

Le infezioni delle basse vie urinarie

Percorsi diagnostico-terapeutici

A cura di
Matteo Bassetti
Elisabetta Costantini



Le infezioni delle basse vie urinarie

Percorsi diagnostico-terapeutici

A cura di
Matteo Bassetti, Elisabetta Costantini

© copyright 2012 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel febbraio 2012 da Eurolit, Roma

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, anche per uso interno o didattico

INDICE

PREFAZIONE

di Matteo Bassetti	5
--------------------	---

INTRODUZIONE

di Elisabetta Costantini	7
--------------------------	---

CASO CLINICO 1

CISTITE SEMPLICE	9
Focus 1 - Cos'è un'infezione urinaria?	16
Focus 2 - Il fenomeno dell'internalizzazione batterica	19
Focus 3 - L'antibiotico ideale di prima linea	21
Focus 4 - Interpretazione dei dati colturali	22

CASO CLINICO 2

CISTITE RICORRENTE	25
Focus 1 - Le resistenze agli antibiotici: un problema emergente, cosa fare?	31
Focus 2 - Fattori di difesa contro le infezioni delle vie urinarie	35
Focus 3 - Autoprescrizione	38

CASO CLINICO 3

CISTITE IN MENOPAUSA	41
Focus 1 - Infezioni urinarie e menopausa	48
Focus 2 - Fattori predisponenti le infezioni	50

CASO CLINICO 4

CISTITE COMPLICATA	55
Focus 1 - Diabete e infezioni urinarie	60

CASO CLINICO 5

IVU E <i>CHLAMYDIA</i>	63
Focus 1 - Uretrite da <i>Chlamydia</i>	67

APPENDICE

PRULIFLOXACINA	69
----------------	----

BIBLIOGRAFIA	73
--------------	----

PREFAZIONE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una delle patologie di più frequente riscontro in ambito comunitario, soprattutto nella donna. Quando queste infezioni colpiscono la vescica vengono anche definite cistiti.

Il trattamento delle IVU dovrebbe essere individualizzato in base a diversi elementi. La scelta della terapia dipende, infatti, dalla presenza o assenza di fattori favorenti, dall'occorrenza o meno di recidive e dalle condizioni ambientali in cui l'infezione insorge; vanno considerate a questo proposito le differenze di ordine eziologico che sussistono tra le infezioni acquisite in ambiente extraospedaliero e quelle insorte in ambito nosocomiale. Di primaria importanza nella scelta del chemioterapico più opportuno sono anche il rispetto e la conoscenza delle resistenze batteriche a livello locale; non si possono in alcun modo estrapolare e utilizzare dati epidemiologici di un paese in un altro.

La terapia delle cistiti è normalmente impostata in maniera ragionata, cioè senza attendere e/o eseguire l'esame colturale. Donne con cistiti acute molto difficilmente sono propense ad attendere più di 24 ore per l'inizio di una terapia antibiotica; così come pazienti con pielonefriti acute dovrebbero essere trattati appena possibile per evitare danni al rene e ridurre i rischi di una disseminazione sistemica dell'infezione.

Tutti gli antibiotici utilizzati per il trattamento delle IVU dovrebbero essere eliminati a livello renale. Pertanto, i farmaci liposolubili, come il cloramfenicolo e le tetracicline, sono poco adatti per questo genere di infezioni, dal momento che l'eliminazione attraverso un metabolismo epatico produce basse concentrazioni urinarie. Inoltre, nei pazienti in cui si ipotizzi un interessamento più esteso (sospetta pielonefrite) è molto importante utilizzare antibiotici che concentrino adeguatamente anche a livello sierico.

Nei soggetti con insufficienza renale si rendono necessarie modificazioni posologiche per i farmaci escreti primariamente per via renale e che non possono essere eliminati da altri emuntori.

Alte concentrazioni urinarie di magnesio e di calcio e un basso pH possono aumentare le Minime Concentrazioni Inibenti (MIC) per gli aminoglicosidi dei Gram-negativi, fino a livelli al di sopra di quelli terapeutici.

L'obiettivo principale della terapia antibiotica è l'eliminazione dei sintomi e soprattutto del patogeno dalle vie urinarie. I sintomi di solito scompaiono spontaneamente con il trattamento, anche se la batteriuria persiste. Di conseguenza,

il risultato della terapia può essere valutato unicamente in base al follow-up dell'urinocoltura.

Esistono quattro pattern di risposta al trattamento antibiotico: eradicazione, persistenza, ricaduta e reinfezione.

Si definisce *eradicazione* o cura delle IVU la persistenza di urinocolture negative durante il periodo di follow-up post-terapia antibiotica (di solito 1-2 settimane).

Con *persistenza* si intendono sia la presenza di una batteriuria significativa dopo 48 ore dalla fine del trattamento sia quella dell'agente patogeno in numero ridotto dopo 48 ore di trattamento.

Una batteriuria significativa ($>10^5$ UFC/ml) si riscontra di solito solo se i livelli urinari di antibiotico sono inferiori alle concentrazioni richieste per inibire il microrganismo: ciò può verificarsi se il patogeno è resistente oppure se le concentrazioni sono erroneamente basse (mancata assunzione dell'antibiotico, dosaggio inadeguato, insufficiente assorbimento intestinale o insufficiente escrezione renale).

È da segnalare che i batteri possono persistere nelle vie urinarie anche in corso di terapia antimicrobica, anche se le urine risultano temporaneamente sterili; siti di persistenza per i patogeni nelle vie urinarie possono essere l'urotelio, il parenchima renale, la prostata e i calcoli renali.

Una *ricaduta* di solito si verifica 1-2 settimane dopo la sospensione dell'antibioticoterapia ed è spesso associata con un'infezione del parenchima renale, con un'anomalia strutturale delle vie escrettrici o con una prostatite cronica batterica. Una ricaduta, in ogni caso, indica che il patogeno è rimasto nelle vie urinarie durante il trattamento.

Infine, dopo un'iniziale sterilizzazione delle urine, la *reinfezione* si può verificare a distanza di un tempo x dall'iniziale ciclo di antimicrobico; essa è facilmente identificabile quando si verifica un cambiamento di specie batterica, anche se si può riscontrare una reinfezione con un differente sierotipo della stessa specie (di solito si tratta di *E. coli*) o anche con il medesimo sierotipo.

La scelta del farmaco antibatterico deve essere basata su criteri razionali, tenendo conto sia dell'agente eziologico più probabile (Gram-negativi aerobi non difficili) sia della cinetica dei farmaci impiegati.

Matteo Bassetti

INTRODUZIONE

Avere raggiunto altissimi livelli qualitativi nella lotta contro le patologie che dai tempi più antichi affliggono il genere umano rappresenta uno degli obiettivi primari delle nostre generazioni.

È, però, anche cruciale comprendere che l'enorme risorsa umana ed economica rappresentata da una popolazione più sana diverrebbe pressoché inutilizzabile se a essa non viene garantita una buona qualità di vita.

Tra le varie patologie, le cistiti incidono fortemente su quest'ultimo fattore. Problemi vescicali, spesso non facilmente distinguibili da quelli degli organi genitali, generano timori e insicurezze e minano la stima e la consapevolezza di sé e delle proprie capacità.

In Italia, le cistiti acute hanno un'incidenza intorno al 2,3% e sono 50 volte più frequenti nelle donne tra i 20 e i 50 anni, sessualmente attive, rispetto al resto della popolazione. L'interesse per tali infezioni è costituito dalla loro morbilità e soprattutto dal grande impatto economico-sanitario a esse associato in quanto sono condizioni che frequentemente determinano il ricorso a esami diagnostici e a terapie antibiotiche, anche ripetute.

La cistite è comunque un'infezione con decorso benigno, a condizione che venga trattata efficacemente. Oggi possiamo dire che la prevenzione e il corretto trattamento sia delle forme ambulatoriali sia di quelle nosocomiali (forme complicate) hanno una priorità assoluta in tutto il mondo sia nell'ambito della pratica clinica che in quello della ricerca scientifica.

Le donne affette da cistite si rivolgono quasi sempre al medico di medicina generale e al ginecologo che rappresentano il loro primo punto di riferimento. Da qui l'idea di un piccolo manuale a loro rivolto.

Le infezioni delle vie urinarie sono a volte considerate facili da trattare, ma ciò non tiene conto delle percentuali di persistenza, recidiva e reinfezione, in genere molto elevate. Oggi, inoltre, abbiamo la possibilità di inquadrarle, da un punto di vista diagnostico, in modo abbastanza uniforme e, contrariamente a quanto avviene per linee guida di altre patologie, la categorizzazione delle IVU è sostanzialmente condivisa dalle principali linee guida internazionali.

Scopo di questo volume è presentare le infezioni urinarie in modo semplice, schematico e intuitivo. Per tale ragione, è stata scelta la formula dei "casi clinici", cercando di presentare quelli che più frequentemente giungono all'osservazione del curante e di trovare un percorso facilmente identificabile, in grado di aiutare il medico nell'identificazione, classificazione e gestione della paziente.

Per ogni caso clinico, l'intento è stato quello di guidare l'anamnesi in modo da sviscerare con poche domande gli elementi chiave necessari per classificare le varie forme di cistite e da queste poter giungere a una diagnosi. Come secondo passo, posta la diagnosi ed escluse le patologie che entrano in diagnosi differenziale, sono state fornite le indicazioni terapeutiche più adeguate, tenendo conto dell'età, dei fattori di rischio, del tipo di infezione.

Data la complessità dell'argomento, è stato però necessario fare il punto anche su alcuni elementi caratterizzanti sia le infezioni sia particolari pazienti. Da qui l'idea dei *Focus*, per approfondire alcuni aspetti, come la semplice definizione di infezione urinaria e la sua patogenesi, la scelta mirata dell'antibiotico e le situazioni particolari quali la menopausa o il diabete.

Elisabetta Costantini

PAZIENTE DI 25 ANNI

CISTITE
SEMPLICE

- Riferisce necessità di urinare spesso, anche ogni 15-30 minuti, e in più tempi.
- Ha bruciore intenso per tutta la durata della minzione. Il dolore persiste in regione sovrapubica anche alla fine della minzione.
- È molto preoccupata perché ha visto anche le urine un po' rosse.

DOMANDE

È la prima volta che le capita?

Sì Vedi Opzione 1

No Vedi Opzione 2

Ha patologie generali quali diabete, problemi renali o immunologici?

Sì Vedi Caso clinico 4
(oppure Focus sul diabete e infezioni urinarie, p. 60)

No Vedi Opzione 1

È in gravidanza?

Sì Vedi Opzione 3

No Vedi Opzione 1

OPZIONE 1

DIAGNOSI

Nella comune pratica medica, l'*anamnesi* e l'*esame obiettivo*, associati all'*esame delle urine*, continuano a rappresentare gli elementi principali per la diagnosi e l'impostazione terapeutica di gran parte delle infezioni delle vie urinarie (IVU).

I dati di prevalenza, raccolti dai medici di comunità in Italia, riportano che l'1,7% delle visite ambulatoriali per mese è rappresentato dalle infezioni delle vie urinarie, che sono quindi le infezioni più frequenti insieme a quelle dell'apparato respiratorio. Inoltre, tra le varie forme, quelle non complicate (cioè senza anomalie strutturali e funzionali delle vie urinarie) sono quelle di maggior riscontro tra le donne (**vedi Focus sulle infezioni urinarie, p. 16**).

Il **quadro clinico** è generalmente molto semplice da riconoscere:

1. aumento della *frequenza* minzionale sia diurna sia notturna;
2. *stranguria*, generalmente terminale;
3. *urgenza* minzionale;

4. *urine torbide* o *maleodoranti* (odore di ammoniaca in presenza di germi che scindono l'urea e odore di pesce lesso nelle forme da colibacillo);
5. possibile *ematuria* (sia micro che macroscopica);
6. *pollachiuria*, minzione frequente, in più tempi, con scarsa quantità di urina;
7. alterazioni della *percezione sensoriale* pelvica (dolore urente/tagliente alla minzione e/o dolore sovrapubico).

I sintomi della cistite semplice sono invalidanti ma non vi è compromissione dello stato generale e, se l'infezione è limitata alla vescica, la febbre è rara.

ESAMI CONSIGLIATI

Nella donna giovane-adulta con quadro clinico di infezione non complicata delle basse vie urinarie e al primo episodio, non vi è generalmente l'obbligo di eseguire l'urinocoltura perché in tali casi è meno dispendioso instaurare subito un trattamento antibiotico ragionato.

L'**esame delle urine** ci darà informazioni preziose: valuteremo l'*aspetto* (torbido in caso di piuria), il *pH* (generalmente acido e invece alcalino in presenza di germi produttori di ureasi, enzima che scinde l'urea in ammoniaca), la presenza di *nitriti* e di lieve *proteinuria* (segni indiretti di infezione) e infine l'analisi del *sedimento* con la ricerca di leucociti (sempre presenti nelle IVU), emazie, batteri, cellule di sfaldamento epiteliale, cilindri granulosi, leucocitari e cerei (i cilindri devono essere attentamente valutati nell'ottica di un problema di interessamento renale).

L'esame delle urine può anche essere eseguito, in prima battuta, mediante strisce reattive che consentono di evidenziare la presenza di leucociti e di nitriti.

TERAPIA

Il medico può decidere di **trattare in maniera ragionata** questa cistite che è, per definizione, una forma semplice non ricorrente.

Molte delle terapie antibiotiche extraospedaliere vengono somministrate in modo ragionato, senza cioè conoscere l'agente causale dell'infezione. Tale pratica, ammessa anche dalle recenti linee guida internazionali sia nelle forme semplici sia in quelle complicate, in attesa dei risultati degli esami colturali, è supportata dal fatto che, in oltre l'80% dei casi, il batterio responsabile è l'*Escherichia coli*.

Questo comporta un'attenta scelta dell'antibiotico da utilizzare, che si deve

basare sulla clinica, sulla possibile eziologia, sulla sensibilità agli antibiotici e sulle resistenze conosciute nel territorio di riferimento.

Con quale antibiotico?

Dal momento che il batterio da tenere in massima considerazione in una terapia ragionata è appunto *E. coli*, occorre valutare quale sia l'antibiotico dotato della migliore attività microbiologica, ovvero quello con minori resistenze. Sulla base dei dati epidemiologici italiani sull'antibioticoresistenza, il farmaco più maneggevole e più attivo microbiologicamente è un fluorochinolone.

A questo proposito, occorre sottolineare che sarebbe sempre meglio utilizzare l'antibiotico più adatto fin dal principio, senza riservare le migliori opzioni terapeutiche per situazioni più complicate (**vedi Focus sull'antibiotico ideale, p. 21**).

Perché usare subito “il migliore” antibiotico?

Usa il migliore subito è una strategia propria dell'ambito bellico; il concetto può essere trasferito in antibioticoterapia per vincere la battaglia con i batteri.

Ormai è evidente che oggi dobbiamo abbandonare l'errata consuetudine di utilizzare per prima la molecola antibatterica meno costosa e in genere meno efficace. Privilegiare l'uso estensivo di antibatterici vecchi, solo perché hanno una convenienza economica (almeno in termini di costi di acquisizione), rispetto ad altri più moderni, maggiormente attivi, ma definiti di “seconda linea”, perché riservati ai casi di insuccesso della terapia di prima linea, è una scelta da contrastare decisamente.

È superfluo aggiungere che strategie di questo tipo, di fatto, non tengono in adeguata considerazione parametri di potenza ed efficacia e trascurano gli obiettivi primari del trattamento antibiotico, ovvero la guarigione della paziente e soprattutto l'eradicazione del patogeno in causa. È noto infatti che questo tipo di strategia può diminuire il rischio di selezionare resistenze batteriche.

Per quanto tempo?

Nelle forme non complicate si può utilizzare una terapia antibiotica breve che può contribuire a eliminare il problema della mancata aderenza a protocolli terapeutici lunghi o complessi, che spesso le pazienti interrompono precocemente non appena stanno meglio.

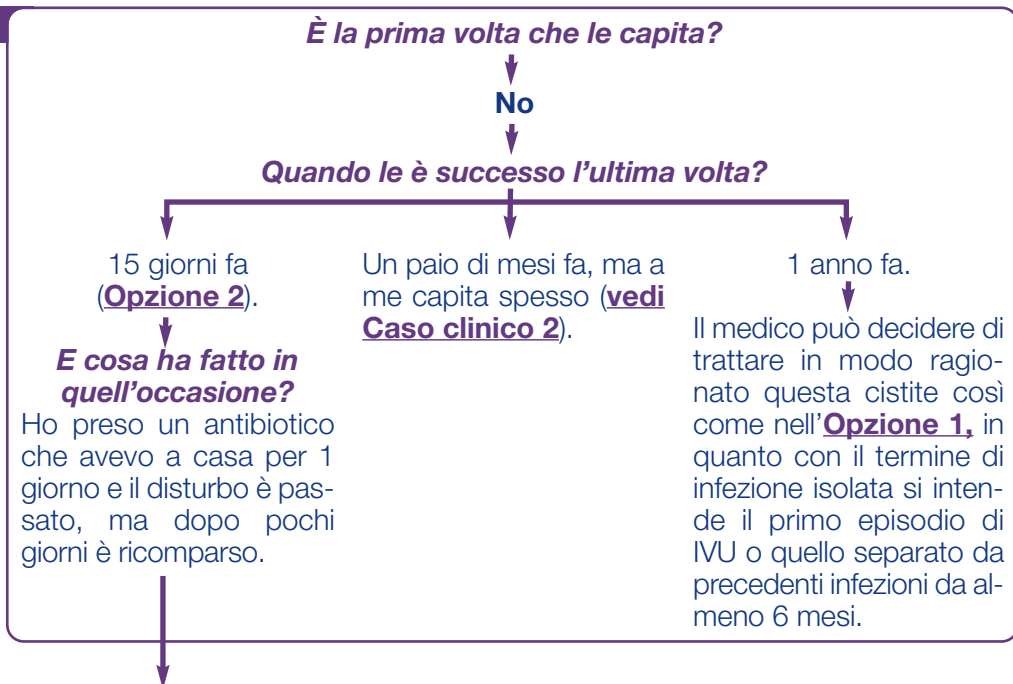
L'elevato potere battericida e la migliore capacità di concentrazione nelle urine dei nuovi antibiotici, in particolare dei fluorochinoloni di 2^a generazione, hanno portato a rivedere il concetto di durata della terapia. L'idea attualmente accettata è che la cistite semplice possa risolversi con un trattamento antibiotico di 3 giorni (EAU, 2010).

Dobbiamo aspettarci un miglioramento clinico entro 24-48 ore. In caso contrario occorre agire secondo l'**Opzione 2**.

CONSIGLI

Aumentare l'assunzione di liquidi per favorire la minzione e quindi l'eliminazione "meccanica" dei batteri in sospensione nelle urine. Se i disturbi non scompaiono entro 24-48 ore, chiedere alla paziente di informare il medico.

OPZIONE 2



DIAGNOSI

In questo caso, poiché la paziente non ha eseguito un esame delle urine e soprattutto un'urinocoltura, non possiamo sapere se questo episodio è una recidiva o una reinfezione.

La **recidiva** (o **ricaduta**) è un'infezione ricorrente causata dallo stesso germe dell'infezione precedente, normalmente provocata da una persistenza dello stesso nell'apparato urinario e dalla sua mancata eradicazione (**vedi Focus sull'internalizzazione batterica, p. 19**).

La **reinfezione**, invece, è determinata da un germe patogeno diverso da quello della precedente infezione o da un differente sierotipo dello stesso germe, che colo-

nizza l'apparato urinario sicuramente sterilizzato dal trattamento della precedente infezione.

In questo caso specifico allora cosa fare?

La *storia clinica* della paziente fa pensare a una ricaduta, dato il breve tempo di somministrazione del primo antibiotico. Occorrerebbe fare un *esame colturale* ma la paziente è molto sintomatica. L'opzione migliore, quindi, è prescrivere un farmaco sintomatico (spasmolitico, anticolinergico) e invitare la paziente a portare al laboratorio la mattina successiva le urine, per l'esame delle urine e per l'urinocoltura con eventuale antibiogramma. Subito dopo la raccolta del campione cominciare una terapia ragionata, la cui appropriatezza dovrà essere controllata successivamente.

L'*esame delle urine* fornirà elementi simili all'**Opzione 1**. Fondamentale sarà, però, in questo caso l'**urinocoltura** che fornirà indicazioni sul numero e sulla specie del batterio. Se l'urinocoltura sarà positiva, l'**antibiogramma** permetterà di valutare la sensibilità del/i microrganismo/i ai diversi antibiotici (**vedi Focus sull'interpretazione dei dati culturali, p. 22**).

Sia pure con i limiti di un'estrapolazione dei risultati in vitro a fini terapeutici, l'antibiogramma è fondamentale per la scelta di una terapia antibiotica mirata.

ESAMI CONSIGLIATI

Come già visto nella diagnosi, l'esame principale da richiedere è l'**urinocoltura**, accompagnata dall'**antibiogramma**. È bene però ricordare che l'urinocoltura è attendibile solamente se la *raccolta delle urine* avviene in modo congruo. La pulizia dei genitali esterni va attentamente curata per evitare la contaminazione uretrale e meatale. Il mitto intermedio rappresenta la modalità generalmente seguita. I contenitori devono essere sterili, in plastica, monouso, a bocca larga e muniti di chiusura ermetica.

L'urina deve essere esaminata entro 30-60 minuti se rimane a temperatura ambiente. Condizione indispensabile per una corretta interpretazione dell'esame colturale è l'assoluta astensione da terapie antibatteriche nelle 72 ore precedenti la raccolta del campione.

Attenzione!

Il medico deve specificare bene alla paziente la modalità della raccolta del campione.

TERAPIA

In questo caso il ciclo di terapia antibiotica verrà scelto in maniera mirata, ovvero sulla base del patogeno isolato, sul successivo antibiogramma, ma anche sulle caratteristiche cliniche della paziente (via di somministrazione, intolleranza ad alcuni farmaci, patologie e/o terapie concomitanti).

Quale antibiotico usare?

Rimane valido quanto affermato in precedenza, cioè che sarebbe bene utilizzare un farmaco dotato di consolidata efficacia microbiologica e clinica. È però da tenere in adeguata considerazione la pregressa esposizione della paziente a un altro antibiotico che può aver favorito la comparsa di ceppi batterici resistenti alla classe di antibatterici utilizzati. In genere, i fluorochinoloni somministrati per via orale assicurano un elevato potere battericida.

Per il cotrimossazolo vi sono alcuni problemi di antibioticoresistenza. Infatti tutte le linee guida internazionali controindicano l'impiego dove la prevalenza locale di resistenza di *E. coli* al cotrimossazolo superi il 10-20%.

Va al riguardo sottolineato come, in Italia, le resistenze al cotrimossazolo vadano molto al di là, nella maggior parte delle regioni, di tali percentuali (intorno al 30%).

I beta-lattamici, farmaci a più lenta attività antibatterica, sembrano meno efficaci dei fluorochinoloni e del cotrimossazolo perché vengono rapidamente eliminati (le urine rimangono libere dall'antibiotico circa 12 ore dopo l'ultima dose).

