

I fattori critici di successo per la gestione delle infezioni urinarie: cosa c'è di nuovo?

Salvatore Campo

Responsabile Nazionale Area Progettuale Urologia SIMG

Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rientrano tra le patologie più frequentemente riscontrate nell'assistenza sanitaria territoriale e tra le più importanti cause di morbilità e di costi sanitari. Dopo quelle respiratorie, sono le seconde infezioni per frequenza e, secondo i dati di Health Search, costituiscono occasione per l'1% circa dei contatti causa-specifica paziente-medico di medicina generale (MMG), per gli anni 2005-09¹. L'apparente discrepanza tra frequenza delle IVU e i relativi pochi contatti paziente-MMG è spiegata dalle caratteristiche peculiari dell'affezione.

Infatti, si tratta di patologia, nella maggior parte dei casi, poco severa e ricorrente, responsabile più di fastidio che di reale rischio per il benessere strutturato dell'individuo e nella cui gestione il cittadino acquisisce confidenza, dopo un periodo orientato dal medico, per cui ricorre facilmente all'automedicazione o al contatto telefonico con il medico, oviando frequentemente alla visita in studio.

Per le forme più severe (Per sintomi e/o per gravità), il cittadino ricorre alle prestazioni del medico di famiglia, al pronto soccorso o allo specialista.

Le IVU: realtà proteiforme

Nel termine IVU includiamo tipologie di infezioni diverse, con differenti insidie portate al benessere dell'individuo, in funzione del germe responsabile, delle condizioni dell'ospite e dell'habitat.

Le discriminanti tra le diverse IVU vengono tracciate dalla loro natura di infezioni semplici o complicate e dalla sede (Alte vie urinarie, basse vie urinarie, prostatiti), con conseguenti caratterizzazioni che ne delineano il grado di severità e la condotta terapeutica.

Inoltre, la lettura semantica del termine "IVU" ci induce a definizioni diverse sottese da differenti dinamiche fisiopatologiche e cliniche:

1. IVU come invasione del tratto urinario (vescica e/o reni) da parte di batteri, anche senza un'associata risposta infiammatoria e sintomi (forme asintomatiche)²;
2. IVU come risposta infiammatoria dell'urotelio all'invasione batterica con sintomi e spesso con batteriuria e piuria (Forme sintomatiche)³;

3. IVU come presenza di microbi nell'apparato urinario, nel contesto dell'urotelio, nel biofilm, ecc., anche senza evidenza di elementi fluttuanti (*Planktonic bacteria*) nelle urine (forme criptiche, non sintomatiche, alla base di molte cronicizzazioni).

Tradizionalmente, siamo portati a pensare alle IVU come colonizzazione da parte di microrganismi che fluttuano nelle urine. In effetti, studi sperimentali hanno dimostrato come ceppi uropatogeni di *Escherichia coli*, grazie ai pili di tipo 1, possono invadere le cellule uroteliali e all'interno di esse moltiplicarsi in un sistema *biofilm-like*, protette dagli attacchi immunitari; alcuni elementi microbici si staccano dal *biofilm* endocellulare e invadono il lume vescicale, altri possono permanere dentro o tra le cellule, acquisendo peculiarità che li rendono meno sensibili alle insidie immunitarie e farmacologiche, costituendo il *réservoir* per successive infezioni e spiegando, così, una possibile evoluzione di eventi che sottende la ricorrenza delle infezioni⁴. Inoltre, i microrganismi possono trovare ricettacolo nel *biofilm* organico che si deposita, soprattutto nelle infezioni croniche, sulla superficie uroteliale e sui corpi estranei (cateteri, stent, ecc.), ricevendone protezione contro i soventi inefficaci trattamenti terapeutici (Fig. 1).

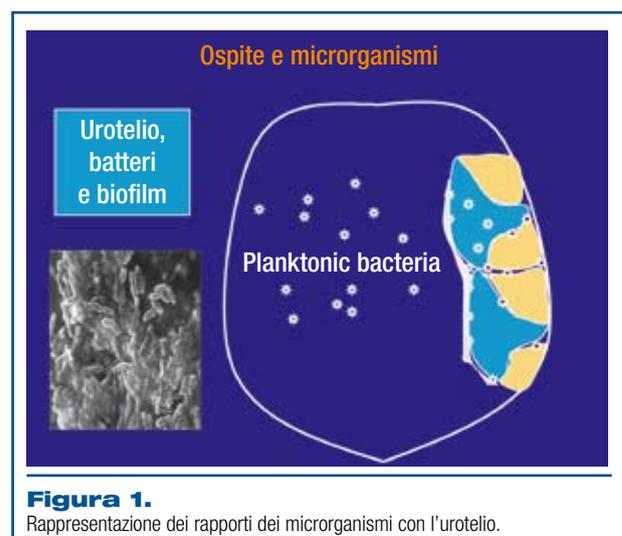


Figura 1.
Rappresentazione dei rapporti dei microrganismi con l'urotelio.

Quanto descritto sottolinea come le IVU sono la risultante di elementi dinamici che interessano l'ospite, il germe e le interazioni con i fattori di difesa naturali (Tab. I).

TABELLA I
Fattori di difesa naturale dalle IVU.

