

SITA

SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA ANTINFETTIVA  
ANTIBATTERICA — ANTIVIRALE — ANTIFUNGINA

SITA  
le infezioni  
delle basse vie  
urinarie  
QUADERNO

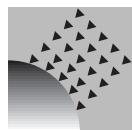
A cura di  
Pierluigi Viale

---

Q U A D E R N I S I T A

# Le infezioni delle basse vie urinarie

A cura di  
Pierluigi Viale



**SITA**

SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA ANTINFETTIVA  
ANTIBATTERICA — ANTIVIRALE — ANTIFUNGINA

---

1<sup>a</sup> edizione giugno 2007  
© Copyright 2007 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel giugno 2007  
da Eurolit, Roma

Grafica: Vito Eletti

RIPRODUZIONE VIETATA AI SENSI DI LEGGE  
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)  
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume,  
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,  
neppure per uso interno o didattico.

## indice

---

<b>DEFINIZIONI ED EPIDEMIOLOGIA</b>	5
<i>Pierluigi Viale</i>	
<b>MICROBIOLOGIA</b>	15
<i>Gian Maria Rossolini</i>	
Gli agenti eziologici delle infezioni delle basse vie urinarie in comunità	15
La diagnosi microbiologica delle IBVU in comunità: come e quando	16
Sensibilità agli antibiotici e problemi emergenti di chemioresistenza nei patogeni responsabili di IBVU	17
<b>VARIABILI ANATOMO-FUNZIONALI E COMPORTAMENTALI ASSOCiate AL RISCHIO DI INFEZIONE</b>	21
<i>Bruno Frea, Simone Crivellaro</i>	
Introduzione	21
Caratteristiche anatomo-funzionali	21
Abitudini comportamentali	25
<b>CORRELAZIONI CINETICO-DINAMICHE DEGLI ANTIBIOTICI DI MAGGIOR UTILIZZO</b>	27
<i>Federico Pea</i>	
<b>LA GESTIONE CLINICA</b>	37
<i>Pierluigi Viale</i>	
Gestione delle IVU in gravidanza	45
Principi di gestione clinica delle forme complicate	46

---

# Definizioni ed epidemiologia

Pierluigi Viale

Clinica di Malattie Infettive  
Università degli Studi di Udine

Il termine “infezione delle vie urinarie” (IVU) definisce la presenza di segni e sintomi d’organo specifici, più o meno segni e sintomi sistemici, associati ad isolamento colturale di microrganismi patogeni dalle urine; esso comprende differenti entità cliniche, coinvolgenti alternativamente o congiuntamente i tratti urinari superiore o inferiore.

Con riferimento alle infezioni delle basse vie urinarie, spesso viene usato il termine “cistite” che, identificando una condizione clinica caratterizzata da disuria, urggenza minzionale e tensione sovra-pubica, si pone come potenziale sinonimo per identificare tale situazione clinica. Questo approccio non è però del tutto corretto in quanto gli stessi sintomi da un lato potrebbero essere appannaggio di un quadro di uretrite, dall’altro non escludono la presenza di un’infezione anche alle vie urinarie superiori. Partendo, dunque,

dal presupposto che una classificazione anatomica in *infezioni di alte e basse vie* appare più congrua, un ulteriore passaggio classificativo è rappresentato dalla *distinzione tra forme complicate e non*. Si definiscono *non complicate* le infezioni delle basse vie urinarie che occorrono in un apparato urinario morfologicamente e funzionalmente indenne ed in assenza di specifiche comorbosità. Oltre che le infezioni in soggetti con danni anatomici o funzionali (comprese quelle associate a cateterismo vescicale), rientrano nella definizione di forme *complicate* le infezioni che si manifestano in soggetti a particolare rischio di complicanze quali bambini, donne gravide, soggetti immunodepressi, diabetici e le infezioni contratte in ospedale o altre organizzazioni sanitarie (**tavella 1**)<sup>[1, 2]</sup>.

Anche le infezioni delle basse vie urinarie nel giovane maschio possono essere

## Tabella 1 Fattori definienti IVU complicata

- Presenza di catetere vescicale a permanenza o ricorso a cateterismo intermittente
- Residuo post-minzionale >100 mL
- Uropatia ostruttiva
- vescica neurogena
- reflusso vescico-ureterale o altre anomalie funzionali
- alterazioni anatomiche delle vie urinarie note
- alterazioni chimiche o fisiche dell'epitelio uretrale e/o vescicale
- insufficienza renale cronica o acuta
- diabete mellito
- condizione di deficit immunologico nota
- età pediatrica
- gravidanza
- infezioni post-chirurgiche

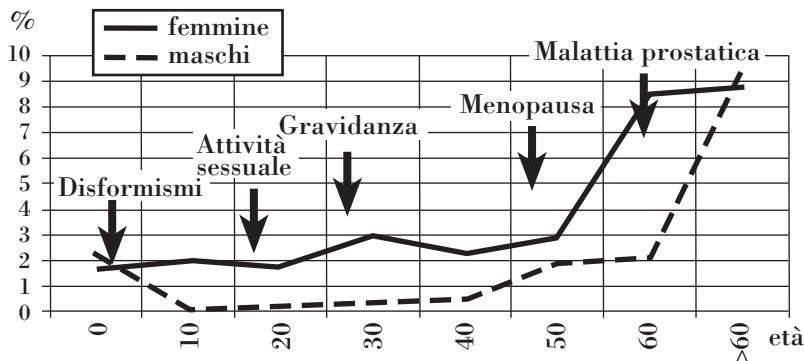
comprese nel capitolo delle forme complicate, in quanto, con l'eccezione dei primi mesi di vita, il maschio ha, per condizioni anatomiche, un rischio nettamente minore di infezione delle basse vie urinarie rispetto alla donna; tale differenza si mantiene fino a poco più dei 60 anni, quando l'aumentata incidenza di neoplasia/iperplasia prostatica riavvicina l'entità del rischio infettivo tra i due sessi (**figura 1**).

Ad esempio, una indagine retrospettiva condotta su un vasto campione di popolazione pediatrica spagnola ha evidenziato un'incidenza di prima infezione delle vie urinarie, entro il sesto anno di vita, tripla nelle femmine rispetto ai maschi: 6,1% contro 1,8% [3].

Secondo più autori, infine, anche tutte le infezioni delle alte vie urinarie, spesso associate ad un coinvolgimento sistemico

più o meno marcato, andrebbero considerate sempre come forme complicate [2]. La corretta definizione delle forme complicate non è meramente classificativa ma ha importanti ricadute cliniche, in quanto esse presentano normalmente maggiori difficoltà gestionali ed un approccio terapeutico diversificato, in rapporto alla esistenza di fattori favorenti e/o la presenza di microrganismi in carica particolarmente elevata ovvero dotati di pattern di chemiosensibilità problematici per alta incidenza di resistenze microbiche. Per queste infezioni sussiste inoltre un rischio maggiore sia di evoluzione pielonefritica, sia di diffusione hematogena dei microrganismi, evento clinico di significativa gravità definito tradizionalmente come urosepsi. Tale termine in realtà non è del tutto corretto in quanto la condizione di sepsi si riferisce ad una

Figura 1

**Epidemiologia delle infezioni delle basse vie urinarie, stratificata per sesso ed età**


condizione clinica, mentre la diffusione ematogena dei microrganismi è un evento microbiologico. Pertanto sarebbe più corretto definirlo come batteriemia secondaria ad infezione delle vie urinarie, sebbene nella sostanza entrambe le definizioni si riferiscano ad una condizione di infermità meritevole di approccio terapeutico più aggressivo in termini di scelta, posologia e via di somministrazione degli antibiotici.

La corretta definizione della realtà epidemiologica delle infezioni delle vie urinarie prevede altresì una riflessione relativa alle forme ricorrenti, che rappresentano una delle problematiche gestionali più significative di tale ambito clinico. Il termine ricorrenza, definito da almeno tre episodi di IVU in 1 anno ovvero 2 nei sei mesi successivi al primo episodio, è associato a due condizioni diverse per patogenesi: le recidive e le re-infezioni.

Per ricaduta si intende una ricorrenza sostenuta dallo stesso microrganismo (analogo quantomeno per specie ed antibiotipo) che era presente prima dell'inizio della terapia specifica; di converso si definisce re-infezione un quadro clinico analogo ma sostenuto da un germe differente da quello che era risultato associato al primo evento clinico. In altri termini mentre la re-infezione è una nuova infezione che si manifesta primariamente in rapporto alla persistenza dei fattori di rischio che hanno contribuito al primo evento clinico, la ricaduta è espressione di una mancata eradicazione dell'infezione, dovuta a variabili molteplici quali prescrizione non in linea con il profilo di sensibilità del microrganismo causale, errore posologico, scarsa compliance terapeutica da parte del paziente, presenza e sottostima di fattori di rischio anatomici o funzionali pre-esistenti [2].

Le infezioni delle basse vie urinarie riconoscono come unico momento patogenetico la colonizzazione per via ascendente dell'uretra, mediata da una carica microbica critica, in grado di superare i normali meccanismi di difesa locale e di fisiologica clearance della contaminazione batterica, sì da raggiungere in elevata concentrazione la vescica. Vale infatti il concetto che maggiore è la carica microbica che raggiunge la vescica, maggiore è la probabilità che i microrganismi si depositino sulle pareti dell'organo ed aumentino la propria capacità a sfuggire ai meccanismi di difesa immunitaria e funzionale dell'organo. L'esempio più calzante è rappresentato dalla quasi assoluta certezza di infezione che si realizza in un paziente portatore di catetere vescicale con drenaggio aperto per un tempo superiore alle 72 ore [1, 2].

La patogenesi dell'infezione rende ragione della sua connotazione epidemiologica principale, la netta maggiore prevalenza nel sesso femminile. Ciò è dovuto principalmente ad un fattore anatomico, rappresentato dalla minore lunghezza dell'uretra rispetto al maschio ed alla contiguità con la vulva e l'area peri-anale che, per condizioni di temperatura e vicinanza con siti non sterili, sono altamente prone alla colonizzazione batterica. Più studi hanno dimostrato che nelle donne con IVU recidivanti è presente un maggior grado di colonizzazione da coliformi a livello vaginale ed uretrale [4, 5]. L'attività sessuale rappresenta una condizione ido-

nea sia per un aumentato rischio di colonizzazione uretrale sia di flusso microbico retrogrado in vescica, e ciò spiega l'elevata incidenza di IVU nelle donne sessualmente attive: inoltre è stato dimostrato che l'uso di condom, spermicidi, diaframma è in grado di accentuare il rischio di infezione vescicale per la donna. Anche ogni condizione che alteri il fragile ecosistema vaginale, incrementandone il pH (dalla fisiologica condizione di menopausa che porta alla progressiva sostituzione della flora lattobacillare ad opera di *Enterobacteriaceae* e coliformi, alla riduzione iatrogena della flora simbiotica), può accentuare il rischio infettivo per quanto concerne le vie urinarie inferiori [6]. Un recente studio caso-controllo su un campione di oltre 1800 donne di età compresa tra 55 e 75 anni ha però confermato che i principali fattori associati ad infezione delle vie urinarie sono l'attività sessuale, la condizione di diabete mellito o l'incontinenza vescicale, mentre non ha mostrato alcun effetto protettivo ad opera della terapia estrogenica, confutando gli esiti di studi precedenti [7].

Viene attribuito un ruolo patogenetico anche alle condizioni dell'ecosistema enterale, in quanto uno squilibrio a favore di specie di *Enterobacteriaceae* dotate di peculiare patogenicità o di ceppi di particolare virulenza potrebbe accentuare il rischio di colonizzazione perineale e di infezione ascendente del tratto urinario [5]. Una variabile importante per determinare

il rischio infettivo è rappresentata poi da tutte quelle condizioni morfologiche o funzionali che interferiscono con la fisiologica capacità dell'apparato urinario di operare una clearance della contaminazione o colonizzazione microbica, quali ostruzioni al flusso urinario o condizioni che diminuiscano la funzionalità di vescica e sfinteri, come sarà ampiamente trattato nel capitolo del professor Frea.

Le infezioni delle basse vie urinarie sono considerate il gruppo di infezioni batteriche più frequenti nella medicina di comunità, sebbene la reale dimensione di tale problema sia assai difficile da definire, sia perché non si tratta di patologie sottoposte ad obbligo di denuncia, sia perché spesso esse sono oggetto di auto-diagnosi ed auto-trattamento da parte dei pazienti, sia perché lo stesso medico frequentemente diagnostica tale condizione solo su base clinica, senza indagini microbiologiche di conferma. Con i predetti limiti metodologici, le stime più accurate vengono dagli Stati Uniti dove le dimensioni del problema sono state quantificate in circa 7 milioni di visite mediche ambulatoriali per anno più circa un milione di valutazioni in pronto soccorso, con un rapporto globale femmine/maschi di 2 a 1<sup>[8]</sup>.

Tale rapporto è peraltro assai più elevato se ci si riferisce alla popolazione giovane adulta; si stima infatti che almeno una donna su 3 vada incontro ad una IVU entro i 24 anni e che circa la metà delle donne incorrano almeno in un episodio di

IVU nel corso della vita<sup>[1, 9-12]</sup>.

In Italia la prevalenza percepita in una coorte di medici di comunità è risultata pari a 1,7% delle visite ambulatoriali per mese, con una netta prevalenza del sesso femminile<sup>[13]</sup>.

In un successivo studio di farmaco-epidemiologia condotto presso i medici di medicina generale italiani, riferito al periodo 1999-2002 e relativo ad un campione cumulativo di oltre 450.000 pazienti valutati ambulatorialmente, sono stati identificati 35.129 casi di IVU<sup>[14]</sup>. Di queste, il 37,7% sono state definite “acute non complicate” ed il 58,3% “acute complicate”; le prime interessavano quasi esclusivamente donne ed erano massimamente incidenti nella fascia di età compresa tra 17 e 45 anni, mentre le seconde interessavano il sesso femminile nel 70% dei casi ed erano massimamente frequenti oltre i 45 anni (50,1% oltre i 65). La percentuale di forme definite ricorrenti era sorprendentemente bassa, interessando il 4% del campione. Ciò è verosimilmente spiegabile con il fatto che per tali forme è maggiore l'afferenza dei pazienti in ambito specialistico.

Non vi è dubbio che numerosi fattori di virulenza correlati a specifici stipiti micobici (maggiore capacità di produrre molecole di adesione, peculiare resistenza a variazioni di pH e osmolarità) e fattori genetici che regolano l'entità della risposta immune concorrono nel definire la variabilità del rischio infettivo nell'ambito del sesso femminile, ma certamente i

fattori comportamentali – quali attività sessuale, impiego di sistemi di prevenzione meccanica, livello igienico personale e pregressa esposizione ad antibiotici – hanno un ruolo preponderante.

Tali fattori sono certamente i primi da indagare ed eventualmente correggere quando ci si trovi di fronte a forme ricorrenti. Uno studio prospettico effettuato su donne finlandesi, basato su un follow up di 12 mesi successivo ad un iniziale episodio di IVU da *Escherichia coli*, ha portato ad identificare, su 179 pazienti studiate, 147 episodi di ricorrenza, occorrenti nel 44% delle pazienti. Inoltre 131 su 147 ricorrenze sono occorse entro un mese dal caso indice [15].

