515. Doi:10.1001/jamainternmed.2018.4204.
2. Ng QX, Peterssb C, Venkatanarayananb N, Gohc YY, Hod,CYX, Yeol WS. 2018. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Medicine Hypotesis* 114, 49–54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001.
3. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. 2014. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World Journal Urology* 32(1), 79–84. Doi:10.1007/s00345-013-1091-6.
4. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, Bobbi V, Bassi S, Miller O, Gardella B, Nappi RE, Spinillo A, Rovereto B. 2014. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *Journal of Clinical Urology* 7(3), 208–213. Doi:10.1177/2051415813518332.
5. Schiavi MC, Porpora MG, Vena F, Prata G, Sciuga V, D'Oria O, Di Tucci C, Savone D, Aleksa N, Giannini A, Nusiner MP, Zullo MA, Muzii L, Benedetti Panici P. 2019. Orally administered combination of Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, Curcumin, and Quercetin in the prevention of postcoital recurrent urinary tract infections: analysis of 98 women in reproductive age after 6 months of treatment. *Female Pelvic Medical Reconstruction Surgeon* 25(4), 309–312. doi: 10.1097/SPV.0000000000000560.
6. Cai T, Tiscione D, Cocci A, Puglisi M, Cito G, Malossin G, Palmieri, A. 2018. Hibiscus extract, vegetable proteases and *Commiphora myrrha* are useful to prevent symptomatic UTI episode in patients affected by recurrent uncomplicated urinary tract infections. *The Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 3(9). Doi:<https://doi.org/10.4081/aiua.2018.3.203>.
7. Torella M, Del Deo F, Grimaldi A, Iervolino SA, Pezzella M, Tammara C, Gallo P, Rappa C, De Franciscis, Colacurci N. 2016. Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 207, 125–128.
8. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. 2017. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition* 147(12), 2282–2288. Doi: 10.3945/jn.117.254961.
9. Ledda A, Bottari A, Luzzi R, Belcaro G, Hu S, Dugall M, Hosoi E, Ippolito M, Corsi M, Gizzi G, Morazzoni P, Riva A, Giacomelli L, Togni S. 2015. Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*19: 77–80.
10. Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. 2016. Prevention of urinary tract infection with Oximacro®, a cranberry extract with a high content of A-Type Proanthocyanidins: a pre-clinical double-blind controlled study. *Urology Journal* 13(2), 2640–2649.