

# GLI ANTIBIOTICI NELLE INFEZIONI DELLE BASSE VIE URINARIE DELL'ADULTO

Pacchetto Informativo n°6  
Ottobre 2003

## Da cosa nasce e su cosa si basa questo pacchetto informativo

Lo scopo di questo documento è di fornire *informazioni* aggiornate sull'efficacia degli interventi terapeutici e preventivi nelle infezioni delle basse vie urinarie dell'adulto, argomento vasto e che presenta aspetti controversi. Il documento potrà inoltre essere usato per promuovere la discussione tra medici nel corso di incontri di aggiornamento.

Vengono affrontati in particolare alcuni tra i più frequenti problemi terapeutici che riguardano le infezioni a carico delle basse vie urinarie. Per ciascuno di questi un gruppo di medici ha identificato alcuni quesiti considerati clinicamente rilevanti.

Le fonti utilizzate comprendono testi di riferimento e revisioni sistematiche (per quanto riguarda le conoscenze più consolidate) e specifici studi clinici individuati mediante un'accurata ricerca bibliografica (per gli aspetti più controversi o innovativi).



Manneken Pis Statue, Bruxelles

## Gli argomenti trattati ...

	Pag
Cistite acuta non complicata	2-3
Cistite ricorrente	4-5
Cistite acuta complicata	6-7
Infezioni in pazienti portatori di catetere vescicale	8-9
Batteriuria asintomatica	10-11
Dati locali di consumo di antibiotici	12

## ... e alcune specifiche domande

- Accertamenti **diagnostici: come** possono influenzare le scelte terapeutiche e **gli esiti clinici?**
- Antibiotici: quando **il loro uso** si è dimostrato efficace?
- Qual è l'efficacia preventiva e curativa dei trattamenti disponibili?
- Quali gli schemi posologici?

# Cistite acuta NON complicata

## CHE COS'È

- Una infezione della vescica che in genere non si accompagna a fattori di rischio locali e/o generali (elencati nella tabella 2 a pag. 6).<sup>1,2</sup>
- *Paziente tipo*: giovane donna, sessualmente attiva, non gravida, se febbrile con temperatura < 38°C, che presenta disuria e/o stranguria e/o pollachiuria, che non presenta anomalie anatomiche e/o funzionali dell'apparato genito-urinario e che non ha eseguito recenti esami strumentali a livello del medesimo apparato.<sup>2</sup>

## QUANTO È FREQUENTE

- Donne: il 20-40% di loro presenterà almeno un episodio durante la vita.<sup>3</sup>
- Uomini: meno frequente (rara tra 15 e 50 anni).<sup>4</sup>

## DA QUALI GERMI È PROVOCATA <sup>2,5</sup>

- **E. coli**: è il germe isolato più frequentemente (**75-90% dei casi**) e sulla sua sensibilità agli antibiotici si basa la scelta della terapia empirica (vedi tab. 1).
- *Staph. saprophyticus*: isolato nel 5-15% dei casi, quasi esclusivamente nelle donne più giovani; la sua frequenza è molto variabile a seconda delle casistiche esaminate.
- *Proteus spp* e *Klebsiella spp*: 5-10%.

Tabella 1. Sensibilità locali di E. coli (isolamenti extra-ospedalieri).

	Modena Policlinico 2001-03	Modena S. Agostino 2001-03	Friuli VG 1999 <sup>6</sup>
<b>N° ceppi saggiati</b>	<b>1635</b>	<b>4093</b>	<b>9303</b>
Nitrofurantoina	94,3%	92,0%	95,6%
Ac. nalidixico	-	79,0% <sup>5</sup>	81,5%
Norfloxacin	-	85,0% <sup>5</sup>	91,4%
Amoxicillina + Clavulanico	75,8%	74,0%	89,1%
Ciprofloxacina	87,6%	85,0%	81,0%
Co-trimoxazolo	81,7%	81,0%	83,6%

§ dato relativo a 9650 colture eseguite presso gli ospedali di Carpi, Mirandola e Sassuolo

IMMAGINE NON  
DISPONIBILE

## ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI: POSSONO INFLUENZARE LE SCELTE TERAPEUTICHE E GLI ESITI CLINICI?

- L'approccio più adeguato sembra essere quello di **iniziare il trattamento empirico** solo sulla base del **sospetto clinico**.<sup>7,8</sup>
- Nel **maschio**, nella **donna in menopausa** e in particolare nell'**infanzia** è importante escludere le condizioni cliniche che possono rendere la cistite complicata.<sup>8,9</sup>
- Quando riscontrata all'esame microscopico del sedimento urinario, la **piuria** è un indicatore sensibile di infezione alle vie urinarie. L'assenza di piuria infatti mette in dubbio la diagnosi di infezione. La sua determinazione mediante stick diagnostico è meno sensibile rispetto all'analisi sul sedimento e può dar luogo a un eccesso di falsi negativi.
- La piuria in assenza di batteriuria, può far sospettare infezioni causate da Clamidio, Ureaplasmi, Micobatteri o Miceti.<sup>10</sup>
- Non è stato finora dimostrato che l'**esame delle urine con sedimento** e l'**urinocoltura** eseguite prima e/o dopo l'inizio del trattamento antibiotico **influenzano la scelta del trattamento e gli esiti clinici**.<sup>8</sup>