La nitrofurantoina e la fosfomicina trometamolo presentano problemi di resistenza, che coinvolgono altri uropatogeni quali *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* spp.

Per quanto tempo?

Il ciclo terapeutico deve essere sufficientemente lungo e varierà per i diversi antibiotici dai 7 ai 10 giorni.

CONSIGLI

Incrementare anche in questo caso l'assunzione di liquidi per aumentare il numero delle minzioni (al fine di favorire la diluizione e l'eliminazione dei batteri).

Appena in possesso della risposta colturale, invitare la paziente a comunicare tempestivamente i risultati dell'antibiogramma per controllare l'adeguatezza dello schema terapeutico adottato e la risposta clinica.

Attenzione!

Per qualsiasi opzione è bene, in caso di ematuria o microematuria, controllare l'esame delle urine a distanza. Se la microematuria permane è necessario un approfondimento diagnostico.

OPZIONE 3**È in gravidanza?****Sì****DIAGNOSI**

Le infezioni delle vie urinarie durante la *gravidanza* rappresentano una situazione clinica del tutto particolare. Il 4-10% delle donne gravide presenta una *batteriuria asintomatica* e oltre il 30% di queste, se non trattato, tende a evolvere verso una *cistite sintomatica*, rilevabile nell'1-4% delle donne in stato interessante.

Durante la gravidanza l'apparato urinario va incontro a notevoli modificazioni fisiologiche e anatomiche da mettere in relazione anche a un'alterata motilità delle vie escretrici. Da una parte vi è una *compressione*, per aumento volumetrico dell'utero, sugli ureteri, più spesso il destro, dall'altra è presente un *modificato assetto ormonale*, caratterizzato dall'ipersecrezione di gonadotropine, di estrogeni e di progesterone che causano una diminuzione della peristalsi ureterale e una riduzione del tono detrusoriale. La pelvi e gli ureteri possono quindi dilatarsi, favorendo una condizione di retrostasi urinaria. Queste modificazioni che compaiono già al terzo mese di gravidanza e si fanno sempre più evidenti, negli ultimi due trimestri, possono essere predisponenti alle infezioni sia del basso che dell'alto tratto urinario.

Seppure, come detto, queste cistiti siano spesso clinicamente asintomatiche, richiedono un **trattamento farmacologico tempestivo** e un **attento monitoraggio** poiché predispongono fortemente alla pielonefrite acuta e a patologie gravidiche, quali le minacce d'aborto, il parto prematuro e la rottura delle membrane.

TERAPIA

In gravidanza non possiamo usare i fluorochinoloni. Si preferiscono, generalmente, i beta-lattamici (amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico, ureidopenicillina e cefalosporine), fosfomicina e nitrofurantoina.

CONSIGLI

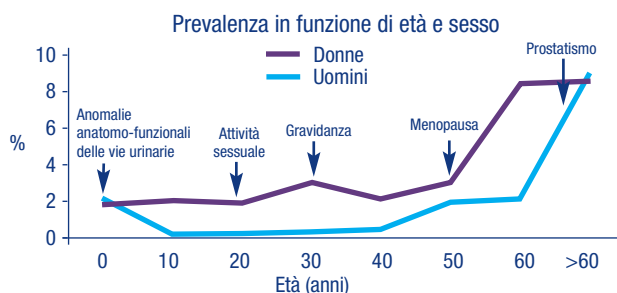
Il ginecologo deve suggerire i necessari controlli colturali durante tutta la gravidanza.

Focus 1

COS'È UN'INFEZIONE URINARIA?

In generale queste infezioni riguardano il sesso femminile in età fertile e medio-avanzata e vengono anche definite cistiti. Le infezioni delle vie urinarie insorgenti in età pediatrica e nel maschio adulto sono invece da ritenersi complicate, almeno in via presuntiva: appare perciò necessaria un'accurata valutazione anatomico-funzionale dell'apparato urinario alla ricerca di eventuali fattori predisponenti.

Epidemiologia



Fonte: Piccinocchi et al. (2005).

Nelle infezioni acute non complicate delle vie urinarie inferiori, la localizzazione del processo è tipicamente vescicale (cistite acuta) ed *E. coli* vi svolge un ruolo eziologico preponderante.

Benché molti pazienti con cistite acuta provocata da *E. coli* tendano a guarire spontaneamente sia sul piano clinico sia su quello batteriologico, è opportuno intervenire terapeuticamente allo scopo di abbreviare la durata della sintomatologia e di ridurre la probabilità di una progressione ascendente del processo infettivo.

Un'infezione delle vie urinarie può essere definita come un processo infiammatorio, sostenuto da un agente infettante (generalmente un batterio), a carico del rene e/o di un tratto delle vie urinarie. Queste ultime, a eccezione dell'ultimo

tratto dell'uretra, sono normalmente sterili, anche se la presenza di batteri nel basso tratto urinario nella donna è un reperto abbastanza comune data la vicinanza tra questi organi e altri (ad esempio, intestino e vagina), notoriamente contaminati.

D'altra parte l'uretra femminile è breve e ciò facilita la risalita microbica dall'esterno per contatto diretto, per meccanismi fisiologici durante l'atto minzionale (incarceramento di poche gocce di urina in uretra che poi risalgono in vescica alla fine della minzione) e anche per i rapporti sessuali.

Termine clinico: INFEZIONE DELLE VIE URINARIE

Presenza di un processo infiammatorio, sostenuto da un agente infettivo a carico dei parenchimi (renale, prostatico, testicolare) o della via escretrice

Termine batteriologico: BATTERIURIA

Presenza di microrganismi nelle urine (batteriuria significativa/non significativa)

Occorre infine ricordare che la semplice presenza di batteri nelle urine, in assenza di sintomatologia associata, anche definita batteriuria, non vuol sempre dire infezione.

Come si sviluppa un'infezione urinaria?

Generalizzando, si può affermare che un'infezione urinaria si sviluppa allorquando i batteri penetrati nell'apparato urinario sono in grado di superare le difese dell'ospite, grazie a specifiche caratteristiche di virulenza.

Infezione	
<i>Difese generali e locali dell'ospite</i>	<i>Patogenicità del microrganismo</i>
Se diminuiscono, facilitano il processo infettivo	Virulenza e numero batteri
Maggiore è la compromissione delle difese dell'ospite, minore è la necessaria capacità di patogenicità del batterio per produrre l'infezione	

Il batterio, una volta penetrato nell'apparato urinario, sarà responsabile dei sintomi e darà quindi origine a un quadro clinico di infezione, solo dopo che avrà aderito alla mucosa uroteliale, sarà penetrato nella parete vescicale e avrà infine determinato una reazione infiammatoria.

Patogenesi dell'infezione

Presupposto: il batterio raggiunge la vescica e si riproduce nelle urine



Solo in quest'ultima fase potremo dire che si ha un'infezione delle vie urinarie e quindi la batteriuria, cioè la presenza di batteri nelle urine diventerà sintomatica.

L'interazione tra microrganismo e ospite è dunque, sempre, un processo dinamico dove da un lato l'agente infettante utilizza tutte le sue caratteristiche di virulenza e dall'altro l'organismo mette in atto una serie di strategie difensive nel tentativo di evitare l'insorgenza dell'infezione.

I pazienti con diagnosi di infezione devono presentare una batteriuria $>10^5$ unità formanti colonie (UFC)/ml (batteriuria significativa), mentre una carica $<10^4$ UFC/ml in pazienti asintomatici indica l'assenza di infezione (batteriuria non significativa) o una semplice contaminazione.

La batteriuria deve essere, quindi, interpretata in relazione al quadro clinico e a tutti i possibili fattori interferenti sulla diagnosi microbiologica, primo fra tutti la modalità di raccolta delle urine, il contenitore impiegato, il tempo trascorso tra la raccolta del campione e l'esame, l'entità della diuresi, il pH urinario e la recente assunzione di farmaci antibatterici.

In caso di infezione, la batteriuria si può associare a piuria, ovvero alla presenza di leucociti nelle urine.

La piuria non associata a batteriuria dovrebbe far sospettare un'infezione da *Proteus* spp., che ha un'azione lisante sui leucociti, o da microrganismi a lenta crescita o richiedenti particolari condizioni colturali (bacillo di Kock, anaerobi, *Haemophilus* spp. ecc.).

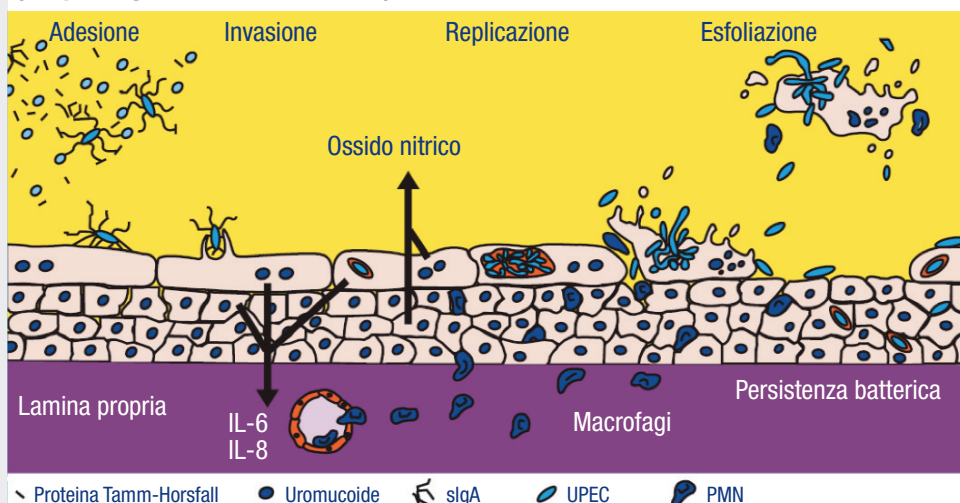
Diverse modalità di classificazione delle IVU

Gravità/durata	Acute/croniche
Localizzazione	Alte/basse
Associazione ad altre patologie	Complicate/non complicate
Clinica	Sintomatiche/asintomatiche
Risposta terapeutica	Primitive/recidive/superinfezioni/reinfezioni

Classificazione clinica delle IVU

Infezione semplice	Soggetto sano senza anomalie né anatomiche né funzionali delle vie urinarie.
Infezione complicata	Associata a fattori di rischio che tendono ad aggravare l'evoluzione o predispongono alla ricorrenza o alla persistenza.
Infezione ricorrente	Più di due episodi di infezioni in 6 mesi o almeno tre in un anno.
Sindrome uretrale o cistite abatterica	Assenza di microrganismi agli esami colturali standard.

Interazione tra risposta immunitaria innata dell'ospite e ceppi UPEC (Uropathogenic *Escherichia coli*)



I meccanismi di difesa locali possono impedire il contatto tra *Escherichia coli* e urotelio. Se l'interazione avviene i recettori FimH e altri fattori di virulenza batterici mediano l'adesione e l'internalizzazione del patogeno nelle cellule uroteliali, con replicazione batterica. Si assiste all'attivazione di meccanismi di difesa quali la produzione di citochine pro-infiammatorie e ossido nitrico, con attivazione di meccanismi pro-apoptotici e sfaldamento delle cellule uroteliali. Ciononostante *E. coli* è in grado di eludere tali meccanismi di difesa penetrando negli strati più profondi dell'urotelio.

Fonte: Mulvey *et al.* (2000), modificata.

Focus 2

IL FENOMENO DELL'INTERNALIZZAZIONE BATTERICA

Il fenomeno dell'internalizzazione è un processo mediante il quale patogeni naturalmente extracellulari acquisiscono la capacità, mediante molteplici interazioni tra patogeno e organismo ospite, di penetrare all'interno delle cellule ospiti. Tale meccanismo è in grado di conferire ai microrganismi una prote-

zione nei confronti di anticorpi e di antibiotici (ad esempio beta-lattamici e fosfomicina, incapaci di penetrare nella cellula) ed è responsabile del costituirsi di serbatoi di infezione, non raggiungibili dal chemioterapico e spesso causa di eventi quali la mancata eradicazione del patogeno, le recidive di infezione e la comparsa di farmacoresistenze. Oggi si conosce l'importanza di tale fenomeno, che è particolarmente evidente nelle infezioni sostenute da *E. coli* e *P. aeruginosa*.

L'internalizzazione è un processo naturale per quei microrganismi, definiti intracellulari obbligati (ad esempio micoplasmi, *Chlamydia* spp., legionella e micobatteri), che sono in grado di espletare la loro azione patogena esclusivamente penetrando all'interno della cellula ospite. Si tratta invece di un nuovo meccanismo patogenetico per quei microrganismi definiti extracellulari, in grado cioè di espletare la loro azione patogena indipendentemente dalla cellula ospite.

L'internalizzazione è un processo promosso dal riconoscimento selettivo tra cellula ospite e microrganismo, mediante molecole di superficie batteriche (pili o fimbrie, polisaccaridi di parete e altri recettori superficiali), cui seguono l'adesione e l'ancoraggio alla cellula ospite e l'ingresso del patogeno nella cellula.

E. coli possiede numerosi fattori di virulenza codificati da isole di patogenicità genomiche, che ne garantiscono la capacità di colonizzare le vie urinarie e di instaurare infezioni persistenti, nonostante la presenza di adeguati meccanismi di difesa locali e di un'idonea risposta immunitaria.

Tra i fattori di virulenza, sembrano rivestire un importante ruolo le fimbrie, proteine transmembrana in grado di legare glicoproteine e glicolipidi presenti sulla superficie dell'urotelio, caratterizzabili per le dimensioni (da frazioni di nm a qualche nm) e per i differenti bersagli cellulari. *E. coli* è in grado, mediante i fattori di virulenza acquisiti durante l'evoluzione, di aderire all'urotelio, di sfruttare il ferro della cellula ospite in quanto nutrimento e di alterarne il citoscheletro al fine di penetrare nella cellula stessa.

Una volta penetrato nella cellula uroteliale, *E. coli* si trova in una condizione ottimale per replicare e costituire *reservoir* batterici intracellulari, protetto com'è dalle difese locali, quali il flusso urinario monodirezionale, il pH e l'osmolarità delle urine e le proteine secretorie con funzione antiaderente e antigenica. L'invasione degli strati profondi velocizza il processo di esfoliazione, portando a un assottigliamento dell'urotelio (fragilizzazione) che lo rende suscettibile a ulteriori infezioni. Ciò può essere uno dei fattori alla base della ricorrenza delle infezioni urinarie.

Per scegliere una corretta terapia antibiotica, si dovranno utilizzare

antibiotici in grado di penetrare nella cellula per contrastare il fenomeno dell'internalizzazione batterica; sarà determinante, inoltre, considerare l'epidemiologia batterica e la differente prevalenza dei vari patogeni in base alla severità del quadro clinico, così come i loro profili di antibioticoresistenza.

Focus 3

L'ANTIBIOTICO IDEALE DI PRIMA LINEA

I parametri da valutare per la scelta dell'antibiotico più appropriato nel trattamento delle infezioni dell'apparato genito-urinario sono essenzialmente:

- il raggiungimento di adeguate concentrazioni nelle urine per indurre la completa eradicazione batterica. Ogni farmaco, una volta resosi biodisponibile, si diffonde nel compartimento ematico per distribuirsi in parte ai tessuti e in parte per essere eliminato. Ovviamente si preferiranno antibiotici con una *prevalente eliminazione per via renale in forma attiva*;
- ampiezza dello *spettro* antimicrobico;
- *potenza* intrinseca verso gli uropatogeni;
- idonee caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, tali da garantire *concentrazioni elevate e superiori alle MIC* (Minime Concentrazioni Inibenti) dei principali uropatogeni;
- *adeguatezza del dosaggio* non solo in termini quantitativi ma anche temporali, sulla base dell'intervallo tra dosi successive;
- durata della terapia, che chiaramente non può risultare la stessa per tutte le tipologie di infezioni urinarie, ma deve essere sufficientemente lunga da non indurre eventuali recidive;
- preferibilmente utilizzabile in regime di *monosomministrazione* giornaliera;
- dotato di *massima tollerabilità e minima tossicità*;
- che *non modifichi* la flora vaginale e intestinale;
- con *bassi tassi di resistenza*.

Gli antibiotici più frequentemente utilizzati nel trattamento delle IVU sono i fluorochinoloni, i beta-lattamici, il cotrimossazolo e la fosfomicina.

I fluorochinoloni presentano come target d'azione le topoisomerasi batteriche, enzimi essenziali al processo di replicazione del DNA cellulare. Si tratta di antibiotici battericidi caratterizzati da un'ottima capacità di penetrazione nella cellula eucariotica e rappresentano pertanto una valida alternativa nel trattamento delle infezioni sostenute da ceppi batterici in grado di creare *reservoir*

infettivi nella cellula ospite. I fluorochinoloni presentano un'elevata escrezione urinaria, permettendo, così, concentrazioni urinarie ampiamente superiori alle MIC dei più comuni patogeni urinari. In particolare, tra i fluorochinoloni di ultima generazione, prulifloxacin, oltre a presentare i più bassi livelli di MIC nei confronti degli uropatogeni, soprattutto verso *E. coli*, possiede un'emivita di 10 ore rendendo possibili regimi basati su monodose giornaliera.

Inoltre, mostra un elevato accumulo intracellulare permanendo più a lungo e a concentrazioni maggiori all'interno della cellula rispetto a ciprofloxacina e ofloxacina.

I beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) sono chemioterapici che agiscono inibendo la sintesi del peptidoglicano della parete cellulare batterica; incapaci di penetrare nella cellula eucariotica, sono completamente inefficaci nei confronti dei patogeni internalizzati nella cellula ospite. L'utilizzo di tali molecole non risulta oggi sempre appropriato, in quanto possibile causa di persistenza dei patogeni, con il conseguente sviluppo di recidive e di antibioticoresistenza. Risulta inoltre importante ricordare che *Klebsiella pneumoniae* ed *Enterobacter* spp., enterobatteri possibili cause di infezioni urinarie, presentano una resistenza intrinseca alle aminopenicilline.

Il cotrimossazolo, associazione di un sulfonamidico e di una diaminopirimidina, presenta un'attività di tipo battericida. Questa associazione farmacologica è comunemente impiegata nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie, sebbene gli attuali tassi di resistenza tra gli enterobatteri per cotrimossazolo siano risultati maggiori del 30% (Gordon, Jones, 2003).

La fosfomicina presenta un'attività di tipo battericida e non viene praticamente metabolizzata nell'organismo, essendo escreta prevalentemente per via renale in forma attiva senza presentare livelli di farmaco nel plasma e nei tessuti dell'apparato urinario (urotelio, parenchima renale). Questo farmaco viene comunemente utilizzato nelle infezioni non complicate delle vie urinarie in monodose, ma il numero e la frequenza di recidive, anche nel breve termine, ne dovrebbe limitare l'utilizzo.

Focus 4

INTERPRETAZIONE DEI DATI CULTURALI

Come già detto, viene considerata **non significativa** (o da contaminazione) una batteriuria sino a 10^4 UFC/ml; **dubbia** tra 10^4 e 10^5 ; **significativa** se superiore a 10^5 .

Una serie di correttivi va però fatta a questi assunti; infatti l'interpretazione del dato colturale non può prescindere dal complesso rapporto esistente tra metodica di prelievo-tipo di microrganismo-persistenza nel tempo-tipo di paziente.

Ricordiamo che il valore-soglia di 10^5 UFC/ml, da considerarsi valido solo per i pazienti asintomatici, è stato originariamente proposto da Kass (1965) allo scopo di distinguere l'infezione vera dalla contaminazione del campione urinario da parte di specie saprofite o solo occasionalmente patogene.

Studi successivi hanno infatti dimostrato che, soprattutto in donne sintomatiche o piuriche, il valore soglia per definire una batteriuria significativa può scendere a 10^4 e talora a 10^3 - 10^2 UFC/ml in presenza di un solo (o per lo meno predominante) agente patogeno. Il termine batteriuria a bassa carica serve a identificare questo fenomeno.

Un'urinocoltura $>10^5$ UFC/ml è dunque diagnostica per infezione; più precisamente le probabilità che si tratti di un'infezione sono superiori all'80% se il rilievo è fatto su un'unica coltura, superiori al 90% se le colture positive sono due e superiori al 95% se sono tre.

Per quanto riguarda il tipo di germe è noto che la velocità di replicazione dei Gram-positivi è nettamente inferiore a quella dei Gram-negativi; quindi, in tal caso, si tende a considerare significativa una batteriuria anche di soli 50.000 UFC/ml.

Va infine sempre controllata una batteriuria apparentemente modesta, ma presente in urine diluite (assunzione di diuretici), prelevate durante la giornata, con valori di pH capaci di inibire la crescita batterica o in pazienti già in terapia antibiotica.

Osservazioni

- Presenza di più specie batteriche: potenziale segno di contaminazione.
- Qualsiasi conta è significativa se i campioni sono ottenuti sterilmente.
- *Anaerobi*: qualsiasi conta è significativa.
- *Mycobacterium tuberculosis*: la semplice presenza è significativa.
- *Candida*: significativa una conta $>10^6$ UFC/ml (ma da trattarsi solamente in un contesto di infezione sintomatica).

Interpretazione in caso di urinocoltura negativa ma con presenza di piuria

- Possibile batteriuria intermittente: ripetere urinocoltura.
- Possibile infezione da *Mycobacterium tuberculosis* o da micobatteri non tubercolari.
- Possibile infezione da anaerobi.
- Possibile localizzazione uretrale di micoplasmi o clamidie.
- Possibile piuria di origine non infettiva (calcoli, neoplasie ecc.).

PAZIENTE DI 35 ANNI

CISTITE
RICORRENTE

- Riferisce da qualche anno episodi frequenti di cistite caratterizzati da:
 - bruciore intenso durante la minzione e necessità di urinare spesso, che la costringe ad andare continuamente al bagno;
 - dolori sovrapubici tipo morsa;
 - a volte, sangue nelle urine.
- Da tempo si cura da sola autoprescrivendosi farmaci consigliati dalla madre o da un'amica con gli stessi problemi (**vedi Focus sull'autoprescrizione, p. 38**). In generale, dopo una remissione temporanea dei sintomi, il disturbo si ripresenta. È esasperata dal problema che vorrebbe risolvere definitivamente.

DOMANDE

Ha mai fatto un'urinocoltura?

No,

perché i disturbi sono troppo forti e arrivano sempre nel fine settimana, oppure nel pomeriggio, e quindi non riesco a non assumere farmaci (**vedi Opzione 1**).

Sì,

hanno riscontrato spesso la presenza di un germe, l'*Escherichia coli* (**vedi Opzione 2**).

OPZIONE 1

In questo caso è fondamentale per il medico, al fine di continuare l'iter diagnostico e terapeutico, avere un reperto colturale. Così come già indicato nell'**Opzione 2 del Caso clinico 1**, la cosa migliore è spiegare bene alla paziente l'importanza di avere un dato microbiologico preciso. Il medico potrà prescrivere un farmaco sintomatico (spasmolitico, anticolinergico), che la paziente potrà prendere alla comparsa dei primi sintomi, permettendole di portare le urine al laboratorio la mattina del primo giorno possibile. Subito dopo la raccolta del campione, il medico potrà indicare alla paziente una terapia antibiotica ragionata, la cui correttezza potrà essere verificata con l'esame colturale.

