

I RISULTATI DELLO STUDIO ICeA2: INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE CISTITI ACUTE NON COMPLICATE SULLA BASE DI UN QUADRO AGGIORNATO DELLA REALTÀ AMBULATORIALE IN ITALIA

ALESSANDRO ROSSI*, ANNA MARIA SPECIALE**, GIUSEPPE NICOLETTI**, GIAN CARLO SCHITO***

* Società Italiana di Medicina Generale; ** Università di Catania; *** Università di Genova

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano un capitolo importante nell'ambito della Medicina Generale, collocandosi tra le più importanti cause di morbilità, di visita ambulatoriale e di costi sanitari.

In Italia si stima che le infezioni urinarie trattate con antibioticoterapia siano fino a 6,5 milioni ogni anno e l'impatto di tali infezioni sulla spesa sanitaria è ulteriormente aggravato dai costi di ospedalizzazione per la comparsa di complicazioni e cronicizzazione.

Appare dunque evidente che l'ottimizzazione delle strategie di antibioticoterapia per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie resta una delle priorità del Medico di Medicina Generale.

Il Medico di Medicina Generale viene a confrontarsi più frequentemente con infezioni delle basse vie urinarie non complicate, prevalentemente cistiti, che rappresentano l'80% di tutte le infezioni urinarie. Le cistiti, da un punto di vista clinico-pratico, si possono distinguere in cistite acuta, ricorrente e complicata. Le cistiti acute sono peculiari del sesso femminile (90% dei casi), a causa di fattori predisponenti di natura anatomica, ormonale e comportamentale, e si stima che almeno il 20% delle donne presenti un episodio di cistite ogni anno.

La corretta classificazione del tipo di cistite è rilevante, poiché indirizza il successivo approccio terapeutico. Ad esempio, la gestione della cistite acuta non complicata è radicalmente cambiata negli ultimi anni: l'esame delle urine non è più effettuato di routine, e la donna con segni e sintomi di cistite acuta viene di norma trattata in maniera empirica. Ciò è conforme con le linee guida internazionali, che generalmente raccomandano nelle cistiti acute non complicate una terapia antibiotica su base empirica. Nella maggior parte dei casi la terapia empirica dell'episodio occasionale di cistite risulta in effetti appropriata, in considerazione del limitato numero di patogeni responsabili di questa infezione. Tuttavia, la scelta empirica dell'antibiotico non può prescindere da considerazioni di tipo clinico, ma anche dalla probabile eziologia dell'infezione e dalla prevalenza locale di resistenza degli uropatogeni presunti agli antibiotici comunemente usati. Di conseguenza, il successo della terapia empirica sarà più probabile se i dati a disposizione del Medico saran-

no il più possibile aggiornati ed indicativi della realtà epidemiologica locale.

Recentemente, la collaborazione tra Medici di Medicina Generale e Microbiologi ha consentito di ottenere dati sulle infezioni delle vie urinarie, specifici per la realtà italiana, portando a termine due studi osservazionali sull'eziologia e la terapia di tali infezioni in ambulatori di Medicina Generale distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Il primo di tali studi, condotto nel 2001 e denominato ICeA1 (Indagine sulle Cistiti e Antibiotici), è stato realizzato allo scopo di valutare l'eziologia e le abitudini prescrittive dei Medici di base italiani in relazione alle cistiti acute, complicate e ricorrenti. Tale osservazione ha reso disponibile una notevole serie di informazioni, corroborando i dati di prevalenza e distribuzione epidemiologica riportati in letteratura. In particolare, lo studio ha confermato la larga prevalenza, omogenea su tutto il territorio nazionale, della forma di cistite acuta non complicata (70,5-74,8%), riaffermando la più elevata frequenza nelle donne. Da un punto di vista dell'eziologia, il patogeno più frequentemente isolato in tutti i tipi di cistite è risultato *Escherichia coli*, che nelle cistiti acute non complicate era rintracciato nel 75,6% dei casi.

La valutazione dell'atteggiamento terapeutico dei Medici partecipanti allo studio ha evidenziato che la prescrizione antibiotica era, nel 90% dei casi, appannaggio del Medico di base. Dall'analisi dettagliata delle prescrizioni, la ciprofloxacina è risultata essere l'antibiotico più utilizzato (44,3%) e, in generale, si è registrata una netta prevalenza dell'uso di chinoloni. Tuttavia, lo studio ha anche complessivamente evidenziato l'uso di un eccessivo numero di molecole e di posologie che, talora, non rispettavano le indicazioni delle linee guida nazionali.