# Cistite acuta NON complicata

## TRATTAMENTI EMPIRICI ORALI: QUALI EVIDENZE SU EFFICACIA E DURATA?

Una **revisione sistematica della letteratura** (eseguita in occasione della pubblicazione della linea-guida della Società Americana di Malattie Infettive)<sup>11</sup> ha identificato 76 studi clinici che hanno valutato l'efficacia dei trattamenti orali disponibili. Le principali conclusioni sono:

**Co-trimoxazolo** ➤ **Efficace, da utilizzare dove la frequenza di resistenza a E. coli è < 20%**; la durata minima efficace del trattamento è di **3 giorni** (160/800 mg\* x 2/die).  
\* pari a una compressa della formulazione forte.

**Chinoloni** ➤ **Per la cistite non complicata, i chinoloni a diffusione NON sistemica sono efficaci quanto quelli a diffusione sistemica** (per la classificazione sistemici/non sistemici si rimanda alla tabella 3, pag. 12).  
➤ I principi attivi maggiormente documentati sono: norfloxacina (400 mg x 2 per 3 gg), lomefloxacina (400 mg x 2 per 3 gg), ciprofloxacina (125-250 mg x 2 per 3 gg), ofloxacina (100-200 mg x 2 per 3 gg), pefloxacina (800 mg in dose singola) e rufloxacina (400 mg in dose singola).

**Fosfomicina** ➤ **Utilizzo non supportato da studi di adeguata metodologia.** Esistono inoltre 2 studi non pubblicati (fonte FDA) in cui la mono-somministrazione di fosfomicina si è dimostrata meno efficace di trattamenti più prolungati con co-trimoxazolo o chinoloni.

**Nitrofurantoina** ➤ **Efficacia supportata solo da studi di piccole dimensioni che valutano gli effetti di 7 o più giorni di terapia.** Uno studio ha dimostrato che il co-trimoxazolo (160/800 mg\* x 2 per 3 gg) è più efficace (maggior % di eradicazioni) della nitrofurantoina macrocristalli (100 mg x 4 per 3 gg).  
\* pari a una compressa della formulazione forte.

**β-lattamici** ➤ **Meno efficaci** di co-trimoxazolo e chinoloni a parità di durata del trattamento.

## EFFICACIA DEI TRATTAMENTI E POSOLOGIA: VARIANO IN BASE A ETÀ E SESSO?

**Donne in menopausa** ➤ Si utilizzano gli **stessi schemi posologici della donna giovane** ma ci sono minori evidenze sulla durata ottimale del trattamento. Una revisione sistematica Cochrane<sup>12</sup> ha dimostrato che non vi è alcuna differenza di efficacia tra un trattamento breve (3-6 giorni) o un trattamento lungo (7-14 giorni). Tuttavia la qualità metodologica degli studi disponibili non consente di trarre conclusioni definitive.

**Uomini** ➤ Mancano studi randomizzati su efficacia e durata ottimale della terapia negli uomini. Nella pratica clinica si utilizzano gli **stessi farmaci usati per le donne**, ma la durata del trattamento è mediamente di 7 giorni.<sup>9</sup>  
➤ **L'uso della nitrofurantoina è sconsigliato** per la minore efficacia in caso di coinvolgimento della prostata.<sup>13</sup>

### Bibliografia

1. Bent S, et al. JAMA. 2002;287:2701-10
2. Fihn S. N Engl J Med. 2003;349:259-66
3. Foxman B. Am J Med. 2002;113: Suppl 1A:5S-13S
4. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=UTI%20\(lower\)%20-%20men](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=UTI%20(lower)%20-%20men)
5. Ronald A. Am J Med. 2002;113;Suppl 1A:14S-19S
6. <http://www.sanita.fvg.it/ars/specializza/fogli/allegati/resistenze99.pdf>
7. Stamm WE, et al. N Engl J Med. 1993;329:1328-34
8. University of Michigan Health System (UMHS) Urinary tract infection guideline. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 1999 Jun
9. Sobel JD, et al. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> Ed. New York, USA: Churchill Livingstone, 1995: 662-690
10. <http://www.harrisons.accessmedicine.com/>
11. Warren JW, et al. Clin Infect Dis. 1999;29:745-58
12. Lutters M, et al. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
13. Shortliffe LM, et al. Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:55S-66S

IMMAGINE NON  
DISPONIBILE

# Cistite ricorrente

## CHE COS'È

- Una infezione della vescica urinaria che si presenta almeno 3 volte in un anno.<sup>1</sup>
- Nella maggioranza dei casi si manifesta in assenza di alterazioni anatomiche e/o funzionali delle vie urinarie.<sup>2</sup>

## QUANTO È FREQUENTE

Dopo un primo episodio di cistite acuta, circa il 20% delle donne giovani sessualmente attive manifesterà successive infezioni.<sup>3</sup> È possibile osservare una cistite ricorrente nella donna in menopausa;<sup>4</sup> tale patologia è invece rarissima nell'uomo sano.<sup>5</sup>

## DA COSA È FAVORITA<sup>4,6</sup>

- Fattori legati all'attività sessuale quali l'uso di spermicida e/o diaframma o di profilattici con spermicida, frequenza e promiscuità dei rapporti.
- Età ≤ 15 anni al presentarsi della prima cistite e/o storia di cistite nella madre (predisposizione genetica, presenza di antigeni di superficie cellulare che favoriscono l'adesione dei germi).
- Precedente storia di infezioni delle vie urinarie.
- Uretrite e vaginite atrofica da carenza di estrogeni.