Fattori idrodinamici
Apoptosi ed eliminazione
Produzione di IL6 e IL8
Produzione di IgA
Leucociti polimorfonucleati

I germi patogeni maggiormente responsabili di IVU territoriali sono *E. coli*⁵ o altre *Enterobacteriaceae*, come confermato dallo studio *ICeA1* (Tab. II). Nelle IVU complicate e in quelle nosocomiali le percentuali si spostano a favore di germi quali *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, ecc.

TABELLA II
Uropatogeni nelle IVU non complicate, acquisite in comunità (Studio *ICeA1*).

<i>E. coli</i>	74,2%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,9%
<i>Staphylococcus aureo</i>	3,7%
<i>Proteus mirabilis</i>	3,4%
<i>Klebsiella</i>	3,0%
<i>Pseudomonas aer.</i>	1,1%
<i>Proteus spp.</i>	1,1%
<i>Enterococcus spp.</i>	1,1%

Nella trattazione della diagnosi e terapia delle IVU si tiene conto del rating attribuito dalle Linee Guida (LG) ma anche delle condizioni operative della medicina territoriale. Infatti, le LG nascono per agevolare il medico nel suo compito di prendere decisioni al letto del paziente e non si ripropongono di sostituire il buon giudizio clinico che è acquisito tramite studio, esperienza e aggiornamento continuo; tali raccomandazioni devono, inoltre, essere riportate nel contesto ambientale tipico in cui ciascun curante opera, con la necessità di modellare le raccomandazioni sui bisogni sanitari di ogni singolo paziente.

Tra le LG, si consiglia la consultazione di quelle dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e dell'*European Association of Urology* (EAU), a cui si rifanno molte LG nazionali e societarie e che, sostanzialmente, differiscono metodologicamente perché quelle dell'IDSA pongono grande enfasi sull'uso di studi RCT, con criteri d'inclusione e d'esclusione e quelle dell'EAU usano, anche, studi-chiave e referenze per rafforzare le raccomandazioni, orientate verso il *disease management*.

Diagnosi

Si può porre diagnosi di cistite su criteri clinici per la presenza di

alcuni sintomi (stranguria, pollachiuria, febbre, emissione di urine maleodoranti, ecc.), di elementi probanti nell'esame delle urine (leucociti, batteri) e di positività all'urinocultura.

Da quando, nel 1960, Kass sviluppò il concetto di batteriuria "significativa" ($> 10^5$ cfu) nel contesto della pielonefrite nella gravida, tale limite di colonie è stato utilizzato nella pratica clinica. In realtà, la letteratura e la pratica clinica hanno evidenziato come le IVU, incluse le cistiti semplici, possono manifestarsi anche con cariche batteriche inferiori⁶, in funzione del tipo di germe, delle condizioni cliniche e della modalità di prelievo delle urine.

TABELLA III
Carica batterica nell'urinocultura e significatività.

Tipo di infezione	Cfu/ml
<i>Batteriuria asintomatica</i> , due culture positive a distanza di 24 ore per lo stesso ceppo batterico	10^5
<i>Cistite acuta non complicata in donne</i> Nelle urine della parte centrale del mitto Causata da GNB (gram-negative bacilli) Causata da stafilococchi o GNB + piuria	$\geq 10^3$ 10^3 10^2
<i>Pielonefrite acuta non complicata</i> Nelle urine della parte centrale del mitto (PCM) Nella donna, uribe PCM	10^4 $\geq 10^4$
<i>UTI complicate</i> IVU in maschi IVU in donne, con urine prelevate con il catetere	10^4 $\geq 10^4$

L'urinocultura è un'indagine indicata nelle IVU complicate, in quelle delle alte vie urinarie e nella batteriuria asintomatica in casi particolari (gravide, in previsione di interventi o manovre strumentali sull'apparato urinario, ecc.).

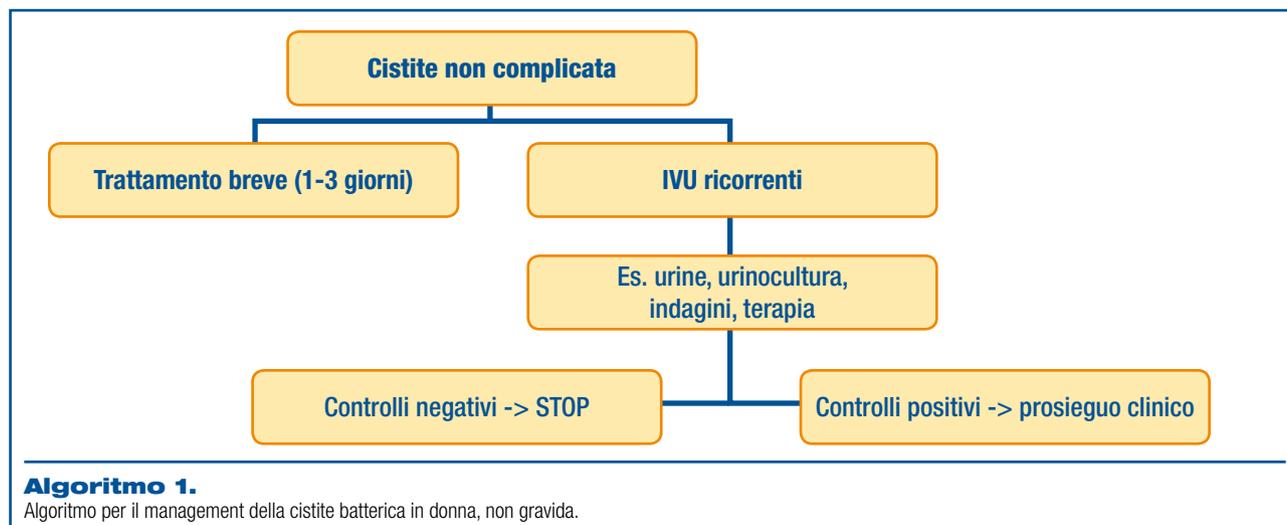
Nelle infezioni non complicate nella donna fertile e non gravida, ancor più se si tratta di IVU sporadiche, non è necessario procedere ad una diagnostica microbiologica⁷ e ci si può limitare ad un esame delle urine con il dipstick (Algoritmo 1).