In una coorte di 285 studentesse statunitensi seguite dopo un primo episodio di IVU, 24% riferiva una ricorrenza entro 6 mesi ad ulteriore dimostrazione della valenza clinica ed epidemiologica di tale condizione [16]. In effetti, mentre il primo episodio di IVU viene vissuto sia dalla paziente che dal medico come un evento di limitato significato, la ricorrenza rappresenta la motivazione principale che induce la donna a eseguire indagini microbiologiche, a sottoporsi a consulenze specialistiche, ad accettare o richiedere multipli cicli di antibioticoterapia, nel contesto di una problematica vissuta spesso con notevole ansia in rapporto alla significativa alterazione della qualità della vita che essa determina.

Sebbene non sia un concetto valido in assoluto, è possibile affermare che nella

giovane donna la ricorrenza è più spesso conseguenza di re-infessione; di contro, nelle categorie di soggetti in cui le IVU sono definibili come complicate, la ricorrenza può essere correlabile anche a recidiva, in seguito alla presenza di condizioni che rendono difficile la clearance delle popolazioni microbiche infettanti o colonizzanti. In tali pazienti le IVU non solo sono associate a maggior rischio di complicanze sistemiche, ma altresì hanno connotazioni epidemiologiche peculiari, caratterizzate da elevata incidenza e tendenza a ricorrenza.

Scendendo in dettaglio, in età pre-pubere circa il 3% delle bambine e l'1% dei bambini accusano un episodio di IVU, con tendenza a ricorrenza nei tre anni successivi in circa un terzo dei casi [17]. Vi sono evidenze a favore del fatto che la presenza di fimosi rappresenti un significativo fattore di rischio per i maschi [18]. I soggetti diabetici hanno un rischio di IVU stimato da 2 a 4 volte superiore alla popolazione generale, sebbene in misura minore per gli uomini rispetto alle donne; le IVU in tale popolazione sono l'evento infettivo più frequente, spesso sono sostenute da patogeni inusuali, hanno un maggior rischio di coinvolgimento delle vie urinarie superiori e di batteriemia e necessitano spesso di tempi di trattamento superiori alla media. La presenza di glicosuria, difetti nelle funzioni dei neutrofili e l'aumentata espressione di molecole di aderenza da parte delle cellule uro-epiteliali spiegherebbero l'elevata

incidenza di IVU in tale popolazione [19]. I pazienti neurolesi hanno un'elevata mortalità correlata a patologie renali, ed in tale evento concorre verosimilmente anche l'altissima incidenza di IVU cui sono esposti. La sovradistensione e la difficoltà di svuotamento vescicale, l'elevata frequenza di ostruzione delle vie urinarie, la comparsa nel tempo di diverticolosi e calcolosi vescicale, l'uso frequente o costante del cateterismo vescicale governano il rischio di IVU in tali pazienti [20]. La ricorrenza è la regola, sia per re-infessione che per recidiva da mancata eradicazione microbica; quest'ultima aumenta di valore patogenetico nel tempo, in seguito anche alla comparsa di specie resistenti come conseguenza della sovraesposizione ad antibiotici.

Anche i pazienti con sclerosi multipla presentano un'elevatissima incidenza di IVU, che scandiscono la progressiva evoluzione della malattia neurologica [21].

Dall'1 al 4% delle donne in gravidanza afferisce alle strutture sanitarie per IVU, mentre una percentuale tra 1 e 2% va incontro a pielonefrite, specie tra il primo ed il secondo trimestre. La dislocazione della vescica anteriormente e superiormente da parte dell'utero gravido, con conseguente difficoltà ad ottenere uno svuotamento completo, rappresenta il principale fattore di rischio specifico per infezioni delle basse vie urinarie [2].

Tra i soggetti anziani non istituzionalizzati, le IVU sono la seconda tipologia di infezione dopo quelle a carico delle vie

aeree inferiori e rendono conto di circa il 25% delle prescrizioni di antibiotici, con elevata incidenza di complicanze sistemiche e di isolamento di patogeni multiresistenti [22]. Non è casuale che uno dei fenomeni più rilevanti dell'ultimo decennio inerente l'epidemiologia delle resistenze microbiche, la comparsa di specie di *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), si sia manifestato inizialmente e rimanga prevalente negli isolati da urocultura.

Nella descrizione dell'epidemiologia delle IVU, un capitolo a parte è rappresentato dalla batteriuria asintomatica, condizione ai limiti tra patologia e fisiologia, definita come l'isolamento ripetuto in almeno due occasioni consecutive di batteri da idoneo campione di urinario, in concentrazione  $\geq 5 \times 10^5$  CFU/ml in assenza di segni e sintomi locali e/o sistemici di infezione. Tale condizione ha una prevalenza stimata nella popolazione generale intorno al 3%, con ampia varianabilità in rapporto al sesso, all'età ed alla presenza di co-morbosità:  $\leq 1\%$  tra le giovani in età scolare, 20% nelle donne adulte, da 5 a 20% nei maschi anziani, 80% nelle donne di età superiore ad 80 anni [23].

Non necessita normalmente di alcun trattamento, ad eccezione che nelle donne gravide e nei pazienti in predicato di essere sottoposti a specifici interventi chirurgici di ambito urologico [24].

Nelle donne gravide la prevalenza di batteriuria asintomatica varia tra il 4 ed il

7% ed è più frequente nei primi mesi di gestazione [25]. Essa aumenta di 20-30 volte il rischio di pielonefrite in gravidanza, si associa ad un maggiore rischio di prematurità fetale e mortalità neonatale e più studi hanno evidenziato un significativo effetto protettivo del trattamento antibiotico verso tali eventi [26-30]. I pazienti sottoposti a procedure diagnostiche o terapeutiche associate con sanguinamento della mucosa vescicale in corso di batteriuria asintomatica hanno un maggiore rischio di complicanze settiche. Tale rischio è stato ben dimostrato nel caso della resezione prostatica transuretrale (TURP), dove sia studi epidemiologici che clinici confermano il rischio di batteriemia nei pazienti non trattati e la significativa riduzione di complicanze infettive

nei trattati [31-35]. Sebbene non vi siano studi dettagliati relativi ad altre tipologie di interventi, il rischio di sanguinamento rappresenta comunque una giustificazione sufficiente a rendere razionale screening ed eventuale trattamento della batteriuria asintomatica.

Come detto, al di fuori di tali situazioni cliniche non esiste ragione ad indagare e/o trattare la batteriuria asintomatica; anche in categorie di soggetti per le quali nel recente passato è stata ipotizzato un ragionevole di trattamento, quali le donne diabetiche ed i pazienti trapiantati di rene da meno di 6 mesi; per tali pazienti vi è oggi consenso nel consigliare un atteggiamento conservativo, vista la mancata evidenza di un reale vantaggio correlato alla terapia antimicrobica [36].

## Bibliografia

- [1] Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. 2002. Am J Med 2002; 113(1A): 5S-13S.
- [2] Sobel JD, Kaye D. *Urinary tract infections*, in Mandell, Douglas, and Bennett's, *Principles and practices of infectious diseases*, Elsevier Churchill Livingstone 2005: 875-905.
- [3] Marild S, Jodal U. *Incidence rate of first-line symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age*. Acta Paediatr 1998; 87: 549-52.
- [4] Kunin CM, Polyak F, Postel E. *Periurethral bacterial flora in women. Prolonged intermittent colonization with Escherichia coli*. JAMA 1980; 243: 134-9.
- [5] Stamey TA. *The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections*. J Urol 1973; 109: 467-72.
- [6] Hu KK, Boyko EJ, Scholes D. *Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women*. Arch Intern Med 2004; 164: 989-93.
- [7] Raz R, Stamm WE. *A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections*. N Engl J Med 1993; 329: 753-6.
- [8] Foxman B, Barlow R, d'Arcy H et al. *Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs*. Ann Epidemiol 2000; 10: 509-15.
- [9] Schappert SM. *Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments. United States, 1997*. Vital Health Stat 13 1999; 143: 1-39.
- [10] Carlson KJ, Mulley AG. *Management of acute dysuria: a decision analysis model of alternative strategies*. Ann Intern Med 1985; 102: 244-9.
- [11] Kunin CM. *Urinary tract infections in females*. Clin Infect Dis 1994; 18: 1-12.
- [12] Engel JD, Schaeffer AJ. *Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women*. Urol Clin North Am 1998; 25: 685-701.
- [13] Bosisio V, Stella R, Castagna S et al. *A prospec-*

- tive descriptive study on the practice of management of urinary tract infections by general practitioners in Italy: epidemiology (Part I). *Arch Ital Urol Androl* 2003; 75: 88-92.
- [14] Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57, 551-6.
- [15] Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 91-9.
- [16] Foxman B, Gillespie B, Koopman J et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1194-205.
- [17] Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 69-72.
- [18] To T, Agha M, Dick PT, Feldman W. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary tract infection. *Lancet* 1998; 352: 1813-6.
- [19] Andy I.M. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Ag* 2003; 22: S35/S43.
- [20] Stover SL, Lloyd LK, Saites KB, Jackson AB. Urinary tract infection in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 17-51.
- [21] Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone* 1998; 19: 67-70.
- [22] Ruben FL, Dearwater ST, Norden CW. Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 145-57.
- [23] Evans JK, McOwan A, Hillman RJ, Forster GE. Incidence of symptomatic urinary tract infections in HIV seropositive patients and the use of cotrimoxazole as prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Genitourin Med* 1995; 71: 120-2.
- [24] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. *Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54.
- [25] MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol* 1997; 80(Suppl 1): 10-13.
- [26] Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1: 395-9.
- [27] Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD000490.
- [28] Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 927-32.
- [29] Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576-82.
- [30] Gratacos E, Torres P-J, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy preventing pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1390-2.
- [31] Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol* 1987; 138: 245-52.
- [32] Grabe M, Forsgren A, Bjork T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 11-7.
- [33] Olsen JH, Friis-Moller A, Jensen SK, Korner B, Hvist V. Cefotaxime for prevention of infectious complications in bacteriuric men undergoing transurethral prostatic resection: a controlled comparison with methenamine. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17: 299-301.
- [34] Grabe M, Forsgren A, Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 37-42.
- [35] Allan WR, Kumar A. Prophylactic mezlocillin for transurethral prostatectomy. *Brit J Urol* 1985; 57: 46-9.
- [36] Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-83.

# Microbiologia

Gian Maria Rossolini

Dipartimento di Biologia molecolare  
Sezione di Microbiologia  
Università degli Studi di Siena

## Gli agenti eziologici delle infezioni delle basse vie urinarie in comunità

Le infezioni delle basse vie urinarie (IBVU) che si incontrano in medicina del territorio riconoscono, nella grande maggioranza dei casi, una eziologia batterica. Lo spettro di patogeni batterici responsabili di IBVU è relativamente ristretto e riflette la patogenesi di queste infezioni, tipicamente endogene e dovute ad una risalita attraverso l'uretra di batteri presenti nel microbiota intestinale e nella cute perineale e provvisti di specifici determinanti di uropatogenicità. *Escherichia coli* è di gran lunga il più frequente responsabile (75-90% dei casi). Responsabili meno frequenti (10-25% dei casi) sono altri enterobatteri (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ecc.), enterococchi e *Staphylococcus saprophyticus* (più frequentemente nelle donne giovani). Enterobatteri diversi da *E. coli*, enterococchi, streptococchi di gruppo B e *Pseudomonas aeruginosa* possono esse-

re più frequenti come causa di infezioni ricorrenti nei soggetti con anomalie strutturali (ad esempio malformazioni congenite, calcoli, neoplasie) o neurologiche associate ad alterazione del deflusso urinario, e nel paziente diabetico [1, 2]. In uno studio italiano recente sulle IBVU nella donna in ambito comunitario *E. coli* è stato riscontrato come agente causale nell'89,2% dei casi [3]. La predominanza di *E. coli* come responsabile di IBVU è dovuta all'evoluzione, all'interno di questa specie che normalmente fa parte del microbiota commensale dell'intestino, di ceppi provvisti di specifici determinanti di uropatogenicità (*E. coli* uropatogeni). I determinanti di patogenicità dei ceppi uropatogeni comprendono adesine di tipo fimbriale e non-fimbriale (che consentono l'adesione all'urotelio), tossine, siderofori e proteasi, e sono codificati da isole di patogenicità genomiche acquisite dai ceppi uropatogeni durante la loro evoluzione che li ha diversificati dai ceppi commensali ed ente-

ropatogeni [4]. Da esperimenti condotti su modelli animali, nella patogenesi delle IBVU ricorrenti sembra di particolare importanza la capacità che i ceppi uropatogeni hanno di formare, nelle cellule dell'urotelio, comunità batteriche intracellulari che hanno proprietà simili ai biofilm. Queste forme intracellulari di crescita permetterebbero ai batteri di resistere alla risposta immunitaria e di costituire dei *reservoir* quiescenti dai quali l'infezione può riattivarsi [5]. A questo fenomeno potrebbero essere legati certi insuccessi farmacologici nell'eradicare le IBVU ricorrenti nonostante l'apparente sensibilità *in vitro* del ceppo isolato (per la mancata attività dei farmaci nei confronti dei batteri intracellulari) e la migliore attività di certi farmaci (come ad esempio i chinoloni, che possono penetrare anche all'interno delle cellule eucariotiche) per il trattamento delle IBVU ricorrenti.

Per completezza è opportuno ricordare anche la possibilità di una eziologia virale (da *Adenovirus*) per forme di cistite emorragica del bambino, o fungina (da *Candida* spp.) per infezioni urinarie in pazienti con catetere a permanenza trattato con terapia antibiotica ad ampio spettro [2]. Comunque sono situazioni rare e con caratteristiche nosologiche ben distinte rispetto alle classiche IBVU comunitarie.

### La diagnosi microbiologica delle IBVU in comunità: come e quando

L'esame colturale dell'urina rappresenta il metodo di riferimento per la diagnostica microbiologica delle IBVU. Nell'esecuzione

dell'esame è necessario che il prelievo venga eseguito prima dell'assunzione dell'antibiotico, seguendo le note precauzioni per ridurre al minimo la contaminazione del campione da parte del microbiota commensale dell'uretra distale (raccolta del mitto intermedio, avendo cura di evitare che l'urina tocchi la cute delle regioni circostanti lo sbocco dell'uretra). L'importanza di una accurata detersione della regione circostante lo sbocco dell'uretra, da effettuare prima del prelievo, è stata invece messa in dubbio [6]. È altresì importante che il campione sia processato prima possibile (entro 2 ore) e, in caso di tempi più lunghi, mantenuto refrigerato (4°C) per limitare il rischio di false positività.

Il laboratorio deve fornire un'indicazione della carica batterica urinaria (CFU/ml), della specie batterica isolata e del profilo di sensibilità agli antibiotici. La concomitante determinazione della presenza di leucociti nelle urine (mediante esame microscopico o determinazione rapida dell'esterasi leucocitaria) è importante ai fini dell'interpretazione diagnostica (**tavella 1**).