Se le analisi confermeranno la presenza di una *Enterobacteriaceae*, **vedi Opzione 2**. Se invece il reperto batteriologico è negativo, sono necessari approfondimenti diagnostici (**vedi Opzione 2 del Caso clinico 3**).

Attenzione!

Condizione indispensabile per una corretta interpretazione dell'esame colturale è l'assoluta astensione da terapie antibatteriche nelle 72 ore precedenti la raccolta del campione.

Soprattutto se il reperto colturale sarà positivo su due campioni di urine di due episodi diversi la diagnosi sarà quella di *infezione urinaria ricorrente* che per definizione è caratterizzata da più di due episodi di infezioni in 6 mesi o almeno tre in un anno.

Si stima che dopo un episodio iniziale di cistite acuta semplice, una percentuale oscillante tra il 2 e il 10% delle pazienti giovani presenterà IVU ricorrenti. Esclusa ogni causa di complicanza (**vedi Caso clinico 4**), le IVU ricorrenti rappresentano un tema ancora del tutto aperto alla discussione perché spesso è difficile identificarne le cause patogenetiche. Infatti, in questo caso, entrano in gioco tutte le cause favorenti estrinseche (rapporti sessuali, ciclo mestruale, stress fisico, disturbi di origine intestinale, alterazioni della flora batterica vaginale dovute, ad esempio, alla menopausa e a prolungate terapie antibiotiche o all'utilizzazione di dispositivi ad azione spermicida) (**vedi Focus sui fattori predisponenti, p. 50**) e i fattori di rischio intrinseci relativi, da una parte, alla capacità dei batteri patogeni di legarsi alla mucosa vescicale e di perpetuare il processo infettivo (internalizzazione) (**vedi Focus sull'internalizzazione batterica, p. 19**) e, dall'altra, alla risposta dell'ospite o alla sua suscettibilità alle infezioni (fattori genetici, ormonali, immunologici) (**vedi Focus sui fattori di difesa, p. 35**).

Il **quadro clinico** è spesso dominato dall'associazione dolore-pollachiuria e gli esami colturali confermano in genere la presenza di *Enterobacteriaceae*.

È sempre bene eseguire uno studio completo della paziente, a partire da un'**anamnesi** meticolosa, tendente soprattutto a mettere in luce l'esistenza di fattori favorenti.

1. Ha disturbi dell'alvo? E, soprattutto, ha notato se le infezioni sono più frequenti quando questi disturbi si accentuano?

Spesso le infezioni si associano a problematiche intestinali, in particolare nelle pazienti che alternano periodi di alvo stitico ad alvo diarroico. In questo caso il medico dovrà fornire alla paziente consigli specifici, come l'uso di fermenti lattici e tutte quelle misure che tendono a regolarizzare l'alvo. In alcuni casi può essere utile il consulto con un gastroenterologo.

2. La cistite è collegata ai rapporti sessuali? Cioè le capita spesso di avere la cistite 24-48 ore dopo un rapporto?

In caso affermativo, il medico potrà dare una serie di consigli quali: urinare sempre prima e soprattutto dopo il rapporto; tenere sotto controllo l'ambiente vaginale e quindi fare attenzione ai rapporti nei periodi in cui siano presenti di-

sturbi che possano far sospettare una vaginite; evitare l'uso di creme spermicide che alterano la flora vaginale. Inoltre, il medico potrà consigliare una profilassi antibiotica post-coitale (**vedi Terapia**).

3. Questo disturbo è iniziato con la menopausa? (Vedi Focus sulla menopausa, p. 48) La cistite è collegata a disturbi vaginali?

Molte pazienti riferiscono che la cistite è preceduta da disturbi vaginali. In questo caso è sempre bene dare indicazioni sulle abitudini igieniche (**vedi Consigli**) e fare un consulto da un ginecologo per trattare la secchezza vaginale (spesso presente in menopausa) e per dare consigli atti a evitare le infezioni ricorrenti vaginali, spesso causa indiretta di quelle urinarie.

4. La cistite è collegata ad alcuni momenti del ciclo mestruale?

Talora in ovulazione, a volte prima del ciclo, a volte dopo il ciclo. Anche in questo caso può essere utile un consulto ginecologico. In alcuni casi, questo dato può aiutare il medico a scegliere una profilassi adeguata (**vedi Terapia**).

5. La cistite è più frequente in alcuni periodi dell'anno?

Alcune pazienti riferiscono più episodi durante i mesi invernali, altre invece nei periodi estivi. Anche in questo caso il dato è utile al medico per programmare cicli di terapia di supporto e anche di profilassi, proprio nei periodi più a rischio.

6. Questo disturbo era presente anche da bambina?

Nelle pazienti che già in età pediatrica presentavano il problema, il medico deve escludere la possibilità di fattori favorenti come il reflusso vescico-ureterale (spesso però in questi casi le pazienti arrivano dal medico in età precoce e seguono un iter diagnostico specifico). Escluse queste situazioni congenite, la comparsa precoce del disturbo e spesso la familiarità (chiedere se il problema era presente anche nella mamma o nella nonna alla stessa età) indicano una chiara suscettibilità alle infezioni (**vedi Focus sui fattori predisponenti, p. 50**).

7. Correla l'inizio delle cistiti a un intervento chirurgico oppure a una manovra quale un cateterismo?

È sempre bene conoscere questi elementi per individuare una possibile causa di complicità, più che di ricorrenza (**vedi Caso clinico 4**).

8. Da quando sono iniziate queste cistiti si è accorta che il getto delle urine è cambiato, oppure che deve spingere per urinare?

Se sono presenti disturbi della fase di svuotamento (minzione in più tempi al di fuori degli episodi di acuzie, modificazioni del getto urinario che può presentarsi

ad esempio più debole oppure deviato, necessità di spingere per svuotare la vescica e infine sensazione di mancato svuotamento completo della vescica) è bene inviare la paziente a un consulto urologico. Un'uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale è il primo esame di screening che il medico può richiedere per poi decidere l'eventuale iter diagnostico (**vedi Caso clinico 4**).

9. La pollachiuria, l'urgenza e il bruciore scompaiono tra un episodio acuto e l'altro oppure migliorano senza però sparire completamente?

Nel caso in cui i sintomi permangano, anche se in misura minore, dopo l'episodio acuto, è sempre bene richiedere una consulenza urologica per escludere altre cause quali una vescica iperattiva o una sindrome da dolore pelvico cronico che possono avere un esordio clinico molto simile a quello delle cistiti ricorrenti. In genere, però, la risposta agli antibiotici è minore e tende a diminuire nel tempo.

All'anamnesi segue poi l'**esame obiettivo** che deve essere effettuato con scrupolo ed esteso a tutto l'apparato urinario; oltre alle manovre semeiologiche dirette allo studio del rene, dell'uretere e della vescica (globo vescicale), è sempre necessario un esame **obiettivo uro-ginecologico**. All'ispezione vaginale è bene escludere una fusione uretro-imenale o un diverticolo uretrale e valutare attentamente il meato uretrale. In alcune pazienti il meato può trovarsi in posizione anomala, a livello della prima porzione della parete vaginale anteriore (meato ipospadico). In questo caso, chiaro motivo di ricorrenza, data la facilità con cui i germi presenti in vagina possono risalire in uretra e raggiungere la vescica, è utile una consulenza urologica.

Spesso è possibile evidenziare secrezioni vaginali anomale che dovranno essere attentamente valutate perché le infezioni vaginali sono uno dei "primum movens" delle infezioni urinarie e quindi dovranno essere adeguatamente diagnosticate e trattate. Va inoltre ricordato che le indagini batteriologiche potranno essere estese anche al/i partner, che non raramente rappresentano il "serbatoio" delle continue reinfezioni.

È necessario, infine, valutare attentamente l'anatomia del pavimento pelvico per escludere, ad esempio, un prolasso degli organi pelvici (**vedi Caso clinico 4**).

Tra gli *esami di laboratorio* si riconfermano l'esame delle urine e l'urinocoltura con antibiogramma, necessari per stabilire la comparsa di eventuali resistenze (**vedi Focus sulle resistenze, p. 31**), comuni nelle pazienti che hanno eseguito numerose terapie antibiotiche.

ESAMI CONSIGLIATI

Varieranno in base all'anamnesi e all'esame obiettivo. Come screening iniziale possono essere utili:

- valutazione batteriologica vaginale (esame a fresco su vetrino, eventuali tamponi uretrali, vaginali e cervicali);
- uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale;
- ecografia renale, vescicale e pelvica.

La cistoscopia, lo studio urodinamico e l'imaging delle alte vie urinarie saranno riservati ai casi dubbi o complicati.

TERAPIA

Il trattamento deve tendere alla risoluzione dell'infezione in atto, alla rimozione di un'eventuale causa predisponente e infine alla diminuzione degli episodi di ricorrenza.

Se esistono cause rimovibili (stenosi uretrali, diverticoli uretrali, forme neurologiche, incontinenza urinaria ecc.) il raggiungimento di questi obiettivi è legato alle terapie causali e specifiche. Quando la causa predisponente non è suscettibile di terapia, o nei casi in cui apparentemente essa non esiste, la terapia in linea di massima è sintomatica e nelle fasi acute si devono prescrivere **gli stessi farmaci usati nelle forme semplici, alla medesima posologia ma prolungandone la durata (7-10 giorni sulla scorta dell'esame colturale)**.

Menzione a parte merita il periodo della menopausa: molte donne, infatti, sono soggette a IVU ricorrenti a causa di ipoestrogenismo, alterazione della flora vaginale e distrofia della mucosa vaginale. In tal caso può essere utile valutare eventuali terapie di supporto (**vedi Focus sulla menopausa, p. 48**).

Accanto alla terapia specifica dell'episodio acuto, alcuni studi hanno dimostrato che nella donna le IVU frequenti, invece di creare un'immunizzazione, aumentano la suscettibilità alle infezioni stesse, probabilmente diminuendo le difese immunologiche. La **profilassi** antimicrobica potrebbe interrompere questo circolo vizioso.

Tra i farmaci consigliati per la profilassi si ricordano i fluorochinoloni, le cefalosporine e il cotrimossazolo, anche se gli attuali livelli di resistenza di quest'ultimo (oltre il 30%) ne dovrebbero sconsigliare l'utilizzo ragionato. Di norma si somministrano a dosaggio ridotto per tempi piuttosto lunghi (da 3 a 24 mesi), anche se occorre non dimenticare che schemi di antibioticoprofilassi utilizzati per lunghi periodi possono determinare la selezione di patogeni resistenti. Per questa ragione occorre valutare attentamente ogni singola situazione e non impiegare questo tipo di profilassi troppo frequentemente.

Possono essere utilizzati i seguenti schemi di terapia antibatterica che andranno di volta in volta discussi e adattati alla paziente:

- la profilassi **continua**, basata sull'assunzione giornaliera serale, in unica somministrazione, dell'antibatterico in dose ridotta (metà dose o 1/4). È lo schema fino a oggi più usato, ma gravato da rischi microbiologici importanti (selezione di resistenze);
- la profilassi **discontinua**, dove il farmaco, in dose normale o ridotta, viene assunto 2-3 volte la settimana;
- la profilassi **post-coitale** (che rientra nella profilassi discontinua) nei casi in cui il coito sia stato individuato come il più importante fattore scatenante. La somministrazione post-coito di un antibatterico, in dose unica e a posologia ridotta, si è dimostrata utile per la riduzione delle recidive. Più che il farmaco, sembra essere importante la somministrazione precoce, in grado di agire contro un iniziale piccolo inoculo batterico penetrato in vescica durante il rapporto sessuale;
- la profilassi **settimanale**, dove il farmaco viene assunto 1 volta alla settimana.

In linea generale, quasi tutti gli schemi di chemioprophilassi si sono dimostrati ben tollerati, efficaci e privi di effetti collaterali; purtroppo però, alla sospensione, le IVU possono recidivare anche nel 50% dei casi. Non si modifica quindi la loro storia naturale e ciò fa ritenere che i momenti eziopatogenetici debbano essere ulteriormente chiariti al fine di evitare le ricorrenze. Proprio per questi motivi è del tutto legittimo, ancora oggi, consigliare, al posto della profilassi, la terapia ragionata da somministrare al primo esordio dei sintomi.

CONSIGLI

Nelle IVU ricorrenti è utile mettere in atto tutte quelle misure che tendono ad aumentare i fattori di difesa e a diminuire i fattori di rischio. In particolare si consiglia:

- un'*idratazione adeguata*, possibilmente distribuita nel corso della giornata, accompagnata da minzioni frequenti; evitare, quindi, gli eccessivi riempimenti vescicali, tipico comportamento di molte donne che non amano, ad esempio, usare bagni diversi da quelli domestici;
- una *regolarizzazione dell'intestino*: dieta ricca di fibre e se necessario blandi lassativi per evitare la stipsi, che favorisce la moltiplicazione dei batteri fecali; controllo e terapie di supporto in caso di episodi diarroidici;
- un'*accurata ma non esagerata igiene perineale*, usando acqua e sapone

neutro ed effettuando non più di una lavanda vaginale alla settimana per evitare di alterare la microflora vaginale. Può essere utile fornire le seguenti norme di igiene intima quotidiana:

- pulirsi da avanti verso dietro, in modo che i germi intestinali non arrivino all'uretra;
- lavare l'area intorno al retto e alla vagina ogni giorno e prima di ogni rapporto sessuale;
- lavare i genitali con acqua corrente, evitando quella che ristagna nel bidet;
- evitare l'uso continuativo di prodotti cosmetici;
- una *scelta accurata degli indumenti*, evitando di indossare biancheria intima in fibra sintetica o pantaloni troppo aderenti che non favoriscono la traspirazione e facilitano la moltiplicazione degli stafilococchi cutanei;
- una *corretta condotta sessuale* (urinare prima e soprattutto dopo il rapporto sessuale; evitare l'uso di contraccettivi meccanici, ad esempio diaframmi e creme spermicide, e orali ad alto dosaggio ormonale, che contribuiscono alla congestione pelvica).

Anche se tutto ciò può apparire velleitario nella cura delle IVU ricorrenti, abbastanza spesso sono proprio queste **prescrizioni comportamentali** che evitano la terapia antibatterica e aiutano a risolvere situazioni altrimenti destinate a un'estenuante recidività.

Focus 1

LE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI: UN PROBLEMA EMERGENTE, COSA FARE?

Un quesito sempre più preoccupante nell'ambito delle malattie infettive in generale, e delle infezioni delle vie urinarie in particolare, data la loro frequenza, è l'insorgenza di resistenza alla terapia antibiotica.

Fin dall'inizio della terapia antibiotica, si evidenziò la presenza di alcuni ceppi batterici che presentavano una **resistenza naturale** nei confronti di certi antibiotici. Ad esempio, la penicillina era inattiva nei confronti dei ceppi batterici Gram-negativi a causa della complessità strutturale di questo gruppo di batteri, che presentano una membrana esterna che impedisce il passaggio dell'antibiotico all'interno della cellula batterica. Accanto alla *resistenza natu-*

rale o intrinseca, ben presto si osservò la comparsa di una resistenza acquisita in ceppi batterici che precedentemente venivano inibiti o uccisi da un determinato antibiotico. Il semplice utilizzo di un determinato antibiotico, infatti, può generare una resistenza all'antibiotico stesso. L'uso e soprattutto l'abuso di antibiotici (anche in campo alimentare) hanno determinato la selezione di ceppi sempre più frequentemente resistenti, sia a livello ospedaliero sia in ambito comunitario. L'introduzione di nuovi antibiotici e la comparsa di ceppi resistenti vanno purtroppo quasi di pari passo: una continua corsa agli "armamenti" (nuovi cannoni contro nuove corazze) che spesso appare inutile per la capacità dei batteri di difendersi in maniera sempre più organizzata.

All'origine dell'insorgenza della resistenza acquisita vi sono due meccanismi genetici fondamentali:

1. mutazione e selezione;

2. scambio e acquisizione di geni della resistenza tra ceppi e specie.

Il primo meccanismo è di tipo "darwiniano": alla pressione selettiva esercitata nell'ambiente dall'antibiotico, sopravvive, all'interno di una popolazione batterica sensibile, la cellula batterica resistente che, riproducendosi, darà origine a una popolazione resistente. La resistenza è dovuta a una mutazione (le mutazioni compaiono nell'ordine di una ogni 10^7 divisioni cellulari) e viene trasmessa "verticalmente" al clone. Negli anni '50, in Giappone, vennero isolati, in seguito a un'epidemia di dissenteria, dei ceppi di *Shigella* che presentavano una resistenza multipla a quattro antibiotici (cloramfenicolo, streptomina, tetraciclina e sulfamidici). Poiché una mutazione spontanea è un evento che "capita" ogni 10^7 divisioni, la probabilità che la resistenza multipla fosse dovuta a mutazioni spontanee era estremamente remota ($1/10^{28}$); la multifarmacoresistenza era dovuta all'acquisizione di geni per la resistenza. In questo caso, la trasmissione dell'informazione genetica legata alla resistenza avviene anche "orizzontalmente": ceppi sensibili ricevono geni da ceppi resistenti. Alla base di questa forma di resistenza agli antibiotici vi sono i **plasmidi**, cioè informazioni genetiche extracromosomiche, non fondamentali per la cellula batterica, ma che conferiscono alle cellule caratteristiche vantaggiose dal punto di vista selettivo (ad esempio geni per la resistenza agli antibiotici) e fattori che permettono la trasmissione di tali geni (fattore RTF).

A livello fenotipico, la resistenza agli antibiotici in un ceppo multifarmacoresistente ha i seguenti meccanismi biochimici: inattivazione dell'antibiotico, alterazione della struttura bersaglio, espressione di un bersaglio alternativo, modificazione della permeabilità.

Le correlazioni farmacocinetico-farmacodinamiche hanno consentito co-

munque di dimostrare che l'efficacia di una terapia antibiotica e la sua capacità di prevenire la selezione di microrganismi resistenti sono dipendenti dal rispetto dei cosiddetti determinanti farmacodinamici di efficacia nel sito di infezione. Tali determinanti sono la risultante della correlazione tra l'esposizione al farmaco raggiungibile nel sito di infezione e la Minima Concentrazione Inibente (MIC) dell'agente patogeno saggiata in vitro.

L'emergenza di batteri resistenti anche in ambito comunitario, oltre che in quello ospedaliero, già nota da tempo, sembra sia in buona parte attribuibile all'impiego non appropriato degli antibiotici. All'origine di questo trend in aumento delle resistenze batteriche vi sarebbe l'utilizzo eccessivo e continuo di alcuni antibiotici, scelti spesso solo in base al costo e non su principi di appropriatezza terapeutica.

Per **diminuire il rischio di selezionare resistenze** è necessario:

1. non trattare le forme asintomatiche se non ci sono fattori di rischio associati;
2. scegliere la terapia antibatterica adeguata sulla base delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diversi antibiotici disponibili;
3. minimizzare il tempo di esposizione a livelli sub-ottimali di farmaco tramite un'attenzione oculata e ragionata al dosaggio. Se il dosaggio degli antibiotici non è adeguato, non sarà efficace per il trattamento dell'infezione e i batteri svilupperanno la resistenza in quanto potranno continuare a crescere e allo stesso tempo troveranno sempre nuovi modi per annullare gli effetti antibiotici;
4. somministrare gli antibiotici con il giusto intervallo tra una dose e l'altra. Ciò è essenziale per ottenere la risposta clinica ottimale e prevenire l'emergenza di patogeni resistenti;
5. usare, se possibile, una terapia della durata più breve nelle forme non complicate così da garantire la guarigione ed evitare anche le recidive. Questo approccio, oltre a diminuire globalmente la quantità di antibiotico utilizzata, elimina anche il problema della mancata aderenza del paziente a schemi terapeutici lunghi e complessi che portano talora all'interruzione precoce della terapia. Spesso le pazienti smettono di prendere gli antibiotici appena iniziano a sentirsi meglio ritenendo risolta la loro infezione. In realtà, anche se i sintomi sono svaniti, piccole quantità di batteri possono essere ancora presenti e l'infezione può ripresentarsi. Non completare il trattamento prescritto potrebbe favorire le recidive e la comparsa di batteri resistenti. Solo il 69% delle persone porta a termine in modo corretto la terapia antibiotica prescritta.

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi che inducono resistenza agli an-

tibiotici, un'osservazione interessante è stata che a livello del sito di infezione alcuni antibiotici raggiungevano concentrazioni molto elevate, in grado cioè di funzionare anche su ceppi batterici con MIC più alte di quanto rilevato in vitro.

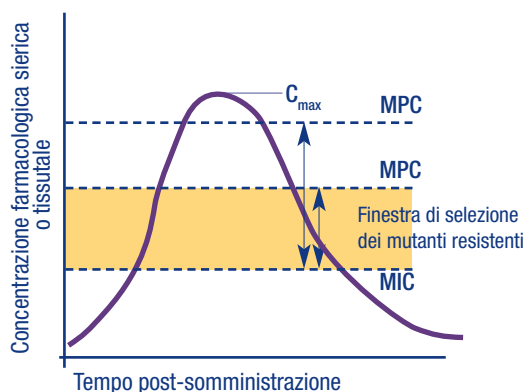
Allo scopo di minimizzare l'insorgenza di ceppi mutanti resistenti viene attualmente considerata come valida integrazione alla MIC il valore di Mutant Prevention Concentration (MPC).

La MPC è un parametro farmacocinetico che si sta affermando da pochi anni. Le prime pubblicazioni risalgono al 2000 per i farmaci antitubercolari e al 2002 per i fluorochinoloni. La MPC viene definita come la MIC del primo batterio portatore di mutazione di resistenza in una popolazione eterogenea oppure la più bassa concentrazione in grado di prevenire la crescita di mutanti resistenti. Questo parametro è valido per gli antibiotici nei cui confronti l'evento principale di acquisizione di resistenza è rappresentato da una mutazione a livello cromosomico, come i fluorochinoloni, ma non può essere applicato ad altre classi di farmaci come i beta-lattamici, poiché i meccanismi di resistenza sono molti e diversi.

Mettendo a contatto in vitro un fluorochinolone a concentrazioni crescenti con un'elevata popolazione di batteri (10^{10}), è stato osservato che a MIC con effetto battericida è possibile osservare dopo un certo tempo la ricrescita di alcuni batteri mutanti resistenti.

Aumentando nuovamente la concentrazione dell'antibiotico, anche questa crescita viene inibita. Il valore di questa concentrazione rappresenta la MPC, cioè la concentrazione che previene la selezione e la crescita del primo mutante resistente. La "finestra di selezione dei mutanti resistenti" rappresenta la differenza tra i valori di MIC e di MPC. Più elevata è la differenza tra i valori, maggiore è la possibilità di selezionare mutanti resistenti (figura sotto). Tale fi-

MPC e finestra di selezione dei mutanti resistenti



Fonte: Drlika, Schmitz (2002), modificata.

nestra può variare tra diverse molecole di fluorochinolone con MIC sovrapponibili e la molecola che dimostra un più basso valore di MPC si può considerare più potente in vitro in quanto, oltre a essere in grado di eradicare il patogeno, previene l'insorgenza di nuove resistenze.