In considerazione della superiore rilevanza della forma non complicata di cistite tra le infezioni urinarie ambulatoriali e della problematica prescrittiva emersa dall'ICeA1, è stato più recentemente condotto e completato un nuovo studio, denominato ICeA2, specificamente mirato a descrivere il quadro epidemiologico della cistite acuta non complicata femminile sul territorio italiano, verificando l'e-

ziologia dell'infezione e il pattern di suscettibilità agli antibiotici più comunemente utilizzati in terapia.

Lo studio ICeA2, di tipo osservazionale, nazionale, multicentrico, ha valutato i patogeni urinari isolati in ambito ambulatoriale nell'arco di sei mesi (Gennaio-Giugno 2002). Allo studio hanno partecipato 50 Medici di Medicina Generale, equamente distribuiti su 5 aree geografiche di riferimento, che hanno complessivamente reclutato 522 pazienti, di sesso femminile e di età compresa tra 18 e 57 anni (età media 35,7), con diagnosi anamnestica di cistite acuta non complicata.

I campioni urinari sono stati inviati, entro 24 ore dalla raccolta, a tre laboratori di Microbiologia (Genova, Prof. Gian Carlo Schito; Roma, Prof. Giovanni Fadda; Catania, Prof. Giuseppe Nicoletti). I laboratori hanno quindi eseguito l'analisi microbiologica dei campioni, mirata ad evidenziare la presenza o l'assenza di crescita batterica e, nei campioni risultati positivi, la presenza di uropatogeni o di contaminanti. In caso di esito positivo dell'esame colturale, sono state inoltre valutate le Concentrazioni Minime Inibenti (MIC) relativamente a tre specie batteriche (*E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*) e ad antibiotici di diverse classi (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, fosfomicina trometamolo, nitrofurantoina, cotrimossazolo e amoxicillina/acido clavulanico).

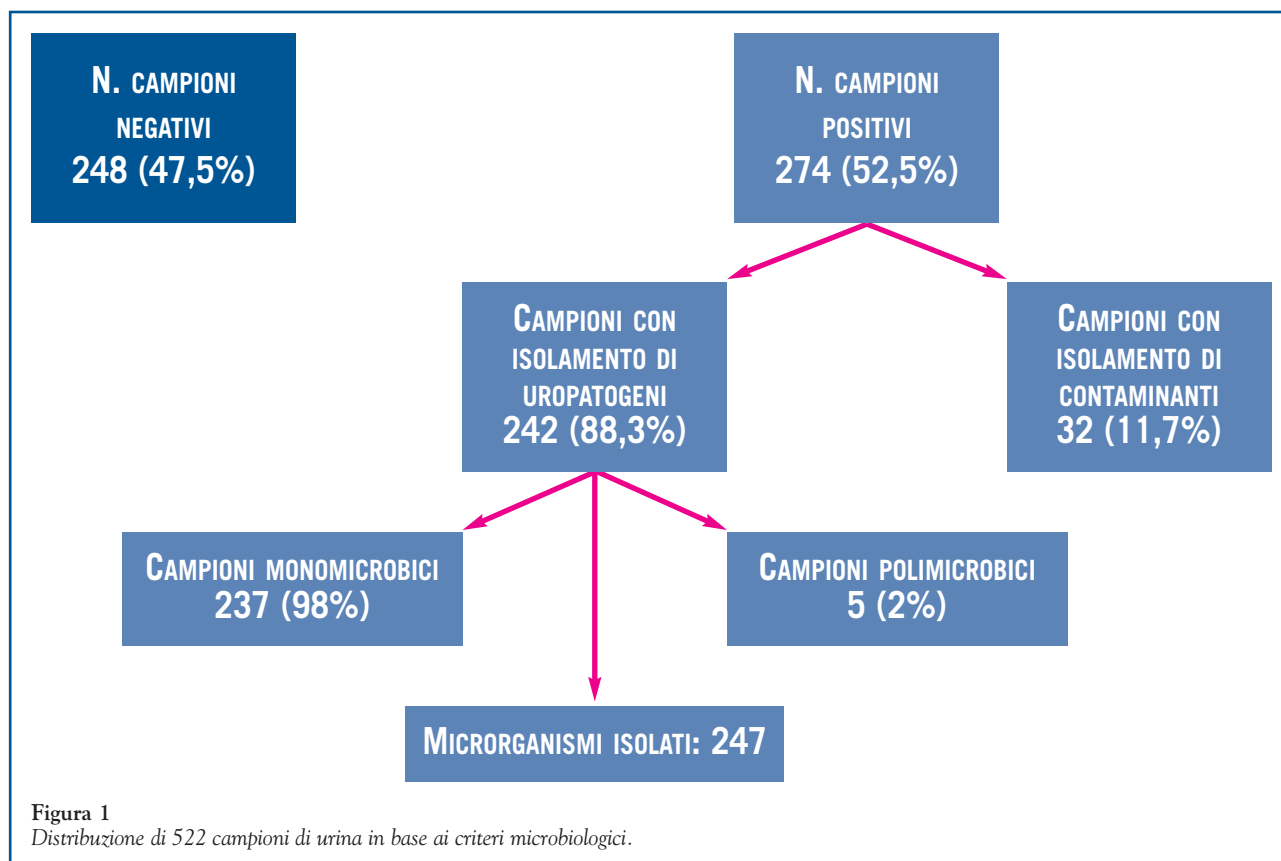
I risultati complessivi dell'analisi microbiologica sono riassunti in Figura 1 e mostrano come più della metà dei