Data la prevedibilità degli agenti eziologici, il trattamento delle IBVU comunitarie è spesso effettuato su base empirica e l'esame colturale delle urine con relativo antibiogramma viene richiesto raramente. Il ricorso all'esame colturale è generalmente riservato ai casi in cui l'infezione risponde parzialmente o non risponde al trattamento, ha carattere recidivante, oppure si verifica in situazioni in cui è ritenuto necessario un approfondimento diagnostico (ad esempio

Tabella 1

**Criteri interpretativi dei risultati dell'urinocoltura nella diagnostica delle IBVU (modificata dalla ref. [7]).**

Campione	Paziente	Referto indicativo di infezione	Referto non indicativo di infezione
Urina da mitto intermedio	Donna, sintomatico	Quantità di potenziale uropatogeno $>10^2$ CFU/ml (+ piuria <sup>a</sup> )	Quantità di potenziale uropatogeno $<10^2$ CFU/ml o $\leq$ quantità di flora contaminante
Urina da mitto intermedio	Uomo, sintomatico	Quantità di potenziale uropatogeno $>10^3$ CFU/ml (+ piuria)	Quantità di potenziale uropatogeno $<10^3$ CFU/ml o $\leq$ quantità di flora contaminante
Urina da mitto intermedio	Tutti, asintomatico	Specie potenzialmente uropatogena $>10^5$ CFU/ml <sup>b</sup>	Quantità di potenziale uropatogeno $<10^5$ CFU/ml o $\leq$ quantità di flora contaminante
Urina prelevata con catetere	Tutti	Specie potenzialmente uropatogena $>10^2$ CFU/ml + piuria	Quantità di potenziale uropatogeno $<10^2$ CFU/ml, non piuria
Urina da catetere a permanenza	Tutti <sup>d</sup>	Specie potenzialmente uropatogena $>10^3$ CFU/ml + piuria <sup>c</sup>	Batteriuria in paziente asintomatico

<sup>a</sup> determinata mediante esame microscopico (10 leucociti/mm<sup>3</sup> di urina) o test per la presenza di esterasi leucocitaria;

<sup>b</sup> in questi casi generalmente la piuria è assente;

<sup>c</sup> in questi casi è possibile la presenza di più patogeni;

<sup>d</sup> la urinocoltura non è generalmente indicata se il paziente è asintomatico.

nel bambino, dove l'infezione è spesso un epifenomeno di malformazioni dell'apparato urinario, oppure nell'adulto in presenza di fattori di rischio che comportano uno spettro di patogeni più ampio e un rischio maggiore di evoluzione verso una infezione complicata).

### Sensibilità agli antibiotici e problemi emergenti di chemioresistenza nei patogeni responsabili di IBVU

L'approccio empirico al trattamento delle IBVU è basato sulla possibilità di predire con ragionevole accuratezza il profilo di sensibilità agli antibiotici dei patogeni bat-

terici responsabili di questo tipo di infezioni, ed in primo luogo di *E. coli*. Per questo motivo, conoscere il comportamento relativo alla sensibilità agli antibiotici e l'evoluzione delle chimoresentenze nelle principali specie uropatogene rappresenta un elemento importante ai fini della definizione della strategia terapeutica per le IBVU.

*E. coli* è naturalmente sensibile a molti farmaci potenzialmente utili per la terapia delle IBVU comunitarie (nitrofurantoina, fosfomicina, cotrimossazolo, chinoloni e beta-lattamici orali), ma problemi di resistenza acquisita possono attualmente limitare l'efficacia di molti di questi farmaci. In uno studio recente sulla sensibilità di *E. coli* isolati in Italia da pazienti di sesso femminile con IBVU comunitaria<sup>[3]</sup> i problemi maggiori di resistenza acquisita sono stati riscontrati per ampicillina e cotrimossazolo, mentre fluorochinoloni, amoxicillina-clavulanato, cefuroxime, fosfomicina e nitrofurantoina mantengono una maggiore attività.

La resistenza acquisita al cotrimossazolo è generalmente mediata da bersagli alternativi a bassa affinità, codificati da geni *sul* e *dfr*<sup>[8]</sup>, mentre la resistenza acquisita alle amino-penicilline è nella maggior parte dei casi mediata dalla produzione di beta-lattamasi ad ampio spettro (generalmente l'enzima TEM-1)<sup>[9]</sup>. Si tratta in entrambi i casi di determinanti di resistenza portati su plasmidi trasferibili che possono diffondersi rapidamente tra ceppi diversi. Spesso uno stesso plasmide porta contemporaneamente geni di resistenza per il cotrimossazolo e il gene per la beta-lattamasi TEM-1, e la sua acquisi-

zione porta ad un fenotipo di resistenza ad entrambe le classi di farmaci. Il fatto che l'enzima TEM-1 sia inibito efficacemente dall'acido clavulanico spiega la maggiore attività ritenuta dalla combinazione amoxicillina-acido clavulanico. Il livello di sensibilità dei ceppi beta-lattamasi-produttori, tuttavia, è influenzato dalla quantità di beta-lattamasi prodotta, e alcuni ceppi iperproduttori restano resistenti alla combinazione amoxicillina-clavulanato<sup>[9]</sup>. Un altro meccanismo di resistenza ad amoxicillina-clavulanato è legato alla produzione di varianti della beta-lattamasi TEM-1 resistenti all'azione degli inibitori (cosiddette varianti IRT - Inhibitor-Resistant TEM)<sup>[9]</sup> che in Italia sono apparentemente molto rare.

I meccanismi con cui *E. coli* può evolvere la resistenza ai fluorochinoloni sono molteplici. Quello più comune è rappresentato dalla modificazione dell'affinità del bersaglio (la topoisomerasi di tipo II) per mutazioni cromosomiche<sup>[10]</sup>. La presenza nella cellula batterica di due diversi bersagli (la DNA girasi e la DNA topoisomerasi IV) con diversa affinità per i chinoloni implica la possibilità di due livelli di resistenza: uno più basso, quando è modificato il bersaglio più affine (in genere la DNA girasi), e uno più alto, quando sono modificati entrambi. Nel caso dei chinoloni fluorurati, che hanno un'attività molto potente nei confronti di *E. coli*, è generalmente necessaria una modifica- zione di entrambi i bersagli per raggiungere un livello di resistenza clinicamente significativo. È per questo motivo che i fluorochinoloni mostrano una barriera genetica

verso l'evoluzione alla resistenza clinica e un rischio di selezionare mutanti resistenti in corso di terapia rispettivamente maggiore e minore rispetto ad altri farmaci antibatterici che hanno un singolo bersaglio (ad esempio fosfomicina). Questo vantaggio, tuttavia, non è più presente con i ceppi che hanno acquisito modificazioni nel bersaglio più affine, anche se appaiono ancora sensibili. La selezione e diffusione dei ceppi di *E. coli* mutati per il bersaglio più affine sono presupposti necessari per l'evoluzione della resistenza clinica ai chinoloni. In questa prospettiva l'impiego dei chinoloni che, nei confronti di *E. coli*, mostrano una maggiore potenza e valori più bassi di MPC (*mutant prevention concentration*), come ad esempio la prulifloxacina<sup>[11]</sup>, dovrebbe risultare utile per minimizzare la selezione di mutanti resistenti e ridurre la diffusione della resistenza clinica ai chinoloni nei ceppi uropatogeni di *E. coli* che circolano a livello comunitario. Alla resistenza acquisita ai chinoloni può contribuire anche l'attivazione di sistemi di efflusso attivo (ad esempio AcrAB, Emr), sempre per mutazioni cromosomiche. Recentemente sono comparsi anche nuovi meccanismi di resistenza, mediati da plasmidi trasferibili (resistenze trasferibili ai chinoloni), basati sulla protezione del bersaglio da parte di specifiche proteine (proteine Qnr) oppure sulla inattivazione del farmaco per acetilazione da parte di una variante dell'enzima AAC(6')-Ib, detta AAC(6')-Ib-cr, che normalmente modifica gli aminoglicosidi (tobramicina, amikacina e kanamicina), e che grazie a due

sostituzioni aminoacidiche ha acquisito la capacità di acetilare alcuni chinoloni<sup>[12]</sup>. In particolare, l'enzima AAC(6')-Ib-cr è in grado di modificare i chinoloni che presentano un azoto aminico non sostituito in corrispondenza dell'anello piperazinico (ad esempio norfloxacina e ciprofloxacina) ma non quelli nei quali lo stesso azoto è sostituito (ad esempio levofloxacina e prulifloxacina). I meccanismi di resistenza mediati da plasmidi conferiscono un basso livello di resistenza ai fluorochinoloni, ma la loro presenza è importante perché l'innalzamento della MIC comporta un innalzamento della MPC e favorisce grandemente l'evoluzione verso la resistenza clinica<sup>[12]</sup>.

Un ulteriore problema di resistenza emergente nei ceppi di *E. coli* che circolano in ambito comunitario è rappresentato dalla produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), enzimi che hanno la capacità di degradare non solo le penicilline e le cefalosporine a spettro ristretto, ma anche le cefalosporine a spettro allargato e i monobattami<sup>[13]</sup>. Il fenomeno, inizialmente limitato all'ambiente ospedaliero, è attualmente in espansione anche a livello comunitario con un prevalente interessamento di *E. coli*<sup>[14]</sup>. In uno studio di sorveglianza condotto di recente sul territorio italiano la frequenza di enterobatteri produttori di ESBL da pazienti ambulatoriali è risultata pari al 3,5%, e la maggior parte di questi isolati erano *E. coli* o *P. mirabilis* provenienti da infezioni urinarie<sup>[15]</sup>.

Con le altre *Enterobacteriaceae*, che come abbiamo già detto più raramente possono essere causa di IBVU, esistono problemi di

resistenza intrinseca ad alcuni farmaci (ad esempio ai nitrofurani in *P. mirabilis* e alle amino-penicilline in *K. pneumoniae* ed *Enterobacter* spp.) e problemi di resistenze acquisite complessivamente paragonabili a quelli già discussi per *E. coli*.

Infine, con *P. aeruginosa* (altra causa più rara di IBVU) problemi di chemioresistenza possono essere incontrati per tutti i principali farmaci attivi su questa specie (pipera-

cillina, piperacillina/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, gentamicina, tobramicina, amikacina e fluorochinoloni). Per quanto riguarda i fluorochinoloni, unici farmaci somministrabili anche oralmente, è da notare l'esistenza di differenze nell'attività anti-*pseudomonas* delle varie molecole: prulifloxacina appare essere la più attiva, seguita da ciprofloxacina e levofloxacina [16].

## Bibliografia

- [1] Ronald A. *The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens*. Am J Med 2002; 113 Suppl 1A: 14S-19S.
- [2] Sobel JD, Kaye D. *Urinary tract infections*, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, Philadelphia 2005 pp. 875-905.
- [3] Fadda G, Nicoletti G, Schito GC et al. *Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines*. J Chemother 2005; 17: 251-7.
- [4] Welch RA, Burland V, Plunkett G et al. *Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 17020-4.
- [5] Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM et al. *Intracellular bacterial communities of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis*. Trends Microbiol 2004; 12: 424-30.
- [6] Lifshitz E, Kramer L. *Outpatient urine culture: Does collection technique matter?* Arch Intern Med 2000; 160: 2537-40.
- [7] Richard B, Thomson, JR, and Miller JM. *Specimen collection, transport, and processing: bacteriology*, in Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH eds. *Manual of clinical microbiology*. 8<sup>th</sup> ed. ASM Press, Washington DC 2003, pp. 286-330.
- [8] Sköld O. *Resistance to trimethoprim and sulfonamides*. Vet Res 2001; 32: 261-73.
- [9] Livermore DM. *b-Lactamases in laboratory and clinical resistance*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-84.
- [10] Hooper DC. *Mechanism of quinolone resistance*, in Hooper DC and Rubinstein E eds. *Quinolone antimicrobial agents*. 3<sup>rd</sup> ed. ASM Press, Washington DC 2003, pp. 41-67.
- [11] Gualco L, Schito AM, Schito GC, Marchese A. *In vitro activity of prulifloxacin against Escherichia coli isolated from urinary tract infections and the biological cost of prulifloxacin resistance*. Int J Antimicrob Agents 2007; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.01.009.
- [12] Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. *The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance*. Lancet Infect Dis 2006; 6: 629-40.
- [13] Paterson DL, Bonomo RA. *Extended-spectrum b-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86.
- [14] Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB et al. *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases (ESBLs) in the community*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 52-9.
- [15] Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C et al. *Trends in production of extended-spectrum b-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey*. J Clin Microbiol 2006; 44: 1659-64.
- [16] Roveta S, Schito AM, Marchese A, Schito GC. *Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 366-72.

# Variabili anatomo-funzionali e comportamentali associate al rischio di infezione

**Bruno Frea, Simone Crivellaro**

*Clinica di Urologia*

*Università degli Studi di Udine*

## Introduzione

Sebbene si sappia che i batteri responsabili delle IVU sono saprofiti della flora fecale, non sono molto noti i fattori che favoriscono la colonizzazione dell'apparato genito-urinario, sviluppando le sindromi infettive. I fattori di suscettibilità possono essere i più vari, prenderemo in considerazione soprattutto quelli che riguardano le caratteristiche anatomo-funzionali e le abitudini comportamentali.

## CARATTERISTICHE ANATOMO-FUNZIONALI

### Fattori prevesicali femminili

#### *Fattori vaginali*

- **Cause microrganiche:** già da anni è stato dimostrato che la recettività delle cellule dell'epitelio vaginale alla colonizzazione batterica, specialmente da parte

dei patogeni, è il primo gradino ascendente nelle donne. La colonizzazione batterica della mucosa sembra dipendere dalla capacità del microrganismo di aderire alla superficie delle cellule epiteliali. Numerosi studi [1] hanno dimostrato che l'*E. coli* isolato dalle urine aderisce, *in vitro*, più rapidamente alle cellule vaginali di donne con ricorrenti IVU piuttosto che alle stesse cellule di controlli sani. È stato anche rilevato che l'*E. coli* aderisce rapidamente alle cellule della mucosa orale di donne con IVU ricorrenti – una osservazione che suggerisce l'intervento di fattori genetici. Sembra che le donne con IVU ricorrenti abbiano un numero maggiore di recettori per l'adesione batterica nella mucosa genito-urinaria e quindi più punti di attacco per i patogeni, ovvero un numero minore di composti recettoriali solubili nelle secrezioni delle mucose (cosiddetti

soggetti “non-secretori”); questi, perciò, hanno una ridotta capacità di inibizione competitiva per la colonizzazione adesivo-mediata. Le cellule di donne del fenotipo “non-secretore” sono più facilmente legate dall'*E. coli* con Gal-Gal pili (P pili) di quelle del fenotipo “secretore”. Uno studio [2] ha dimostrato che le donne con IVU ricorrenti sono più verosimilmente “non-secretori” delle donne che non hanno infezione. Per questo il fenotipo “non-secretore” aumenta la recettività delle cellule epiteliali per gli *E. coli* uropatogeni, sviluppando le IVU ricorrenti. Le cellule epiteliali dei “secretori” hanno un’attività fucosiltransferasica. Questa attività è associata all’espressione dei gruppi oligosaccaridici del sangue A, B ed H sulla superficie di queste cellule, laddove questi oligosaccaridi tendono a coprire e “mascherare” i recettori per l’adesione. D’altra parte le cellule epiteliali dei “non-secretori” mancano di attività fucosiltransferasica visto che non hanno espressi i geni oligosaccaridici A, B ed H. Conseguentemente i recettori per l’adesione possono essere più accessibili. Più recentemente inoltre [3] è stato dimostrato che le donne con IVU ricorrenti spesso hanno una persistente colonizzazione vaginale di *E. coli*. Siccome è noto che il lattobacillo che produce perossido di idrogeno inibisce la crescita dell'*E. coli*, è stato dimostrato che l’assenza di questo batterio nella flora vaginale è un fattore di rischio per le IVU ricorrenti. Ciò che insomma appare sempre più

chiaro dalla letteratura degli ultimi 10 anni è che l’infezione alle vie urinarie nella donna è facilitata se non causata da una alterazione della flora batterica vaginale. Tale alterazione può essere causata da vari fattori:

- terapia con antibiotici, corticosteroidi, antivirali e antifungini;
- alterazioni anatomiche congenite o iatogene;
- condizioni di immunosoppressione;
- menopausa;
- diabete.