## DA QUALI GERMI È PROVOCATA

L'eziologia è **sovrapponibile a quella della cistite acuta non complicata** (vedi pag. 2).

- In caso di fallimento terapeutico considerare altre ipotesi diagnostiche quali una infezione uretrale da *Ureaplasma urealyticum*.<sup>5</sup>
- L'85-90% delle infezioni ricorrenti è dovuto a **reinfezioni** (nuovo ceppo).<sup>1,3</sup> Se l'infezione viene trattata in modo corretto, le urine sono sterili tra un episodio ed il successivo.<sup>7</sup>
- Il rimanente 10-15% dei casi è dovuto a **ricadute** (stesso ceppo).<sup>3</sup>  
Cause principali di ricaduta:<sup>7</sup>
  - trattamento antibiotico inadeguato dell'episodio precedente (per scelta del farmaco o durata del trattamento),
  - interessamento del parenchima renale,
  - nefrolitiasi,
  - prostatite cronica.L'infezione si ripresenta solitamente entro 2 settimane dalla fine del trattamento antibiotico.<sup>2,4</sup>

<sup>5</sup> germe intracellulare sensibile esclusivamente a macrolidi e tetracicline la cui ricerca è effettuabile su richiesta e su campioni specificamente raccolti (primo mitto).

## INTERVENTI PREVENTIVI: QUALI SONO EFFICACI?

### **Profilassi prolungata (6-12 mesi)**

- La **profilassi** praticata per un lungo periodo con una **dose ridotta serale di antibiotico diminuisce numero di episodi**, come dimostrano diversi studi randomizzati.<sup>3</sup> Co-trimoxazolo (40/200 mg<sup>#</sup> al giorno o 3 volte a settimana), nitrofurantoina (100 mg/die) e fluorochinoloni (norfloxacina 200 mg/die, cinoxacina 500 mg/die o ciprofloxacina 125 mg/die) si sono dimostrati parimenti efficaci.
- Il trattamento profilattico prolungato si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza di infezioni sintomatiche nella donna, nell'uomo anziano e nel bambino.<sup>7</sup>
- Quando nella donna l'insorgenza della cistite è correlata al rapporto sessuale il trattamento profilattico prolungato **non** si è dimostrato più efficace di una singola dose di antibiotico assunta dopo il rapporto.<sup>3</sup>
- Somministrazioni prolungate di co-trimoxazolo (40/200<sup>#</sup> mg/die) o nitrofurantoina (100 mg/die) non hanno determinato un aumento di resistenze e di esiti avversi clinicamente significativi.<sup>8</sup>

### **Profilassi dopo rapporto sessuale (singola somministrazione di una dose ridotta)**

- Quattro studi controllati randomizzati di piccole dimensioni hanno dimostrato che l'assunzione di una **singola dose di antibiotico entro 2 ore dal rapporto sessuale riduce significativamente il numero di episodi**.<sup>3</sup>
- Diversi antibiotici a basse dosi si sono dimostrati ugualmente efficaci: co-trimoxazolo (40/200<sup>#</sup> - 80/400<sup>##</sup> mg), nitrofurantoina (50 - 100 mg), ciprofloxacina (125 mg), ofloxacina (100 mg), norfloxacina (200 mg) e acido nalidixico (500 mg).<sup>9</sup>
- **Nelle pazienti in cui l'insorgenza di cistite è correlata al rapporto sessuale, l'assunzione di una singola dose di antibiotico è efficace quanto il trattamento profilattico prolungato.**<sup>3</sup>

<sup>#</sup> corrispondente a 1/2 compressa della formulazione normale.

<sup>##</sup> corrispondente a 1 compressa della formulazione normale e a 1/2 compressa di quella forte.

# Cistite ricorrente

## INTERVENTI PREVENTIVI DI DUBBIA EFFICACIA

- Profilassi con estrogeni per via topica** ➤ Una recente revisione sistematica della letteratura<sup>10</sup> ha dimostrato che la somministrazione intravaginale di estrogeni (estriolo o estradiolo) riduce l'incidenza di infezioni ricorrenti nella donna in post-menopausa. Gli stessi autori tuttavia consigliano prudenza nella valutazione di tali risultati in quanto **gli studi a disposizione sono**
- Profilassi con prodotti a base di mirtillo** ➤ Una recente revisione sistematica Cochrane<sup>11</sup> ha confrontato l'efficacia dei prodotti a base di mirtillo (succo o capsule in vari dosaggi e per tempi variabili) verso placebo nella prevenzione di episodi ricorrenti. Gli autori concludono che **non ci sono prove sufficienti** a dimostrare l'efficacia di tale approccio.
- Profilassi modificando il pH urinario** ➤ L'attività antibatterica delle urine è tanto maggiore quanto minore è il suo pH. Tuttavia la prassi diffusa di ridurre il pH urinario a scopo profilattico **non è sostenuta da alcuna evidenza**.<sup>7,12</sup>
- **Il pH urinario condiziona anche l'attività di alcuni antibiotici:** ad es., l'attività della nitrofurantoina aumenta al diminuire dei valori del pH mentre gli aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina e amikacina) sono più efficaci a pH basico.<sup>7</sup>