Recenti studi hanno valutato i valori di MIC e MPC di tre fluorochinoloni, prulifloxacin, ciprofloxacina e levofloxacina, nei confronti di isolati Gram-negativi (Gualco *et al.*, 2007; Roveta *et al.*, 2005). Prulifloxacin ha dimostrato una più favorevole attività antimicrobica in quanto sia i valori di MPC che il rapporto MPC/MIC è risultato inferiore per prulifloxacin rispetto agli altri due fluorochinoloni. Questi dati di laboratorio sembrano quindi dimostrare che, tra i fluorochinoloni disponibili, la potenzialità di selezionare mutanti resistenti è minore per prulifloxacin (Menichetti *et al.*, 2009).

Una potenziale soluzione al problema dell'insorgenza delle resistenze agli antibiotici implica quindi il mantenimento delle concentrazioni di farmaco al di sopra della MPC.

Spesso i sistemi di difesa dell'ospite, in associazione al trattamento antimicrobico, sono in grado di risolvere l'infezione e ciò spiega perché strategie posologiche basate su un parametro farmacodinamico standard quale è la MIC sono solitamente efficaci. Se l'eradicazione non è avvenuta prima della diffusione, la popolazione batterica arricchita di mutanti si espanderà incontrando un nuovo ospite e ripetuti cicli di espansione della popolazione, seguiti dalla pressione selettiva, incrementeranno gradualmente la frazione mutante della popolazione patogena.

Focus 2

FATTORI DI DIFESA CONTRO LE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

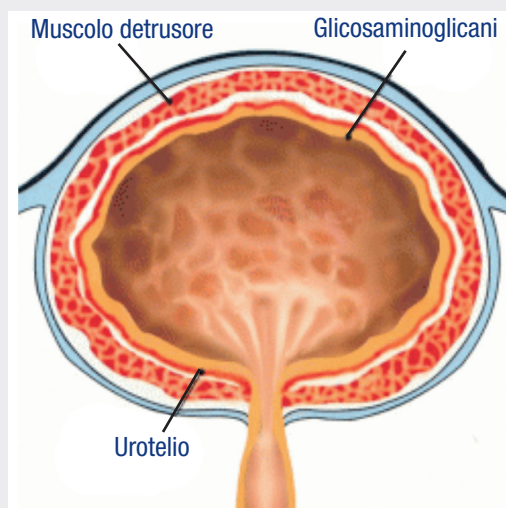
I meccanismi di difesa messi in atto dall'organismo all'ingresso dei batteri nell'apparato urinario sono numerosi e si distinguono in anatomici, meccanici, fisico-chimici e biologici.

Tra i fattori **anatomici** vi è la *lunghezza dell'uretra* che nell'uomo costituisce un efficace ostacolo alla risalita endoluminale dei germi e alla loro penetrazione in vescica. Per contro, la *brevità dell'uretra femminile* giustifica la maggiore frequenza di cistiti nelle donne.

Tra i fattori **meccanici** ricordiamo la *frequenza delle minzioni* che garantisce una regolare e ritmica espulsione delle urine e, contestualmente, delle colonie batteriche o di altri agenti nocivi in essa contenuti. Per essere efficiente

ai fini del “wash-out” microbiologico, lo *svuotamento* deve essere completo così da eliminare ogni residuo urinario, ottimo pabulum per la proliferazione batterica. La validità di questi fattori è condizionata tuttavia dall'*integrità della mucosa vescicale*, le cui alterazioni, frequenti in presenza di catetere, di calcoli o corpi estranei, costituiscono elemento favorente l'infezione.

La vescica è costituita da una componente muscolare, il muscolo detrusore, un epitelio di rivestimento stratificato e un rivestimento fasciale esterno. L'epitelio vescicale presenta tre distinti strati che comprendono le cellule basali, di forma poliedrica irregolare, situate nello strato profondo, in diretto contatto con la lamina basale, le cellule cubiche, situate nello strato intermedio e le cellule cosiddette “a ombrello” che occupano lo strato più superficiale dell'epitelio (figura sotto).



Tale epitelio prende il nome di epitelio di transizione o *urotelio*. L'urotelio vescicale svolge funzioni estremamente importanti. In primo luogo rappresenta una barriera che impedisce alle sostanze presenti nelle urine di entrare in contatto con gli strati sottostanti evitandone il riassorbimento. Esso ha inoltre un ruolo di difesa aspecifica nei confronti delle infezioni, impedendo l'attacco delle fimbrie batteriche alla superficie, momento essenziale per

la proliferazione dei germi. Infine l'urotelio si è dimostrato capace di svolgere un ruolo attivo nella regolazione delle funzioni vescicali mediante la secrezione di mediatori chimici, in relazione a stimolazioni meccaniche e/o chimiche.

Sulla superficie delle cellule a ombrello si trova uno spesso strato di proteoglicani e glicoproteine che nel loro insieme vengono chiamati glicosaminoglicani (GAGs). Questo strato glicoproteico gioca un fondamentale ruolo di difesa antibatterica e di impermeabilità. Sono proprio questi GAGs che negli ultimi anni hanno ricevuto una particolare attenzione: la loro perdita o danneggiamento è stata considerata da molti ricercatori come il “*primum movens*” delle forme infiammatorie croniche. Il meccanismo che conferisce ai GAGs l'azione antiaderente è la loro capacità di legare preferenzialmente molecole di acqua a formare un film idrofilo che si interpone tra l'urotelio e il lume vescicale, ricoprendo e rendendo inaccessibili i siti recettoriali per i batteri.

Tra i fattori di difesa **fisico-chimici** ricordiamo la produzione continua del-

l'urina dal rene e il suo accumulo in vescica che, provocando una *diluizione* progressiva degli agenti infettanti, rendono sfavorevole la loro replicazione e incrementano l'attività leucocitaria, più efficace in condizioni di isotonicità. Ruolo importante spetta anche al *pH urinario*, la cui persistenza entro i livelli di acidità costituisce un valido mezzo di autosterilizzazione. Altri fattori inibenti la replicazione batterica sono l'*iperosmolarità* e l'*alta concentrazione di urea e di acidi organici*.

I fattori di difesa **biologici** sono molteplici e ancora non del tutto conosciuti. È recente l'osservazione che le urine normali inibiscono l'emoagglutinazione provocata da ceppi di *E. coli* con fimbrie tipo I ma non da quelli con fimbrie di tipo P. Questo fenomeno è dovuto alla presenza della *glicoproteina di Tamm-Horsfall (THP)*, prodotta esclusivamente dal rene nel tratto distale dell'ansa di Henle che ha un'attività antimicrobica grazie alla capacità di legare le fimbrie di tipo I, creando con il microrganismo un complesso eliminato con le urine e impedendo l'adesione dei batteri produttori di tali fimbrie.

Fattori di difesa ancora non del tutto confermati e identificati sono l'*attività fagocitaria* delle cellule epiteliali e dei leucociti e la *produzione di sostanze acide* ad azione antibatterica o di elementi che rendono comunque la superficie mucosa inadatta alla crescita microbica. Queste ultime sostanze sarebbero prodotte dal metabolismo proprio delle cellule della mucosa vescicale o dalla prostata (questo spiegherebbe la maggiore frequenza di cistiti nelle donne e nei bambini).

Tra i meccanismi di difesa biologici, importante è anche la ricca *flora batterica saprofita* costituita prevalentemente da differoidi e lattobacilli, che in condizioni normali si trova a livello della mucosa vaginale e del meato uretrale esterno. Il basso pH vaginale e la presenza di lattobacilli in vagina, favoriti dall'azione degli estrogeni, contrastano la colonizzazione da parte degli enterobatteri. Tale flora infatti aderisce alle cellule vaginali e uroepiteliali, competendo soprattutto con *E. coli* per i siti recettoriali. L'importanza degli estrogeni è testimoniata dalla maggiore frequenza di infezioni immediatamente dopo le mestruazioni, con netto decremento dopo l'ovulazione.

Anche fattori della *risposta immunitaria* sia aspecifici che specifici rappresentano fattori di difesa. Recenti progressi nella comprensione della natura e delle funzioni dei *toll-like receptors* (TLRs) hanno portato a un rinnovato interesse e a un maggiore rispetto per il contributo del braccio aspecifico del sistema immunitario (immunità innata). I TLRs sono una famiglia di recettori (se ne conoscono 10) da poco identificati ed espressi su leucociti e cellule epiteliali. Il legame tra il recettore TLR-4 con il lipopolisaccaride (LPS) è seguito da una cascata del segnale che porta all'espressione di diverse citochine, fra le

quali $\text{TNF}\alpha$, IL-12, $\text{IFN}\gamma$, IL-8 e IL-1, attivando così non solo un'attività pro-infiammatoria ma anche la cascata della coagulazione e del complemento.

Tra i componenti del sistema immunitario acquisito, oltre ai linfociti, particolarmente importanti nel tratto urinario sono le *plasmacellule*, presenti nella lamina propria dell'urotelio e che producono le *IgA secretorie*; queste immunoglobuline sono dotate di una componente secretoria che funge da recettore legandosi alla superficie batterica, inibendo così la capacità dei microrganismi di aderire alle cellule epiteliali.

Focus 3

AUTOPRESCRIZIONE

L'**autoprescrizione** è la scelta autonoma e non concordata di farmaci. Spesso succede che i pazienti utilizzino antibiotici o perché si trovano nell'armadietto dei medicinali, residui di terapie precedenti, o perché sono quelli più comunemente usati e quindi autoprescritti all'inizio di forme cliniche ricorrenti. Non va confusa con l'**automedicazione** che significa curare da soli i piccoli disturbi che quasi quotidianamente ci affliggono. L'automedicazione, se da una parte può essere vista come una tendenza verso una gestione più cosciente dei disturbi dell'organismo, dall'altra può essere causa di comportamenti scorretti perché "fare il medico di se stesso" può anche essere pericoloso.

Il confine tra questi due atteggiamenti è molto difficile da definire. In realtà molte donne affette da cistite ricorrono facilmente al "fai da te". Le motivazioni di questa iniziativa sono le più diverse, spesso per comodità/velocità/necessità. Qualche volta, ad esempio, la donna ricorre al consiglio del farmacista senza consultare il proprio medico, sebbene la competenza del primo sia relativa al prodotto e non intervenga sull'individualità del richiedente: il farmaco può, così, anche non funzionare. I danni sono comunque minori di quelli in cui incorrono le pazienti che si curano con il "passa-parola", arte antichissima coltivata soprattutto dalle donne.

Tutto questo è particolarmente vero per le donne che soffrono di cistite. Alcuni studi (Bosisio *et al.*, 2003; Rossi *et al.*, 2004) hanno dimostrato che il 66-78% dei medici di medicina generale ha stimato fino al 20% la percentuale di pazienti con IVU che si presentano alla loro osservazione con una terapia già iniziata. Una percentuale significativa di prescrizioni viene suggerita dal far-

macista o dal Pronto Soccorso, ma la pratica dell'autoprescrizione è abbastanza elevata, fino a un valore del 20%. Questa pratica deriva, da una parte, dalla presunta conoscenza che la paziente ritiene di avere della patologia da cui è affetta e dall'altra dalla ripetitività delle scelte terapeutiche riscontrate nel proprio medico curante; ecco così che per accelerare la riduzione della sintomatologia la paziente avvia una terapia antibiotica con farmaci già disponibili (magari residui, come già detto, di terapie precedenti).

L'errore più frequente è quello di pensare che un antibiotico curi tutte le infezioni e questo, anche a fronte di un'informazione corretta del medico, determina un comportamento sbagliato, quale ad esempio interrompere la terapia al primo segnale di miglioramento.

Che l'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici abbiano contribuito alla comparsa di batteri resistenti è ormai un dato assodato e in questo ambito l'autoprescrizione gioca un ruolo determinante (**vedi Focus sulle resistenze, p. 31**). È infatti frequente un utilizzo scorretto o sub-ottimale dell'antibiotico: errori nel dosaggio, mancato rispetto della durata del ciclo antibiotico, omissione nel seguire il corso del trattamento secondo precisi intervalli giornalieri (ad esempio, "ogni 8 ore" piuttosto che semplicemente "3 al giorno").

Migliorare la conoscenza delle pazienti relativamente alle IVU e alle corrette pratiche e norme igieniche contribuirebbe certamente alla riduzione della frequenza degli episodi di IVU, con beneficio della comunità sia in termini di salute che di costi. I dati dimostrano infatti che la prescrizione farmacologica effettuata nei soggetti affetti da cistite è solo in una percentuale bassissima di casi influenzata dallo specialista (<10%) (Rossi *et al.*, 2004) e che gli antibiotici impiegati nel trattamento della cistite sono, come numero di molecole, posologia e durata del ciclo terapeutico, diversi da quelli indicati dalle linee guida.

Un comportamento consapevole nell'uso degli antibiotici avrebbe uno straordinario impatto individuale e sociale. In ambito di sanità pubblica si deve mirare a modificare anche i comportamenti dei pazienti.

Gli antibiotici sono un patrimonio da usare in modo corretto allo scopo di preservarne l'attività.

Al buon uso degli antibiotici possono e devono contribuire tutti: le autorità sanitarie, i medici, i farmacisti, gli infermieri, ma anche e soprattutto i pazienti.

PAZIENTE DI 60 ANNI

CISTITE
IN MENOPAUSA

- Riferisce bruciori minzionali e un dolore sovrapubico che peggiora alla fine della minzione. Il disturbo viene descritto come un senso di pressione costante che, a volte, diventa una specie di morsa.
- Deve inoltre urinare spesso anche di notte e questo disturba molto la qualità del suo sonno.
- È anche peggiorata la sua lieve incontinenza urinaria, disturbo che riferisce da circa un anno.

DOMANDE

Da quanto tempo ha questo disturbo?

È la prima volta.

Il medico prescrive un esame urine e un'urinocoltura. Se gli esami colturali:

- indicano un'infezione urinaria (**vedi Opzione 1**);
- sono negativi (**vedi Opzione 2**).

Da circa 3 mesi.

Cosa ha fatto in questi mesi per questi disturbi?

Ho preso un antibiotico che avevo a casa e all'inizio stavo meglio ma recentemente non trovo giovamento.

Il medico deve obbligatoriamente richiedere un esame urine con urinocoltura e poi decidere l'iter diagnostico-terapeutico. Se gli esami colturali:

- indicano un'infezione urinaria (**vedi Opzione 1**);
- sono negativi (**vedi Opzione 2**).

Da circa due mesi e mi capita frequentemente. Ho fatto diverse urinocolture e sono sempre positive (vedi Opzione 3**).**

Ha il diabete? Sì (vedi Caso clinico 4 e Focus su diabete e infezioni urinarie, p. 60**).**

Ha un'insufficienza renale?

Sì

Attenzione!

In caso di insufficienza renale, per farmaci a prevalente eliminazione renale, è preferibile ridurre il numero delle somministrazioni giornaliere piuttosto che le dosi singole di esse. È inoltre da tenere presente che devono essere evitati farmaci nefrotossici quali ad esempio gli aminoglicosidi.

OPZIONE 1

DIAGNOSI

In una donna di questa età le infezioni urinarie possono essere piuttosto frequenti (**vedi Focus sulla menopausa, p. 48**). È pur vero che altre patologie, tipiche di questa fascia di età, possono confondere la diagnosi e devono essere tenute in considerazione. Lo **screening microbiologico** è quindi il primo step, indispensabile per la diagnosi.

ESAMI CONSIGLIATI

Esame delle urine con urinocoltura ed eventuale antibiogramma.

TERAPIA

Nella scelta della terapia è fondamentale distinguere se la paziente è al primo episodio o denuncia una sintomatologia intermittente da qualche mese con precedente autoprescrizione. Tre sono gli elementi fondamentali da tenere in considerazione:

- l'infezione da trattare;
- il farmaco da impiegare;
- il soggetto da curare.

Non è quindi possibile standardizzare a priori la terapia.

Con quale antibiotico?

Nella *scelta del farmaco* è importante una lettura critica dell'esame colturale e dell'antibiogramma, ricordando che alla sensibilità in vitro dei vari agenti batterici non corrisponde sempre la stessa sensibilità in vivo, in quanto l'antibiotico subisce, nell'organismo, una serie di modificazioni dettate da leggi farmacocinetiche precise e proprie per ciascun farmaco. È logico quindi che nelle infezioni delle vie urinarie la scelta andrebbe ristretta a quei farmaci che presentino un'elevata eliminazione urinaria in forma attiva e che possano quindi raggiungere elevate concentrazioni a questo livello. Inoltre, nelle donne in menopausa, sarebbe opportuno ricorrere a farmaci come i fluorochinoloni in grado di garantire l'eradicazione microbiologica e la capacità di agire sui batteri internalizzati (**vedi Focus sull'internalizzazione batterica, p. 19, e Focus sull'antibiotico ideale, p. 21**). Qualora l'antibiogramma indichi più di un farmaco con buona attività nei confronti del microrganismo e con caratteristiche farmacocinetiche soddisfacenti, si preferisce quello meno tossico e quello più semplice da somministrare; la via orale infatti, ove sia possibile, è sempre da preferire in quanto crea minor disagio alla paziente.

In genere, inoltre, le pazienti preferiscono la monosomministrazione, più semplice da seguire. Sarà inoltre importante considerare l'acquisizione dell'infezione in comunità o in ospedale, l'eventuale coesistenza di un'insufficienza renale e/o epatica e un'anamnesi positiva per diatesi allergica.

A quale dosaggio?

La terapia antibatterica va sempre attuata con dosaggi pieni; la loro riduzione è ammessa solo in particolari situazioni patologiche quali l'insufficienza renale e/o quella epatica, a seconda del farmaco utilizzato. Per quanto riguarda il ritmo di somministrazione, con i farmaci battericidi può essere sfruttato il fenomeno della tindalizzazione chimica per praticare due o anche una sola somministrazione giornaliera; con agenti batteriostatici bisogna invece mantenere la concentrazione plasmatica e urinaria di farmaco attivo costantemente sopra la MIC dei più frequenti uropatogeni, ripetendo di frequente le assunzioni nella giornata.

Un ruolo terapeutico di primo piano rivestono i fluorochinoloni, che hanno dimostrato in questa patologia elevate percentuali di successo clinico e microbiologico (The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group, 1988; Hooton, Stam, 1991). Tra questi, le molecole più recenti garantiscono una completa copertura in termini di spettro antibatterico grazie all'ampliamento dell'attività ai patogeni Gram-positivi. Sempre relativamente ai fluorochinoloni, unici farmaci somministrabili anche oralmente, è da notare l'esistenza di differenze nell'attività anti-*Pseudomonas* delle varie molecole: prulifloxacin appare essere la più attiva, seguita da ciprofloxacina e levofloxacina (**vedi Appendice, p. 69**). Inoltre, prulifloxacin, rispettando la flora batterica vaginale, rappresenta l'antibiotico di scelta nella donna in menopausa che, a causa della diminuzione degli estrogeni, presenta un epitelio vaginale assottigliato con diminuzione della popolazione lattobacillare e aumentato rischio di recidive e di complicanze (Piccinocchi *et al.*, 2005).

L'efficacia del cotrimossazolo è stata inficiata da un'elevata incidenza di resistenze a questo farmaco da parte di *E. coli*. Negli anni passati è stata utilizzata con successo l'amoxicillina (1 g ogni 8 ore), ma attualmente più del 30% dei patogeni responsabili di infezioni urinarie ambulatoriali è divenuto resistente. Associata a un inibitore della beta-lattamasi, come l'acido clavulanico, l'amoxicillina x 3/die ha recuperato il proprio spettro di attività antibatterica, anche se a scapito della tollerabilità gastrointestinale per la presenza dell'acido clavulanico. Tuttavia, in presenza di batteri internalizzati, come di frequente riscontro nelle donne in menopausa, l'associazione amoxicillina + acido clavulanico si rivela inefficace.

La nitrofurantoina, infine, rappresenta nelle infezioni da *Enterococcus* spp. un'alternativa terapeutica nelle pazienti allergiche alle beta-lattamine.

E dopo il ciclo di terapia antibiotica?

Sarebbe sempre utile controllare, mediante urinocoltura, il risultato della terapia, indipendentemente dai sintomi. In questo caso, dopo 48 ore di terapia, dobbiamo aspettarci una scomparsa dei sintomi e una negativizzazione del reperto colturale.

E se ciò non avviene? Occorre pensare che:

1. la posologia del farmaco sia troppo bassa;
2. il germe sia resistente;
3. esista una fonte paraurinaria (genitale, intestinale) che mantiene l'infezione.

È comunque opportuno controllare il paziente almeno 1 volta a distanza di 7 giorni dalla sospensione della terapia per accertarsi dell'avvenuta sterilizzazione delle urine.

Se le urine sono sterili a 7 giorni e non ci sono ricadute immediate il problema si può considerare risolto.

Se invece, a distanza di 30-50 giorni, ricompare la sintomatologia il medico deve eseguire un approfondimento diagnostico per capire il motivo della **ricorrenza**.

Esistono infatti cause predisponenti le infezioni (**vedi Focus sui fattori predisponenti, p. 50**) che il medico dovrà tenere in considerazione. In prima istanza:

- valuterà la presenza di eventuali disturbi intestinali associati;
- richiederà i tamponi vaginali, cervicali e uretrali per la possibile presenza di infezioni correlate (**vedi Caso clinico 5**);
- potrà richiedere un'uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale per indagare un disturbo di svuotamento vescicale (**vedi Caso clinico 4**);
- richiederà, caso per caso, una valutazione uro-ginecologica specialistica (prolasso urogenitale, litiasi urinaria ecc.) (**vedi Caso clinico 4**).

CONSIGLI

Nella donna in post-menopausa è consigliabile migliorare i disturbi da secchezza vaginale, legati all'ipoestrogenismo, che spesso favoriscono vaginiti e/o vaginosi, ectropion e/o caruncola uretrale.

OPZIONE 2

DIAGNOSI

In questo caso dobbiamo inquadrare in modo diverso il problema. La sintomatologia, simile a quella di una cistite, entra in *diagnosi differenziale* con molte altre cause. Si procederà, quindi, per gradi con esami diagnostici specifici.

ESAMI CONSIGLIATI

Tamponi vaginali, cervicali e uretrali

Se positivi, si eseguirà una terapia antibiotica mirata e si aspetterà la risposta clinica. La diagnosi differenziale è con le uretriti da *Chlamydia* spp., micoplasmi ecc.

Diario minzionale

Si compila per valutare l'entità della pollachiuria, la capacità vescicale massima, le abitudini minzionali, il ritmo circadiano di produzione delle urine.

Se normale, si continua l'iter diagnostico. Se alterato, si invia allo specialista urologo o uro-ginecologo per le valutazioni specifiche.

Uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale

Le principali diagnosi differenziali comprendono tutte le patologie che comportano disturbi di svuotamento (stenosi uretrali, malattia del collo vescicale, vesciche neurologiche) e di riempimento (vescica iperattiva, vesciche di bassa capacità). Va anche esclusa la presenza di un **prolasso uro-genitale** (vedi Caso clinico 4), di frequente osservazione in questa fascia di età. Se l'uroflussometria è normale, si continua l'iter diagnostico; se è alterata, si invia all'urologo per una valutazione specialistica adeguata che potrà prevedere l'esecuzione di un *esame urodinamico* e/o una *cistoscopia*.

Entreranno in diagnosi differenziale la *sindrome da dolore pelvico cronico*, la *vescica iperattiva* e tutte le cause di *ostruzione cervico-uretrale*.

Citologia urinaria

È importante per escludere la presenza di un tumore della via escrettrice che, seppur raramente senza ematuria, può presentarsi con un quadro clinico molto simile.

Ecografia urologica e pelvica

Si effettua per escludere *patologie tumorali urologiche e ginecologiche*, presenza di *litiasi reno-ureterale*, *diverticoli uretrali* ecc.

TERAPIA

La terapia sarà personalizzata sulla base della diagnosi definitiva.

OPZIONE 3

DIAGNOSI

Ci troviamo di fronte a una cistite ricorrente e pertanto si ripercorre in linea generale quanto già descritto nel **Caso clinico 2**.

Possiamo però distinguere due gruppi di pazienti con **IVU ricorrenti in menopausa**, sulla base dell'età e delle condizioni generali: donne in post-menopausa di età compresa tra i 50 e i 70 anni, in buone condizioni generali, non istituzionalizzate e non portatrici di catetere, e donne di età superiore o comunque ricoverate in centri di cura. In questo secondo gruppo la batteriuria, anche asintomatica, e le IVU sono molto frequenti. Esse necessitano di un inquadramento particolare, in quanto si modificano le condizioni ambientali e lo spettro eziologico microbiologico che esulano dagli scopi di questo volume. Nel primo gruppo invece si dovranno tenere in considerazione i fattori di rischio più frequentemente associati alle IVU ricorrenti che sono l'incontinenza urinaria, una pregressa storia di IVU ricorrenti prima della menopausa e lo stato genetico di non secretore (**vedi Focus sui fattori predisponenti, p. 50**).

Il medico dovrà indagare i disturbi dell'alvo, quelli vaginali (frequenti per l'ipoe-strogenismo), il legame con i rapporti sessuali (per la secchezza vaginale i rapporti diventano più difficili e il dismicrobismo facilita le infezioni ascendenti), la correlazione con interventi chirurgici e/o ginecologici, la presenza di disturbi di svuotamento (anch'essi più frequenti per la maggiore prevalenza di prolasso di organi pelvici, caruncola uretrale e stenosi uretrali funzionali nella post-menopausa), la coesistenza di disturbi di riempimento (vescica iperattiva) e di incontinenza urinaria, sia da sforzo che da urgenza, che predispongono alle infezioni anche per l'uso dei pannolini che mantengono un ambiente vulvo-vaginale caldo-umido e quindi più soggetto a infezioni urinarie.

L'**esame obiettivo** aiuterà a distinguere alcune di queste cause, quali ad esempio il prolasso e la caruncola uretrale.

Sulla base dell'anamnesi il medico potrà poi decidere se eseguire indagini più accurate.

È però importante controllare bene le urinocolture precedenti e valutare se le terapie già eseguite erano corrette per tipo di antibiotico, dosaggio e ritmo di somministrazione. A volte terapie inadeguate sono alla base di ricorrenze o ricadute per mancata eradicazione batteriologica.

ESAMI CONSIGLIATI

La scelta sarà legata all'anamnesi e alla storia clinica della paziente. Se le terapie antibiotiche precedenti non erano corrette, sarà necessario come prima cosa prescrivere un'**adequata terapia antibiotica** e successivamente si proseguirà l'iter diagnostico.

Gli esami da richiedere saranno individualizzati, tenendo anche conto della frequenza delle IVU (**vedi Focus sulla menopausa, p. 48**). Se prevalgono i disturbi di svuotamento si procederà con un'uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale; se prevalgono i disturbi di riempimento, avranno la priorità il diario minzionale, la citologia, l'ecografia dell'apparato urinario ed eventualmente un esame urodinamico.

Ulteriori indagini saranno necessarie sulla scorta di precise indicazioni specialistiche.

TERAPIA

In queste pazienti la terapia antibiotica dovrà essere eseguita sempre sulla scorta di un'urinocoltura con antibiogramma perché proprio le recidive e le ripetute successive terapie antibiotiche (più o meno appropriate) possono selezionare batteri difficili o resistenti.

La durata della terapia deve essere sempre di almeno 7-10 giorni (evitare in questi casi le terapie brevi) e gli antibiotici da utilizzare saranno gli stessi delle forme semplici (**vedi Caso clinico 1**).

L'allarmante aumento di uropatogeni multiresistenti sta rendendo imperativo proprio in queste forme ricorrenti il cercare strategie alternative. Una di queste comprende l'uso di **probiotici** al fine di ripristinare la normale flora vaginale lattobacillare, spesso carente nelle donne in post-menopausa a causa dell'ipoe-strogenismo. Si possono anche utilizzare composti che inibiscono l'adesione batterica alle mucose uroteliali quali il succo di cranberry (una specie di ribes che cresce nel Nord-Est degli Stati Uniti), il succo di mirtillo ecc.

Nessuna delle due strategie ha condotto a risultati definitivi (ICUD, 2010); esistono, però, alcune evidenze che il loro utilizzo possa essere utile nella prevenzione delle IVU.

È anche possibile eseguire una profilassi antibiotica a basso dosaggio in forma continua o discontinua (**vedi Terapia, Caso clinico 2, p. 29**).

Se sono presenti fattori di rischio per forme complicate (ostruzione urinaria, forme neurologiche, diabete), la terapia dovrà essere individualizzata (**vedi Caso clinico 4**).

CONSIGLI

Si può consigliare l'uso di estrogeni locali (attenzione alle donne a rischio per patologie tumorali ovariche o uterine). Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia estrogenica topica può ridurre l'incidenza di IVU in menopausa. L'estriolo, per via vaginale, comporta la normalizzazione della mucosa cervico-vaginale, la ripresa della flora lattobacillare e il conseguente abbassamento del pH vaginale, mentre l'endometrio rimane passivo (Raz, Stamm, 1993).

È bene sottolineare le comuni norme generali e igieniche (**vedi Caso clinico 2**), soprattutto se la paziente ha anche un'incontinenza urinaria, e suggerire:

- un'idratazione adeguata, possibilmente distribuita nel corso della giornata;
- una regolarizzazione dell'intestino: dieta ricca di fibre e se necessario blandi lassativi per evitare la stipsi;
- un'accurata igiene perineale, usando acqua e sapone neutro ed effettuando non più di una lavanda vaginale alla settimana per non alterare la microflora vaginale. Cambio frequente del pannolino per evitare di restare troppo tempo bagnate e utilizzo di creme protettive a base di ossido di zinco;
- una corretta condotta sessuale (urinare prima e soprattutto dopo il rapporto sessuale).

Focus 1

INFEZIONI URINARIE E MENOPAUSA

Dal punto di vista eziologico, occorre distinguere conseguenze **specifiche** e **aspecifiche** dell'età nei confronti del tratto urinario.

Le *cause aspecifiche* sono costituite da situazioni età-dipendenti, comuni alla maggior parte delle donne anziane, che possono creare o aggravare problemi urologici. Basta qui accennare a deficit locomotori, immobilità, malattie debilitanti, arteriosclerosi, diabete, ma soprattutto all'uso di un ampio gruppo di farmaci che, collateralmente, agiscono sul basso tratto urinario causando turbe minzionali. Si fa in particolare riferimento agli psicotropi – quali ipnotici, tranquillanti, antidepressivi – ai diuretici, agli anti-ipertensivi (sia alfa che beta-bloccanti), ai narcotici, agli anti-istaminici.

Non bisogna infine dimenticare che sintomi quali urgenza o frequenza pos-

sono essere dovuti a carcinoma *in situ* o anche invasivo della vescica, oppure a patologia litiasica.

Maggiore importanza rivestono però le *cause specifiche*, delle quali la principale è la deprivazione estrogenica.

Gran parte dei disturbi urinari in epoca climaterica è da inquadrare nell'ambito di una "sindrome da deficit estrogenico", che si manifesta in post-menopausa e colpisce in particolare alcuni organi bersaglio i cui tessuti sono provvisti di recettori specifici per gli estrogeni, come la vagina, il trigono e l'uretra. Questa sindrome è caratterizzata da un ampio spettro di disturbi che vanno da sintomi trascurabili a manifestazioni gravi, che determinano cambiamenti drastici della qualità di vita della paziente e della sua famiglia, regressione sociale e anche precoci ricoveri in reparti di lunga degenza.

Molte ricerche hanno dimostrato che la carenza di estrogeni influenza il tessuto connettivo, specialmente quello dei mezzi di sostegno e di sospensione dell'apparato urogenitale, con perdita del normale supporto degli organi pelvici. Tali organi possono quindi prolassare, interferendo con i meccanismi della continenza o impedendo un completo svuotamento della vescica.

È stato rilevato che l'epitelio dell'uretra e del trigono è estrogeno-dipendente e possiede un patrimonio di recettori steroidei simile a quello vaginale. Tale epitelio diviene in menopausa rigido, atrofico, sottile e friabile. Si è anche dimostrato che gli estrogeni mantengono il turgore dei plessi vascolari sottomucosi periuretrali.

Il glicogeno contenuto nell'epitelio vaginale è anch'esso influenzato dagli estrogeni e diminuisce dopo la menopausa. Questo, come noto, comporta, attraverso una riduzione del metabolismo dei lattobacilli, un incremento del pH vaginale, favorente lo sviluppo di germi patogeni, soprattutto coliformi Gram-negativi, che con facilità risalgono nell'uretra e in vescica, ne colonizzano gli epiteli atrofici e ne causano le frequenti infezioni croniche.

A questo proposito è stato inoltre recentemente dimostrato che anche lo strato protettivo di mucopolisaccaridi che riveste la mucosa vescicale è estrogeno-sensibile. L'assottigliamento di tale rivestimento favorisce l'aderenza batterica.

Nel periodo post-menopausale, quindi, la donna presenta con frequenza notevolmente maggiore rispetto al periodo fertile infezioni urinarie ricorrenti. In un anno circa il 10% delle donne in menopausa ha un episodio di cistite e il 5% di queste avrà una recidiva. Se l'obiettività vaginale dimostra un prolasso pelvico e/o l'esame clinico-strumentale un residuo post-minzionale e/o un'incontinenza urinaria, la correzione dei difetti anatomici predisponenti può prevenire o addirittura risolvere la cistite ricorrente. In assenza di queste alterazioni si pos-

sono percorrere, in alternativa o contestualmente, altre misure preventive. È stato dimostrato che la *somministrazione di estrogeni* riduce il pH vaginale e ripristina la colonizzazione vaginale da parte dei lattobacilli, fondamentali nella prevenzione delle infezioni perché costituiscono una barriera contro i germi Gram-negativi, principali responsabili delle IVU. La revisione degli studi clinici randomizzati ha evidenziato come la terapia ormonale sostitutiva orale non abbia un effetto preventivo nei confronti delle cistiti ricorrenti nella donna in menopausa ma che la terapia locale con estrogeni vs. placebo riduca il rischio di infezioni. L'uso di estrogeni topici ha meno effetti collaterali; questo vale soprattutto per l'estriolo. Tale estrogeno, particolarmente efficace per via trans-vaginale, comporta la normalizzazione della mucosa cervico-vaginale mentre l'endometrio rimane passivo.

Focus 2

FATTORI PREDISPONENTI LE INFEZIONI

Esistono fattori generali e locali (**vedi tabella a p. 51**) che predispongono alle infezioni e che spesso danno luogo alle IVU complicate e/o ricorrenti.

Fattori generali

Agiscono di norma riducendo i poteri di difesa; i più frequenti sono le *emopatie* primitive e secondarie, le *malattie infettive*, le *neoplasie*, le *carenze vitaminiche*, soprattutto di vitamina A che può indurre un'ipercheratosi della mucosa vescicale.

Nei *diabetici* l'incidenza di batteriuria è da 2 a 4 volte maggiore che nel resto della popolazione (**vedi Focus su diabete e infezioni urinarie, p. 60**).

Le *terapie immunosoppressive e radianti* predispongono alle IVU per depressione della risposta immunitaria.

Tra i fattori generali ricordiamo ancora una *predisposizione biologica* alle IVU ricorrenti legata al gruppo sanguigno. La capacità dei batteri di aderire o meno all'urotelio è correlata alla presenza nel plasma e nelle secrezioni mucose dell'organismo di sostanze oligosaccaridiche simili a quelle presenti negli antigeni eritrocitari. Risultano predisposte donne di gruppo sanguigno B e AB, detto fenotipo non secretore di isoemoagglutinine anti B, la cui assenza facilita il legame adesina batterica-cellula uroteliale ed è quindi condizione favorente l'infezione; nei gruppi sanguigni O e A, detti fenotipi secretori, invece, le isoemoagglutinine anti B filtrate dal glomerulo si legano ai batteri contrastandone il legame con l'urotelio.

Fattori generali

Malattie sistemiche

- Emopatie
- Malattie infettive
- Diabete mellito
- Disvitaminosi
- Insufficienza renale
- Trapianto renale
- Rene a spugna midollare

Neoplasie

Disendocrinie

- Ipoestrogenismo

Immunodepressione

- Stati di alterata risposta immunitaria
- Insufficienza renale
- Terapie immunodepressive

Predisposizione biologica

Alterazioni dell'alvo

- Stipsi
- Diarrea

Fattori locali

Malattie dell'apparato urinario

- Nefropatie
- Uropatia ostruttiva con stasi urinaria
- Reflusso vescico-uretero-renale
- Tumori della via escretrice
- Stenosi della via escretrice
- Calcoli reno-ureterali
- Malformazioni renali e della via escretrice
- Vescica neurologica
- Patologia del pavimento pelvico femminile
- Diverticoli vescicali

Situazioni fisiologiche

- Midollare renale

Corpi estranei

- Cateteri vescicali e ureterali
- Calcoli
- Coaguli
- Stent uretrali e ureterali
- Tubi nefrostomici

Strumentazioni endoscopiche, endourologiche e chirurgiche

- Cateterismo ureterale e vescicale
- Estrazione calcoli ureterali
- Chirurgia endoscopica e percutanea

Derivazioni urinarie

- Stomie cutanee
- Derivazioni in intestino
- Condotti e neoserbatoi urinari

Fistole

Fonte: Costantini, Porena (2003).

Inoltre, altri studi suggeriscono anche che le donne soggette a IVU hanno un *numero maggiore e/o un tipo particolare di recettori* a livello delle cellule epiteliali e questa caratteristica, geneticamente determinata, contribuisce alla suscettibilità alle infezioni.

Altro fattore predisponente è sicuramente l'*età avanzata* allorché sono frequenti l'ipoestrogenismo della post-menopausa e i disturbi di svuotamento vescicale legati all'immobilità, alla disautonomia e alle altre malattie intercorrenti.

Anche le alterazioni dell'alvo sono fattori predisponenti alle IVU: la *stipsi* provoca una turbolenza retrograda del flusso e un aumento della carica batterica nel serbatoio rettale, incrementando la probabilità di colonizzazione vaginale. Anche la *diarrea*, seppure opposta alla precedente, è predisponente alle IVU visto che causa uno squilibrio della flora a favore degli uropatogeni.

Fattori locali

La **midollare renale** ha un'aumentata suscettibilità alle infezioni da bacilli Gram-negativi o da cocci Gram-positivi a causa del relativo stato anossico, del relativo basso flusso sanguigno e del pH basso, tutti fattori che impediscono le difese cellulari e umorali.

Tutte le **nefropatie** (glomerulari, tubulo-interstiziali e vascolari) possono rappresentare situazioni predisponenti le infezioni delle vie urinarie. L'insediamento e la moltiplicazione dei batteri sarebbero favoriti da fenomeni locali ischemici, da alterazioni metaboliche tissutali e dalla formazione di aree fibrotiche.

I principali fattori locali sono comunque quelli che favoriscono la **stasi vescicale**. Contro le IVU un ruolo rilevante è infatti giocato dal costante flusso di urine e dallo svuotamento periodico e completo della vescica che restano la migliore difesa contro l'infezione vescicale, allontanando meccanicamente e più volte al giorno i batteri contaminanti obbligatori dell'uretra distale ed eventuali germi risaliti nel lume della via escretrice. Il tempo di replicazione batterica nelle urine è infatti di circa 30-45 minuti e quindi relativamente lento; uno svuotamento frequente impedisce pertanto ai germi di raggiungere concentrazioni tali da provocare la malattia da infezione. Al contrario, la stasi o anche un intervallo troppo lungo tra le minzioni può facilitare l'infezione. L'*urina residua* infatti rappresenta un ottimo terreno di coltura per i batteri ed è causa di alterazioni trofiche della mucosa cui consegue una riduzione dei poteri di difesa.

Le **neoplasie uroteliali**, soprattutto le forme maligne, a motivo della necrosi e dello sfaldamento continuo di cellule o frammenti di tessuto neoplastico, creano le premesse per un facile attecchimento dei germi che trovano in questi materiali un ottimo pabulum. I tumori ureterali, in aggiunta, creano anche situazioni di retrostasi urinaria.

I **calcoli** e i **corpi estranei** si dimostrano ugualmente fattori favorenti; essi infatti sono agenti diretti di flogosi meccanica della parete vescicale, cui consegue quasi costantemente la sovrapposizione batterica a causa delle alterazioni trofiche e delle vere e proprie lesioni che si creano a carico della mucosa.

È dimostrato che ogni *danno uroteliale* predispone all'infezione perché nel punto della lesione esiste una particolare tendenza all'adesione dei batteri. Il meccanismo preciso non è ancora completamente chiarito e diverse teorie sono state proposte, tra cui quella dell'interruzione della barriera idrofila costituita dai glicosaminoglicani. Tutte comunque prevedono la lesione vescicale come "primum movens" e poi l'attivazione di meccanismi diversi: aderenza a proteine particolari della matrice extracellulare come la fibronectina o attivazione di meccanismi a cascata a tipo coagulazione che determinano l'intrappolamento dei germi e il successivo passaggio negli strati sottoepiteliali.

I calcoli, in aggiunta, sono spesso causa di uropatia ostruttiva.

Le **fistole**, favorendo il passaggio in vescica di germi provenienti da un ambiente settico (cute, intestino, genitali femminili), sono sempre accompagnate da una IVU.

La **gravidanza**, il **cistocele** e le **stenosi uretrali** configurano importanti fattori predisponenti. Tutti infatti sono in grado di favorire, sia pure con meccanismi diversi, una stasi vescicale. In aggiunta, nelle stenosi uretrali viene esaltato, per la turbolenza del flusso, il fenomeno del *reflusso uretro-vescicale* fisiologico che diviene quindi responsabile di continue auto-inoculazioni.

La dinamica uretrale femminile durante la minzione facilita infatti la diffusione verso la vescica della flora batterica uretrale. La minzione inizia con l'apertura del collo vescicale e successivamente dello sfintere distale e cessa secondo un ordine inverso: chiusura prima dello sfintere distale e poi del collo. Ciò rende possibile il ritorno verso la vescica delle poche gocce di urina uretrale residua e con questa di eventuali germi presenti a livello uretrale.

Situazione particolare si verifica poi in *gravidanza*, momento in cui l'apparato urinario va incontro a notevoli modificazioni (**vedi Opzione 3 del Caso clinico 1**). Il **reflusso vescico-ureterale** interferisce con la normale dinamica vescicale (urina refluita verso l'alto durante la minzione e che defluisce di nuovo in vescica in fase di riposo) creando un "falso residuo" che favorisce l'infezione e soprattutto trasporta questa infezione alle alte vie urinarie. Occorre ricordare che se il reflusso è frequentemente causa dell'infezione, talora ne è invece la conseguenza perché la flogosi vescicale può rendere inefficace il meccanismo antireflusso di una giunzione uretero-vescicale altrimenti perfettamente continente. In questi casi, guarita l'infezione, scompare anche il reflusso.

È spesso rilevabile, nelle donne, un ruolo predisponente svolto da **alterazioni**

della sfera genitale, quali l'*elevato pH vaginale* e l'*alterazione della microflora vaginale* (assenza di lattobacilli), condizioni che possono verificarsi nelle vaginosi conseguenti all'uso del diaframma e di creme spermicide o per l'uso smodato di detergenti locali. Un eccesso di igiene può inoltre causare la *scomparsa delle secrezioni mucose cervico-vaginali* che contengono anticorpi contro le principali *Enterobacteriaceae*.

Del resto tutta la *patologia flogistico-infettiva della sfera genitale femminile* crea le premesse per una contaminazione vescicale secondaria, rappresentando un inesauribile serbatoio di germi che agevolmente risalgono la breve uretra femminile soprattutto **durante il coito**. Tra i 20 e i 35 anni di età la frequenza delle IVU è molto elevata nelle donne sessualmente attive. La disposizione anatomica femminile ben giustifica la frequente associazione tra il rapporto sessuale e l'infezione urinaria: il meato uretrale è prossimo alla vagina, l'uretra femminile è corta e rettilinea e durante il coito tende a divenire più o meno beante, soprattutto se esistono delle briglie cicatriziali dell'imene. Il passaggio dalla vagina all'uretra dei microrganismi avverrebbe attraverso la fitta rete linfatica che connette l'apparato genitale a quello urinario. Inoltre, il coito esercita un'azione di "spremitura" (massaggio uretrale retrogrado) dei batteri presenti in uretra verso la vescica. La relazione causale tra coito e IVU è tanto stretta che, nell'epoca in cui l'inizio dell'attività sessuale coincideva di norma per la donna con il matrimonio, era stata coniata l'espressione di "cistite della luna di miele". Di solito i microrganismi vengono allontanati rapidamente con la minzione ma se la paziente non svuota la vescica, l'inoculo batterico può moltiplicarsi e iniziare l'infezione. È un fatto dimostrato che urinare dopo il rapporto sessuale costituisce per la donna un'efficace misura preventiva dell'IVU (soprattutto quando questa ha relazione diretta con il coito).

PAZIENTE DI 42 ANNI

CISTITE
COMPLICATA

- Riferisce da qualche giorno:
 - bruciore che si accentua alla fine della minzione, accompagnato da dolore sovrapubico;
 - necessità di urinare spesso sia di giorno che di notte;
 - urine rosse;
 - di aver già avuto in passato simili episodi, trattati con antibiotici vari;
 - di assumere fosfomicina da 24 ore;
 - la comparsa, nonostante l'antibiotico, di brividi, febbre intorno ai 38° e dolenza al fianco destro.

DOMANDE

È in gravidanza?