Tra questi il primo risulta senz’altro essere il più comune ed il responsabile dell’innescarsi di infezioni recidivanti delle vie urinarie a causa di utilizzo di antibiotici che alterano sensibilmente la flora batterica vaginale. Per tale motivo risulta particolarmente utile l’utilizzo di principi attivi in grado di risparmiare tale flora, quali i chinolonici di ultima generazione (ad esempio prulifloxacina) [4].

• **Cause organiche:** a livello anatomico vi sono alcune alterazioni organiche della statica pelvica, ed in particolare vaginale, che possono facilitare le IVU nelle donne. In particolare il prolasso della parete vaginale anteriore o cistocele può influenzare l’incidenza delle infezioni delle vie urinarie. I meccanismi attraverso cui tale alterazione porta all’infezione sono molteplici, primo fra tutti il cistocele è causa di disuria e urodinamicamente parlando di ostruzione extra-vescicale. Tale ostruzione causa un residuo post-minzionale più o meno elevato, tale resi-

duo produce un'habitat ideale in vescica per la crescita dei batteri e quindi l'infezione. Un altro meccanismo è quello mediato dal fatto che il prolasso di vescica e le infezioni delle vie urinarie hanno eziologie in comune come la carenza di ormoni in postmenopausa, disturbi neuroligici o disturbi metabolici, per cui laddove vi sia un prolasso molto spesso c'è anche infezione delle vie urinarie<sup>[5]</sup>.

### *Fattori uretrali*

- **Cause microrganiche:** a livello uretrale l'adesività batterica alla superficie dell'urotelio ed i meccanismi che regolano l'equilibrio microrganico sono molto meno studiati. I dati in letteratura sono scarsi e poco convincenti. Ciò che risulta di un certo interesse è la dibattuta associazione tra infezione delle ghiandole periuretrali, delle ghiandole vestibolari e delle IVU. Spesso tali patologie, per la vicinanza anatomica, per la parziale sovrapposizione dei sintomi e per possibili eziologie in comune, vengono confuse. In particolare le si tende a diagnosticare come non meglio identificate "uretriti". È interessante invece notare che queste entità sono eziologicamente e clinicamente differenti, anche se esiste di fatto un'associazione descritta in letteratura tra le vestibuliti e le infezioni urogenitali<sup>[6]</sup>.

- **Cause organiche:** dal punto di vista anatomico la più frequente causa di infezioni delle vie urinarie è la stenosi uretrale. Tale patologia è da molti autori

messi in discussione nel sesso femminile. Secondo soprattutto gli autori anglosassoni la stenosi uretrale femminile non sarebbe niente altro che una dissinergia detruso-sfinteriale misconosciuta. Ci sono però numerose evidenze che bene dimostrano la differenza tra queste due patologie utilizzando tecniche diagnostiche quali la videourodinamica<sup>[7]</sup> e l'ecografia transvaginale perminzionale<sup>[8]</sup>. In generale una buona classificazione di tutte le cause organiche e funzionali che a livello uretrale possono essere fattori favorenti le infezioni delle vie urinarie è descritta da Mc Crery<sup>[9]</sup> che le suddivide in iatogene (post-chirurgiche), anatomiche (stenosi, uretrocele, diverticoli uretrali, malattia del collo vescicale), neurogeniche (dissinergia detruso-sfinteriale), abbracciando così tutte le possibili eziologie.

### *Fattori prevesicali maschili*

#### *Fattori prostatici*

- **Cause microrganiche:** nell'uomo come nella donna la principale via di diffusione delle infezioni delle vie urinarie è per via ascendente attraverso l'uretra. Anatomicamente, contrariamente al sesso femminile, l'uretra non è né adiacente all'orifizio anale né vicino a qualche mucosa che potrebbe essere ricettacolo e fonte di batteri patogeni. Quale può quindi essere una fonte di batteri in caso di IVU ricorrenti? Alcuni autori suggeriscono che un'infezione cronica clinica o subclinica della prostata è quasi sempre

associata nell'uomo ad una più alta incidenza di IVU. In questi casi inoltre si verificherebbe un'alterazione delle componenti del succo prostatico, in particolare un'assenza dello zinco, considerato tra i fattori che inibiscono la crescita batterica e proteggono l'urotelio dalle infezioni.

• **Cause organiche:** l'associazione tra ipertrofia leiomioadenomatosa della prostata ed infezioni delle vie urinarie è relativa espressamente all'ostruzione extravesicale che tale patologia crea. Secondariamente a questa ostruzione è possibile avere quindi un elevato residuo post-minzionale, che faciliterebbe la crescita e la proliferazione batterica e quindi di l'infezione sintomatica delle vie urinarie. A lungo termine inoltre la ipertrofia leiomioadenomatosa della prostata può causare dapprima iperattività detrusoriale e successivamente ipocontrattilità detrusoriale, innescando così un circolo vizioso di disfunzione vescicale che altro non fa che incrementare il residuo post-minzionale e quindi le infezioni.

#### *Fattori uretrali*

• **Cause microrganiche:** vi sono a questo riguardo alcuni interessanti studi non pubblicati sul sistema immunitario a livello della sottomucosa uretrale. In particolare alcuni autori hanno verificato che l'infiltrazione di cellule dendritiche (cellule di rilevante importanza nella difesa antibatterica e non solo) appare decrescente dall'uretra distale a quella prossimale. Come se il sistema immunitario

cercasse di fermare i batteri all'ingresso dell'urotelio, confermando che la via ascendente di colonizzazione è la più frequente. Pare che una inversione di questa concentrazione di cellule dendritiche possa essere associata ad una più alta incidenza di infezione delle vie urinarie.

• **Cause organiche:** le possibili cause organiche di infezione a livello uretrale sono, nell'uomo come nella donna, le cause di ostruzione. Eziologicamente possono quindi essere classificate anche qui come iatogene (traumi uretrali, post-infettive), anatomiche (stenosi uretrali congenite, calcolosi), neurologiche (dissinergia detruso-sfinteriale).

#### *Fattori intravesicali femminili e maschili*

• **Cause microrganiche:** numerosi studi [10] testimoniano che il rapporto tra l'urotelio vescicale e la capacità adesiva dei batteri patogeni è di fondamentale importanza. In particolare vi sono alcuni recettori dell'urotelio in grado di amplificare le infezioni delle vie urinarie permettendo ai batteri di aderire alla mucosa con più facilità. Uno di questi recettori è il CD44, il quale viene sovraespresso dalle cellule uroteliali della vescica su stimolazione indotta dallo stesso *E. coli*, ed è in grado di legarsi al recettore HA dell'*E. coli* e permettere così una forte adesione alla mucosa facilitandone la proliferazione. Lo studio di questi recettori porterà probabilmente allo sviluppo di una nuova generazione di antibatterici

atti a bloccare questi recettori, prevenendo così l'infezione. Alcuni batteri inoltre (tra cui l'*E. coli*) sono in grado non solo di aderire, ma anche di penetrare all'interno dell'epitelio profilerando e formando colonie batteriche intracellulari e causare così infezioni recidivanti [11]. Da questo punto di vista è utile sottolineare che alcuni principi attivi, quali la prulifloxacina, sono in grado di penetrare all'interno della cellula epiteliale ivi svolgendo la loro azione battericida. Tale azione sarebbe permessa dal contemporaneo ingresso della molecola all'interno dei macrofagi e dei PMN con sensibile aumento dell'attività di fagocitosi.

- **Cause organiche:** è noto che batteri introdotti nelle vesciche di volontari sani sono stati prontamente eliminati con la minzione, senza alcun trattamento. Perciò uno svuotamento vescicale efficiente può da solo rappresentare un meccanismo di difesa contro l'infezione vescicale. Ne segue che tutte le patologie vescicali che causano una difficoltà nella fase di svuotamento sono fattori di rischio per le IVU. Tra questi annoveriamo patologie della muscolatura detrusoriale (come per esempio detrusori ipocontrattili da ostruzione cervico-prostatica inveterata) e patologie neurologiche (come ad esempio le lesioni midollari complete o incomplete, la sclerosi multipla caratterizzata da un tipico quadro di dissinergia detruso-sfinteriale, o accidenti vascolari centrali che possono indurre una ipocontrattilità detrusoriale).

### Fattori ureterali femminili e maschili

- Oltre ai fattori legati alla suscettibilità dell'ospite all'infezione, esistono numerosi fattori che ne condizionano la diffusione per via ascendente dalla vescica alla via escretrice alta, fino al rene: la presenza o meno di reflusso vescico-ureterale, la qualità della peristalsi ureterale e la relativa suscettibilità della midollare renale all'infezione. Una uropatia ostruttiva, una diminuzione del flusso ematico al rene, una malattia primitiva renale ed i calcoli renali o ureterali possono aumentare la suscettibilità alle IVU.

### ABITUDINI COMPORTAMENTALI

Le cosiddette "abitudini minzionali" rivestono un ruolo molto importante nella eziopatogenesi delle infezioni urinarie, soprattutto in quelle femminili. Esistono numerose "cattive abitudini minzionali" e numerosi lavori [12] che dimostrano quanto possiamo influenzare queste abitudini ed incidere sensibilmente sulle IVU. In particolare i comportamenti a rischio sono:

- tendenza a trattenere le urine per lungo tempo posticipando sempre più la minzione sino a ridurre la propria sensibilità;
- tendenza a non vuotare completamente la vescica (tipica soprattutto dei bambini) legata probabilmente ad una mancata "comprensione" dei meccanismi minzionali;

- igiene intima con detergenti troppo “aggressivi” che destabilizzano la flora vaginale facilitando le IVU;
- rapporti sessuali non protetti con più partners.

Numerosi autori sottolineano il fatto che tutte queste abitudini possono essere

facilmente indagate anamnesticamente e sono tutte modificabili. Gli studi caso-controllo effettuati dimostrano che a lungo termine il numero di episodi di IVU è minore con una terapia comportamentale efficace piuttosto che con una terapia antibiotica reiterata.

## Bibliografia

- [1] Schaeffer AJ et al. *Association of vitro E. coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent UTI*. N Engl J Med 1981; 304: 1062-6.
- [2] Sheinfeld J et al. *Association of the Lewis blood group phenotype with recurrent UTI in women*. N Engl J Med 1989 Mar 23; 320(17): 773-7.
- [3] Gupta K et al. *Inverse association of H202-producing lactobacilli and vaginal Escherichia coli colonization in women with recurrent UTI*. J Infect Dis 1988 Aug; 158(2): 446-50.
- [4] Tempera G (2006). *Effects of two oral antibiotic treatments on lactobacillary vaginal flora*. Dato non pubblicato.
- [5] Eberhard J. *Prolapse operation – also of help in urinary tract infection?* Ther Umsch 2002, Sep; 59(9): 469-74.
- [6] Smith EM. *Case control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections*. Infect Dis Obstet Gynecol 2002; 10(4): 193-202.
- [7] Kuo HC. *Videourodynamic characteristics and lower urinary tract symptoms of female bladder outlet obstruction*. Urology 2005 Nov; 66(55): 1005-9.
- [8] Huang WC. *Two and three dimensional ultrasonographic findings in urethral stenosis with bladder wall trabeculation: case report*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 Jun; 27(6): 697-700.
- [9] Mc Crery RJ et al. *Bladder outlet obstruction in women: iatrogenic, anatomic and neurogenic*. Curr Urol Rep 2006 Sep; 7(5): 363-9.
- [10] Rouschoup KM et al. *Urothelial CD44 facilitates Escherichia coli infection of the murine urinary tract*. J Immunol 2006 Nov 15; 177(10): 7225-32.
- [11] Kucherla R et al. *Urinary tract infections: new insights into a common problem*. Postgrad Med J 2005; 81(952): 83-6.
- [12] Lindstrom TC. *Behaviour modification group-treatment of children with recurrent lower urinary tract infections*. Scand J Caring Sci 2000; 14(4): 259-67.

# Correlazioni cinetico-dinamiche degli antibiotici di maggiore utilizzo

**Federico Pea**

*Istituto di Farmacologia e Tossicologia*

*Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica*

*Università degli Studi di Udine*

Il principio generale su cui si fonda l'efficacia di una terapia antibiotica è rappresentato dalla necessità di raggiungere concentrazioni terapeuticamente efficaci nel sito di infezione. Appare pertanto evidente che per poter considerare un antibiotico idoneo nello specifico contesto delle infezioni delle vie urinarie (IVU) basse il prerequisito fondamentale consista nel fatto di essere eliminato per via renale in forma attiva ed in quantità tale da riuscire a garantire concentrazioni terapeuticamente efficaci a livello urinario [1]. Da un punto di vista farmacocinetico, gli antibiotici che possono essere impiegati per il trattamento di tali infezioni sono caratterizzati da una elevata escrezione cumulativa urinaria tale da permettere concentrazioni urinarie che possono essere anche parecchie decine di volte superiori rispetto

a quelle simultaneamente presenti a livello plasmatico (**tabelle 1, 2**).

Tale peculiare caratteristica farmacocinetica, che consente di ottenere nel sito di infezione concentrazioni particolarmente elevate, rende per taluni aspetti concettualmente diversa la terapia delle IVU basse rispetto a quella di infezioni localizzate in altri distretti anatomici e consente di spiegare alcune situazioni specifiche.