## COMINCIARE DA SOLI LA TERAPIA AL COMPARIRE DEI SINTOMI: QUALE EFFICACIA?

- In 2 studi osservazionali è stata dimostrata una **buona capacità di autodiagnosi** da parte delle donne e un **elevato tasso di guarigioni** con l'auto-somministrazione di antibiotici per 3 giorni.<sup>13,14</sup>
- Non esistono studi che confrontano l'auto-somministrazione per 3 giorni con la profilassi prolungata.
- Un singolo studio randomizzato crossover di piccole dimensioni (38 pazienti) ha invece dimostrato che l'auto-somministrazione di una singola dose di co-trimoxazolo (alla comparsa dei sintomi) è meno efficace di una profilassi prolungata con lo stesso farmaco.<sup>15</sup>

IMMAGINE NON  
DISPONIBILE



## Bibliografia

1. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UT1%20\(lower\)%20-%20women](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UT1%20(lower)%20-%20women)
2. Stamm WE, et al. N Engl J Med. 1993;329:1328-34
3. Wechsler A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. Clin Evid 2003
4. Raz R, et al. Clin Infect Dis. 2000 Jan;30(1):152-6
5. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UT1%20\(lower\)%20-%20women](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UT1%20(lower)%20-%20women)
6. Scholes D, et al. J Infect Dis. 2000 Oct;182:1177-82
7. Sobel JD, et al. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> Edition. New York, USA: Churchill Livingstone, 1995: 662-690
8. Stamm WE, et al. Rev Infect Dis. 1991 Jan-Feb;13:77-84
9. Nicolle LE. Am J Med. 2002;113 Suppl 1A:35S-44S
10. Cardozo L, et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001;12:15-20
11. Jepson RG, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
12. Brumfitt W, et al. Postgrad Med J. 1990; 66: 727-9
13. Gupta K, et al. Ann Intern Med. 2001;135:9-16
14. Schaeffer AJ, et al. J Urol. 1999;161:207-11
15. Wong ES, et. Ann Intern Med. 1985;102:302-7

# Cistite acuta complicata

## QUANDO LA CISTITE È DA CONSIDERARE COMPLICATA<sup>1</sup>

- Si definisce complicata una cistite acuta che si manifesta in **pazienti con fattori di rischio locali e/o generali** (tabella 2) che possono rendere l'infezione più grave o persistente.
- **La cistite in gravidanza è sempre da considerare complicata.**

### QUANTO È FREQUENTE

- Donne: circa il 3% in età fertile,<sup>2</sup> 4% in gravidanza,<sup>3</sup> 7% sopra i 70 anni e 20% sopra gli 80 anni.<sup>2</sup>
- Uomini: < 1% fra i 20 e i 60 anni, circa 10% dopo gli 80 anni.<sup>4</sup>

## DA QUALI GERMI È PROVOCATA<sup>6</sup>

- L'**E. coli** è responsabile di circa il 55% delle infezioni.
- Sono stati tuttavia isolati anche Klebsiella spp, Proteus spp, altre Enterobacteriacee, Enterococchi, Staph. aureus, Pseudomonas aer. ecc.
- E' frequente l'isolamento di germi multiresistenti nei pazienti con recente diagnostica urologica invasiva, in quelli residenti in case di riposo e nei portatori di catetere vescicale.
- In caso di nefrolitiasi è più frequente l'isolamento di Proteus spp e Klebsiella spp.
- La Candida spp viene isolata soprattutto nei diabetici, nei portatori di catetere vescicale per lunghi periodi e in caso di recente trattamento antibiotico.

Tabella 2. Condizioni e/o fattori che potrebbero far ritenere complicata l'infezione urinaria.<sup>3,5</sup>

- Gravidanza
- Anomalie anatomiche e/o funzionali delle vie urinarie
- Recente diagnostica strumentale urologica
- Dimissione dall'ospedale o casa di riposo nelle ultime 2 settimane
- Cateterismo vescicale recente o in atto
- Uomini in particolare se < 15 o > 50 anni
- Menopausa
- Recente uso di antibiotici
- Immunosoppressione
- Uropatia ostruttiva (urolitiasi, ipertrofia prostatica, neoplasie urogenitali)
- Sintomatologia persistente da più di 7 giorni nonostante la terapia antibiotica
- Sintomatologia caratterizzata da dolore addominale, nausea o vomito, o T > 38°C
- Ematuria macroscopica
- Diabete mellito
- Infezione delle vie urinarie nelle ultime 2 settimane

IMMAGINE NON DISPONIBILE

## ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI: POSSONO INFLUENZARE LE SCELTE TERAPEUTICHE E GLI ESITI CLINICI?