- **Vedi Opzione 3 del Caso clinico 1**

Ha il diabete (vedi Focus su diabete e infezioni urinarie, p. 60), ha fatto uso di corticosteroidi o terapie per qualche patologia cronica?

- Le risposte potranno orientare verso forme metaboliche, ormonali o di ridotta risposta immunitaria.

Ha sofferto in precedenza di coliche renali? Ha mai espulso dei calcoli o della renella?

- L'anamnesi positiva per litiasi renale o reno-ureterale richiede l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche.

È stata recentemente ricoverata? È stata da poco sottoposta a interventi chirurgici che hanno comportato il posizionamento di un catetere?

- Portare o aver portato recentemente un drenaggio urinario modifica la scelta terapeutica perché le infezioni acquisite in ambito ospedaliero hanno uno spettro eziologico diverso da quello delle forme comunitarie (figura a pagina seguente). Quindi, oltre alle *Enterobacteriaceae*, potranno essere presenti con una certa frequenza anche *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. e *Proteus mirabilis*.

Ha fatto recentemente una visita ginecologica?***Le è stato diagnosticato un prolasso degli organi pelvici?***

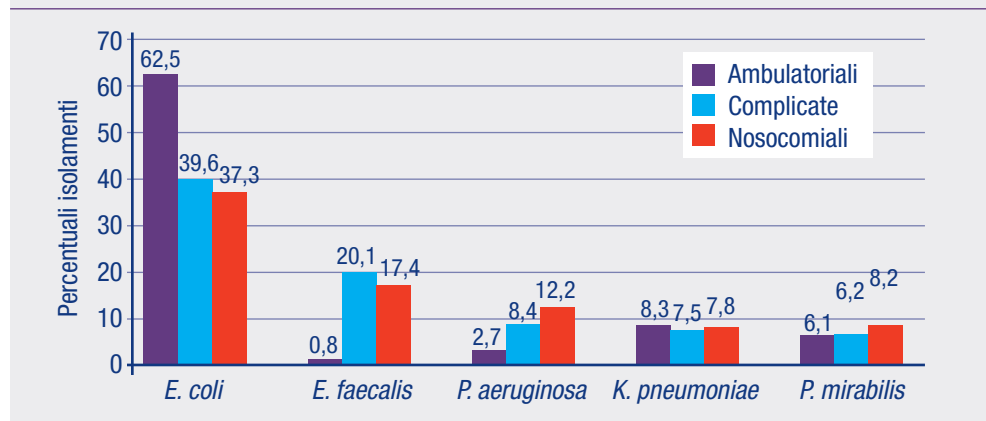
- La presenza di un prolasso è abbastanza frequente nelle pazienti con IVU ricorrenti e complicate. Anche se qualche volta è poco considerato, è spesso causa di disturbi minzionali e soprattutto del mancato svuotamento vescicale. La presenza di un residuo post-minzionale dovrà essere sempre esclusa. Nel caso di IVU complicate recidivanti diventerà prioritaria la valutazione uro-ginecologica per stabilire l'op-

portunità di una correzione chirurgica. È sempre bene ricordare che, soprattutto in caso di prollasso uterino avanzato e di lunga data, si deve eseguire un'ecografia renale per escludere un'ureteroidronefrosi, spesso bilaterale, dovuta proprio al prollasso.

Prima di questo episodio acuto si è accorta che il getto delle urine era più debole o deviato, doveva spingere per svuotare la vescica, urinava in più tempi o aveva la sensazione di non svuotare completamente la vescica?

- Se sono presenti disturbi della fase di svuotamento è bene inviare la paziente a un consulto urologico o uro-ginecologico per definire le numerose cause del problema che devono essere correttamente individuate.

Eziologia. Patogeni causali: IVU ambulatoriali vs. complicate vs. nosocomiali



Fonte: Piccinocchi et al. (2005).

DIAGNOSI

Il quadro clinico fa pensare a un'infezione complicata delle vie urinarie.

Rientrano nella definizione di **IVU complicate**, oltre a quelle che compaiono in soggetti con danni anatomici e funzionali (comprese quelle associate a cateeterismo vescicale), quelle che si manifestano in soggetti a particolare rischio di complicanze quali bambini, donne gravide, soggetti immunodepressi e diabetici.

Nel caso qui discusso, il dolore lombare e la febbre orientano la diagnosi. L'anamnesi sarà importante per chiarire l'eventuale presenza di fattori di rischio ed escludere tre grandi categorie di anomalie che sono associate alle IVU complicate (**vedi Focus sui fattori predisponenti, p. 50**).

Anomalie strutturali:

- calcoli reno-ureterali o vescicali;
- cisti infette, ascessi renali;
- uropatia ostruttiva (prolasso degli organi pelvici, stenosi uretrali ecc.);
- alcune forme di pielonefrite;
- vesciche neurologiche;
- manovre strumentali sulle vie urinarie (cateteri vescicali o ureterali, derivazioni urinarie a permanenza tipo nefrotomie o epicistostomie).

Anomalie metaboliche/ormonali:

- diabete, gravidanza.

Anomalie della risposta immunitaria:

- trapianti, AIDS, uso prolungato di corticosteroidi.

Tutte queste condizioni aumentano il rischio di infezione (anomalie urinarie anatomico-funzionali) o facilitano il fallimento terapeutico (ridotte difese immunitarie).

ESAMI CONSIGLIATI

Per fare la diagnosi sarà necessario richiedere un *esame delle urine* e un'*urinocoltura*. Questo, però, a volte diventa difficile perché il quadro clinico impone di iniziare subito una terapia antibiotica, quindi ragionata, che verrà poi modulata in base alla risposta microbiologica (EAU, 2010).

Nella fase acuta, oltre alla valutazione microbiologica, sarà sempre opportuno valutare gli **esami ematochimici** con particolare riguardo alla funzionalità renale. Nelle forme con interessamento generale risulta importante l'esecuzione delle **emocolture**.

In tutte le forme complicate, il medico dovrà consigliare tutti gli esami diagnostici che permettano di evidenziare eventuali fattori di rischio. Si potrà procedere richiedendo esami semplici quali la **radiografia diretta** renale e l'**ecografia** renale e vescicale, per passare poi a esami più complessi quali una **TC-scan** e/o una **risonanza magnetica**. In casi selezionati, generalmente dopo una valutazione specialistica, l'urologo potrà decidere di eseguire una **pie-lografia retrograda e anterograda**. Infine, nelle pazienti con vescica neurologica, a tali indagini si aggiungono la **videourodinamica** e l'**endoscopia**.

Nel caso in cui l'infezione delle vie urinarie si presenti con febbre urosettica e con un quadro clinico di sepsi urinaria, sono state recentemente introdotte *nuove indagini di laboratorio*, di secondo livello, basate sull'utilizzo di marker sierologici, come la *procalcitonina (PCT)*, e sull'esecuzione di test molecolari,

quali il *SeptiFast*®. Tali indagini si eseguono nelle forme più gravi, spesso in pazienti ospedalizzati, e indirizzano la scelta terapeutica ancor prima di avere un reperto colturale certo.

La *procalcitonina* è una proteina di 116 aminoacidi, precursore della calcitonina, ormone prodotto dalle cellule C della tiroide. In seguito alla proteolisi intracellulare della pre-procalcitonina, la procalcitonina viene trasformata, sempre a livello endocellulare, in calcitonina e successivamente secreta. Si trova in circolo nella sua forma integra in caso di infezioni batteriche gravi e di sepsi e la sua origine è extratiroidea, soprattutto prodotta da cellule parenchimali e da organi connessi con il sistema immune. La PCT si modifica in alcune condizioni cliniche: stati infettivi di origine batterica, fungina e parassitaria, con manifestazioni sistemiche associate. I valori normali nel sangue sono inferiori a 0,01 ng/ml. Tale valore aumenta leggermente nelle infezioni virali superando raramente 1 ng/ml, mentre durante le infezioni batteriche i valori si innalzano notevolmente e possono oscillare tra i 20 e i 200 ng/ml. Presenta un'alta sensibilità (96%) e una specificità dell'84%. Rilevare alti livelli di PCT in soggetti con sospetta sepsi è un elemento importante per la diagnosi e consente di iniziare immediatamente una terapia antibiotica.

SeptiFast® è un metodo introdotto recentemente nella pratica di laboratorio di batteriologia clinica. Si tratta di un nuovo test molecolare in PCR Real-time multiplex per la rapida rilevazione nel sangue di batteri e funghi che identifica gli agenti eziologici (batteri Gram-positivi e negativi e funghi) responsabili del 90% delle sepsi. Permette di individuare le specie in meno di 6 ore (contro i 4-5 giorni del metodo tradizionale). In particolar modo riscontra la presenza di DNA nel sangue e ha un'alta sensibilità nella rilevazione di funghi e infezioni multiple batterico/fungine. Non sostituisce, tuttavia, l'emocoltura poiché, non identificando tutti i batteri, non consente di effettuare l'antibiogramma. Con tale metodo si acquisisce una prima idea sui possibili germi implicati e si inizia così una terapia antibiotica mirata su alcune specie, adattata poi in base ai risultati, più tardi, delle emocolture e dell'antibiogramma.

TERAPIA

La strategia terapeutica sarà volta a trattare efficacemente l'infezione e le complicanze associate e a correggere le eventuali anomalie urologiche presenti. In linea generale, quando possibile, al fine di evitare la selezione di ceppi resistenti, è indicata una terapia mirata sulla scorta dell'antibiogramma.

La terapia delle IVU complicate (EAU, 2010) suggerisce di usare sempre antibiotici battericidi:

- nelle **forme lievi-moderate**, un fluorochinolone o, in alternativa, un'aminopenicillina + inibitore delle beta-lattamasi, o una cefalosporina di 2^a-3^a generazione e infine l'aminoglicoside;
- nelle **forme gravi**, molecole attive su *Pseudomonas aeruginosa* e quindi, oltre al fluorochinolone e alle aminopenicilline (con inibitore delle beta-lattamasi), si possono usare cefalosporine di 3^a-4^a generazione e i carbapenemici. In tutti i casi è possibile associare un'aminoglicoside. Nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* prulifloxacin ha dimostrato un'attività batterica più rapida e più potente rispetto agli altri fluorochinoloni.

Per quanto tempo?

La terapia deve proseguire per almeno 7-14 giorni e, nei casi più gravi, per almeno 3-5 giorni dopo lo sfebbramento o l'eliminazione dei fattori complicanti. In caso di fallimento terapeutico entro 3 giorni o nei casi clinicamente gravi è suggerita l'ospedalizzazione.

Terapia causale

Nel caso in cui dalle indagini risultassero evidenti anomalie urinarie anatomico-funzionali o metaboliche predisponenti, la terapia dovrà necessariamente essere personalizzata.

Indicazioni terapeutiche nelle forme complicate	
Ostruzione urinaria	Terapia specifica
Prolasso organi pelvici	Terapia chirurgica
Litiasi reno-ureterale	Terapia specifica
Diabete	Vedi Focus su diabete e infezioni urinarie, p. 60
Vescica neurologica	Terapia individualizzata sulla base del tipo di lesione
Cateterismo breve	Terapia se la batteriuria è sintomatica
Cateterismo protratto	Non irrigazioni o terapia antibiotica cronica Non trattare la batteriuria sintomatica Cambio frequente del catetere Eventuale terapia short-term al cambio del catetere oppure in caso di infezione generalizzata o batteriemia

IVU legate alla presenza di un catetere

Nei pazienti con catetere a dimora l'incidenza delle IVU si incrementa approssimativamente del 5% al giorno, il che sta a indicare che nel giro di 15-20

giorni tutti i portatori di catetere avranno sviluppato una IVU e che è impossibile tentare una sterilizzazione permanente nei cateterismi prolungati. La batteriuria è favorita nei portatori cronici di drenaggi urinari dalla formazione di un biofilm aderente al catetere (o al drenaggio nefrostomico, ureterale ecc.). Dato l'uso sempre più frequente di tutori a dimora per lunghi periodi nella pratica clinica endourologica, si sono ricercate varie soluzioni terapeutiche; il risultato è che bonificare queste situazioni è molto difficile e pertanto la sostituzione frequente del catetere sembra al momento l'unico consiglio terapeutico efficace visto che l'uso di antibiotici a scopo preventivo ha dato risultati controversi.

Utile è anche la corretta gestione del catetere: tenere il catetere chiuso e aprirlo solo allo stimolo diminuisce l'instaurarsi di cistiti batteriche sintomatiche. Se il catetere viene tenuto meno di 30 giorni la migliore strategia (date le frequenti reinfezioni, la multiresistenza e la selezione batterica) è quella di eseguire una terapia antibiotica solo in caso sia presente una cistite batterica sintomatica; il trattamento antibiotico deve essere stabilito in base al risultato dell'esame colturale e del relativo antibiogramma.

CONSIGLI

Le IVU complicate meritano sempre un'attenta valutazione e necessitano di una consulenza specialistica soprattutto nel caso di anomalie strutturali concomitanti.

Focus 1

DIABETE E INFEZIONI URINARIE

Le infezioni costituiscono ancora oggi una delle principali cause di ricovero ospedaliero e di mortalità nei pazienti con diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2.

Sul piano epidemiologico, due sono le caratteristiche peculiari degli stretti rapporti esistenti tra malattie infettive e diabete:

1. la maggiore prevalenza e la peggiore prognosi, nei soggetti con diabete, di infezioni di comune riscontro anche nella popolazione generale;
2. l'osservazione, in questi pazienti, di specifici processi infettivi che invece sono assai rari nei soggetti non diabetici (ad esempio le infezioni enfisematose renali e la fascite necrotizzante con eventuale gangrena di Fournier).

Tra le infezioni comuni nel soggetto con diabete vanno ricordate quelle urinarie (dalla batteriuria asintomatica agli episodi acuti di cistite, cistopielite e pielonefrite), quelle genitali (vaginiti, vulviti, uretriti), quelle respiratorie (episodi influenzali, polmoniti), le periodontiti, le infezioni cutanee e quelle dei tessuti molli, in particolare a carico delle estremità degli arti inferiori.

Anche sul piano fisiopatologico i rapporti tra diabete e infezioni vanno esaminati in una duplice ottica: da una parte, l'azione favorente che la condizione diabetica, e in particolare il cattivo controllo metabolico, sembrano svolgere nell'instaurarsi e nel prolungarsi del processo infettivo (azione probabilmente mediata da una minore efficienza del sistema immunitario sia innato che acquisito, peraltro non sempre documentata con certezza); dall'altra, le ripercussioni negative che il processo infettivo, una volta instaurato, esercita sul controllo metabolico della malattia, che peggiora anche se in maniera diversa da caso a caso.

Di fatto si viene a creare un circolo vizioso (cattivo compenso → infezione → peggioramento del compenso → peggioramento dell'infezione) che spiega perché, nonostante gli indiscutibili progressi nella terapia del diabete e delle infezioni, il problema rimanga di attualità.

Sul piano clinico questa breve premessa sottolinea l'**importanza del controllo ottimale del diabete** quale primo e più efficace strumento di *prevenzione delle infezioni*, assieme all'adozione di adeguate misure di tipo comportamentale (igiene personale, cura dei piedi ecc.) e farmacologico (vaccinazioni). Quando poi il processo infettivo è instaurato, oltre agli eventuali trattamenti chemioterapici mirati e adeguati, rimane sempre cruciale il buon compenso glicemico, che va perseguito con determinazione e nonostante le difficoltà spesso presenti.

Per quanto riguarda in particolare le infezioni delle vie urinarie, nei diabetici l'incidenza di batteriuria è da 2 a 4 volte maggiore che nel resto della popolazione per i seguenti motivi:

- la neuropatia autonoma determina problemi di svuotamento vescicale;
- l'alta concentrazione di glucosio urinario altera la fagocitosi e rappresenta un pabulum per i batteri;
- la microangiopatia e la nefrosclerosi possono alterare la risposta infiammatoria reattiva e aumentare l'incidenza di necrosi papillare.

La batteriuria asintomatica è tre volte più frequente tra le donne diabetiche. Tuttavia, non vi è alcuna differenza nello sviluppo dell'infezione sintomatica del tratto urinario, tempo di comparsa dei sintomi, pielonefriti o necessità di ricovero. Di conseguenza, il diabete non è da considerarsi un'indicazione per lo screening e per la terapia della batteriuria asintomatica. I sintomi e i

segni di cistite nel paziente diabetico non differiscono da quelli dei non diabetici. Tuttavia, a causa dell'elevata incidenza di IVU del tratto urinario superiore (la pielonefrite bilaterale è due volte più comune nei diabetici), nei soggetti diabetici si raccomanda di eseguire sempre nelle IVU sintomatiche una **terapia antibiotica per almeno 10-14 giorni, mirata dopo antibiogramma**.

È da ricordare inoltre che è frequente osservare casi di colonizzazione da *Candida* spp. associati alla cistite, dovuti all'incompleto svuotamento della vescica in combinazione con le elevate concentrazioni di glucosio e quindi è sempre opportuno eseguire una terapia topica (vaginale e/o cutanea) in associazione, soprattutto in presenza di sintomi.

Infine, per i problemi neurologici tipici della paziente diabetica, è sempre bene, in caso di IVU ricorrenti, consigliare un esame urodinamico per diagnosticare un'eventuale vescica neurologica di tipo diabetico.

PAZIENTE DI 30 ANNI

IVU E
CHLAMYDIA

- Riferisce da qualche tempo:
 - episodi di cistite, in certi periodi molto frequenti (anche una volta al mese);
 - talora riconduce gli episodi ai rapporti sessuali (si manifestano a distanza di 18-24 ore dal rapporto);
 - non ha disturbi intestinali;
 - ha già eseguito varie terapie: antibiotici monodose (fosfomicina), qualche volta cicli più lunghi con cotrimossazolo o fluorochinoloni.

DOMANDE

Ha fatto l'esame delle urine e l'urinocoltura nei pregressi episodi?

- Sì, qualche volta l'urinocoltura era positiva ed evidenziava *Escherichia coli*, altre volte negativa anche se erano presenti leucociti.

Può spiegarmi meglio i suoi sintomi?

- Sensazione di bruciore non ben localizzata, a volte esterna.
- Fastidioso senso di pesantezza al basso ventre e un leggero accentuarsi dei disturbi durante e subito dopo la minzione.
- Spesso i disturbi insorgono dopo i rapporti sessuali.

Cosa è cambiato negli ultimi tempi?

- Ho ridotto l'attività sessuale per attenuare i sintomi e così il mio legame sentimentale è entrato in crisi! Ora ho un nuovo compagno e vorrei risolvere il problema. I disturbi migliorano solo dopo alcuni giorni di terapia, ma permangono, anche se attenuati, per molti giorni. Un medico mi ha detto che ho una sindrome uretrale (non curabile!) e mi ha consigliato un'acidificazione delle urine e di praticare yoga.

Ha secrezioni o problemi vaginali?

- Qualche volta ho delle secrezioni, ma modeste. Ho avuto qualche episodio di *Candida*. Il mio ginecologo sostiene comunque che va tutto bene.

Il medico prescrive i tamponi uretrale, vaginale e cervicale:

- se risultano positivi **vedi Opzione 1**;
- se negativi **vedi Opzione 2**.

OPZIONE 1

I tamponi evidenziano la presenza di *Chlamydia trachomatis* a livello vaginale e/o cervicale e/o uretrale (**vedi Focus sull'uretrite da *Chlamydia*, p. 67**).

DIAGNOSI

La diagnosi è quella di una IVU da *Chlamydia* (**vedi Focus sull'uretrite da *Chlamydia*, p. 67**). La coesistenza dei sintomi da uretrite e di quelli da cistite è comune in questi casi. Spesso la presenza di infezioni urinarie da *E. coli* maschera il quadro clinico dell'uretrite. Le due patologie possono associarsi perché comune è il serbatoio ed entrambe vedono nel pabulum vaginale l'origine dell'infezione. È la persistenza nel tempo e la risposta meno efficace degli antibiotici che devono far sempre sospettare un'infezione da *Chlamydia*. Esistono dati che la cosiddetta sindrome uretrale (quadro aspecifico di cistite o uretrite in assenza di reperti colturali positivi nelle urine) veda propria nella *Chlamydia*, nei micoplasmi o nell'*Ureaplasma urealyticum* i principali momenti eziologici.

Va ricordato che le indagini batteriologiche dovranno essere estese anche al partner, che non raramente rappresenta il "serbatoio" delle continue reinfezioni. In caso di positività per *Chlamydia* è opportuno mettere al corrente il partner perché il rischio di contagio è molto alto, almeno nei rapporti avvenuti 30 giorni prima della comparsa dei sintomi nella donna o 60 giorni prima, nel caso di manifestazione asintomatica della malattia.

TERAPIA

Si somministrano antibiotici come doxiciclina, azitromicina e, più recentemente, fluorochinoloni. Il trattamento di un'infezione genitale non complicata da *Chlamydia trachomatis* può comprendere diversi schemi terapeutici.

Circa il 20% delle pazienti presenta una o più recidive nel periodo di controllo e va quindi sottoposto a un nuovo trattamento.

Se le infezioni da *Chlamydia* non vengono trattate, sintomi e segni scompaiono nell'arco di 4 settimane in circa il 60-70% dei casi, ma il pericolo è la persistenza di infezioni cervicali croniche, che possono portare a endometrite cronica, salpingite o peritonite pelvica e alle conseguenze più gravi, come dolore, infertilità e gravidanze ectopiche.

La terapia dovrebbe essere estesa al partner sia in presenza che in assenza di sintomi specifici. Dopo il ciclo terapeutico la paziente dovrà essere di nuovo visitata e sottoposta, dopo 8-12 settimane, a test diagnostici per la ricerca di infezioni persistenti o ricorrenti.

CONSIGLI

Alle pazienti va consigliato di astenersi dai rapporti sessuali fino al completamento della terapia e fino a che i partner siano stati visitati e trattati. In linea generale, durante la terapia **devono essere evitati rapporti sessuali non protetti**, anche se entrambi i soggetti sono in terapia, per evitare che la reinfezione continua renda inefficace la cura. In caso di rapporti orogenitali, deve essere data per scontata la possibile localizzazione del germe a livello faringeo e quindi devono essere evitati contatti bocca-bocca e bocca-genitali per tutta la durata della terapia.

La prevenzione della malattia – e delle infezioni vaginali in generale – passa attraverso alcune basilari norme igieniche e di comportamento quotidiano. Fondamentale avere rapporti protetti. L'uso di sostanze a pH non acido o ad attività anti-lattobacillare facilita il processo infettivo. Le irrigazioni troppo frequenti, gli spray igienizzanti, i saponi e i talchi profumati andrebbero evitati perché alterano la naturale flora saprofita presente in vagina e producono irritazioni della mucosa vaginale.

Per altri consigli su norme igieniche e comportamentali **vedi Caso clinico 2**.