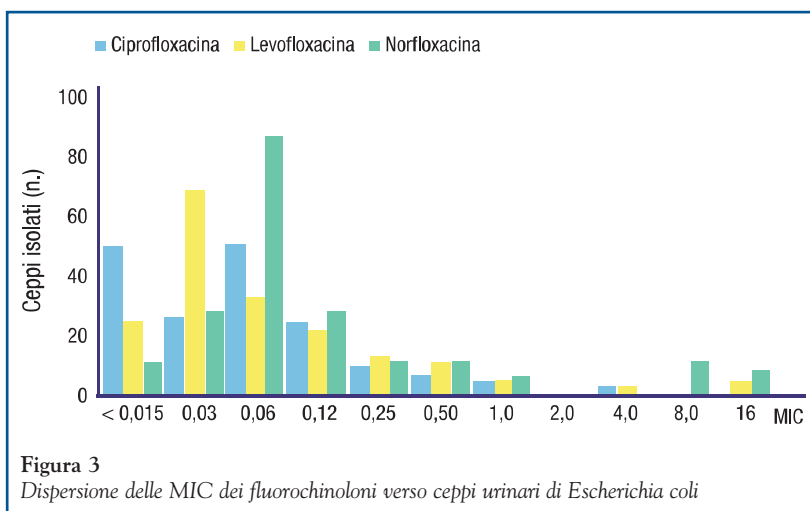
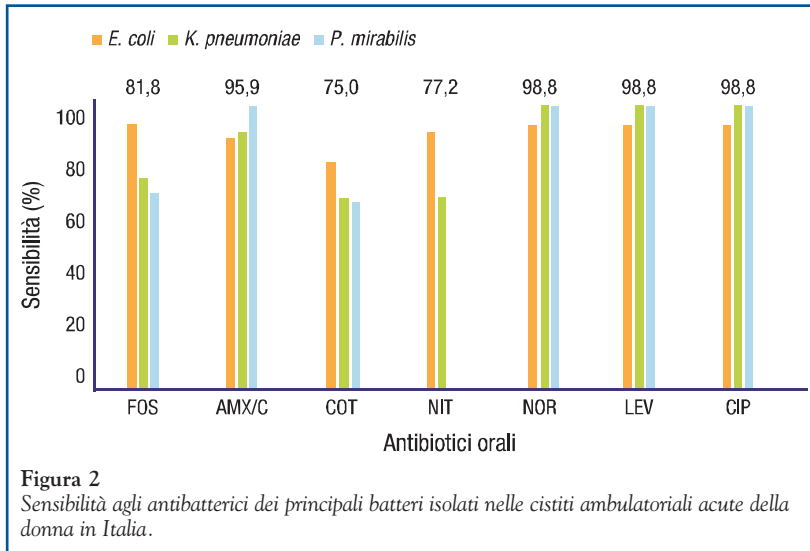
campioni (52,5%) era risultata positiva per la crescita batterica, consentendo in percentuale elevata l'isolamento di patogeni urinari (88,3%).