- La **probabilità di individuare in modo empirico l'agente patogeno e/o la sua sensibilità è bassa.**<sup>7</sup>
- Una scelta mirata della terapia antibiotica aumenta la probabilità di successo della terapia stessa.<sup>7</sup>
- La sensibilità agli antibiotici dei germi responsabili della cistite acuta complicata è variabile in rapporto alla situazione clinica.<sup>7</sup>
- **Approccio consigliato:** quando possibile e prima di iniziare qualsiasi terapia antibiotica, prelevare un campione di urine per eseguire una **urinocoltura** e iniziare comunque il **trattamento antibiotico empirico**. In caso di mancata risposta clinica, modificare l'antibiotico scelto in base al risultato dell'antibiogramma.<sup>7</sup>
- In caso di impossibilità ad eseguire l'urinocoltura prima del trattamento, potrebbe essere utile eseguirla 1-2 settimane dopo la sospensione dell'antibiotico per verificare l'efficacia del trattamento stesso.<sup>7</sup>

# Cistite acuta complicata

## PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA<sup>7</sup>

- Esiste unanime accordo sulla **necessità di trattare subito tutte le infezioni urinarie batteriche quando sintomatiche**, senza attendere l'eventuale risultato dell'urinocultura.
- Il **trattamento iniziale** sarà necessariamente **empirico**, in base a una serie di elementi clinico-anamnestici (vedi tab. 3): la scelta dell'antibiotico dovrà essere fatta caso per caso considerando tutti i possibili elementi e potrà andare da un semplice disinfettante urinario a un chinolone a diffusione sistemica per os fino ad uno o più antibiotici iniettivi nel caso di sospetta infezione da germe ospedaliero multiresistente. La dose impiegata sarà quella studiata/registrata per quella specifica indicazione.
- Gli antibiotici da utilizzare dovrebbero coprire gli agenti eziologici più frequenti, tenendo conto della eterogeneità dei singoli quadri clinici.
- Ad es., un paziente con nefrolitiasi ed infezioni frequenti sottoposto a trattamenti antibiotici ripetuti o un paziente sottoposto recentemente a diagnostica strumentale invasiva ha un maggior rischio di presentare un'infezione da Gram negativo probabilmente multi-resistente quale *Proteus* o *Pseudomonas*, rispetto ad una donna in gravidanza o ad un uomo anziano con ipertrofia prostatica e sporadici episodi di cistite acuta.

IMMAGINE NON DISPONIBILE

### QUAL È LA DURATA OTTIMALE DELLA TERAPIA?

Nella terapia della cistite complicata non esistono prove dell'efficacia di un trattamento antibiotico breve (1-3 giorni). La durata dei trattamenti negli studi clinici va da un **minimo di 7** ad un **massimo di 14 giorni** nei casi più gravi o in caso di recidiva dell'infezione.<sup>7</sup>

Tab. 3. Fattori da considerare nella scelta del tipo di antibiotico per il trattamento empirico.<sup>7-9</sup>

<b>Patologia di base</b>	➤ La conoscenza della patologia di base e della storia clinica del paziente (ad es. recenti indagini strumentali, recenti trattamenti antibiotici ecc.) può indirizzare nella previsione dell'eziologia più probabile.
<b>Epidemiologia locale</b>	➤ La disponibilità di dati locali sulla sensibilità o resistenza dei principali patogeni può favorire una scelta ragionata della terapia empirica.
<b>Coinvolgimento di rene, prostata o altri organi</b>	➤ In presenza di batteriemia, di infezioni del rene o di altri organi o parenchimi è essenziale raggiungere <i>concentrazioni plasmatiche</i> superiori alla MIC (minima concentrazione inibente) per i principali patogeni; ciò non è invece determinante per il trattamento della cistite. ➤ I farmaci orali somministrati alle dosi abituali normalmente raggiungono le <i>concentrazioni urinarie</i> efficaci.
<b>Caratteristiche dell'antibiotico</b>	➤ Per il successo terapeutico è essenziale la conoscenza dei principali parametri farmacocinetici (quali biodisponibilità, concentrazioni plasmatiche e urinarie, tempo di dimezzamento plasmatico), degli effetti indesiderati e delle possibili interazioni farmacologiche di ogni antibiotico utilizzato.

### Bibliografia

1. Bent S, et al. JAMA. 2002;287:2701-10.
2. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UTI%20\(lower\)%20-%20women](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UTI%20(lower)%20-%20women)
3. Foxman B. Am J Med. 2002;113; Suppl 1A:5S-13S
4. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UTI%20\(lower\)%20-%20men](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=UTI%20(lower)%20-%20men)
5. Bent S, et al. Am J Med. 2002;113 Suppl 1A:20S-28S
6. Ronald A. Am J Med. 2002;113;Suppl 1A:14S-19S
7. Mandell GL, et al. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> Edition. New York, USA: Churchill Livingstone, 1995: 662-690
8. Nicolle LE. Drugs Aging. 2001;18 (4):243-54
9. <http://www.harrisons.accessmedicine.com/>