OPZIONE 2

DIAGNOSI

È sempre bene accertarsi che gli esami microbiologici e i tamponi siano stati effettuati in centri di comprovata competenza. Se i tamponi e le urinocolture sono negativi, saranno necessarie indagini diagnostiche che inizieranno con semplici esami quali uroflussometria ed ecografia fino ad arrivare alla cistoscopia e anche alla RM (al fine di escludere, ad esempio, un'endometriosi pelvica) (**vedi Opzione 2 del Caso clinico 3**).

Se i tamponi sono negativi e le urinocolture continuano a essere positive, il quadro clinico rientra nel caso delle cistiti ricorrenti (**vedi Caso clinico 2**).

TERAPIA

Nel caso di una cistite ricorrente di questo tipo, dopo un ciclo di antibiotico-terapia adeguato (sia come scelta del farmaco che come durata) si potrà consigliare una profilassi post-coitale.

CONSIGLI

In queste forme di IVU bisogna attivare alcune misure per annullare i fattori

di difesa e diminuire quelli di rischio. In particolare (**vedi Caso clinico 2, p. 30**) si consiglia:

- un'idratazione adeguata;
- una regolarizzazione dell'intestino;
- un'accurata ma non esagerata igiene perineale;
- una scelta accurata degli indumenti;
- una corretta condotta sessuale.

Diagnosi differenziale tra cistite, uretrite e vaginite

Patologia	Eziologia	Piuria	Ematuria	Urinocoltura	Segni e sintomi
Cistite	- <i>E. coli</i> - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> - <i>Klebsiella</i> - <i>Proteus</i>	Sì	Talvolta Macro Spesso Micro	10 ² -10 ⁵ UFC/ml	- Esordio acuto - Sintomi irritativi intensi - Dolore sovrapubico - Incostanti sintomi ostruttivi
Uretrite	- <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - <i>Herpes simplex</i> - <i>Trichomonas</i>	Sì	Rara	<10 ² UFC/ml	- Esordio graduale - Sintomi sfumati - Perdite vaginali - Cervicite associata
Vaginite	- <i>Candida</i> - <i>Trichomonas</i> - <i>Herpes genitalis</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Rara	Rara	<10 ² UFC/ml	- Perdite vaginali maleodoranti - Prurito perineale - Dispaurenia - Modesta pollachiuria o urgenza - Vulvovaginite

Fonte: Costantini, Porena (2003).

Focus 1

URETRITE DA *CHLAMYDIA*

È una malattia infettiva, sessualmente trasmissibile, il cui nome deriva dal genere di parassiti intracellulari *Chlamydia*, che comprende diverse specie, la più importante delle quali, patogena per l'uomo, è la *Chlamydia trachomatis*. Attualmente si tratta dell'infezione a trasmissione sessuale più frequente: secondo alcune stime raggiungerebbe addirittura il 20% della popolazione. I sintomi nella donna possono essere abbastanza vaghi: bruciori e secrezioni vaginali, perdite ematiche intermestruali, sensazione di bruciore durante la minzione.

Spesso vengono scambiati per sintomi di infiammazione delle vie urinarie (cistite), a volte sono di così lieve intensità da essere trascurati. La facilità con cui il microrganismo infetta il partner e la difficoltà di una diagnosi tempestiva fanno sì che il bacino d'infezione del batterio sia molto vasto.

Spesso la *Chlamydia* determina un quadro clinico riferibile a un'**uretrite non specifica**. Recenti studi la ritengono responsabile di almeno il 50% delle infezioni uretrali, che se negli uomini sono sovente sintomatiche, nelle donne possono essere completamente asintomatiche. Quando presenti, i sintomi sono secrezioni vaginali, difficoltà a urinare, pollachiuria, dolore nella zona genitale e durante il rapporto sessuale (dispareunia).

Un altro sintomo da associare è quello di una **cervicite**, infiammazione della cervice uterina, che può manifestarsi con essudato giallo, muco-purulento, spotting intermestruali o anche dopo i rapporti sessuali.

Il contagio avviene attraverso il rapporto sessuale e, come per altri disturbi di tale tipo, anche nell'uretrite la miglior prevenzione è il preservativo, che impedisce il contatto diretto con gli agenti infettivi (che oltre alla *Chlamydia* possono essere il *Mycoplasma genitalium* e l'*Ureaplasma urealyticum*).

L'identificazione della *Chlamydia* avviene mediante la ricerca del suo materiale genetico, i tamponi vaginali o il Pap-test.

La colorazione di Gram su strisci di secrezioni purulente del collo uterino dimostra la presenza di molti leucociti, ma non di gonococchi. L'esame degli essudati infetti evidenzia i microrganismi tramite *coltura*; si possono inoltre eseguire *test immunologici* per gli antigeni o anche *metodi genetici*.

Metodiche non colturali, come la colorazione con immunofluorescenza test ELISA e l'evidenziazione dell'RNA ribosomiale tramite sonde di acido nucleico, hanno reso possibile per la maggior parte dei laboratori la diagnosi di *Chlamydia trachomatis* dalle secrezioni genitali. Le tecniche di amplificazione degli

acidi nucleici aumentano la sensibilità di rilevamento dell'RNA. In genere è sempre bene eseguire anche uno screening per co-infezioni gonococciche.

L'infezione da *Chlamydia* è molto severa in quanto potenzialmente interessa una parte molto vasta di popolazione (in particolar modo le giovanissime sono a rischio per i comportamenti poco inclini all'uso del profilattico) e, nel caso di gravidanza, può indurre gravi conseguenze sul neonato (congiuntivite o polmonite).

Inoltre, se trascurata, l'infezione può diffondersi alla zona pelvica e all'utero, risalendo verso le tube di Falloppio e le ovaie. La conseguenza più severa è la *malattia infiammatoria pelvica* che, se non trattata tempestivamente, può portare alla sterilità nella donna.

Da ricordare che l'uso del profilattico non mette al riparo completamente dall'infezione in quanto, diffondendosi anche attraverso le secrezioni vaginali, può essere trasmessa da biancheria, asciugamani od oggetti contaminati. Per questo motivo una scrupolosa igiene personale è una buona tecnica preventiva.

Appendice

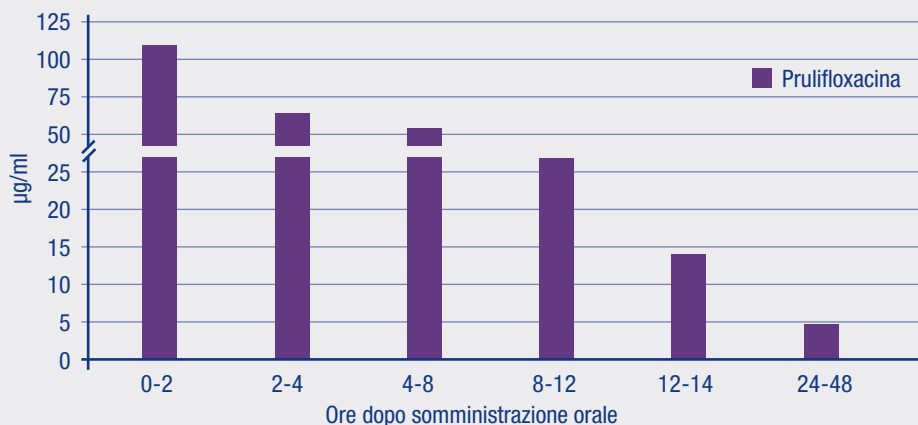
PRULIFLOXACINA

Nel trattamento delle IVU, tra i fluorochinoloni di 2^a generazione appare di sicuro interesse prulifloxacin, profarmaco di ulifloxacin.

Prulifloxacin è un fluorochinolone orale dotato di un ampio spettro d'azione e di un'elevata biodisponibilità orale, che ne garantisce importanti livelli sierici e tissutali. In particolare la buona penetrazione nei tessuti e nei fluidi bersaglio e soprattutto la lunga emivita ne consentono una sola somministrazione giornaliera.

Va inoltre evidenziato che prulifloxacin raggiunge concentrazioni urinarie molto elevate, in grado di mantenersi con valori superiori alle MIC₉₀ dei maggiori uropatogeni per oltre 48 ore dopo la somministrazione di 600 mg (1 compressa).

Prulifloxacin: concentrazioni urinarie eccedenti le MIC₉₀ dei maggiori uropatogeni fino a 24-48 ore dalla somministrazione



Concentrazioni medie nelle urine (barre) dopo la somministrazione di 600 mg di prulifloxacin.

Fonte: Piccolo et al. (2003).

Per quel che riguarda l'attività microbiologica, questa è risultata generalmente superiore a quella di altri fluorochinoloni, in particolare ciprofloxacina e levofloxacina, soprattutto nei confronti di *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. Risulta, inoltre, essere il fluorochinolone con la più potente attività in vitro nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* e con il potenziale più basso nell'indurre antibioticoresistenza (**vedi Focus sulle resistenze, p. 31**). Anche nei confronti di *Chlamydia trachomatis*, agente eziologico di molte sindromi urogenitali, prulifloxacin ha dimostrato di possedere un'ottima efficacia clinica e microbiologica.

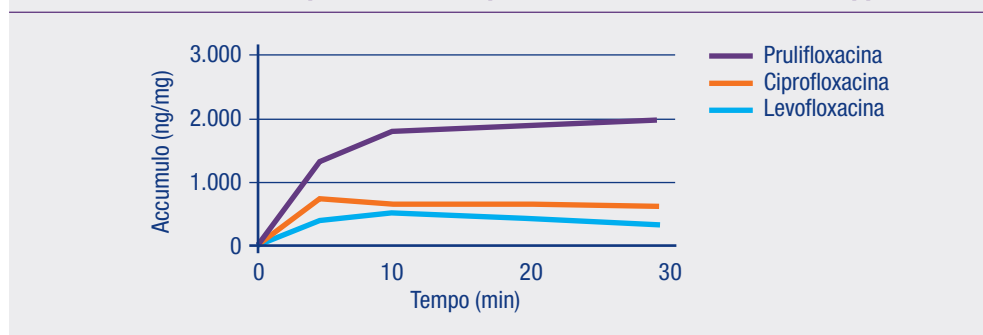
Diversi studi hanno inoltre dimostrato che prulifloxacin possiede una maggiore capacità di penetrazione all'interno dei batteri rispetto a levofloxacin e ciprofloxacina con una maggiore capacità di accumulo citoplasmatico, dato di sicuro interesse soprattutto alla luce del fenomeno dell'internalizzazione.

Confronto delle attività (MIC90 in mg/l) di prulifloxacin, ciprofloxacina e levofloxacin su 156 ceppi batterici Gram-negativi comunitari

	Prulifloxacin	Ciprofloxacina	Levofloxacin
<i>E. coli</i>	0,12	0,5	0,25
<i>Enterobacter</i> spp.	2	8	8
<i>Proteus</i> spp.	0,5	1	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	0,12	0,25	0,25

Fonte: Montanari *et al.* (2001).

Accumulo intracellulare di prulifloxacin, ciprofloxacina e levofloxacin in ceppi di *E. coli*



Fonte: Menichetti *et al.* (2009).

Prulifloxacin penetra facilmente nei macrofagi e nei neutrofili polimorfonucleati con un'attività battericida più rapida. Inoltre la sua possibile azione diretta sulla chemiotassi dei neutrofili e di altri fagociti crea un ambiente non favorevole al persistere o alla ripresa dell'infezione.

Prulifloxacin risulta inoltre antibiotico ideale nella donna perché unisce alla capacità di eradicazione dei patogeni in causa il rispetto per la popolazione latto-bacillare residua, il cui risparmio rappresenta la base per evitare il sopravvenire di recidive e di complicanze nel sesso femminile.

Per quel che riguarda la tollerabilità, prulifloxacin mostra un ottimo profilo. In particolare occorre sottolineare che il farmaco ha dimostrato il più basso potenziale di induzione dell'allungamento dell'intervallo QT rispetto a tutti gli altri fluorochinoloni e che la posologia non deve essere variata nei pazienti anziani.

Inoltre, è importante sottolineare la mancata penetrazione nel sistema nervoso centrale, che determina quindi la quasi totale mancanza di effetti neurologici, tipici degli altri fluorochinoloni.

Per quel che riguarda, infine, la posologia da utilizzare nelle infezioni delle basse vie urinarie si suggeriscono i seguenti schemi:

- infezioni non complicate (cistiti semplici, uretriti), 1 compressa (600 mg)/die per 3 giorni;
- infezioni complicate, 1 compressa (600 mg)/die per 7-10 giorni;
- infezioni ricorrenti, 1 compressa (600 mg)/die per 7-10 giorni.

BIBLIOGRAFIA

- Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanf  lix J, Gosalbes V, Perrotta C, The Cochrane Collaboration (2009). *Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women*. John Wiley & Sons.
- American Diabetes Association (2007). *Standards of medical care in diabetes – 2007*. Diabetes Care; 30: S4-S41.
- Apodaca G (2004). *The uroepithelium: not just a passive barrier*. Traffic; 5: 117-28.
- Archer GL, Bosilevac JM (2001). *Signaling antibiotic resistance in Staphylococci*. Science; 291: 1915-6.
- Bassetti M (2010). *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*. Academy, Milano, 9^a ediz.
- Bassetti M, Nicco E (2009). *Internalizzazione batterica: ricaduta pratica per le scelte terapeutiche*. NPT; XIX, gen-apr.
- Bassi PF, Costantini E, Foley S, Palea S (2011). *Glycosaminoglycan therapy for bladder diseases: emerging new treatments*. Eur Urol Suppl 10; 6: 451-9.
- Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG (2007). *Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome*. Diabetologia; 50: 549-54.
- Birder L (2004). *Role of the urothelium in bladder function*. Scand J Urol Nephrol Suppl; 215: 48-53.
- Bosisio V, Stella R, Castagna S, Marchetti F (2003). *A prospective, descriptive study on the practice of management of urinary tract infections by general practitioners in Italy: clinical pathways (Part II)*. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia; 75, 2: 93-8.
- Cai T, Mazzoli S, Nesi G, Boddi B, Mondaini N, Bartoletti R (2009). *14-days prulifloxacin treatment of acute uncomplicated cystitis in women with recurrent urinary tract infections: a prospective, open label, pilot trial with 6 months follow-up*. Journal of Chemotherapy; 21(5): 535-41.
- Cai T, Mazzoli S, Addonizio P, Boddi V, Geppetti P, Bartoletti R (2010). *Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study*. Methods Find Exp Clin Pharmacol; 32(1): 39-45.
- Carmignani G, De Rose AF, Olivieri L, Salvatori S, Rosignoli MT, Dionisio P (2005). *Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections*. Urol Int; 74: 326-31.
- Costantini E, Mearini E, Parziani S, Biscotto S, Porena M (1996). *Recurrent urinary tract infection*. Urologica; 6: 6-11.
- Costantini E, Porena M (2003). *Flogosi e infezioni dell'apparato urinario e genitale maschile*. In *Trattato di medicina interna*, fondato da Paolo Larizza. Albertazzi A, Porena M (eds.). *Malattie del rene, dell'apparato urinario e genitale maschile*. Piccin, Padova, pp. 425-55.
- Costantini E, Salvini E, Lazzeri M, Frumenzio E, Cicalese A, Li Marzi V, Filocamo MT, Del Zingaro M, Zucchi A, Mearini L, Porena M (2011). *Prulifloxacin vs phosphomycin*:

- prophylaxis in patients with recurrent UTI. Preliminary results of a randomized multi-centre study.* Eur Urol Suppl 10; 2: 480.
- Drlica K, Schmitz FJ (2002). *Therapeutic options in the era of decreasing antimicrobial susceptibility.* J Chemother; 14: 5-12.
- EAU - European Association of Urology (2010). Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P, Wagenlehner F. *Guidelines on urogenital infections.*
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003). *Glucose control and mortality in critically ill patients.* JAMA; 290(15): 2041-7.
- Freà B, Crivellaro S (2007). *Variabili anatomico-funzionali e comportamentali associate al rischio di infezione.* In Viale P (a cura di), *Le infezioni delle basse vie urinarie.* Quaderni SITA, Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma.
- Giannarini G et al. (2009). *Prulifloxacin: studi clinici di un fluorochinolone ad ampio spettro d'azione.* Future Microbiol; 4(1): 13-24.
- Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM (2004). *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; 58: 184-9.
- Gordon KA, Jones RN, SENTRY Participants Groups (Europe, Latin America, North America) (2003). *Susceptibility patterns orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000).* Diagn Microbial Infect Dis; 45(4): 295-300.
- Gualco L, Schito AM, Schito GC, Marchese A (2007). *In vitro activity of prulifloxacin against Escherichia coli isolated from urinary tract infections and the biological cost of prulifloxacin resistance.* Int J Antimicrob Agents; 29: 679-87.
- Guercini FM, Costantini E, Pajoncini C, Porena M (2004). *Long lasting therapy for recurrent urinary tract infections in women.* Eur Urol Suppl 3; 2: 237.
- Guibert J (1991). *Prophylaxie des infections urinaires recidivantes.* Med Mal Infect; 21: 160.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. (2011). *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.* Clin Infect Dis; 52: e10e120.
- Hooton TM, Stam WE (1991). *Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults.* Med Clin North Am; Mar 75(2): 339-57.
- ICUD (2010). Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund-Johansen TE. *Urogenital infections.*
- Istituto Superiore di Sanità (2007). *AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005).* Alfonsi V, Monaco M, D'Ancona F, Ciofi degli Atti M, Pantosti A e il Gruppo di lavoro AR-ISS 2007, v, 65 p. Rapporti ISTISAN 07/53.
- Johnson JR (2003). *Fluoroquinolones in urinary tract infection.* In Ronal AR, Low DE (eds.). *Fluoroquinolone antibiotics.* Birkhauser Verlag, Berlin 2003, pp. 107-19.
- Kass EH, Savage W, Santamarina BAG (1965). *The significance of bacteriuria in preventive medicine.* In Kass EH, *Progress in pyelonephritis.* F.A. Davis, Philadelphia, pp. 3-10.

- Kass EH (2002). *Asymptomatic infections of the urinary tract*. J Urol; 167(2 Pt2): 1016-9.
- Lessard IA, Walsh CT (1999). *VanX, a bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity or survival function?* Proc Natl Acad Sci USA; 96: 11028-32.
- Menichetti F, Girmenia C, Gemignani G, Falcone M, Venditti M (2009). *La riaccutizzazione di BPCO: i patogeni resistenti e le strategie terapeutiche*. Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma.
- Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M (1999). *Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial*. Arch Intern Med; 159(1): 53-8.
- Montanari MP, Mingoia M, Varaldo PE (2001). *In vitro antibacterial activities of AF 3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community italian isolates*. Antimicrob Agents Chemother; 45: 3616-22.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE (2005). *Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Clin Infect Dis; Aug 1, 41(3): 281-8.
- Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Scott JH (2000). *Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic Escherichia coli and innate host defenses*. Proc Natl Acad Sci USA; 97(16): 8829-35.
- Norrby SR (1990). *The design of clinical trials with antibiotics*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; Jul 9(7): 523-9, Review.
- Id. (1990). *Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women*. Rev Infect Dis; 12(3): 458-67.
- Id. (2003). *Urinary tract infections*. In Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds.). *Antibiotic and chemotherapy. Anti-infective agents and their use in therapy*. Churchill Livingstone, Edimburgh, pp. 764-71, 8th Edition.
- Ozaki M, Komori K, Matsuda M, Yamaguchi R, Honmura T, Tomii Y, Nishimura I, Nishino T (1996). *Uptake and intracellular activity of NM394, a new quinolone, in human polymorphonuclear leukocytes*. Antimicrob Agents Chemother; 40(3): 739-42.
- Parziani S, Costantini E, Petroni PA, Ursini M, Porena M (1994). *Urethral syndrome: clinical results with antibiotic alone or combined with estrogen*. Eur Urol; 26: 115-9.
- Pendergrass M, Graybill J (1999). *Infezioni e diabete mellito*. In De Fronzo RA, *Diabete mellito*. Mosby Italia, Milano, pp. 234-40.
- Piccinocchi G, Sessa A, Campo S, Debbia E, Tempera G, Mazzei T (2005). *Infezioni delle vie urinarie nell'ottica del medico di medicina generale in Italia: epidemiologia, eziologia, diagnosi e prospettive terapeutiche*. GIMMOC, vol. IX, Quaderno 2.
- Piccolo R, Brion N, Gualano V, Millerioux L, Marchetti M, Rosignoli MT, Dionisio P (2003). *Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration*. Arzneimittelforschung; 53(3): 201-5.
- Putman M et al. (2000). *Molecular properties of multidrug transporter*. MMBR; 64: 672-93.
- Rafailidis PI, Polyzos KA, Sgouros K, Falagas ME (2011). *Prulifloxacin: a review focusing on its use beyond respiratory and urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents; 37: 283-90.

- Raz R, Stamm WE (1993). *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections*. N Engl J Med; 392(11): 753-6.
- Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofrè C, Di Cesare E, Russo G, Califano L, Cucinotta D (1998). *Skin. Lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations*. Diab Res Clin Pr; 39(2): 101-6.
- Ronald A (2002). *The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens*. Am J Med; 113 Suppl 1A: 14S-19S.
- Rosignoli MT, Di Loreto G, Dionisio P (2010). *Effect of prulifloxacin on cardiac repolarization on healthy subjects. A randomized, double blind, crossover versus placebo, moxifloxacin-controlled study*. Clin Drug Invest; 30(1): 5-14.
- Rossi A, Arcoraci V, Caputi AP, Nicoletti G, Schito GC (2004). *I risultati dello studio ICEA1*. SIMG.IT/documenti/rivista/2004/02/-2004/4.pdf.
- Roveta S, Schito AM, Marchese A, Schito GC (2005). *Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents; 26(5): 366-72.
- Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serati M, Sorice P, Torella M (2011). *Urinary tract infections in women*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 156: 131-6.
- Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG (1990). *Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 9(5): 317-23.
- Schaeffer AJ (1988). *Recurrent urinary tract infection in the female patient*. Urol; 32(Suppl 3): 12-5.
- Shah BR, Hux JE (2003). *Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes*. Diabetes Care; 26: 510-3.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003). *Toll-like receptors*. Annu Rev Immunol; 21: 335-76.
- Tarek A, Salem Mohamed H El-Azab (2011). *Uropathogens causing urinary tract infections in females and their susceptibility to antibiotics*. UroToday International Journal; vol. 4, February.
- Tempera G, Furneri PM, Cianci A, Incognito T, Marano MR, Drago F (2009). *The impact of prulifloxacin on vaginal lactobacillus microflora*. J Chemother; 21(6): 646-50.
- The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group (1988). *Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections*. Scand J Infect Dis; 20(6): 619-24.
- Uehling DT, Jensen J, Balish E (1982). *Vaginal immunization against urinary tract infection*. J Urol; Dec, 128(6): 1382-4.
- Uehling DT, Kelley E, Hopkins WJ, Balish E (1988). *Urinary glycosaminoglycan levels following induced cystitis in monkeys*. J Urol; May, 139(5): 1103-5.
- Viale P (a cura di) (2007). *Le infezioni delle basse vie urinarie*. Quaderni SITA, Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma.
- Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, Chambers HF (2001). *A proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to β -lactamic in Staphylococci*. Science; 291: 1962-5.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

UNIDROX 600 mg *prulifloxacin*

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Unidrox 600 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prulifloxacin 600 mg.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio 76 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse oblunghe, di color giallo, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Unidrox è indicato per il trattamento di infezioni sostenute da ceppi sensibili, nelle seguenti patologie: infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistite semplice); infezioni complicate delle basse vie urinarie; riacutizzazione di bronchite cronica; rinosinusite batterica acuta. La sinusite batterica acuta deve essere adeguatamente diagnosticata in accordo alle linee guida nazionali o locali sul trattamento delle infezioni respiratorie. Per il trattamento della rinosinusite batterica, Unidrox deve essere usato solo in pazienti nei quali la durata dei sintomi sia inferiore a 4 settimane e quando l'impiego di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tale infezione venga considerato inappropriato, o nel caso in cui questi siano risultati inefficaci. Nel trattamento di pazienti con malattie infettive, si deve tener conto delle caratteristiche locali relative alla sensibilità agli antibiotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Limitatamente agli adulti, la posologia indicativa è la seguente: pazienti con infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistite semplice): è sufficiente una sola compressa da 600 mg; pazienti con infezioni complicate delle basse vie urinarie: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento; pazienti con riacutizzazione di bronchite: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento; pazienti con rinosinusite batterica acuta: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento.