Una prima considerazione è rappresentata dal fatto che alcuni antibiotici, che a causa dei bassi livelli plasmatici e tissutali non trovano impiego nel trattamento di infezioni sistemiche, possono altresì essere utilizzati nel trattamento delle IVU basse poiché, grazie all'eliminazione rapida e prevalentemente per via renale, soltanto a livello urinario possono raggiungere concentrazioni terapeuticamente effi-

Tabella 1

Caratteristiche farmacocinetiche di alcuni antibiotici utilizzabili nella terapia delle IVU basse<sup>[7,20,29-31]</sup>

Farmaco	Dose (mg)	F <sub>os</sub> (%)	C <sub>max</sub> plasma (mg/L)	t <sub>1/2</sub> (ore)	Intervallo di dosaggio (ore)	F <sub>u</sub> (%)	C <sub>max</sub> urine (mg/L)
<b>Beta-lattamici</b>							
Amoxicillina/clavulanato	875/125	90/75	10,4/3,5	1,2/1	8-12	75/60	814,72/41,47
	2000/125		17,2/0,5	1,27/1,03	12		
Cefpodoxime	100	50	1,4	3	12	29-33	
<b>Fluorochinoloni</b>							
Ciprofloxacin	250		0,8-1,9		12		
	500	75	2-3	5-6	12	40-50	200
Levofloxacin	250	99			24		
	500	99	5-7	7-8	24	85	521-771
Norfloxacin	400	40	1-2	3,5-5	12	30	30
Oflloxacin	200	90	3-5	6-8	12	80	85-95
Prulifloxacin	600		1,6-2	7,6-10,7	24	17-29	110
<b>Aminoglicosidi</b>							
Amikacina	10-15 per kg	0	30-40	2-3	24	80-100	
Gentamicina	3-5 per kg	0	15-25	2-3	24	80-100	
Netilmicina	3-5 per kg	0	15-25	2-3	24	80-100	
Tobramicina	3-5 per kg	0	15-25	2-3	24	80-100	
<b>Altri</b>							
Sulfametossazolo/trimetoprim (Cotrimossazolo)	800/160	90/100	105/9	6-12/8-10	12	20/80	
Fosfomicina trometamolo	3000	34-41	22-32	2,4-7,3	24	32-43	4415
Nitrofurantoina	50-100			0,33	8	30-50	50-250

C<sub>max</sub>, concentrazione massima; F<sub>os</sub>, biodisponibilità orale; F<sub>u</sub>, frazione escreta con le urine; t<sub>1/2</sub>, emivita plasmatica di eliminazione.

Tabella 2

Farmacocinetica urinaria di alcuni antibiotici

	Concentrazione (mg/L) nell'intervallo							
	0-2 h	2-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-24h	24-36h	36-48h
Amoxicillina/clavulanato								
XR 2000/125 mg	436,57/	814,72/	490,47/	130,72	21,51/	5,87	0,36	0,14
OS dose singola <sup>[7]</sup>	36,18	41,47	7,99	0,92	0,15			
Levofloxacin 500 mg q12h EV dose multipla <sup>[26]</sup>	329,1	388,6	266,0	168,1				
Prulifloxacin 600 mg OS dose singola <sup>[19]</sup>	0-2 h 110*	2-4h 60*	4-8h 50*	8-12h 30*	12-24h 15*	24-48h >3*		
Ciprofloxacin 1000 mg XR OS dose singola <sup>[23]</sup>	0-4 h 892,52	4-8 h 270,05	8-12h 155,44	12-16 h 77,96	16-24 h 32,80	24-28 h 12,37	28-32 h 9,39	32-36 h 5,37
Levofloxacin 500 mg OS dose singola <sup>[23]</sup>	498,89	231,18	198,08	128,66	112,49	44,56	22,33	16,63
Levofloxacin 500 mg OS dose singola <sup>[25]</sup>	0-6 h 406	6-12 h 162	12-24 h 84	24-36 h 25	36-48 h 11	48-72 h 2,8	72-96 h 1,1	96-120 h 0,3
Ciprofloxacin 500 mg OS dose singola <sup>[25]</sup>	268	60	13	4	2	0,8	0,3	0,3
Enoxacina 400 mg OS dose singola <sup>[15]</sup>	250	78	38		6,3°	—	—	—
Norfloxacin 400 mg OS dose singola <sup>[15]</sup>	157	23	12		1,8°	0,6	0,3	—
Ciprofloxacin 500 mg OS dose singola <sup>[15]</sup>	237	56	19		2,2°	0,8	—	—
Ciprofloxacin 500 mg OS dose singola <sup>[32]</sup>	367,9	76,6	20,1	3,3	1,5	0,3	—	—

EV, via endovenosa; OS, via orale; XR, formulazione a rilascio controllato; \*, valori estrapolati dall'osservazione di una figura<sup>[19]</sup>; ° intervallo 24-48h.

caci. È questo il caso ad esempio di fosfomicina trometamolo, di nitrofurantoina e dei vecchi chinoloni di prima generazione, quali acido nalidixico, acido pipemidico, acido oxolinico ecc., questi ultimi definiti anche "antisettici delle vie urinarie" in relazione a tale specifico impiego terapeutico.

Un aspetto interessante è rappresentato dal fatto che le elevate concentrazioni raggiunte in tale distretto permettono di giustificare la possibilità di eseguire con alcuni tipi di antibiotici una terapia di breve durata o addirittura con una singola somministrazione (*one shot*). Tale pratica risulta essere applicabile soltanto con antibiotici per i quali sia stato dimostrato che l'eradicazione batterica dal sito di infezione risulta essere tanto più rapida ed efficace quanto maggiore è la concentrazione raggiunta. È questo il caso dei fluorochinoloni di seconda generazione [2], tra i quali la più nuova prulifloxacina [3], che, avendo un'emivita di 10 ore, può essere utilizzata per il trattamento *one shot* nel primo episodio di infezioni non complicate delle basse vie urinarie (cistiti semplici).

Per contro, l'utilizzo di farmaci a più lenta attività antibatterica, come ad esempio i beta-lattamici, richiede trattamenti protratti per più giorni con idonei schemi posologici in quanto trattamenti di breve durata non permettono di ottenere concentrazioni prolungate e costanti a livello urinario

necessarie al fine di garantire l'eradicazione dell'infezione [2].

Per i fluorochinoloni di seconda generazione la necessità di perseguire schemi di terapia protratta per parecchi giorni diviene di fondamentale importanza qualora ci si trovi di fronte a patogeni a sensibilità intermedia e/o ad infezioni recidivanti o complicate.

A tale proposito, le correlazioni farmacocinetico-farmacodinamiche hanno consentito di dimostrare che l'efficacia di una terapia antibiotica e la sua capacità di prevenire la selezione di microorganismi resistenti sono dipendenti dal rispetto dei cosiddetti determinanti farmacodinamici di efficacia nel sito di infezione [4, 5]. Tali determinanti sono la risultante della correlazione tra l'esposizione al farmaco raggiungibile nel sito di infezione *in vivo* e la minima concentrazione inibente (MIC) l'agente patogeno saggiata *in vitro*. Tali determinanti sono tre:

- 1) il tempo durante il quale la concentrazione viene mantenuta al di sopra della MIC ( $t > \text{MIC}$ );
- 2) il rapporto tra la concentrazione massima ( $C_{\max}$ ) e la MIC ( $C_{\max}/\text{MIC}$ );
- 3) il rapporto tra l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e la MIC (AUC/MIC).

A seconda dell'importanza relativa di tali parametri, gli antibiotici vengono distinti in tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti.

I beta-lattamici hanno un'attività anti-

batterica di tipo tempo-dipendente ( $t > MIC$ )<sup>[5]</sup> e pertanto, al fine di massimizzare l'efficacia clinica di tali antibiotici, diviene di fondamentale importanza riuscire a garantire una concentrazione che si mantenga durante l'intero intervallo posologico al di sopra della MIC del patogeno. In altre parole, con i beta-lattamici è importante che la concentrazione minima ( $C_{min}$ ) nel sito di infezione sia sempre superiore alla MIC ( $C_{min} > MIC$ )<sup>[6]</sup>. Il migliore approccio posologico al fine di consentire la continua presenza di farmaco nel sito di infezione è rappresentato dal plurifrazionamento della dose giornaliera. Infatti, non va dimenticato che l'eliminazione di un farmaco dall'organismo diviene pressoché completa dopo un intervallo di tempo pari a circa 4-5 volte la sua emivita plasmatica. Pertanto, quanto più breve è l'emivita plasmatica del farmaco utilizzato tanto più frequente dovrà essere la sua somministrazione nell'arco della giornata. Ad esempio, nel caso di amoxicillina-clavulanato l'emivita di eliminazione intorno alle 2 ore condiziona la necessità di somministrare il farmaco ogni 8-12 ore.

L'importanza dell'attività di tipo tempo-dipendente dei beta-lattamici nel trattamento delle IVU è stata recentemente valutata in un modello sperimentale animale<sup>[1]</sup>. I risultati di tale studio hanno evidenziato che esiste una correlazione inversamente

proporzionale tra  $t > MIC$  cumulativo e conta batterica urinaria in termini di unità formanti colonie per ml (CFU/ml)<sup>[1]</sup>. In altre parole, tanto maggiore era il tempo durante il quale le concentrazioni urinarie del beta-lattamico si mantenevano al di sopra della MIC del patogeno, tanto più si riduceva il numero di batteri presenti a livello urinario e quindi maggiore risultava essere l'efficacia dell'antibiotico. Tale studio conferma che anche nella terapia delle IVU è necessario perseguire con i beta-lattamici uno schema posologico che garantisca  $C_{min} > MIC$ . In accordo con tale considerazione, l'autore di tale studio ribadiva che, soprattutto nel caso di IVU alte, è necessario con i beta-lattamici a più breve emivita plasmatica somministrare dosi più elevate e maggiormente ravvicinate nel tempo e si rammaricava del fatto che tale tipo di approccio non fosse stato preso originariamente in considerazione nel disegno sperimentale di studi di trattamento delle IVU con tali antibiotici<sup>[1]</sup>.

Per ovviare alla necessità di somministrazioni frequenti con i beta-lattamici a più breve emivita, una possibile alternativa potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di preparazioni farmaceutiche a rilascio prolungato (*extended release*). Ad esempio, ciò è stato recentemente documentato con una nuova formulazione *extended release* di amoxicillina/acido clavulanico (2000

mg/125 mg) che ha consentito di mantenere elevate concentrazioni urinarie per almeno 12 ore dopo somministrazione di una singola dose per via orale (**tabella 2**)<sup>[7]</sup>.

Fluorochinoloni ed aminoglicosidi hanno invece un'attività battericida di tipo concentrazione-dipendente, quindi legata al raggiungimento di concentrazioni elevate ma non necessariamente costanti nel tempo tra una somministrazione e l'altra. In particolare, è stato dimostrato che per tali antibiotici diviene di estrema importanza riuscire a garantire nel sito di infusione rapporti  $C_{max}/MIC$  di almeno 10 volte e  $AUC/MIC$  di almeno 125 volte nei confronti di batteri Gram-negativi<sup>[8]</sup> e 30-40 volte nei confronti di quelli Gram-positivi<sup>[9]</sup>. Tale principio farmacodinamico giustifica la considerevole efficacia dei fluorochinoloni escreti per via urinaria nel trattamento delle IVU basse. In particolare, Preston *et al.* hanno dimostrato che nei pazienti con IVU trattati con levofloxacin per via orale alla dose di 500 mg ogni 24 ore la probabilità di *outcome* favorevole era superiore al 90% quando il rapporto  $C_{max}/MIC$  era  $\geq 12,2$ <sup>[10]</sup>. Tale risultato sottolinea che per gli antibiotici concentrazione-dipendenti è opportuno garantire livelli massimali nel sito di infusione e che il regime posologico più idoneo per raggiungere tale scopo è rappresentato dalla monosomministrazione giornaliera, ove ciò

sia consentito dalle caratteristiche di farmacocinetica e tollerabilità.

Per quanto non siano ancora disponibili simili studi farmacodinamici per prulifloxacin, l'elevata concentrazione massima (110 mg/L) che si ottiene a livello urinario dopo singola somministrazione di 600 mg e la valida attività esibita *in vitro* nei confronti della maggior parte dei patogeni urinari Gram-negativi ( $MIC_{90}$  variabili da 0,015 a 8 mg/L nei confronti delle diverse *Enterobacteriaceae*) e Gram-positivi ( $MIC_{90}$  variabili da 1 a 16 mg/L nei confronti di *Enterococcus* spp.) suggeriscono che anche per tale farmaco sia possibile garantire elevati rapporti  $C_{max}/MIC$  a livello urinario, spesso con valori che si mantengono superiori a 10 nei confronti dei più frequenti patogeni urinari anche per parecchie ore dopo la somministrazione<sup>[4, 12, 13]</sup>.

Per quanto riguarda il regime posologico dei fluorochinoloni, come per altri antibiotici il numero delle somministrazioni giornaliere necessario per un adeguato trattamento dipende dalle caratteristiche farmacocinetiche. Per i fluorochinoloni con emivita plasmatica prolungata come prulifloxacin (circa 10 ore)<sup>[3]</sup> e levofloxacin (circa 8 ore) è adeguata un'unica dose giornaliera che garantisce l'efficacia concentrazione-dipendente. Al contrario, per quelli ad emivita più breve, come ciprofloxacin e norfloxacin, è necessario ricor-

rere ad una duplice somministrazione giornaliera al fine di evitare una prolungata sottoesposizione (**tabella 1**). Del tutto recentemente è stato dimostrato che una formulazione *extended release* di 1000 mg di ciprofloxacina per via orale può consentire il mantenimento di concentrazioni urinarie terapeuticamente efficaci per 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose [15]. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi è interessante rilevare che, a differenza di quanto avveniva in passato, attualmente si ricorre sempre alla monosomministrazione giornaliera, e che tale modalità di somministrazione non soltanto si associa ad una migliore efficacia terapeutica, ma anche ad una migliore tollerabilità in termini di nefrotossicità [11, 12].

Un interessante approccio farmacodinamico, utile a valutare la potenziale efficacia di un antibiotico nel trattamento delle IVU basse, è rappresentato dalla determinazione del cosiddetto “titolo battericida urinario” (UBT) che viene valutato in base al metodo delle microdiluizioni delle raccolte urinarie frazionate nel tempo dopo somministrazione sistemica di un antibiotico [13]. Tale metodo, che consente di valutare l'entità e la persistenza nel tempo dell'attività battericida urinaria nei confronti dei principali patogeni potenzialmente responsabili di IVU, è stato utilizzato negli ultimi anni soprattutto per saggiare comparativa-

mente l'efficacia di vari fluorochinoloni. In uno dei primi lavori di tal genere è stato dimostrato che dopo 3 somministrazioni per via orale di basse dosi, ciprofloxacina (100 mg) ed ofloxacina (200 mg) presentavano una protracta attività battericida urinaria nei confronti di patogeni moderatamente resistenti (*E. coli* e *K. pneumoniae* con MIC=4 mg/L, *S. saprophyticus* con MIC=8 mg/L), ma che soltanto ofloxacina esibiva tale attività nei confronti di *S. saprophyticus* dopo la prima dose [14]. In un lavoro comparativo atto a saggiare l'attività battericida urinaria di tre diversi fluorochinoloni dopo singola somministrazione orale (ciprofloxacina 500 mg, enoxacina 400 mg, norfloxacina 400 mg) è stato dimostrato che soltanto ciprofloxacina ed enoxacina erano in grado di garantire un UBT di almeno 12 ore nei confronti di vari patogeni urinari (*E. coli* sensibile, *E. coli* resistente all'acido nalidixico, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* ed *E. faecalis*) [15]. Nel 2001 Kurt Naber fece un'interessante valutazione comparativa dell'UBT di levofloxacina e ciprofloxacina nei confronti di alcuni patogeni urinari spesso responsabili di IVU complicate, sia Gram-negativi (*E. coli*, *P. aeruginosa*) che Gram-positivi (*E. faecalis*, *S. aureus*) [16]. I risultati di tale studio portarono a ipotizzare che soltanto nei confronti di IVU causate da patogeni Gram-negativi un regime posologico di 500 mg ogni 12 ore di