Dal punto di vista epidemiologico, lo studio ICeA2 ha ampiamente confermato sia i dati della letteratura internazionale più recente, sia i dati del precedente ICeA1. Infatti, il patogeno più frequentemente isolato dalle pazienti con cistite acuta non complicata è risultato essere *E. coli*, con una prevalenza che in Italia, a livello ambulatoriale, si attesta sul 70% (Tab. I). A seguire, è sta-

TABELLA I
Numero e percentuale di uropatogeni isolati a livello ambulatoriale in donne italiane affette da cistite acuta non complicata.

| MICROORGANISMI* | N. CEPPI | % |
|---------------------------------|----------|------|
| <i>Escherichia coli</i> | 197 | 71,7 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 24 | 8,9 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 22 | 8,1 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 16 | 5,7 |
| Altre <i>Enterobacteriaceae</i> | 11 | 4,0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 1,2 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 1 | 0,4 |





ta confermata la frequente presenza di *K. pneumoniae* e di *P. mirabilis*, con percentuali di isolamento rispettivamente di 8,9% e 8,1%. Altri enterobatteri sono stati isolati nel 4% dei casi, mentre Gram-negativi non fermentanti (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) sono stati isolati nella percentuale del 1,6%. *Enterococcus faecalis* è stato isolato nel 5,7% dei campioni.

Dal punto di vista della caratterizzazione dell'antibiotico-resistenza, lo studio ICeA2 ha dimostrato che i fluorochinoloni sono gli antibatterici dotati di migliore attività sugli uropatogeni isolati in ambito comunitario da pazienti affette da cistite acuta non complicata, risultando attivi contro il 98,8% dei ceppi appartenenti alla triade batterica maggiormente responsabile di cistite (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*; Fig. 2).

Cotrimoxazolo e nitrofurantoina si sono dimostrati invece inattivi verso l'insieme dei tre uropatogeni prevalenti, rispettivamente nel 25% e nel 22,8% dei casi.

Anche fosfomicina non si è dimostrata pienamente idonea al trattamento delle cistiti acute non complicate del-

la donna, a causa della sua scarsa attività su *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*.

Lo studio ICeA2 ha evidenziato che, nella classe dei fluorochinoloni, è possibile osservare differenze tra i diversi farmaci in termini di sensibilità batterica. Ad esempio, confrontando le MIC di tre fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacina) verso il patogeno prevalente *E. coli*, lo studio ha evidenziato che la distribuzione delle MIC di ciprofloxacina si concentrava verso valori più bassi rispetto alle MIC degli altri due fluorochinoloni esaminati, dimostrando la maggiore sensibilità di *E. coli* a ciprofloxacina anche a basse concentrazioni di farmaco (Fig. 3). Non si può escludere che la differente distribuzione delle MIC potrebbe preludere a differenze farmacodinamiche e cliniche tra i chinoloni testati.

In conclusione, i risultati dello studio ICeA2 sono di notevole interesse per il Medico di Medicina Generale, innanzitutto perché rappresentano l'esito del primo studio condotto in Italia esclusivamente dedicato all'indagine sulle cistiti acute non complicate afferenti all'ambulatorio del Medico.

Inoltre, la collaborazione di centri microbiologici di riferimento ha permesso di centralizzare l'analisi dei numerosi campioni raccolti sull'intero territorio italia-

no, consentendo di ottenere un quadro rappresentativo della realtà nazionale e garantendo allo stesso tempo la correttezza e l'uniformità procedurale dei risultati ottenuti. L'interpretazione dei risultati dello studio ICeA2 fornisce importanti informazioni per la definizione della strategia terapeutica empirica delle cistiti acute non complicate. Sicuramente rilevante è la conferma del limitato numero di specie patogene coinvolte nell'eziologia di queste infezioni, con l'88,7% degli isolati appartenente alla triade *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Inoltre, i dati di sensibilità direttamente ottenuti sul campo suggeriscono di indirizzare l'orientamento terapeutico verso antimicrobici della classe dei fluorochinoloni, altamente attivi verso i tre patogeni prevalenti. Di particolare rilievo sono i risultati ottenuti per ciprofloxacina, che nell'analisi della distribuzione delle MIC ha dimostrato la maggiore capacità di inibizione batterica alle più basse concentrazioni testate.