In caso di infezioni complicate delle basse vie urinarie e riacutizzazione di bronchite cronica, la durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico del paziente e deve comunque proseguire per almeno 48-72 ore dalla remissione/scomparsa dei sintomi. Le compresse di Unidrox devono essere degluite intere con acqua e devono essere assunte tenendo conto dell'assunzione di cibo (vedere paragrafo 4.5). Per la mancanza di studi specifici non è possibile determinare la posologia in pazienti con insufficienza renale (pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min) ed in pazienti con insufficienza epatica. Pertanto, in questi pazienti il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco costituisce il metodo più affidabile per l'adattamento del dosaggio.

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità alla prulifloxacin, ad altri antibatterici chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti. - Bambini prima dell'età puberale o ragazzi al di sotto dei 18 anni con incompleto sviluppo scheletrico. - Pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di chinolonici. - Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Come per gli altri chinolonici, Unidrox deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi del SNC che possano predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Alcune delle altre sostanze appartenenti alla classe dei fluorochinolonici sono state associate a casi di prolungamento dell'intervallo QT. Prulifloxacin ha un potenziale molto basso per induzione di prolungamento dell'intervallo QT. Come a seguito della somministrazione di altri farmaci della stessa classe terapeutica, la tendinite si manifesta raramente. Più frequentemente interessa il tendine di Achille e può portare fino alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti in trattamento con corticosteroidi. I pazienti devono essere informati, in caso di comparsa di segni di infiammazione tendinea, mialgia, dolore o infiammazione a livello articolare, d'interrompere il trattamento e di mantenere a riposo l'arto o gli arti interessati sino a che la diagnosi di tendinite non sia stata esclusa. Il trattamento con antimicrobici, inclusi i chinolonici, può determinare la comparsa di colite pseudomembranosa. Pertanto, in caso di diarrea successiva alla somministrazione di antimicrobici è importante considerare tale possibilità. L'esposizione al sole o a raggi ultravioletti può causare la comparsa di fototossicità in pazienti in trattamento con prulifloxacin, così come con altri chinolonici. Durante il trattamento con Unidrox l'eccessiva esposizione al sole o a raggi ultravioletti deve essere evitata; in caso di comparsa di fototossicità, il trattamento deve essere interrotto. I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi sono predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinolonici e per tale ragione Unidrox deve essere usato con cautela. Come riportato per altri chinolonici, possono raramente presentarsi fenomeni di rhabdomiolisi, caratterizzati da mialgia, astenia, incremento dei valori plasmatici di CPK e mioglobina, e rapido deterioramento della funzionalità renale. In questi casi, il paziente deve essere attentamente controllato e devono essere intraprese adeguate misure correttive, compresa l'eventuale interruzione del trattamento. L'uso dei chinolonici è talvolta correlato alla comparsa di cristalluria; i pazienti in trattamento con questa classe di prodotti devono mantenere un adeguato bilancio idrico al fine di evitare la concentrazione delle urine. La tollerabilità e l'efficacia di Unidrox nei pazienti con insufficienza epatica non è stata valutata. Nel prescrivere una terapia antibiotica dovrebbero essere considerate le linee guida locali e/o nazionali sull'uso appropriato degli antibatterici. Il medicinale contiene lattosio; pertanto i pazienti con rari problemi ereditari d'intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Il trattamento concomitante con cimetidina, antiacidi contenenti Al e Mg o preparazioni contenenti ferro e calcio riduce l'assorbimento di Unidrox; di conseguenza Unidrox dovrebbe essere somministrato 2 ore prima od almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. L'assunzione contemporanea di prulifloxacin e latte determina un decremento dell'area sotto la curva di concentrazione/tempo (AUC) e riduce l'eliminazione urinaria della prulifloxacin, mentre l'ingestione di cibo rallenta e riduce i livelli di picco. L'escrezione urinaria di prulifloxacin diminuisce quando somministrata insieme al probenecid. La somministrazione concomitante di fenbufen con alcuni chinolonici può provocare un aumento del rischio di convulsioni; di conseguenza

la somministrazione di Unidrox e fenbufen deve essere attentamente valutata. I chinoloni possono determinare ipoglicemia in pazienti diabetici che assumono farmaci ipoglicemizzanti. La somministrazione concomitante di Unidrox e teofillina può causare una lieve diminuzione della clearance della teofillina che non dovrebbe avere alcuna rilevanza clinica. Tuttavia, come per gli altri chinoloni, è consigliabile il monitoraggio dei livelli plasmatici di teofillina nei pazienti con disturbi metabolici o che presentino fattori di rischio. I chinoloni possono incrementare gli effetti degli anticoagulanti orali come il warfarin ed i suoi derivati; qualora questi prodotti siano somministrati insieme ad Unidrox si raccomanda uno stretto monitoraggio con il test di protrombina o con altri affidabili test della coagulazione. Dati preclinici hanno dimostrato che la nicardipina può potenziare la fototossicità della prulifloxacin. Nessuna interazione clinicamente significativa è stata osservata nel corso dello sviluppo clinico di Unidrox a seguito della somministrazione concomitante con gli altri medicinali comunemente impiegati nel trattamento di pazienti affetti dalle patologie riportate al paragrafo 4.1.

4.6 Gravidanza ed allattamento Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di prulifloxacin durante la gravidanza accertata. Studi sugli animali non hanno indicato teratogenicità. Altri effetti tossici sulla riproduzione sono stati rilevati soltanto in caso di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, nel ratto, si è osservato che la prulifloxacin attraversa la barriera placentare e passa in gran quantità nel latte materno. Come per altri chinoloni, è stato dimostrato che prulifloxacin determina artropatie negli animali giovani, e pertanto il suo uso durante la gravidanza e l'allattamento è controindicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari I chinoloni possono causare vertigini e stato di confusione, pertanto, il paziente deve sapere come risponde al trattamento prima di guidare o usare macchinari o iniziare attività che richiedano vigilanza e coordinazione.

4.8 Effetti indesiderati Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono riconducibili agli studi clinici effettuati con Unidrox. La maggior parte degli eventi avversi è stata di intensità lieve o moderata. Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e Molto Rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione – *Non comuni*: anoressia. *Rari*: perdita dell'appetito.

Disturbi psichiatrici – *Rari*: disturbi del sonno, sonnolenza, confusione.

Patologie del sistema nervoso – *Non comuni*: cefalea, capogiro. *Rari*: agitazione psicomotoria, perversione del gusto.

Patologie dell'occhio – *Rari*: iperemia oculare.

Patologie dell'orecchio e del labirinto – *Rari*: sensazione di orecchio chiuso.

Patologie vascolari – *Rari*: vampate di calore.

Patologie gastrointestinali – *Comuni*: epigastralgia. *Non comuni*: dolore addominale, diarrea, nausea, gastrite, vomito. *Rari*: feci anormali, patologie gastrointestinali, eruttazione, ulcera della bocca, stomatite angolare, dispepsia, flatulenza, indigestione, fastidio alla cavità orale, moniliasi orale, glossite, dilatazione gastrica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo – *Non comuni*: prurito, rash cutaneo, eruzione. *Rari*: eczema della faccia, eritema della faccia, orticaria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo – *Rari*: dolore articolare diffuso, dolore alla caviglia, patologia muscolare, contrazione muscolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione – *Rari*: febbre.

Esami diagnostici – *Rari*: albumina aumentata, fosfatasi alcalina aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentato, calcemia aumentata, monociti ematici aumentati, linfociti aumentati, leucociti aumentati, γ GT aumentate, bilirubina aumentata.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate (frequenza non nota): reazione anafilattica/anafilattoide, sindrome di Steven Johnson, ipoglicemia, ipoestesia, dermatite da farmaci, rabdomiolisi, fototossicità. Il trattamento con Unidrox può essere associato a cristalluria asintomatica senza variazione dei livelli di creatinina, ad alterazioni dei parametri di funzionalità epatica ed eosinofilia. Nei casi osservati, tali modificazioni sono state asintomatiche e transitorie. Durante il trattamento con Unidrox non può essere esclusa la comparsa di reazioni avverse e alterazioni dei parametri di laboratorio sopra non citate, ma riportate per gli altri chinoloni. Dati di farmacovigilanza relativi a prulifloxacin e successivi all'immissione in commercio, mostrano sporadiche segnalazioni di tendinopatia (vedere 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.9 Sovradosaggio La somministrazione orale nel topo, ratto e cane (maschi e femmine) di dosi singole sino a 5000 mg/kg non ha avuto effetti letali. Non sono disponibili informazioni sul sovradosaggio nell'uomo; Unidrox è stato somministrato sino alla dose di 1200 mg/die per 12 giorni in volontari sani mostrando nel complesso una buona tollerabilità. Nel caso di sovradosaggio in acuto, lo stomaco deve essere svuotato provocando vomito o praticando un lavaggio gastrico; il paziente deve essere attentamente seguito e trattato con terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni, codice ATC: J01MA17. Prulifloxacin è un antibatterico appartenente alla classe dei fluorochinoloni dotato di ampio spettro di azione e di elevata efficacia. Dopo somministrazione orale, prulifloxacin viene assorbita dal tratto gastrointestinale ed immediatamente trasformata in ulifloxacin, suo metabolita attivo (vedere paragrafo 5.2). **Meccanismo d'azione.** Unidrox si è dimostrato attivo *in vitro*, nei confronti di un'ampia gamma di ceppi Gram-positivi e Gram-negativi. Prulifloxacin esercita la sua azione antibatterica inibendo selettivamente la DNA-girasi, un enzima vitale presente nei batteri, che è coinvolto nella duplicazione, trascrizione e riparazione del DNA. **Meccanismo di resistenza.** L'insorgenza di antibiotico-resistenza alla prulifloxacin (così come agli altri fluorochinoloni) è generalmente dovuta a mutazioni spontanee nell'ambito della girasi del DNA batterico. *In vitro*, è stata osservata resistenza crociata con altri fluorochinoloni. Per i particolari meccanismi di insorgenza di resistenza ai fluorochinoloni, non vi è resistenza crociata tra prulifloxacin ed antibiotici di classi diverse, quindi Unidrox può risultare efficace anche in presenza di ceppi batterici resistenti ad aminoglicosidi, penicilline, cefalosporine e tetraciline. **Intervalli di inibizione.** Sono stati definiti sulla base dei dati di attività antibatterica NCCLS e dei parametri farmacocinetici del prodotto. Si suggeriscono i seguenti intervalli di inibizione: Sensibili: MIC ≤ 1 μ g/ml, Intermedi: MIC > 1 fino a < 4 μ g/ml, Resistenti: MIC ≥ 4 μ g/ml. **Spettro antibatterico.** Occorre considerare che la prevalenza di resistenza acquisita per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo, pertanto

è auspicabile la disponibilità di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, e qualora la prevalenza locale di resistenze possa rendere discutibile l'utilità del farmaco, si consiglia di richiedere un parere ad un esperto. I dati riportati nella tabella che segue indicano lo spettro antibatterico della prulifloxacin:

Specie comunemente sensibili

<u>Aerobi Gram-positivi</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<u>Aerobi Gram-negativi</u>	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koserii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp. (comprese <i>S. flexneri</i> e <i>S. sonnei</i>)
<u>Anaerobi</u>	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i>

Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema

<u>Aerobi Gram-positivi</u>	<i>Enterococcus avium</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aerobi Gram-negativi</u>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> * <i>Escherichia coli</i> (compresi ceppi enteroemorragici ed enterotossici) <i>Serratia marcescens</i> *

Organismi intrinsecamente resistenti

<u>Aerobi Gram-positivi</u>	<i>Enterococcus</i> vancomicina-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente
<u>Aerobi Gram-negativi</u>	<i>Providencia stuartii</i>
<u>Anaerobi</u>	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Clostridium difficile</i>

* Specie che mostrano una naturale sensibilità intermedia

Altre informazioni. Negli studi *in vitro* l'azione antibatterica di prulifloxacin è stata caratterizzata da una penetrazione batterica migliore e da un effetto post-antibiotico più prolungato rispetto ai fluorochinoloni di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche a) Caratteristiche generali Prulifloxacin è il profarmaco del metabolita attivo, ulifloxacin. **Assorbimento** – Nell'uomo prulifloxacin è rapidamente assorbita (T_{max} = circa 1h) e trasformata in ulifloxacin; dopo somministrazione singola di 600 mg il picco plasmatico medio di ulifloxacin è di 1,6 µg/ml e la AUC è di 7,3 µg·h/ml. Allo steady-state, che si raggiunge entro 2 giorni dall'inizio del trattamento con somministrazione unica giornaliera, il C_{max} e l'AUC sono di 2,0 µg/ml e di 7,6 µg·h/ml, rispettivamente. Il cibo ritarda e riduce leggermente la concentrazione al picco plasmatico di ulifloxacin, ma non modifica la AUC. **Distribuzione** – Nell'uomo, il rapporto polmone/plasma della concentrazione media di Unidrox aumenta nel tempo e, dopo 24 ore, il metabolita attivo ulifloxacin mantiene concentrazioni tissutali medie di 5 volte superiori a quelle del plasma, confermando i risultati ottenuti nell'animale, dove le concentrazioni di ulifloxacin nel polmone e nel rene sono risultate più alte di quelle plasmatiche (1,2-2,8 volte e 3-8 volte, rispettivamente). Analogamente, dati nell'uomo sulla penetrazione tissutale di ulifloxacin nei seni paranasali hanno mostrato, in termini di AUC, un rapporto tra tessuto e plasma pari a 3,0 nell'etmoide e 2,4 nei turbinati. Il legame proteico nell'uomo, valutato sia *in vitro* che *ex vivo*, è pari a circa il 50%, indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La scarsa concentrazione di ulifloxacin riscontrata nel liquido cerebro-spinale dopo somministrazione i.v. nel cane e somministrazione ripetuta p.o. nell'uomo, indica che ulifloxacin difficilmente su-

pera la barriera ematoencefalica. **Biotrasformazione** – Il profilo metabolico di prulifloxacin nella animale e nell'uomo è comparabile. Gli studi nella animale hanno dimostrato che il metabolismo di prulifloxacin inizia durante l'assorbimento intestinale e si completa con il suo passaggio nel fegato. Oltre alla trasformazione in ulifloxacin, sono stati identificati altri metaboliti minori, quali la forma diolica ed alcuni derivati come glucuronide, oxo-derivato e etilen-diammino derivati, la cui concentrazione ed attività è trascurabile rispetto al principio attivo. Negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni significative con gli isoenzimi del citocromo P-450, a parte una lieve inibizione del CYP1A1/2 che corrisponde ad una debole diminuzione della clearance di teofillina. Poiché le metilxantine, ed in particolare teofillina, costituiscono il substrato principale per l'isoenzima CYP1A1/2, il grado d'interazione con altri substrati dell'isoenzima (vedi warfarin) può considerarsi solo inferiore. **Eliminazione** – L'emivita del metabolita attivo, ulifloxacin, è di circa 10 ore, sia dopo somministrazione singola che ripetuta allo steady-state nell'uomo, mentre negli animali (ratti, cani e scimmie) varia tra le 2 e le 12 ore. Studi con il prodotto marcato nell'uomo hanno dimostrato che l'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale. Dopo somministrazione orale di 600 mg, la radioattività ritrovata nelle urine e nelle feci ammonta in totale approssimativamente al 95%. Tali risultati confermano quanto evidenziato in precedenti studi effettuati sugli animali (ratti, cani e scimmie). La quantità di ulifloxacin escreta con le urine è il 16,7 % della dose somministrata su base molare e la clearance renale di ulifloxacin è di circa 170 ml/min. L'eliminazione renale di ulifloxacin avviene per filtrazione glomerulare e per secrezione attiva. **b) Caratteristiche nei pazienti** Il profilo farmacocinetico di prulifloxacin negli anziani si è dimostrato simile a quello degli adulti, senza variazioni in funzione dell'età, e pertanto non sono ritenute necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani. In pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, dopo somministrazione orale di Unidrox 600 mg, il piccolo plasmatico medio di ulifloxacin raggiunge valori tra 1,30 e 1,62 µg/ml. I valori di AUC variano tra 13,71 e 23,33 µg·h/ml e l'emivita tra 12,3 e 32,4 ore. La clearance renale di ulifloxacin diminuisce rispetto ai volontari sani in funzione del grado di insufficienza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Tossicità ripetuta. In studi di tossicità con somministrazione ripetuta, cartilagini articolari, reni, apparato gastrointestinale e fegato sono risultati i principali organi bersaglio. Con dosi fino a 3 volte più alte rispetto a quelle terapeutiche non sono stati osservati effetti tossici sulle cartilagini articolari (cani giovani); con dosi fino a 6, 10 e 12 volte più alte di quelle terapeutiche non sono stati osservati effetti tossici nel fegato (cani) e rene (cani e ratti). Il farmaco non prolunga l'intervallo QT *in vivo* e non dimostra effetti inibenti sulla corrente di potassio a rettificazione ritardata (HERG) *in vitro*. **Tossicità riproduttiva.** Gli studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato teratogenicità. Effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale e fetale sono stati osservati soltanto in caso di tossicità materna. **Mutagenicità.** I saggi standard di genotossicità hanno evidenziato effetti positivi in alcuni test *in vitro* effettuati con prulifloxacin su colture di cellule di mammifero, ma sono risultati negativi *in vivo* e nei batteri. Si ritiene che tali effetti siano associati all'inibizione di topoisomerasi II in presenza di alte concentrazioni di prulifloxacin. **Potenziale carcinogeno.** La prulifloxacin non si è dimostrata cancerogena in un modello sperimentale di iniziazione-promozione a medio termine. Non sono state effettuate prove di carcinogenesi a lungo termine. **Antigenicità.** La prulifloxacin è risultata priva di effetti antigenici. **Fototossicità.** La prulifloxacin ha indotto reazioni fototossiche, sebbene in studi comparativi nella animale abbia mostrato di possedere un'attività fototossica minore rispetto a quella degli altri fluorochinoloni impiegati (ofloxacin, enoxacin, pefloxacin, acido nalidixico e lomefloxacin). Molti chinoloni sono anche fotomutageni/fotocarcinogenici; la possibilità che anche la prulifloxacin abbia tali effetti non può essere esclusa. **Nefrotossicità.** Dopo somministrazione ripetuta per via orale di 3000 mg/kg/die nel ratto, un dosaggio molto superiore alla dose terapeutica nell'uomo, la prulifloxacin ha causato cristalluria per precipitazione di ulifloxacin. **Cardiotossicità.** Studi condotti nel cane hanno mostrato che prulifloxacin non provoca modificazioni di rilievo nell'elettrocardiogramma. In particolare, non è stato osservato alcun cambiamento del QTc né dopo singola somministrazione endovenosa nel cane anestetizzato, né dopo somministrazione orale per 6 mesi nel cane conscio, a tutte le dosi somministrate. Studi *in vitro* hanno confermato l'assenza di effetti inibenti sulle correnti rettificatrici ritardate del potassio (HERG). **Tossicità articolare.** La prulifloxacin, similmente agli altri fluorochinoloni, ha causato artropatia solo negli animali giovani. **Tossicità oculare.** Dosi orali di 26,4 o 58,2 mg/kg/die di prulifloxacin una volta al giorno per 52 settimane nella scimmia non hanno causato effetti avversi correlati al trattamento sulla funzionalità o morfologia oculare. **Effetto rabdomiolitico.** Dosi fino a 10 mg/kg/die di ulifloxacin somministrate per via intravenosa una volta al giorno per 14 giorni consecutivi non hanno indotto rabdomiolisi nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, povidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa, glicole propilenico, titanio diossido (E171), talco, ossido ferrico (E172).

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Astuccio di cartone contenente 1 blister da 1, 2, 5 compresse rivestite con film o 2 blister da 5 compresse rivestite con film. Blister in materiale accoppiato (poliammide/alluminio/PVC) termosaldato con materiale ricoprente (alluminio/PVC). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A – Viale Amelia, 70 – 00181 ROMA (Italia).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola 1 compressa rivestita con film da 600 mg	A.I.C. 035678034
Scatola 2 compresse rivestite con film da 600 mg	A.I.C. 035678010
Scatola 5 compresse rivestite con film da 600 mg	A.I.C. 035678022
Scatola 10 compresse rivestite con film da 600 mg	A.I.C. 035678046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 21 Giugno 2004

Data del rinnovo dell'Autorizzazione: 21 Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2011

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Classe A-RR, 5 compresse rivestite con film da 600 mg 20,57€
Dep. AIFA in data 29/11/2011

1

UNIDROX 600 mg *prulifloxacin*

Deposito presso AIFA in data 25/01/2010 - RCP allegato

Appropriatezza in antibioticoterapia:
**elevata efficacia
di eradicazione, minimo
sviluppo di resistenze ⁽¹⁾**



1. Menichetti F, et al. La riaccutizzazione di BPCO: i patogeni resistenti e le strategie terapeutiche. Carocci Editore, 2009.



Le cistiti, infezioni delle vie urinarie molto frequenti in ambito comunitario soprattutto nelle donne, sono patologie a decorso benigno purché trattate efficacemente. Bisogna, infatti, tenere conto delle complicanze dovute alle percentuali di persistenza, recidiva e reinfezione, in genere molto elevate.

Questo manuale intende aiutare il curante nell'identificazione e nella classificazione delle cistiti per una corretta gestione della paziente.

In tale ottica, è stata scelta la formula dei "casi clinici": attraverso poche domande chiave il medico potrà così, facilmente, diagnosticare le varie forme di cistiti per adottare la terapia ragionata più efficace. Il libro è completato da *Focus*, testi di approfondimento su aspetti correlati alla patologia in esame.

Matteo Bassetti è Direttore della Clinica di Malattie Infettive, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine.

Elisabetta Costantini è Professore Associato di Urologia presso l'Università degli Studi di Perugia.