ciprofloxacina è da considerarsi equivalente a 500 mg ogni 24 ore di levofloxacina, mentre nei confronti di quelle dovute a patogeni Gram-positivi potrebbe rivelarsi inferiore [16]. Nel corso di una valutazione comparativa dell'UBT di vari fluorochinoloni dopo singola dose orale (gatifloxacina 400 mg, levofloxacin 250 mg, moxifloxacina 400 mg, trovafloxacin 200 mg) in uno studio cross-over effettuato al fine di verificare l'eventualità o meno di una loro equivalenza terapeutica nei confronti di *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ed *E. faecalis* venne riscontrato che soltanto gatifloxacina e levofloxacin garantivano un'attività battericida urinaria protratta per oltre 6 ore nei confronti di tutti i patogeni testati, indipendentemente dal fatto che questi fossero completamente o moderatamente sensibili a levofloxacin [17]. Per contro, gli altri fluorochinoloni esibivano un'attività battericida ridotta nei confronti di alcuni dei microrganismi saggiati, in particolare moxifloxacina nei confronti di entrambi i ceppi di *P. aeruginosa* e trovafloxacin nei confronti dei ceppi moderatamente-sensibili di *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. In base a tali risultati, gli autori conclusero che, nonostante i diversi fluorochinoloni presentassero un'attività simile nei confronti dei vari patogeni urinari *in vitro*, in realtà soltanto i composti che presentavano le più elevate concentra-

zioni urinarie, ovvero gatifloxacina e levofloxacin, erano in grado di assicurare una protratta attività battericida nei confronti di entrambi i ceppi di *P. aeruginosa* [17]. Tale studio ribadisce che nella scelta del fluorochinolone da utilizzare nel trattamento delle IVU è di fondamentale importanza considerare non soltanto l'attività microbiologica *in vitro* ma anche le concentrazioni urinarie raggiungibili *in vivo*, rispetto alla sensibilità batterica [17]. In base a tali considerazioni, è possibile affermare che nel caso di prulifloxacina la valida attività esibita *in vitro* nei confronti di numerosi patogeni urinari [3], incluso *P. aeruginosa* nei confronti del quale in un recente studio ha dimostrato la più elevata attività tra i fluorochinoloni saggiai [18], ed il raggiungimento di elevate concentrazioni urinarie dopo singola dose per via orale [19] costituiscono presupposti fondamentali per una valida attività nel trattamento delle IVU basse. A tale proposito va rilevato che, sebbene non siano disponibili allo stato attuale dati relativi all'UBT, in modelli sperimentali animali di IVU prulifloxacina ha dimostrato un'efficacia terapeutica simile o superiore a quella di ciprofloxacin ed un'efficacia superiore a quella di ofloxacin o levofloxacin nei confronti di *E. coli* e *P. aeruginosa* [20-22].

Del tutto recentemente è stata valutata l'attività battericida urinaria nei con-

fronti di vari patogeni (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* ed *E. faecalis*) dopo singola dose orale di ciprofloxacina in formulazione a rilascio controllato (1000 mg) rispetto a levofloxacin (500 mg) [23]. I risultati di tale studio hanno consentito di concludere che l'attività battericida urinaria esibita da ciprofloxacina *extended release* alla dose di 1000 mg q24h e da levofloxacin alla dose di 500 mg ogni 24 ore nei confronti dei principali patogeni urinari è da considerarsi simile, cosicché anche l'efficacia clinica di questi due dosaggi potrebbe rivelarsi equivalente nel trattamento delle IVU complicate [24].

Sebbene diversi lavori confermino la sostanziale equivalenza di levofloxacin 500 mg ogni 24 ore e ciprofloxacin 500 mg ogni 12 ore nel trattamento delle IVU complicate [16, 25], tuttavia è stato recentemente suggerito che in presenza di IVU complicate gravi causate da patogeni scarsamente sensibili l'utilizzo di levofloxacin ad alte dosi (500 mg ogni 12 ore) consenta non soltanto di migliorare l'efficacia [25, 26],

ma anche di prevenire l'emergenza di patogeni resistenti [25]. Il concetto di resistenza batterica nei confronti di una data molecola antibiotica, fondato sull'antibiogramma *in vitro* e valido per la maggior parte dei distretti anatomici, diviene di fatto relativo nel caso delle IVU basse poiché le elevate concentrazioni raggiunte e mantenute

nel tempo a livello urinario possono consentire un idoneo trattamento delle IVU basse anche se causate da patogeni poco sensibili *in vitro* [26].

Per contro, non va dimenticato che nel caso di IVU alte acquisisce notevole importanza ai fini terapeutici non soltanto la concentrazione del farmaco nei tubuli renali, ma anche quella a livello plasmatico. È stato infatti dimostrato mediante modelli sperimentali nell'animale da laboratorio che le concentrazioni osservate nell'interstizio della corticale e della midollare renale dopo somministrazione di antibiotici per via sistemica sono simili a quelle plasmatiche e non a quelle urinarie [27, 28]. Ne deriva pertanto che per trattare efficacemente IVU alte è necessario utilizzare antibiotici che siano in grado di assicurare elevate concentrazioni sia a livello urinario che a livello plasmatico e conseguentemente nell'interstizio renale. Inoltre, in questi casi è frequentemente necessario ricorrere a posologie mediamente più elevate rispetto a quelle utilizzate per le IVU basse [2].

Va infine ricordato che mentre le modalità dell'attività antibatterica sono state accuratamente definite per beta-lattamici, aminoglicosidi e fluorochinoloni, per contro non esistono dati in letteratura che consentano di definirne le correlazioni cinetico-dinamiche per vecchie molecole quali nitrofurantoina e cotrimossazolo. Del

tutto recentemente sono stati pubblicati dati *in vitro* relativamente all'attività di fosfomicina trometamolo che

nei confronti di molte *Enterobacteriaceae* sembra essere di tipo concentrazione-dipendente [29].

## Bibliografia

- [1] Frimodt-Møller N. *Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection*. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 546-53.
- [2] Wagenlehner FM, Naber KG. *Antibiotic treatment for urinary tract infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic principles*. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2: 923-31.
- [3] Prats G, Rossi V, Salvatori E et al. *Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone*. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 27-41.
- [4] Craig WA. *Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics*. Ear Nose Throat J 1998; 77: 7-11.
- [5] Craig WA. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
- [6] Pea F, Viale P. *The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients?* Clin Infect Dis 2006; 42: 1764-71.
- [7] Ponte C, Gracia M, Gimenez MJ et al. *Urinary concentrations and bactericidal activity against amoxicillin-nonsusceptible strains of Escherichia coli with single-dose, oral, sustained-release amoxicillin/clavulanic acid: a phase I, open-label, noncomparative clinical trial in healthy volunteers*. Clin Ther 2005; 27: 1043-9.
- [8] Forrest A, Nix DE, Ballow CH et al. *Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81.
- [9] Lister PD, Sanders CC. *Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 79-86.
- [10] Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al. *Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials*. JAMA 1998; 279: 125-9.
- [11] Van der Auwera P, Meunier F, Ibrahim S et al. *Pharmacodynamic parameters and toxicity of netilmicin (6 milligrams/kilogram/day) given once daily or in three divided doses to cancer patients with urinary tract infection*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 640-7.
- [12] Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA et al. *Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity*. Crit Care Med 2004; 32: 1678-82.
- [13] Naber KG, Theuretzbacher U, Kinzig M et al. *Urinary excretion and bactericidal activities of a single oral dose of 400 milligrams of fleroxacin versus a single oral dose of 800 milligrams of pefloxacin in healthy volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1659-65.
- [14] Stein GE, Schooley S, McMillan J. *Urinary pharmacodynamics of low-dose ciprofloxacin and ofloxacin*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 261-5.
- [15] Well M, Naber KG, Kinzig-Schippers M et al. *Urinary bactericidal activity and pharmacokinetics of enoxacin versus norfloxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers after a single oral dose*. Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 31-8.
- [16] Naber KG. *Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections?* Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 331-41.
- [17] Stein GE, Schooley S. *Urinary concentrations and bactericidal activities of newer fluoroquinolones in healthy volunteers*. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 168-72.
- [18] Roveta S, Schito AM, Marchese A et al. *Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 366-72.

- [19] Picollo R, Brion N, Gualano V et al. *Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration.* Arzneimittelforschung. 2003; 53: 201-5.
- [20] Keam SJ, Perry CM. *Prulifloxacin.* Drugs 2004; 64: 2221-34.
- [21] Ozaki M, Matsuda M, Tomii Y et al. *In vivo evaluation of NM441, a new thiazeto-quinolone derivative.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2496-9.
- [22] Tomii Y, Ozaki M, Matsuda M et al. *Therapeutic effect of the quinolone prodrug prulifloxacin against experimental urinary tract infections in mice.* Arzneimittelforschung. 1996; 46: 1169-73.
- [23] Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Tischmeyer U et al. *Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose.* Int J Antimicrob Agents 2006; 27: 7-14.
- [24] Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Tischmeyer U et al. *Urinary bactericidal activity of extended-release ciprofloxacin (1,000 milligrams) versus levofloxacin (500 milligrams) in healthy volunteers receiving a single oral dose.* Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3947-9.
- [25] Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Sorgel F et al. *Concentrations in plasma, urinary excretion and bactericidal activity of levofloxacin (500mg) versus ciprofloxacin (500mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose.* Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 551-9.
- [26] Pea F, Pavan F, Di Qual E et al. *Urinary pharmacokinetics and theoretical pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in intensive care unit patients treated with 500 mg b.i.d. for ventilator-associated pneumonia.* J Chemother 2003; 15: 563-7.
- [27] Naber KG, Madsen PO. *Renal handling and lymph concentration of two cephalosporin analogues, cephacetrile and cephaloridine: an experimental study in dogs.* Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 81-6.
- [28] Frimodt-Møller N, Maigaard S. *Rifampin and trimethoprim distribution in normal and hydronephrotic kidney and in prostate: an experimental study in dogs.* Scand J Urol Nephrol Suppl 1987; 104: 107-13.
- [29] Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections.* Int J Antimicrob Agents 2006; 28 Suppl 1: S35-41.
- [30] Gold, Standard, Multimedia. *Clinical Pharmacology.* 2006; version 2.22: Tampa, FL.
- [31] Kaye CM, Allen A, Perry S et al. *The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate.* Clin Ther 2001; 23: 578-84.
- [32] Boy D, Well M, Kinzig-Schippers M et al. *Urinary bactericidal activity, urinary excretion and plasma concentrations of gati-floxacin (400 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers after a single oral dose.* Int J Antimicrob Agents 2004; 23 Suppl 1: S6-16.

# La gestione clinica

**Pierluigi Viale**

*Clinica di Malattie Infettive  
Università degli Studi di Udine*

La diagnosi di infezione delle basse vie urinarie è effettuabile, con crescente sensibilità e specificità, sulla scorta della presenza di segni clinici evocativi, di alterazioni delle caratteristiche chimico-fisiche delle urine e della positività dell'urocultura, quando eseguita su un campione ottenuto mediante una fase pre-analitica corretta.

La espressività clinica delle IVU nel soggetto giovane adulto è mutevole ma normalmente evocativa, sebbene poco specifica; essa varia da semplici alterazioni delle caratteristiche organolettiche delle urine (variazione di odore e aumento di torbidità) fino ad un quadro ricco di sintomi variamente espressi quali disuria, pollachiuria con tenesmo vescicale, dolore e sensazione di tensione in sede sovrapubica. Occasionalmente sono presenti segni sistemici di infezione quali febbre, turbe dispeptiche e sindrome della risposta infiammatoria sistemica. Di contro

l'intensità delle manifestazioni cliniche d'organo è minima nei bambini e spesso assente negli anziani. Nei primi prevalgono le manifestazioni sistemiche, mentre nei secondi gli unici sintomi possono essere prettamente funzionali, particolarmente pollachiuria ed incontinenza. Poiché negli anziani spesso concorrono paucità di sintomi d'organo e coinvolgimento sistemico (che si manifesta non tanto con febbre quanto con alterazioni del sensorio quali irritabilità, agitazione o torpore), la presenza di infezione può essere misconosciuta con conseguente aumentato rischio di complicanze quali batteriemia e/o pielonefrite.

L'esame chimico-fisico e microscopico delle urine rappresenta il primo gradino della diagnosi di laboratorio, e risulta particolarmente utile in rapporto alla variabilità ed aspecificità dei sintomi clinici. La maggioranza dei pazienti con IVU ha infatti piuria, condizione definita

dalla presenza di almeno 10 leucociti/mmc nel mitto intermedio. La presenza di leucociti urinari e la valutazione semi-quantitativa della stessa è possibile anche in assenza di microscopio mediante l'uso di dipstick. Tale sistema consente anche di identificare indirettamente la piuria mediante la determinazione delle esterasi leucocitarie la cui sensibilità e specificità sono del tutto soddisfacenti.

L'urocultura è certamente l'esame di riferimento e la sua sensibilità e specificità sono assai elevate in presenza di campione idoneo ed impiegando un corretto *cut off* quantitativo. Per solito la conta batterica urinaria nei soggetti con IVU è pari o a  $10^5$  batteri/mL; tuttavia sia tra le donne giovani che tra gli anziani una quota di pazienti con IVU presenta una urinocultura positiva con conta batterica pari o inferiore a  $10^4$ /mL. Pertanto la più recente consensus della Infectious Diseases American Society (IDSA) ha conservativamente fissato come limite per la conferma microbiologica di IVU un valore di conta batterica uguale o superiore a  $10^3$  [1, 2]. Sebbene di fondamentale importanza, l'urocultura non rappresenta un'indagine da prescrivere in tutti i casi di sospetto clinico; infatti, come ampiamente trattato nel capitolo del professor Rossolini, vi è un'elevata prevedibilità dei patogeni causali, con *E. coli* nettamente preponderante. Per tale motivo nelle forme acute non complicate, in assenza di anamnesi di ricorrenza, non è considerato necessario eseguire l'urocultura per dare corso al trattamento e, in presenza di sintomi e piuria, viene rite-

nuta corretta una prescrizione empirico-ragionata condotta sulla base della conoscenza dell'ecosistema della comunità in cui si opera [1, 2].

Questo concetto è ben espresso sia nelle linee guida della IDSA pubblicate nel 1999 sia in quelle più recenti, pubblicate nel marzo 2006, dalla European Urology Association (EUA), dove viene definito nel 20% il livello di prevalenza di resistenza ad un antimicrobico su cui mediare l'uso di tale farmaco nella terapia empirica di una infezione urinaria. È possibile eleggere tale principio a regola generale, affermando che una prevalenza di resistenza del 20% rappresenta lo spartiacque che codifica l'utilizzo o meno di ogni composto antimicrobico nei regimi empirici di prima linea. In entrambe le linee guida infatti, una prevalenza di resistenza al cotrimossazolo <20% in una specifica macroarea comporta l'indicazione a tale farmaco come prima scelta nel trattamento empirico; di converso l'aspettativa (o la evidenza) di un livello di resistenza a tale farmaco >20% nella macroarea o in specifiche microaree, ne controindica l'uso [2, 3].