Il ricorso alla diagnostica strumentale (urografia, ecografia, cistografia, cistouretrografia, cistoscopia, TAC, RM, ecc.) è riservato a condizioni cliniche peculiari.

Terapia

In Italia si calcola che le IVU sottoposte ad antibiotico terapia siano circa 6-6,5 milioni/anno (dati ISM 2000).

Nel setting della MG, in un'ottica di salvaguardia del benessere del cittadino e nell'economia della distribuzione delle risorse, il MMG si trova a dover considerare quando al caso banale si associ una particolare complicanza o quando una IVU a potenziale spontanea evoluzione positiva insista in un soggetto portatore di condizioni a rischio, quali l'età o una o più patologie croniche.



Gli endpoint principali della terapia consistono nella risoluzione rapida del quadro sintomatologico e nell'assicurare un trattamento efficace dell'infezione al fine di scongiurare ricadute e complicazioni nel breve e nel lungo termine, minimizzando gli effetti avversi.

Nelle IVU acute non complicate si può procedere con una terapia empirica ragionata (Tab. IV), secondo le LG IDSA ed EAU e per come, in effetti, si comportano abitualmente i MMG italiani^{3,8,9}.

Le IVU nelle donne in età fertile e non in gravidanza possono essere trattate con terapie dalla durata di 1-3 giorni, tenendo conto che la *single-dose therapy* è meno efficace della terapia per più giorni.

TABELLA IV
Scelta degli antimicrobici nella terapia empirica e ragionata.

Spettro di attività verso il verosimile germe
Via/e di eliminazione e concentrazioni
Effetti collaterali
Tossicità d'organo
Conoscenza dei dati di resistenza microbica
Disponibilità del farmaco
Caratteristiche del paziente
Presenza o meno di complicanze
Anamnesi di ipersensibilità del paziente
Costi

Le *infezioni complicate* sono considerate quelle nell'infanzia-adolescenza, nel maschio adulto, in presenza di uropatia ostruttiva, di calcoli, di tumori, di reflusso vescico-ureterale o anomalie funzionali, di modificazioni delle vie urinarie (neovescica, ecc.), di IVU peri e post intervento chirurgico, di insufficienza renale e trapianto, di immunodeficienza, ecc. La terapia, quando è possibile, deve essere suggerita dalle indagini batteriologiche, tenendo

conto anche dei criteri che ispirano la terapia empirica e deve durare almeno sette giorni.

Uno studio effettuato dal Dipartimento di Medicina di Famiglia dell'Università di Gottingen (D) ha dimostrato come nei maschi la diagnosi basata solamente sui sintomi, rinunciando alle indagini, è corretta nel 60% circa dei casi e che l'IVU dimostrata culturalmente è frequentemente sostenuta da basse cariche batteriche.

Nella *gravida*, lo screening della batteriuria asintomatica riduce il rischio di IVU sintomatiche, di pielonefriti, di nati di basso peso e pre-termine ed è fortemente raccomandata dalla *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*; la batteriuria asintomatica va trattata e, a maggior ragione, l'infezione sintomatica.

La *batteriuria asintomatica* deve essere sottoposta a screening e terapia nei pazienti con anomalie anatomiche e funzionali delle vie urinarie, in quelli immunocompromessi, in quelli da sottoporre a chirurgia o a manovre invasive sulle vie urinarie e nelle gravide. Non deve essere sottoposta a screening e terapia nelle donne in pre-menopausa e non in gravidanza, nelle donne diabetiche, nelle persone anziane che vivono in comunità, in quelle istituzionalizzate e nelle persone con catetere a permanenza.

Nell'*aging*, diverse cause, patologiche e fisiologiche dell'invecchiamento, determinano maggiore suscettibilità alle IVU che si possono presentare oligo-sintomatiche o con sintomi aspecifici (Confusione mentale, anoressia, incontinenza, ecc.). Bisogna tener conto che la popolazione anziana è più suscettibile agli effetti tossici e collaterali degli agenti antimicrobici. Le infezioni sintomatiche debbono essere trattate, mentre il trattamento della batteriuria asintomatica, in assenza di patologia ostruttiva, non appare giustificato. I pazienti cateterizzati, con percentuali vicine al 100% dopo un mese, sviluppano piuria e batteriuria e vanno trattati solo in presenza di sepsi³.