# Infezioni in pazienti portatori di catetere vescicale

## COME SONO DEFINITE

- Da un **punto di vista epidemiologico**: isolamento di batteri in concentrazioni  $\geq 10^5$  c.f.u./ml da un campione di urina prelevato da catetere.<sup>1</sup>
- Da un **punto di vista clinico** si distinguono
  - **infezioni sintomatiche**: isolamento microbiologico accompagnato a segni clinici e biumorali di infezione (si tratta in pratica di una cistite complicata),
  - **batteriuria asintomatica**: isolamento microbiologico in assenza di segni clinici.<sup>1</sup>
- Il limite temporale di 30 giorni viene utilizzato per distinguere la cateterizzazione a breve da quella a lungo termine.<sup>2</sup>

## QUANTO SONO FREQUENTI

- Circa il 40% di tutte le infezioni nosocomiali riguarda le vie urinarie<sup>2</sup> (l'80% delle quali si verifica nei portatori di catetere vescicale).<sup>3</sup>
- I pazienti con catetere vescicale sviluppano batteriuria con un'incidenza che va dal 3% al 10% per ogni giorno di permanenza *in situ* del catetere; pertanto dopo un mese di cateterizzazione la quasi totalità dei pazienti presenta batteriuria.<sup>4</sup>

## DA QUALI GERMI È PROVOCATA

L'eziologia è **sovrapponibile a quella della cistite acuta complicata** (vedi pag. 6).

IMMAGINE NON DISPONIBILE

## MISURE PREVENTIVE: QUALI EVIDENZE DI EFFICACIA?

### Limitazione all'uso del catetere vescicale

- La probabilità di insorgenza di batteriuria è direttamente correlata alla durata della cateterizzazione.<sup>1,3,5</sup>
- Metodi alternativi alla cateterizzazione vescicale con minore incidenza di batteriuria sono la **cateterizzazione intermittente** (tipicamente utilizzata dai pazienti con lesioni del midollo spinale), **l'uso di condom o di pannoloni** e la **cateterizzazione sovrapubica** (utilizzata per breve durata nel post-operatorio).<sup>1,3</sup>

### Prevenzione della batteriuria nei pazienti cateterizzati

- L'inserimento del catetere con **tecnica asettica**, l'uso di **sistemi di drenaggio a circuito chiuso** e il rigoroso **mantenimento del ciclo chiuso** nel tempo si sono dimostrate misure efficaci.<sup>1,3,5,6</sup>
- I cateteri medicati con leghe di argento non sono superiori a quelli tradizionali, come risulta da una recente revisione.<sup>7</sup>
- Non si sono invece dimostrate efficaci la disinfezione quotidiana del meato uretrale con soluzioni o pomate antibiotiche, l'aggiunta di antibiotici nella sacca di raccolta delle urine ed i lavaggi vescicali (efficaci solo in pazienti ad elevato rischio di ostruzione del sistema di drenaggio, come quelli sottoposti a chirurgia prostatica).<sup>1,3,6</sup>

### Profilassi antibiotica (all'inserimento o al cambio del catetere)

- La profilassi antibiotica è **efficace solo nel ritardare l'insorgenza della batteriuria e non nel prevenirla quando la cateterizzazione si prolunga**.<sup>1,5</sup>
- Nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica **aumenta il rischio di infezione da ceppi resistenti**.<sup>1,4,5</sup>
- La **probabilità di individuare in modo empirico una profilassi efficace è bassa**, poichè la batteriuria è causata da una flora polimicrobica multiresistente.<sup>3,4</sup>



# Infezioni in pazienti portatori di catetere vescicale

## GLI ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI POSSONO INFLUENZARE LA SCELTA DEL TRATTAMENTO?

Per le condizioni cliniche tipiche dei portatori di catetere vescicale la **diagnosi differenziale fra infezione sintomatica e batteriuria asintomatica è spesso difficile**.<sup>3,7</sup> In particolare, nei cateterizzati a lungo termine la sintomatologia è sfumata o assente e a volte fuorviante.

**Infezioni asintomatiche**

- Il **monitoraggio periodico della batteriuria asintomatica** - con l'identificazione dei germi presenti e della loro sensibilità agli antibiotici - può aiutare nella scelta di una terapia empirica una volta che il paziente manifesterà un'infezione sintomatica.<sup>3</sup>
- In assenza di sintomi, oltre all'urinocoltura è utile effettuare un esame delle urine con sedimento per la **ricerca di piuria**: la sua mancanza infatti è altamente predittiva di assenza di infezione.<sup>7</sup>

**Infezioni sintomatiche**

- **Quando possibile, è utile effettuare un'urinocoltura** (e anche un'emocoltura in caso di sospetto di batteriemia) prima di iniziare il trattamento empirico; in caso di insuccesso, la terapia potrà essere modificata in base ai risultati degli esami colturali.<sup>3</sup>

## INFEZIONI ASINTOMATICHE: È UTILE TRATTARE?

**Batteriuria asintomatica**

- Le evidenze disponibili dimostrano che il **trattamento antibiotico** nei portatori di catetere vescicale **non modifica gli esiti clinici** (numero di episodi ricorrenti di batteriuria asintomatica e di infezioni sintomatiche).<sup>1,3</sup>
- **Eccezioni** sono costituite dai **pazienti ad elevato rischio di complicanze infettive** (neutropenici, trapiantati) o che devono sottoporsi a chirurgia urologica o ad altri tipi di chirurgia soprattutto se questa comporta l'impianto di materiale protesico.<sup>3</sup>
- Uno studio randomizzato di piccole dimensioni,<sup>8</sup> effettuato su donne batteriuriche dopo rimozione di catetere (in situ per breve periodo), ha dimostrato che il trattamento con cotrimoxazolo è più efficace del placebo nel ridurre il numero degli episodi sintomatici. Le somministrazioni in dose singola o per 10 giorni si sono dimostrate ugualmente efficaci.