La scelta della terapia empirica nelle infezioni urinarie rappresenta un chiaro esempio di come l'indicazione terapeutica non possa basarsi su dati epidemiologici generali ma debba essere definita dalla realtà dell'ecosistema locale. Recenti dati della letteratura, infatti, sembrano suggerire come in Europa, in particolare in Italia, il cotrimossazolo non possa essere più considerato farmaco di scelta in terapia empirica. Lo studio di

sorveglianza internazionale SENTRY effettuato nel 2000 dimostra come le *Enterobacteriaceae* isolate dalle vie urinarie in Europa risultavano resistenti al cotrimossazolo in oltre il 30% dei casi mentre la resistenza ai chinoloni si manteneva ben al di sotto del 20% [4]. Uno studio multicentrico ancora più recente effettuato nel 2004 in Italia su 600 isolati da infezioni urinarie non complicate dimostra che il cotrimossazolo rappresenta il farmaco orale con le minori probabilità di successo terapeutico (30% di resistenze) mentre gli altri antibatterici orali mantengono un livello di attività largamente superiore all'80%. In particolare i tre fluorochinoloni testati, ciprofloxacina, levofloxacina e prulifloxacina, erano efficaci rispettivamente nell'83%, 83,6% e 84,9% dei casi [5].

In effetti, se la microbiologia delle IVU è ancora prevedibile con riferimento agli isolati prevalenti, non altrettanto può dirsi per le resistenze. Tuttavia nella pratica clinica è spesso impossibile attendere l'esito delle indagini microbiologiche ed inoltre l'accesso a tale esame può essere disagevole per il paziente; pertanto l'indicazione alla terapia empirica rimane razionale, e la possibilità di garantire al paziente una scelta corretta è tanto maggiore quanto il laboratorio di microbiologia di riferimento svolge il fondamentale ruolo di osservatorio epidemiologico con adeguato feed-back ai medici di medicina generale e specialisti.

Tutte le infezioni sintomatiche devono essere trattate con farmaci antimicrobici precocemente e con schemi terapeu-

tici fondati sul principio di garantire al contempo la massima efficacia ed il minimo impatto sfavorevole sull'ecosistema microbico. Il ricorso sistematico a terapia antimicrobica è universalmente accettato anche se raramente le forme non complicate progrediscono verso quadri più gravi ed una quota può anche andare incontro a remissione spontanea [6, 7]. Tuttavia l'alterazione della qualità della vita che le IVU normalmente inducono è una giustificazione al trattamento più che sufficiente, sebbene, trattandosi di infezioni ad elevata incidenza nella popolazione generale, il rischio di sovraesposizione ad antibiotici è consistente, considerando altresì la significativa incidenza di auto-prescrizioni.

Un recente studio osservazionale prospettico condotto in Finlandia nel periodo 1998-2002 presso 30 centri sanitari di primo livello cui afferivano oltre 800.000 persone (MIKSTRA) ha mostrato un'osservanza delle linee guida nazionali di prescrizione (che prevedono l'uso di cotrimossazolo come prima linea) in percentuali comprese tra 68 e 76% con riferimento alla scelta del farmaco e 55 e 64% con riferimento al tempo di trattamento [8]. Tale scelta risultava pienamente giustificata dal basso livello di resistenza alla maggior parte degli antimicrobici, incluso il cotrimossazolo, che si osserva nei paesi scandinavi. Lo stesso non si può affermare in Italia dove l'epidemiologia delle resistenze, come già osservato, è ben diversa. Nello studio prospettico di farmacoepidemiologia italiano già citato

nel capitolo iniziale, riferito ad un periodo di 4 anni (1999-2002) e ad oltre 27500 prescrizioni di antibiotici per IVU, infatti, i chinoloni sono risultati i farmaci più prescritti; 40,1% nelle forme non complicate, 47,9% in quelle complicate, 49,1% nelle ricorrenze [9]. Nelle IVU non complicate, pur in assenza di specifiche linee guida, viene riportato un crescente impiego di fosfomicina trometamolo, che dal 5,3% nel 1999 giunge al 33,8% delle prescrizioni nel 2002. Un trend inverso mostra invece cotrimossazolo, che scende da 22,9 a 6,6% delle prescrizioni: anche in questo caso la consolidata evidenza di una significativa prevalenza di resistenze tra le *Enterobacteriaceae* ha verosimilmente avuto un ruolo preminente nel limitare le prescrizioni del composto. Molto contenuto rimane il ricorso ad amoxicillina-clavulanato e nitrofurantoina. Nelle forme complicate l'aumento di uso dei chinoloni avviene a scapito di fosfomicina e cotrimossazolo che nel corso dell'ultimo anno di osservazione scendono rispettivamente a 23,2 e 7,2% di tutte le prescrizioni. Nelle ricorrenze il maggiore competitore dei chinoloni è ancora fosfomicina che raggiunge il 31,7% delle prescrizioni, mentre nessun'altra classe o antibiotico raggiunge percentuali superiori a 5% [9].

Appare evidente che il prontuario farmacologico per il trattamento delle IVU, complicate, non complicate e ricorrenti si basi, in Italia, su tre categorie di composti, fluorochinoloni, fosfomicina trometamolo e cotrimossazolo, con un ruolo minimo riservato a beta-lattamici, chino-

loni di prima generazione (acido pipemidico) e nitrofurantoina.

Per quanto detto precedentemente, nessun farmaco può essere considerato ideale per il trattamento delle IVU, sia per caratteristiche farmacocinetico/dinamiche sia per profilo di attività antimicrobica. Certamente i fluorochinoloni di ultima generazione hanno molte caratteristiche favorevoli, quali farmacocinetica prevedibile, eccellente biodisponibilità orale, elevatissime concentrazioni urinarie, ottima tollerabilità, sebbene anch'essi inizino a pagare un prezzo in termini di resistenze. Pertanto l'affermazione valida all'inizio degli anni '90 secondo la quale tali composti garantirebbero invariabilmente percentuali di successo superiori a 90% [10], oggi non è più del tutto valida. Se il rischio di fallimento terapeutico sembra essere ormai inaccettabilmente elevato per cotrimossazolo e chinoloni di prima generazione, anche per i fluorochinoloni il fenomeno della resistenza nell'ambito delle *Enterobacteriaceae* merita estrema attenzione; pertanto l'indicazione al loro uso dovrebbe derivare da una ragionata prescrizione medica scoraggiando l'autosomministrazione da parte del paziente, fenomeno responsabile di pericoloso abuso nell'uso di molti farmaci. È inoltre importante ricordare che i chinoloni, al pari di altre classi di antimicobici quali cefalosporine di terza generazione e carbapenemi, sono considerati cofattori nel determinismo di altri profili di resistenza, quali la meticillino-resistenza di *S. aureus* e la produzione di ESBL da parte di *Enterobacteriaceae* soprattutto in ambito nosocomiale [11].

Vi sono meno incertezze riguardo i tempi di trattamento: quelli *short course*, della durata di tre giorni, sono oggi sufficientemente affermati, per essere considerati di riferimento [1, 12]. Essi si sono dimostrati ugualmente efficaci rispetto a trattamenti per tempi maggiori in numerosi trials clinici, mentre l'estremizzazione degli stessi, la singola dose, pare realmente percorribile per alcuni composti. I regimi *short* sono fortemente razionali in rapporto alla garanzia di maggior compliance da parte dei pazienti, alla riduzione della pressione antibiotica di popolazione, al contenimento del rischio di effetti collaterali, all'abbattimento dei costi; tuttavia è doveroso considerare che non tutti i farmaci si prestano a tali regimi e che alcuni agenti etiologici, quale ad esempio *S. saprophiticus* necessiterebbero di tempi di trattamenti più lunghi [2].

In particolare, per cotrimossazolo, farmaco con il maggior numero di studi comparativi (30 trials), un regime di tre giorni è tuttora considerato razionale, sebbene un recente studio coinvolgente oltre 1000 pazienti abbia evidenziato una superiorità per regimi di 5-7 giorni [13].

Con riferimento ai chinoloni, per ciprofloxacina, norfloxacina ed ofloxacina un regime di tre giorni si è dimostrato ottimale e sempre di efficacia sovrapponibile a quelli più prolungati [14-17]. Più recentemente sono stati effettuati due studi per testare l'efficacia di levofloxacina in monodose giornaliera (250 mg/die per 3 giorni – dimostrarsi parimenti efficace di ofloxacina 200 mg bis in die per uguale tempo) e di ciprofloxacina

anch'essa in monodose (500 mg/die di formulazione *extended release* per 3 giorni – dimostrarsi sovrapponibile a ciprofloxacina 250 mg bis in die) [18, 19].

Di sicuro interesse all'interno della classe appare infine prulifloxacina, fluorochinolone ad ampio spettro, dotato di elevata biodisponibilità orale, il cui metabolita attivo, ulifloxacina, presenta elevata concentrazione tissutale ed emivita prolungata, rendendo possibile regimi basati su monodosi giornaliera. In effetti, dopo una singola dose di 600 mg, la concentrazione plasmatica di prulifloxacina dopo un'ora raggiunge il valore di 1,6 mg/L con emivita compresa tra 10,6 e 12,1 ore. Allo *steady state* dopo 2 giorni di trattamento la concentrazione massima di prulifloxacina raggiungeva i 2 mg/L. È interessante notare come la concentrazione urinaria testata 48 h dopo una singola dose di 600 mg risultò ancora superiore a 3 mg/L, confermando il fatto che in molti tessuti e fluidi il farmaco raggiunge concentrazioni nettamente superiori ai valori plasmatici [20].

Passando al versante clinico, in un primo studio comparativo con pefloxacina in monodose (800 mg/die) effettuato su oltre 230 donne non gravide, i farmaci sono risultati sovrapponibili in termini di eradicazione microbiologica a fine terapia (97,4% nel braccio plurifloxacina e 92,2% in quello pefloxacina) ed al follow up ad un mese (97,4% vs 96,5%) con un trend a favore di prulifloxacina in riferimento alla risposta clinica (7,8% di fallimento clinico per prulifloxacina, 15,7% per pefloxacina) [21].

Un secondo studio ancora non pubblicato, condotto con modalità di randomizzazione in doppio cieco, ha testato la singola dose di prulifloxcina (600 mg) verso quella di ciprofloxacina (500 mg), in una coorte di 251 donne non gravidate. L'analisi *intention to treat* ha evidenziato percentuali di successo clinico pari a 95% per prulifloxcina e 93,3% per ciprofloxacina al follow up a 5-7 giorni, mentre la risposta microbiologica è stata documentata nel 97,2% dei casi in entrambi i bracci [22].

Gli studi citati appaiono esaustivi per proporre il farmaco in regime di singola somministrazione soprattutto nei casi di episodio isolato di infezione urinaria non complicata. Tuttavia, nei casi di episodi non isolati di IVU non complicate, anche per prulifloxcina, come per gli altri fluorochinoloni, il classico schema *short course* di 3 giorni potrebbe essere più appropriato. Un terzo studio ha valutato prulifloxcina alla posologia di 600 mg *once a day* verso ciprofloxacina 500 mg ogni 12 ore in doppio cieco, entrambe impiegate in un regime terapeutico di 10 giorni per il trattamento delle IVU complicate in 257 pazienti. Ad una valutazione precoce (5-7 giorni dalla fine della terapia) il trattamento con prulifloxcina si è associato ad una migliore eradicazione micobica (90,8% nel gruppo prulifloxcina vs 77,8% nel gruppo ciprofloxacina, p=0,008) con un miglioramento clinico paragonabile (95% per prulifloxcina vs 93% per ciprofloxacina). Ad una valutazione successiva (4 settimane dalla fine del trattamento) le percentuali di *outcome*

clinico favorevole si mantenevano superiori al 90% in entrambi i bracci [23].

Fosfomicina trometamolo impiegata in singola dose da 3 grammi è stata valutata in diversi studi con risultati sovrappponibili ai diversi comparatori [24-26].

I beta-lattamici hanno invece al proprio attivo meno studi rispetto alle tre classi prima trattate [1]. Con riferimento all'aminopenicillina un regime di tre giorni si è dimostrato sovrapponibile a quello di 7 a breve termine, ma con un trend verso una maggiore tendenza a ricorrenza [27].

Inoltre uno studio comparativo tra amoxicillina-clavulanato 500/125 mg ogni 12 ore e ciprofloxacina 250 mg ogni 12 ore, entrambi assunti per tre giorni, ha dimostrato inferiorità della prima opzione, attribuita dagli autori ad una minore capacità eradicante di *E. coli* colonizzante la vagina da parte del beta-lattamico [28]. Le cefalosporine non sono invece farmaci raccomandati per la terapia empirica, sebbene uno studio relativo a cefpodoxime-proxetil ne abbia evidenziato un'efficacia comparabile a cotrimossazolo [2].

Nitrofurantoina, farmaco con spettro più ristretto (non è attivo verso *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*), mantiene un basso livello di resistenze ma non è considerato spendibile per un regime *short* in quanto necessita normalmente di un tempo di impiego di 7 giorni. Inoltre non devono essere sottovalutati i problemi di sicurezza specie nel paziente anziano [29-31].

In **tavella 1** sono riportate sinteticamente le scelte farmacologiche più accreditate e le relative posologie.

**Tabella 1**  
**Farmaci e posologie impiegabili**  
**nel trattamento delle IVU non complicate**

Molecola	Dose die	Tempo di terapia (giorni)
Gefpodoxime	100 mg bid	3
Norfloxacina	400 mg bid	3
Ofloxacina	200 mg bid	3
Ciprofloxacina	250 mg bid	3
Ciprofloxacina ER	500 mg qd	3
Levofloxacina	250 mg qd	3
Plurifloxacina	600 mg qd	1
Fosfomicina		
trometamolo	3000 mg qd	1
Nitrofurantoina	50-100 mg tid	7
Cotrimossazolo	160/800 mg bid	3

In caso di risposta clinica alla terapia empirica non vi sono indicazioni a ripetizione di alcun tipo di indagine chimico-fisica o microbiologica. Quest'ultima diventa invece fortemente indicata a fronte di mancato miglioramento della sintomatologia o di ricorrenza.

In caso di ricorrenza a breve distanza dalla sospensione del trattamento, è fondamentale escludere *in primis* il coinvolgimento delle vie urinarie superiori e la presenza di anomalie strutturali (calcolosi, prostatite, prolasso vescicale ecc.), che spesso si associano a mancata eradicazione microbica. In tali casi sarà necessario impostare una terapia per pielonefrite ovvero verifi-

care la possibilità di correzione chirurgica dell'anomalia strutturale o funzionale. In una certa quota di pazienti, in assenza di possibilità di correzione chirurgica, o a fronte di mancata risposta alla stessa, appare logico perseguire regimi di terapia soppressiva, possibilmente con antibiotico scelto sulla base della chemiosensibilità dell'isolato. A fronte della prima ricorrenza è indicato un tempo di trattamento di due settimane, mentre qualora intervenga un'ulteriore ricorrenza dovrebbero essere presi in considerazione regimi di 4-6 settimane consecutive [1, 2]. I farmaci maggiormente indicati per regimi *long term* sono i chinoloni quali ciprofloxacina, levofloxacina o plurifloxacina e le aminopenicilline protette quale amoxicillina-clavulanato. Meno percorribili, per maggior rischio di effetti collaterali, sono gli schemi fondati su cotrimossazolo o nitrofurantoina [2].

In assenza di fattori predisponenti locali la ricorrenza è di norma correlata a re-infessione. Possono essere fondamentalmente distinti due gruppi di pazienti: quelli con re-infessioni a bassa frequenza (arbitrariamente da meno di 6 per anno fino a 1 ogni 2-3 anni) e quelli con re-infessione frequente (oltre 6 per anno).