Nelle *infezioni ricorrenti* sono raccomandati, con basso grado di evidenza, i seguenti regimi antibatterici^{6,10}:

- basse dosi di antimicrobico, al momento di andare a letto, per lungo periodo;

- profilassi dopo il rapporto sessuale nelle donne con episodi correlati al rapporto.

I farmaci per le IVU sono entrati nell'uso da qualche a diversi decenni or sono, spesso usati anche per patologie diverse dalle IVU e non sempre in maniera appropriata, ed oggi una minaccia reale alla loro possibile utilizzazione è costituita dalle resistenze microbiche. Le stesse linee guida, spesso, concludono le raccomandazioni con "... with rates of uropathogen resistance to ... of less than 10-20%" oppure con "... according to the local resistance pattern ...", nel tentativo di riportare le LG alla realtà territoriale.

Arias et al. in una *perspective* del 2009¹¹ hanno lanciato l'allarme sul problema dei batteri multiresistenti, non solo nosocomiali ma anche territoriali, e hanno concluso sostenendo che i medici del 21° secolo devono optare per composti anche sviluppati decenni fa e testare qualsiasi farmaco ritenuto utile. Nella stessa maniera, il rapporto annuale del Sistema Europeo di Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (EARSS) conferma l'allarmante perdita di efficacia degli antibiotici. Anche se le LG aiutano il medico a prendere le decisioni, il clinico-tailor deve "cucire" le loro raccomandazioni sulle caratteristiche del singolo paziente, tenendo conto del biosistema in cui opera. È auspicabile che siano implementate iniziative di sorveglianza epidemiologica territoriale sulle resistenze microbiche che possano essere da guida per la terapia e per ritardare al massimo la trasformazione dei "farmaci miracolosi" del passato in armi spuntate dell'oggi.

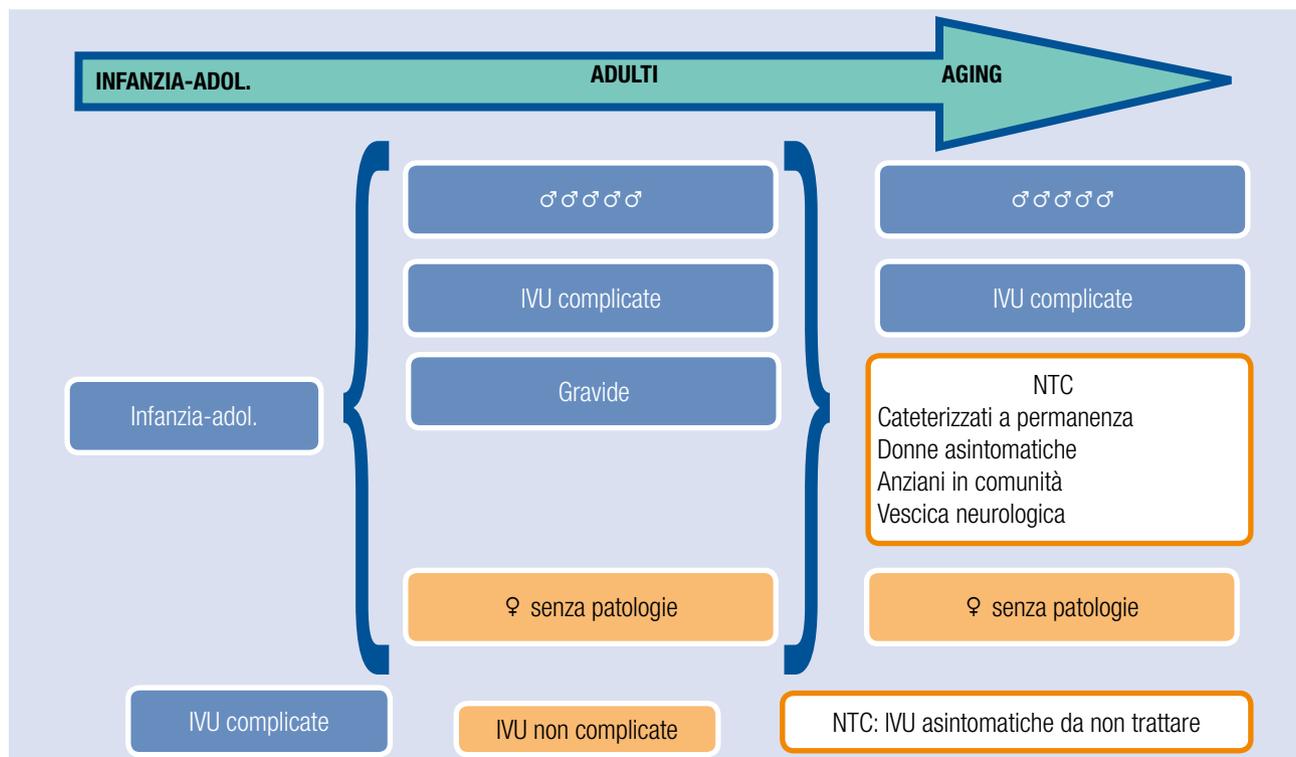
Nella Tabella V sono sintetizzate le diverse forme di IVU in funzione dell'età, del genere e delle condizioni cliniche.