**Candiduria asintomatica**

- La rimozione del catetere o la sua sostituzione comportano la scomparsa di candiduria rispettivamente nel 40% e 20% dei casi.<sup>4</sup>
- **La candiduria asintomatica che permane alla rimozione del catetere andrebbe trattata solo nei trapiantati di rene e nei pazienti neutropenici**.<sup>3</sup>

## GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE SINTOMATICA

- L'infezione sintomatica in pazienti portatori di catetere può essere considerata una cistite acuta complicata e di conseguenza sono validi i principi di terapia esposti per quest'ultima (pag. 7). In particolare, è **utile iniziare subito il trattamento empirico** nei confronti del/i microrganismo/i più probabile/i.<sup>3</sup>
- Un recente studio randomizzato di piccole dimensioni,<sup>9</sup> eseguito su anziani residenti in case di riposo sottoposti a cateterizzazione di lungo periodo, ha dimostrato che la **sostituzione del catetere prima**

### Bibliografia

1. Moro ML. Infezioni ospedaliere. Prevenzione e controllo. Centro scientifico editore. Torino, Italia. 1993:461-489
2. Saint S, et al. Arch Intern Med. 1999;159:800-8
3. Warren JW. In: Mandell GL, et al. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> Edition. New York, USA: Churchill Livingstone, 1995: 2607-2616
4. Warren JW. Int J Antimicrob Agents. 2001;17:299-303
5. AA VV. Giornale Italiano Infezioni Ospedaliere. 1996:11-18
6. Niel-Weise BS, et al. J Hosp Infect. 2002;52:81-7
7. Nicolle LE. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22(5):316-21
8. Harding GK, et al. Ann Intern Med. 1991 May 1;114:713-9
9. Raz R, et al. J Urol. 2000;164:1254-8



## Batteriuria asintomatica

### COME VIENE DEFINITA

- Riscontro di batteri nelle urine in assenza di sintomi riferibili ad una patologia urinaria.
- Per la diagnosi sono necessarie due urinocolture positive ( $\geq 10^5$  c.f.u./ml) per lo stesso microrganismo.<sup>1</sup>

### QUANTO È FREQUENTE

- *Donne in età fertile*: è presente nel 5%.<sup>12</sup> Aumenta in gravidanza (fino al 10%) e in presenza di diabete (di 3-4 volte rispetto alle donne non diabetiche).<sup>1-3</sup>
- *Anziani*: interessa il 16-18% delle donne e circa il 6% degli uomini. Aumenta negli ospiti di case di riposo o di case protette (donne: 17-55%, uomini: 15-31%), nei portatori cronici di catetere (quasi 100%) e nelle donne diabetiche.<sup>2</sup>

### DA QUALI GERMI È PROVOCATA

- Nelle **donne in età fertile**, gli agenti eziologici sono i medesimi di quelli delle infezioni urinarie non complicate (vedi pag. 2).
- Negli **anziani** l'E. coli è relativamente meno comune (< 50% dei casi), mentre sono più frequenti alcuni Gram positivi (Staph. aureus, Enterococco), le infezioni polimicrobiche ed i germi multiresistenti.<sup>10</sup>

### EFFICACIA DEL TRATTAMENTO: PER QUALI PAZIENTI?

#### **In gravidanza**

- **La batteriuria asintomatica non trattata evolve in pielonefrite acuta nel 20-30% dei casi e comporta un aumento del rischio di parto pre-termine (50%) e di basso peso alla nascita.**<sup>1,2,4,5</sup>
- Una recente revisione sistematica Cochrane ha evidenziato che il **trattamento antibiotico riduce significativamente i rischi suindicati.**<sup>4</sup>
- Gli studi disponibili non consentono di definire in modo certo lo **schema posologico** più efficace.<sup>6</sup> Nella prassi corrente si utilizzano: amoxi-clavulanato (1 g x 2) o co-trimoxazolo (escluso il primo trimestre, 800/160 mg<sup>#</sup> x 2) per 3 giorni o nitrofurantoina (50-100 mg x 4), amoxicillina (500 mg x 3) o cefalexina (250-500 x 4) per 7 giorni.<sup>7</sup>
- In caso di **mancata risposta al trattamento** si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di effettuare una **profilassi prolungata con nitrofurantoina.**<sup>8</sup>
- Alcune delle più accreditate linee guida ed i testi di riferimento suggeriscono di eseguire **un'urinocoltura in tutte le donne entro il terzo mese di gravidanza;**<sup>2,8</sup> in caso di positività, dopo il trattamento della batteriuria, l'urinocoltura andrebbe ripetuta ogni mese fino al parto.<sup>8</sup>