Nei primi ogni episodio di ricorrenza può essere gestito come una primo-infessione, con terapia empirica *short course*, o in caso di particolare frequenza con terapia mirata, ma sempre *short course*.

Nei pazienti con elevata frequenza di ricorrenze attribuibili a re-infessione, questi possono anche essere istruiti ad una corretta auto-somministrazione in stretto rapporto con l'insorgenza di sintomatologia

(terapia empirica precoce) ed invitati a correggere eventuali comportamenti a rischio (correzione della stipsi, incremento del livello igienico personale ecc.).

Nelle donne in cui vi sia una chiara correlazione tra ricorrenza ed attività sessuale possono essere perseguiti regimi di profilassi *single-dose* postcoitale, ricorrendo, ad esempio, a monodose di fluorochinolone, rivolgendosi in particolare a quelle molecole con un profilo farmacocinetico favorevole [2, 32, 33].

Nei pazienti con elevata incidenza di ricorrenze ma senza evidenza di eventi inducenti, in cui la sintomatologia sia particolarmente severa, ovvero sussistano fattori di rischio per danno renale (ad esempio bambini con reflusso vescico-ureterale e soggetti con uropatia ostruttiva) sono indicati sia uno o più cicli di terapia soppressiva, sia il ricorso a chemio-profilassi *long term*. Ovviamente ogni ciclo di profilassi deve essere preceduto da uno schema terapeutico adeguato per posologia e tempistica.

Una recente review della Cochrane ha analizzato 19 studi comparativi randomizzati riferiti alla profilassi, coinvolgenti 1120 donne [34]. In 9 studi il comparatore era un placebo, in 7 erano confrontate due diverse opzioni antibiotiche, in tre erano comparate una terapia antimicrobica e una non antimicrobica. Durante la profilassi la incidenza di infezioni era compresa tra 0 e 0,9 per paziente-anno nel gruppo antibiotici, vs 0,8-3,6 per paziente-anno nel gruppo placebo. Si manteneva inoltre un vantaggio del gruppo trattato con antibiotico anche con riferimento alla ricorrenza clinica o microbiologica postprofilassi nel follow up

a medio-breve tempo. Il rischio relativo di incorrere in un effetto collaterale grave (candidasi vaginale od orale, turbe gastroenteriche maggiori) era 1,58 nel gruppo antibiotico (IC 95% 0,47-5,28) significativamente maggiore di quello del gruppo placebo. Il tempo standard di profilassi prevalentemente perseguito era compreso tra 6 mesi ed un anno, sebbene vi fossero anche studi basati su tempi maggiori, fino a 5 anni.

Sebbene l'effetto protettivo della profilassi fosse marcato, dopo la sospensione della stessa circa il 60% delle pazienti presentava una ricorrenza entro 4 mesi [34]. Pertanto, sebbene efficace nel breve periodo, la profilassi non pare essere in grado di modificare sostanzialmente la storia naturale della ricorrenza. Se oltre al rischio di tossicità consideriamo il sicuro impatto sfavorevole sulle resistenze, appare evidente come il ricorso a profilassi *long term* debba essere attentamente ponderato e riservato a casi di particolare impegno clinico e psicologico.

I pazienti sottoposti a profilassi *long term* devono essere sottoposti a stretto follow up microbiologico, con cadenza minima mensile ed in occasione di ogni ricorrenza. Ovviamente la persistenza di batteriuria, anche asintomatica, in corso di profilassi rappresenta un'indicazione assoluta a variazione della terapia in corso, che invece deve rimanere invariata a fronte di persistente sterilità delle urine.

È doveroso infine un breve cenno ai metodi alternativi agli antimicrobici, che comprendono differenti principi terapeutici quali l'acidificazione urinaria il cui scopo

è quello di rendere più difficile l'impianto batterico, l'applicazione vaginale di latto-bacilli diretta a ridurre la colonizzazione di tale ecosistema, l'immunoterapia con componenti immunogeni di *E. coli*, finalizzata ad aumentare la competenza immunologica specifica dell'ospite. Quest'ultimo approccio è stato oggetto di sviluppo clinico mediante sei studi controllati, il più recente dei quali, condotto verso placebo in una cohorte di 453 donne, prevedeva nel braccio di trattamento una somministrazione del composto immunostimolante per 90 giorni consecutivi e poi, dopo una pausa di tre mesi, un mantenimento fondato su 1 dose per i primi 10 giorni degli ulteriori tre mesi; lo studio ha evidenziato, nel gruppo in terapia, una significativa riduzione (-34%) del numero di ricorrenze rispetto al baseline e/o al gruppo placebo [35].

Un altro metodo di prevenzione immuno-mediato è la somministrazione vaginale ed intramuscolare di uropatogeni inattivati con calore; un piccolo studio verso placebo ha dimostrato una significativa efficacia con incidenza di ricorrenze nei sei mesi successivi pari a 4% verso 59% del gruppo placebo [36].

Sebbene i dati riportati siano di indubbio interesse, non sono al momento disponibili studi comparativi tra profilassi antimicrobica ed immunoterapia, per cui è difficile definire compiutamente il reale valore di quest'ultima.

Giova infine ricordare quanto già riportato in sede introduttiva circa il management della batteriuria asintomatica che, in assenza di altre comorbosità, è meritevole di trattamento solo nelle donne gravide e

nei pazienti in procinto di eseguire TURP o altro intervento chirurgico a rischio di sanguinamento vescicale, con schemi *short term* sovrapponibili a quelli consigliati nelle forme sintomatiche.

### Gestione delle IVU in gravidanza

Le IVU in corso di gravidanza rappresentano un evento frequente, sia associate a segni e sintomi clinici sia asintomatiche; entrambe le forme, in assenza di trattamento, sono associate a significativo rischio di evoluzione in pielonefrite e complicanze a carico del prodotto del concepimento, motivo per cui sono considerate sempre complicate.

Lo screening routinario ed il trattamento immediato delle forme sintomatiche e non sono considerati *cost-effective* in presenza di prevalenza di batteriuria nella popolazione generale >2% [37].

Ovviamente, al fine di evitare eccesso di esposizione ad antibiotici per trattamenti inutili, nelle forme asintomatiche vi è indicazione a somministrazione di antibiotici solo dopo due campioni di urinocoltura consecutivi positivi a distanza di 1-2 settimane.

Nella batteriuria asintomatica, il trattamento, deciso sulla base dell'antibiogramma, è usualmente di 5-7 giorni e vi è indicazione a follow up microbiologico a 1-4 settimane dal termine dello stesso e comunque sempre prima del parto. Con riferimento al tempo di trattamento, una recente metanalisi relativa ad 8 studi comparativi tra tempo standard e monodose, coinvolgenti 400 pazienti, non ha evidenziato significative differenze in termini di

efficienza terapeutica [38]. Tuttavia la eterogeneità dei criteri di inclusione e lo scarso potere statistico degli studi non permettono una indicazione definitiva a favore di una delle due possibilità terapeutiche. Nelle forme sintomatiche non vi sono studi comparativi che permettano di definire ipotesi alternative ad un trattamento di 7 giorni, che rimane lo *standard of care*, e si basa fondamentalmente sull'uso di beta-lattamici o nitrofurantoina [39]. Tuttavia, sulla base di alcuni studi di piccole dimensioni, alcuni esperti ritengono accettabile il ricorso a schemi *short term* come nelle donne non gravide. I farmaci indicati sono fosfomicina-trometamolo e cefalosporine orali di seconda e terza generazione [40]. A differenza di quanto accade con le donne non gravide vi è sempre indicazione ad urinocoltura di controllo post-terapia. Nelle forme ricorrenti è indicata profilassi *long term* da proseguire fino al puerperio, impiegando basse dosi di nitrofurantoina o cefalexina [41].

### Principi di gestione clinica delle forme complicate

In tale ambito è necessario distinguere tra infezioni considerate complicate perché occorrenti in soggetti con apparato urologico indenne ma con fattori di rischio endogeni per complicanze (gravide, diabetici, immunodepressi) ed infezioni occorrenti in pazienti con alterazioni morfologiche o funzionali dell'emuntorio reno-vesico-uretrale.

Lo spettro di patogeni causali è più ampio rispetto alle forme non complicate ed analogamente i profili di resistenza degli isolati possono essere più complessi.

Bacilli Gram-negativi non fermentanti quale *Pseudomonas aeruginosa*, cocchi Gram-positivi quali enterococchi e stafilococchi coagulasi-negativi, e miceti quale *Candida* spp. sono spesso in causa, con frequenza differente in rapporto alla patologia urologica di base o alla condizione immunologica del paziente.

Nelle infezioni correlate alla presenza di alterazioni anatomiche o funzionali devono essere tenuti in conto tre concetti fondamentali: anzitutto la terapia antibiotica raramente è risolutiva in assenza di correzione del difetto di base; se secondariamente il rischio di complicanze sistemiche è elevato per cui è necessario valutare attentamente le condizioni generali del paziente per escludere la presenza di sepsi, prima di decidere la tipologia di approccio antimicrobico; infine quest'ultimo dovrebbe essere fondato sul dato microbiologico, mentre la terapia empirica, indicata in base alla valutazione delle condizioni del paziente e del rischio di evoluzione dell'infezione, deve tenere conto della realtà dell'ecosistema microbico potenzialmente in causa.

Qualora si renda necessario un approccio empirico, i chinoloni rappresentano i farmaci di scelta, unitamente ad aminopenicilline protette ovvero cefalosporine di terza generazione, associate o meno ad aminoglicoside.

La durata del trattamento è usualmente di 7 o 14 giorni, con necessità di prolungamento fino a tre settimane per situazioni selezionate.

In caso di persistenza delle condizioni predisponenti è necessario monitorizzare l'ef-

fetto del trattamento mediante follow up microbiologico a 7-10 giorni dal termine del trattamento e 4-6 settimane dopo [1, 2].

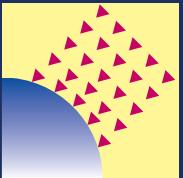
Ogni paziente dovrebbe essere valutato con

attenzione in ambito specialistico multidisciplinare, con l'infettivologo nel ruolo di prezioso ausilio culturale allo specialista di settore deputato a gestire la comorbosità.

## Bibliografia

- [1] Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al. *Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999 Oct; 29(4): 745-58.
- [2] Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE et al. *The management of urinary and male genital tract infections european association of urology*. <http://www.uroweb.org/> 2006.
- [3] Raz R, Chazan B, Kennes Y et al. *Urinary tract infection group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165-9.
- [4] Gordon KA, Jones RN. *Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalised patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (2000)*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 295-301.
- [5] Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. *Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter italian survey: possible impact of guidelines*. *J Chemother* 2005; 17: 251-7.
- [6] Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. 2002. *Am J Med* 2002; 113(1A): 5S-13S.
- [7] Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. *The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 296-301.
- [8] Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P et al. for the MIKSTRA Collaborative Study Groupa. *The antimicrobial treatment strategies (MIKSTRA) Program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines*. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1221-30.
- [9] Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G et al. *Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57, 551-6.
- [10] Iravani A. *Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections*. *Am J Med* 1993; 94(3A): 89S-96S.
- [11] Paterson DL. *Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy*. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S341-S345.
- [12] Naber KG. *Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis*. *Curr Opin Urol* 1999; 9: 57-64.
- [13] Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. *Increased treatment failure after 3-days'courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 184-9.
- [14] Petersen EE, Wingen F, Fairschild KL et al. *Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl B): 147-52.
- [15] Dubois J, St-Pierre C, Auger P, Phillips R, Perrier A. *Single-dose pefloxacin vs. seven days of trimethoprim-sulfamethoxazole in uncomplicated infection of the lower urinary tract in women*. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 5): S1343-S1344.
- [16] Jardin A, Cesana M. *Randomized, double-blind comparison of single-dose regimens of rufloxacin and pefloxacin for acute uncomplicated cystitis in women. French multicenter urinary tract infection-rufloxacin Group*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 215-20.
- [17] Del Rio G, Dalet F, Aguilar L, Caffaratti J, Dal-Re R. *Single-dose rufloxacin versus 3-day nor-*

- floxacin treatment of uncomplicated cystitis: clinical evaluation and pharmacodynamic considerations.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 408-12.
- [18] Richard G, deAbate C, Ruoff G, Corrado M, Fowler C. *Short-course levofloxacin (250 mg qid) vs ofloxacin (200 mg bid) in uncomplicated UTI: a double-blind, randomized trial.* Abstract 6<sup>th</sup> Int Symp New Quinolones, Denver, Colorado, USA, Nov 15-17, 1998.
- [19] Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA. *Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women.* Clin Ther 2002; 24: 2088-104.
- [20] Prats G, Rossi V, Salvatori E, Mirelis B. *Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone.* Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 27-41.
- [21] Cervigni M, Orticelli G, Bologna M et al. *Single dose prulifloxacina versus single dose pefloxacina in the treatment of acute uncomplicated UTI in women.* Urogynaecol Int 2003; 17: 69-77.
- [22] Keam SJ, Perry CM. *Prulifloxacin.* Drugs 2004; 64: 2221-34.
- [23] Carmignani G, De Rose AF, Olivieri L et al. *Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections.* Urol Int 2005; 74: 326-31.
- [24] Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D et al. *A comparison between single-dose fosfomycin trometamol and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women.* Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 39-47.
- [25] Lecomte F, Allaert FA. *Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2.048 patients.* Giorn It Ost Gin 1997; 19: 399-404.
- [26] Schito GC. *Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI?* Int J Antimicrob Ag 2003; 22(Suppl 20): 79-83.
- [27] Pitkajarvi T, Pyykonen ML, Kamistö K, Piippo T, Viita P. *Pivmecillinam treatment in acute cystitis. Three versus seven days study.* Arzneimittelforschung 1990; 40: 1156-8.
- [28] Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. *Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial.* JAMA 2005; 293: 949-55.
- [29] Guay DR. *An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections.* Drugs 2001; 61: 353-64.
- [30] Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. *Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience.* J Antimicrob Chemother 1998; 42: 363-71.
- [31] Karpmann E, Kurzrock EA. *Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children.* J Urol 2004; 172: 448-53.
- [32] Vosti KL. *Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse.* JAMA 1975; 231: 934-40.
- [33] Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E et al. *Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in pre-menopausal women.* J Urol 1997; 157: 935-9.
- [34] Albert X, Huertas I, Pereiro II et al. *Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women.* Cochrane Database Syst Rev 2004; CD001209.
- [35] Bauer HW, Alloussi S, Egger G et al. *A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections.* Eur Urol 2005; 47: 542-8.
- [36] Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE et al. *Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections.* J Urol 2003; 170: 867-9.
- [37] Wadland WC, Plante DA. *Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision and cost analysis.* J Fam Pract 1989; 29: 372-6.
- [38] Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. *Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000491.
- [39] Nicolle LE. *Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection.* Int J Clin Pract 1999; 53: 612-7.
- [40] Krcmery S, Hromec J, Demesova D. *Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy.* Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 279-82.
- [41] Pfau A, Sacks TG. *Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy.* Clin Infect Dis 1992; 14: 810-4.



SITA

SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA ANTINFETTIVA  
ANTIBATTERICA – ANTIVIRALE – ANTIFUNGINA

SITA  
SITA  
QUADERNERIA

Copia omaggio per la Classe medica.  
Vietata la vendita