Impiego di ciprofloxacina a rilascio modificato nel trattamento delle infezioni urinarie

Dal lancio in Italia, alla fine degli anni '80, la ciprofloxacina ha assunto una posizione di rilievo nel trattamento delle infezioni urinarie comunitarie, sia tra i fluorochinoloni, sia rispetto ad altre classi di antibiotici comunemente utilizzate per il trattamento di queste infezioni. Ancora oggi ciprofloxacina è inclusa nell'elenco dei farmaci essenziali stilato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹² e nelle principali linee guida internazionali per il trattamento delle infezioni urinarie¹³. Dal 2005 è disponibile in Italia ciprofloxacina a rilascio modificato (RM) che, grazie a un'innovativa formulazione a doppio rilascio, ha consentito di migliorare ulteriormente le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di ciprofloxacina, con ripercussioni favorevoli per l'efficacia clinica, nel trattamento delle infezioni urinarie complicate e non complicate.

La ciprofloxacina RM è disponibile in due dosaggi in monosomministrazione giornaliera, 500 mg e 1000 mg. Se confrontiamo le caratteristiche farmacocinetiche di ciprofloxacina RM rispetto a quelle di ciprofloxacina a rilascio immediato, possiamo osservare che la C_{max} , cioè la concentrazione di picco, è più elevata (Tab. VI) per la formulazione a rilascio modificato, e ciò rappresenta un primo vantaggio in termini farmacodinamici poiché indica un superiore rapporto C_{max}/MIC , lasciando prevedere una superiore efficacia, essendo i fluorochinoloni antibiotici ad azione concentrazione dipendente^{14 15}.

TABELLA V



La ciprofloxacina RM evidenzia una netta superiorità in termini di velocità battericida rispetto alla formulazione tradizionale a rilascio immediato (Fig. 2).

Nelle urine, ciprofloxacina RM raggiunge concentrazioni nelle 24 ore superiori alle MIC₉₀ dei principali uropatogeni¹⁴, come evidenziato nella Figura 3. Se confrontiamo l'eliminazione urinaria nel tempo di ciprofloxacina RM rispetto a quella di un altro fluorochinolone anch'esso utilizzato in monosomministrazione giornaliera, levofloxacina, notiamo che le concentrazioni urinarie nel tempo di ciprofloxacina RM rispetto alla levofloxacina sono superiori durante le prime quattro ore dalla somministrazione¹⁶, il che per antibiotici dotati di azione battericida concentrazione dipendente potrebbe rappresentare un vantaggio anche nell'ottica di una minore selezione di ceppi batterici resistenti (Fig. 4), oltre che in termini di maggiore rapidità d'azione. Quest'ultimo dato è avvalorato da un'ampia serie di studi che dimostrano una minore propensione di ciprofloxacina rispetto a levofloxacina nel selezionare ceppi resistenti di *Pseudomonas aeruginosa* e di *E. coli* sia a livello ospedaliero sia in ambito ambulatoriale^{17,18}.

Ciprofloxacina RM: rapida efficacia sui sintomi urinari

Il rapido raggiungimento di elevate concentrazioni urinarie e la rapida battericida nei confronti dei principali patogeni urinari sono le premesse per una rapida efficacia clinica di ciprofloxacina RM e uno studio condotto su 273 donne affette da cistite e trattate con ciprofloxacina RM 500 mg in monosomministrazione giornaliera per soli 3 giorni ha dimostrato, oltre all'efficacia clinica e alla tollerabilità, il rapido controllo della sintomatologia urinaria (Fig. 5) che, già dopo 6 ore dall'assunzione, risultava migliorata nel 50% delle pazienti, dopo 24 ore i sintomi erano migliorati nell'87% dei casi, per raggiungere il 94% al termine della terapia e 98% dopo 3 giorni dal termine del trattamento²⁰. Lo stesso studio ha indicato una guarigione clinica al termine dei 3 giorni di terapia pari al 96% della casistica con un'eradicazione che per *E. coli* raggiungeva il 97%¹⁹.

In uno studio randomizzato in doppio cieco con ciprofloxacina RM 500 mg od e ciprofloxacina a rilascio immediato 250 mg bid somministra-

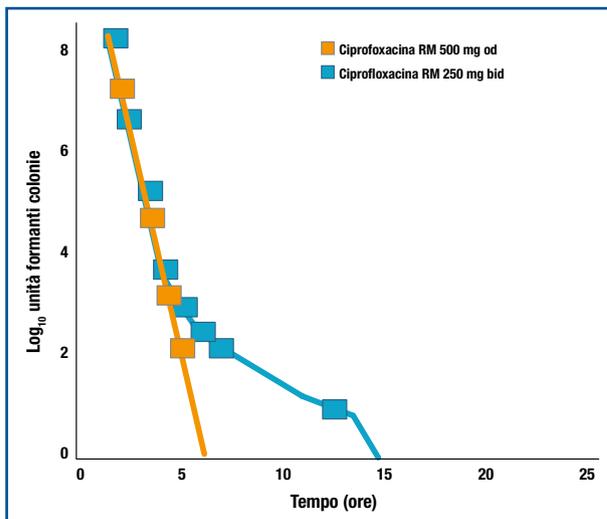


Figura 2
I picchi plasmatici più elevati di ciprofloxacina RM 500 mg od rispetto a ciprofloxacina 250 mg bid si correlano a una più rapida battericida verso *Escherichia coli*¹⁴.