IMMAGINE NON DISPONIBILE

# Batteriuria asintomatica

## EFFICACIA DEL TRATTAMENTO: PER QUALI PAZIENTI? (SEGUE)

### **In caso di intervento chirurgico alle vie urinarie**

- L'individuazione mediante urinocoltura ed il trattamento mirato della batteriuria asintomatica prima di eseguire un intervento alle vie urinarie comporta una **riduzione delle complicanze infettive post-operatorie**.<sup>11</sup>

### **Nelle donne diabetiche**

- Un recente studio controllato randomizzato di piccole dimensioni (108 pazienti) ha dimostrato che il **trattamento della batteriuria asintomatica in donne diabetiche non riduce le complicanze** (infezioni sintomatiche delle vie urinarie, pielonefrite e ospedalizzazione per infezioni del tratto urinario).<sup>3</sup>
- Non esistono ad oggi evidenze conclusive sull'opportunità di effettuare lo screening ed il trattamento della batteriuria asintomatica nella donna diabetica.<sup>3</sup>

### **Negli anziani**

- La batteriuria asintomatica **evolve molto raramente in infezioni sintomatiche e non è causa di insufficienza renale o aumento della mortalità** in questa popolazione.<sup>10-12</sup>
- La tipologia di pazienti anziani con batteriuria asintomatica è molto variabile; non esistono comunque studi di adeguata metodologia che valutino l'efficacia del trattamento nei singoli sottogruppi.<sup>13</sup>

### **Bibliografia**

1. Raz R. Nephrol Dial Transplant. 2001;16 Suppl 6:135-6
2. Foxman B. Am J Med. 2002;113; Suppl 1A:5S-13S
3. Harding GK, et al. N Engl J Med. 2002;347(20):1576-83
4. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
5. Christensen B. J Antimicrob Chemother. 2000;46 Suppl 1:29-34
6. Villar J, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
7. Nicolle LE. Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:35S-44S
8. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=UTI%20\(lower\)%20-%20women](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=UTI%20(lower)%20-%20women)
9. <http://www.harrisons.accessmedicine.com/>
10. Shortliffe LM, et al. Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:55S-66S
11. Stamm WE, et al. N Engl J Med. 1993;329:1328-34
12. Gabbi E, et al. Informazione sui Farmaci; 1998; 22:153-157
13. Gleckman RA. Clin Geriatr Med. 1992;8:793-803

IMMAGINE NON  
DISPONIBILE

# GLI ANTIBIOTICI NELLE INFEZIONI DELLE BASSE VIE URINARIE DELL'ADULTO

## DATI LOCALI (CONSUMO DI ANTIBIOTICI)

Tabella 4. Consumo di alcune classi di antibiotici/principi attivi in provincia di Modena nei periodi gennaio-maggio 2002 e gennaio-maggio 2003.

**I dati si riferiscono a tutte le prescrizioni e non solo a quelle specifiche per le infezioni delle vie urinarie;** dagli archivi disponibili infatti non è possibile scorporare la quota prescritta per il trattamento delle infezioni urinarie.

CLASSI DI ANTIBIOTICI / PRINCIPI ATTIVI	% DDD*			% spesa*		
	genn- mag 2002	genn- mag 2003	Δ %	genn- mag 2002	genn- mag 2003	Δ %
<b>Chinoloni a diffusione sistemica</b> <i>ofloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina, rufloxacina, levofloxacina, moxifloxacina</i>	68,4	71,4	+3,0	73,4	74,4	+1,0
<b>Chinolone a diffusione sistemica</b> (confezione predisposta per la mono-somministrazione) <i>pefloxacina</i>	0,5	0,4	-0,1	2,4	1,6	-0,8
<b>Chinoloni SENZA diffusione sistemica</b> (unica indicazione approvata: patologie delle vie urinarie) <i>enoxacina, norfloxacina, acido nalidixico, ac. pipemidico, cinoxacina</i>	14,3	11,4	-2,9	6,6	4,4	-2,2
<b>Co-trimoxazolo</b>	10,1	9,6	-0,5	1,5	1,6	+0,1
<b>Fosfomicina</b>	6,7	7,2	+0,5	16,2	18,1	+1,9
	100	100		100	100	

\* rapporto percentuale tra le DDD o la spesa relativa alla classe di antibiotico o principio attivo considerato e le DDD o la spesa totale relativa all'intero gruppo di farmaci monitorati.

Questo pacchetto informativo è disponibile in versione pdf - come quelli prodotti in precedenza - sul sito [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it) (sezione "pacchetti informativi").

I riassunti o i testi completi delle voci bibliografiche di riferimento sono disponibili cliccando sui relativi link nel documento pdf



Modena, Fontana dei due fiumi  
Giuseppe Graziosi

### Coordinamento editoriale

Giulio Formoso  
Susanna Maltoni

### Coordinamento scientifico

Anna Maria Marata  
Susanna Maltoni

### Hanno collaborato

Oreste Capelli  
Mario Sarti

Si ringraziano Annalisa Campomori, Emilio Maestri, Francesco Nonino e Nilla Viani per il prezioso aiuto.