Il potenziale terapeutico dei fluorochinoloni nel trattamento delle cistiti batteriche è stato di recente evidenziato in una serie di studi in cui si è valutata la propensione degli antibatterici a generare e selezionare resistenze. La deter-

minazione della MPC (*Mutant Prevention Concentration*, ovvero la concentrazione che previene la crescita di mutanti) di alcuni fluorochinoloni verso diverse specie batteriche indica che la ciprofloxacina presenta uno scarso potenziale di selezione di ceppi resistenti, rispetto agli altri fluorochinoloni testati. In particolare, ciprofloxacina presenta parametri che indicano una scarsa selezione di resistenza sia in *E. coli*, sia nel batterio "difficile" *P. aeruginosa*, patogeno isolato in infezioni urinarie e respiratorie.

È auspicabile che i risultati dello studio ICeA2 contribuiscano a migliorare l'atteggiamento prescrittivo, soprattutto a limitare la tendenza all'uso di un numero eccessivo di molecole, dimostrando con evidenze specifiche per la realtà italiana che pochi antibatterici, altamente attivi, possono costituire un arsenale terapeutico adeguato per la terapia empirica della cistite femminile acuta non complicata.

Bibliografia

Morrissey I, et al. *Surveillance of bacterial isolates associated with hospital inpatients with urinary-tract infection (other than pyelonephritis) in Europe*. Poster LIBRA Surveillance, Congresso EAU 2002 (abs 669).

Speciale AM, et al. *Prevalenza e antibiotico-resistenza dei principali patogeni urinari responsabili di cistite acuta non complicata della donna: lo Studio ICeA2*. Congresso Nazionale AISAR 2003.

Postgraduate Medicine. *A special report. Urinary tract infections and the cost of microbial resistance: focus on acute uncomplicated cystitis*. 2001;1-29.

Hooton TM. *Practice guidelines for urinary tract infection in the era of managed care*. Int J Antimicrob Agents 1999;11:241-5.

Drlica K, Schmitz FJ. *Therapeutic options in an era of decreasing antimicrobial susceptibility*. J Chemother 2002;14:5-12.

Hansen GT, et al. *Evaluation of ciprofloxacin (C) and levofloxacin (L) by Mutation Prevention Concentration (MPC) against 119 isolates of Pseudomonas aeruginosa (PA)*. 41st ICAAC 2001 (poster e abs. E 729).

Linde HJ, et al. *In vitro selection of quinolone-resistant mutants of Escherichia coli ATCC 25922 by nalidixic acid, ciprofloxacin, clinafloxacin, levofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin at different growth conditions*. Clinical Microbiology and Infection 2002;8(Suppl 1):P829 (Poster presentato al Congresso ICAAC 2002).

Cari colleghi,
è in fase di preparazione il

21° CONGRESSO NAZIONALE SIMG

**Firenze, Centro Internazionale Congressi
25-27 Novembre 2004**

Il 21° Congresso Nazionale SIMG si svolgerà a Firenze dal 25 al 27 novembre prossimi.

Questo evento, come è noto, rappresenta la principale "vetrina" della medicina generale italiana ed in particolare della nostra Società.

I temi attorno ai quali ruoterà il congresso sono quelli dello sviluppo continuo della professione e dei modelli e degli strumenti necessari per acquisire e mantenere il governo delle cure erogate dalla medicina generale. In particolare, la ricerca sugli esiti prodotti dall'applicazione e dallo studio di nuovi modelli e soluzioni organizzative, sia nei grandi campi di intervento della prevenzione e del controllo delle principali malattie cronico-degenerative, sia degli aspetti più settoriali. Saranno approfonditi con particolare interesse le modalità organizzative e gli accordi che a livello locale vengono realizzati in accordo con le amministrazioni regionali o di ASL. Nel programma congressuale, è previsto uno spazio per le Comunicazioni relative alle attività scientifiche dei soci e di quanti sviluppano attività di interesse per la medicina generale.

L'abstract della comunicazione (circa 2000 battute in formato Word, corredato di un breve curriculum del relatore) deve essere inviato al più presto alla valutazione del Comitato Scientifico (ramichi@tin.it - simg@dada.it), che ne giudicherà l'ammissibilità e l'eventuale presentazione in forma di comunicazione orale o di poster. Di tale decisione verrà data opportuna informazione agli autori.

Il termine della presentazione dei lavori è il 15 luglio 2004. Dopo tale data i lavori non verranno accettati.

Per aiuti e suggerimenti sono disponibili tutti i membri del Comitato Scientifico del Congresso.

*Germano Bettoncelli
Ovidio Brignoli
Raffaella Michieli
Giuseppe Ventriglia*