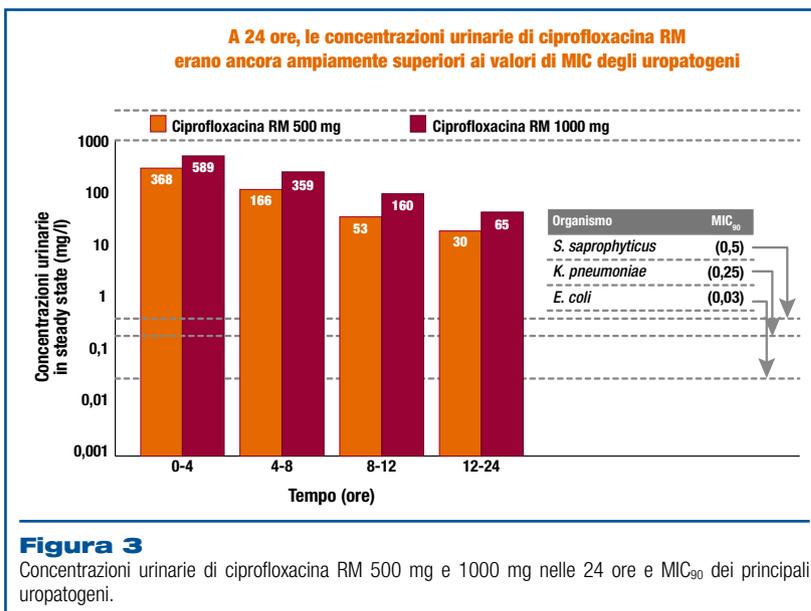


Figura 3
Concentrazioni urinarie di ciprofloxacina RM 500 mg e 1000 mg nelle 24 ore e MIC₉₀ dei principali uropatogeni.

TABELLA VI
Proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario di Ciproxin RM e ciprofloxacina a rilascio immediato¹⁴.

Formulazioni e dosaggi	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-24ore} (mg x ore/L)	t _{1/2} (ore)	T _{max} (ore)
Ciprofloxacina RM 500 mg od	1,59 ± 0,43	7,97 ± 1,87	6,6 ± 1,4	1,5 (1,0-2,5)
Ciprofloxacina 250 mg bid	1,14 ± 0,23	8,25 ± 2,15	4,8 ± 0,6	1,0 (0,5-2,5)
Ciprofloxacina RM 1000 mg od	3,11 ± 1,08	16,83 ± 5,65	6,31 ± 0,72	2,0 (1,0-4,0)
Ciprofloxacina 500 mg bid	2,06 ± 0,41	17,04 ± 4,79	5,66 ± 0,89	2,0 (0,5-3,5)

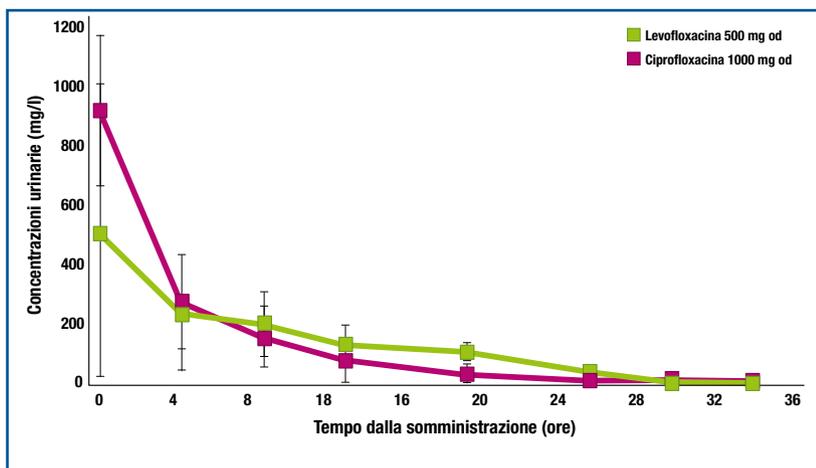


Figura 4

Concentrazioni urinarie medie nel tempo di ciprofloxacina RM 1000 mg od e di levofloxacina 500 mg od ¹⁶.

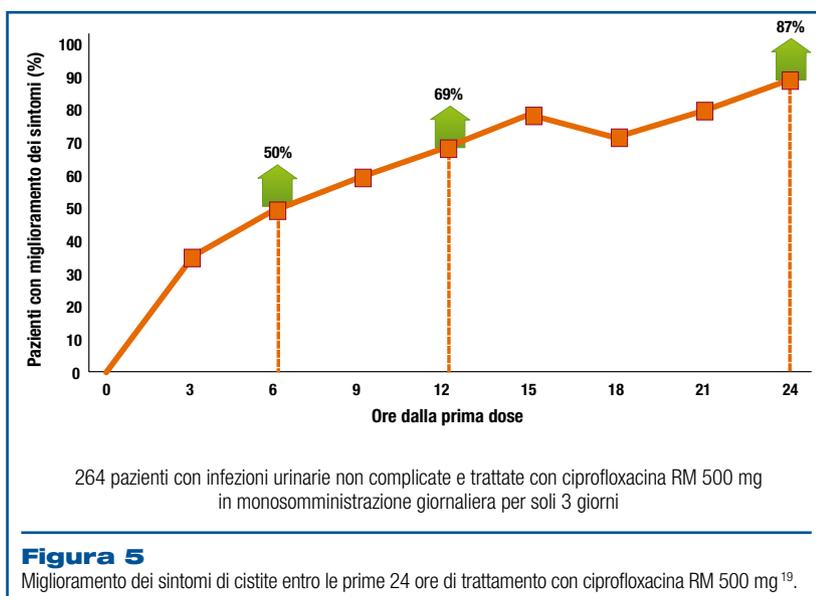


Figura 5

Miglioramento dei sintomi di cistite entro le prime 24 ore di trattamento con ciprofloxacina RM 500 mg ¹⁹.

TABELLA VII Eradicazione nelle infezioni urinarie complicate anche in caso di comorbidità.

Eradicazione dopo somministrazione di ciprofloxacina RM 1000 mg od per 7-14 giorni in pazienti con comorbidità	
Residuo urinario dopo svuotamento vescicale \geq 100 ml	30/35 (85,7%)
Vescica neurogenica	20/26 (76,9%)
Cateterizzazione urinaria intermittente	14/18 (77,8%)
Altre anomalie anatomiche/uropatia ostruttiva da altre patologie	13/14 (92,9%)
Ipertrofia prostatica benigna con ritenzione	8/9 (88,9%)
Catetere urinario permanente	1/3 (33,3%)
Uropatia ostruttiva da nefrolitiasi, tumore, fibrosi	2/2 (100%)
Cancro della vescica	1/1 (100%)

I pazienti potevano presentare contemporaneamente più di una delle condizioni sopraelencate

te per 3 giorni in 891 pazienti affetti da infezioni urinarie non complicate, ciprofloxacina RM si è dimostrata sempre superiore alla formulazione tradizionale in termini di guarigione clinica e di eradicazione batterica al termine della terapia (guarigione clinica 95,5 vs. 92,7% ed eradicazione batterica 94,5 vs. 93,7%) e dopo follow-up prolungato a 25-50 giorni le nuove infezioni batteriche e i fallimenti clinici risultavano meno frequenti nel gruppo trattato con ciprofloxacina RM (rispettivamente 1,7 vs. 5,0% e 4,9 vs. 7,4%) ¹⁴. Un altro studio comparativo condotto su 65 donne, sempre con infezioni non complicate delle vie urinarie, ha confrontato ciprofloxacina RM 500 mg in monosomministrazione giornaliera al cotrimossazolo 960 mg in duplice somministrazione giornaliera, entrambi somministrati per soli 3 giorni, ha consentito di evidenziare una superiore efficacia clinica per ciprofloxacina RM e soprattutto una significativa superiorità ($p = 0,045$) in termini di guarigione microbiologica (78,1 vs. 54,5%) ²⁰.

Ciprofloxacina RM 1000 mg in monosomministrazione giornaliera è invece indicata per il trattamento delle infezioni urinarie complicate e ha evidenziato elevata efficacia clinica e microbiologica anche in caso di isolamento di microrganismi difficili o in presenza di comorbidità. Uno studio condotto su 204 pazienti di entrambi i sessi trattati per 7-14 giorni con ciprofloxacina RM 1000 mg in monosomministrazione giornaliera è risultato clinicamente efficace in termini di guarigione clinica nel 94,6% dei casi; dalle urine di questi pazienti sono stati isolati, oltre agli abituali *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e *Proteus mirabilis*, anche microrganismi difficili quali *P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp. e *Serratia marcescens*, con un'eradicazione che globalmente è risultata pari all'82,1%, con picchi di eradicazione del 100% per *E. coli* e *P. aeruginosa* ¹². Lo stesso studio ha dimostrato che la presenza di fattori complicanti non modificava in genere l'eradicazione, come evidenziato nella Tabella VII.

Tollerabilità di ciprofloxacina RM

Uno studio clinico relativo a 905 pazienti (dei quali 444 trattati con ciprofloxacina RM 500 mg in monosomministrazione giornaliera e 447 trattati con ciprofloxacina 250 mg in duplice somministrazione giornaliera) ha rilevato esclusiva-

mente effetti collaterali lievi o moderati e tali da non richiedere alcun trattamento farmacologico. Ciprofloxacina RM è stato sospeso solo nello 0,2% dei casi per comparsa di eventi avversi possibilmente collegati al farmaco¹⁴ (Fig. 6). Ad analoghe evidenze sono giunti gli sperimentatori che hanno invece testato ciprofloxacina RM 1000 mg in monosomministrazione giornaliera per il trattamento delle infezioni urinarie complicate (1035 pazienti, dei quali 517 trattati con ciprofloxacina RM 1000 mg in monosomministrazione giornaliera e 518 trattati invece con ciprofloxacina 500 mg in duplice somministrazione giornaliera)¹⁴ (Fig. 6). Il fatto poi che ciprofloxacina RM 1000 mg dimostri una C_{max} inferiore (3,11 mg/l) rispetto a quella di ciprofloxacina 750 mg (3,50 mg/l) in duplice somministrazione giornaliera è un'ulteriore riprova della tollerabilità della nuova formulazione a rilascio modificato¹⁴.

Conclusioni

Ciprofloxacina RM, grazie al rilascio bifasico dei due sali che compongono la compressa con il 35% rilasciato rapidamente e il 65% della dose rilasciato in un tempo più prolungato, garantisce una rapida battericidia e nel contempo una copertura per tutte le 24 ore sui patogeni urinari con concentrazioni superiori del 150-160% rispetto alla formulazione tradizionale a rilascio immediato. A queste favorevoli caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche corrisponde una più rapida e maggiore efficacia clinica, che associata all'elevata compliance garantita dalla monosomministrazione giornaliera in presenza di una minore propensione a selezionare ceppi batterici resistenti, anche rispetto ad esempio a levofloxacina, rende ciprofloxacina RM un antibiotico ideale per il trattamento delle infezioni urinarie non complicate e complicate anche in presenza di microrganismi difficili o di particolari comorbidità.

Bibliografia

- 1 Brignoli O, Cricelli C, Cricelli I, et al. *VI Report Health Search. Anno 2009-2010*. Firenze: Rixpress 2010.
- 2 Watson AR. *Pediatric Urinary Tract Infection*. EAU Update 2004;2:94-100.
- 3 Schaeffer AJ. *Infezioni ed infiammazioni dell'apparato genito-urinario*. In: Walsh PC, Campbell MF, editors. *Campbells Urology*. Elsevier 1998, pp. 515-600.
- 4 Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, et al. *Intracellular bacterial communities of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis*. Trends in Microbiology 2004;12:424-30.
- 5 Rossi A, Arcoraci V, Caputi AP, et al. *Icea - Uropatogeni nelle IU non complicate, acquisite in comunità*. Studio "ICEA1" 2001.
- 6 Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. *Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections*. European Association of Urology 2008.
- 7 Bishop MC. *Uncomplicated Urinary Tract Infection*. EAU Update 2004;2:143-50.

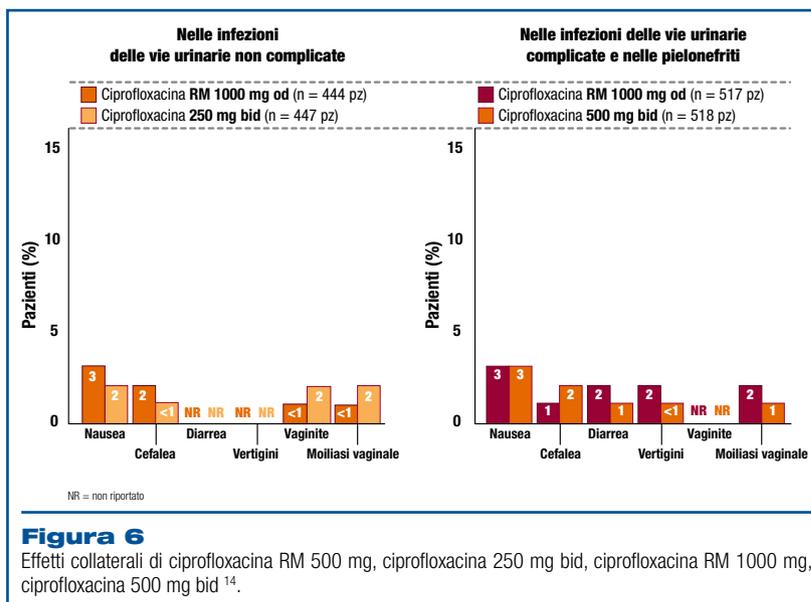


Figura 6

Effetti collaterali di ciprofloxacina RM 500 mg, ciprofloxacina 250 mg bid, ciprofloxacina RM 1000 mg, ciprofloxacina 500 mg bid¹⁴.

- 8 Hooton TM. *Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection*. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
- 9 Rossi A, Speciale AM, Nicoletti G, et al. *I risultati dello studio ICEA2*. Rivista SIMG 2004;(2):14-9.
- 10 Hooton TM. *Recurrent urinary tract infection in women*. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259-68.
- 11 Arias CA, Murray BE. *Antibiotic-resistant bugs in the 21st Century-A clinical super-challenge*. N Engl J Med 2009;360:439-43.
- 12 WHO. *Model list of essential medicine*. 16th edn. Update 2010. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
- 13 Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. *Guidelines on urological infections*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology 2009.
- 14 Blondeau JM. *Current issues in the management of urinary tract infections: extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option*. Drugs 2004;64:611-28.
- 15 Bassetti D. *Chemioterapici antifettivi e loro impiego razionale*. VIII ed. Editori Intramed e Mattioli 2006, pp. 209-13.
- 16 Wagenlehner FME, Kinzig-Schippers M, Tischmeyer U, et al. *Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose*. International. Int J Antimicrob Agents 2006;27:7-14.
- 17 Lee YJ, Liua HY, Lin YC, et al. *Fluoroquinolone resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use*. Int J Antimicrob Agents 2010;35:261-4.
- 18 Gallini A, Degris E, Desplas M, et al. *Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in a university hospital*. J Antimicrob Chemother 2010;65:2650-7.
- 19 Klimberg I, Shockey G, Ellison H, et al. *Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study*. Curr Med Res Opin 2005;21:1241-50.
- 20 Park J, Min K, Kang D. *Efficacy and safety of a once-daily extended-release ciprofloxacin tablet for the empirical treatment of symptomatic uncomplicated cystitis in Korean women*. Korean J Urol 2007;48:35-39.