

Le infezioni delle vie urinarie: 5 buoni motivi per parlarne ancora. Cosa c'è di nuovo nella microbiologia e nell'antibiotico-resistenza?

Gianna Tempera

Dipartimento di Scienze Bio-Mediche, Università di Catania

Le infezioni delle vie urinarie (IVU), particolarmente quelle non complicate, rappresentano una delle patologie di maggiore interesse per il medico di medicina generale (MMG), la cui attualità è confermata da almeno 5 buoni motivi:

1. è una patologia di grande impatto epidemiologico per la Medicina Generale;
2. non cambiano i patogeni ma diventano sempre più resistenti;
3. non avremo nuovi antibiotici per molto tempo ancora;
4. è necessario utilizzare appropriatamente gli antibiotici a disposizione;
5. gli studi farmaco-microbiologici ci possono aiutare a ottimizzare la scelta terapeutica.

È una patologia di grande impatto epidemiologico per la Medicina Generale

Tra le patologie batteriche comunitarie, le IVU non complicate sono, insieme a quelle respiratorie, le patologie per cui la popolazione maggiormente si rivolge al MMG. Esse rappresentano la più comune infezione batterica nel sesso femminile: il 25-50% delle donne tra i 20 e i 40 anni presenta almeno una volta nella vita un episodio di IVU e incorre in recidive più o meno frequenti. Il sesso maschile, per ragioni anatomiche, è meno colpito di quello femminile, e molti autori classificano come complicate tutte le IVU nel sesso maschile^{1,2}.

Negli USA sono la causa ogni anno di 7 milioni di visite ambulatoriali (5-10% di tutte le visite richieste al MMG), di 1 milione di visite presso il pronto soccorso, di 100.000 ospedalizzazioni. Rappresentano circa il 25% di tutte le infezioni, con un impatto sui costi sociali molto elevato³.

Il monitoraggio della situazione italiana nel quinquennio 2006-2010 mette in evidenza un'incidenza di 10 pazienti con cistite acuta non complicata per ogni MMG con 1500 assistiti, mentre per le cistiti complicate la media del quinquennio sale a 16 pazienti per anno⁴.

Nell'ambito delle IVU non complicate, dunque, le cistiti sono le patologie maggiormente incidenti e per le quali il MMG ha a disposizione un gran numero di antibiotici efficaci nella risoluzione dell'episodio acuto.

Non cambiano i patogeni ma diventano sempre più resistenti

Ciò che ancora oggi risulta più problematico è la risoluzione del problema delle recidive, troppo spesso dovute a una non completa eradicazione del patogeno o peggio a una induzione di ceppi resistenti a causa di un trattamento antibiotico non appropriato. Pertanto, come prima cosa, è importante avere un quadro ben chiaro della tipologia dei patogeni responsabili delle IVU, poiché una buona scelta terapeutica si basa primariamente sull'identificazione del patogeno responsabile e sulle sue caratteristiche di antibiotico sensibilità.

Circa il 90% delle infezioni è causato da germi Gram negativi; le IVU non complicate sono, nella maggior parte dei casi dovute alla presenza dei germi di provenienza fecale.

Essendo di provenienza fecale, gli agenti causali delle IVU, in particolare delle forme acute non complicate, sono identificabili in un ristretto numero di uropatogeni. Nella gran maggioranza degli studi, il patogeno più frequentemente isolato a livello sia ospedaliero che comunitario è *Escherichia coli*, con percentuali di prevalenza che variano tra le diverse regioni geografiche, e che per le IVU non complicate comunitarie si collocano sopra il 70%. Altri uropatogeni importanti sono sicuramente batteri Gram negativi, quali *Proteus spp.* e *Pseudomonas spp.* ed Enterococchi tra i Gram positivi.

L'incidenza di *E. coli* è massima nelle classiche cistiti acute, sempre maggioritaria nelle ricorrenti, per scendere a livello del 50% in caso di IVU complicate nosocomiali⁵⁻⁸.

Se non cambiano i patogeni responsabili delle IVU, cambia invece l'andamento dell'antibiotico resistenza alle più comuni molecole a disposizione della classe medica. In particolare il MMG rappresenta la prima interfaccia e dunque il decisore della scelta terapeutica.

Sulla base delle più recenti indagini internazionali emerge che in molte realtà geografiche i farmaci di prima scelta sono stati rappresentati da cotrimossazolo, amoxicillina, trimetoprim, nitrofurantoina, fluorochinoloni e fosfomicina.

Nel caso di IVU non complicate, i numerosissimi studi epidemiologici europei che hanno studiato il problema dell'andamento dell'antibiotico resistenza dei principali uropatogeni, si sono maggiormente focalizzati sull'*E. coli*, e sono stati concordi nel denunciare un lento ma progressivo incremento di resistenza negli ultimi dieci anni. In particolare, *E. coli*, ma anche altri enterobatteri uropatogeni sono diventati meno sensibili ai più comuni antibiotici utilizzati nella pratica clinica, specialmente ampicillina, sulfonamidi, trimetoprim, cotrimossazolo, tanto che la situazione attuale in Europa, si presenta preoccupante sia per antibiotici beta-lattamici che per altri antibiotici tra i più comunemente usati nella terapia delle IVU^{9 10}.

In particolare, cotrimossazolo, estesamente utilizzato in alternativa ai beta-lattamici beta-lattamasi sensibili già a partire dagli anni '90, a causa della rapida disseminazione di geni di resistenza localizzati a livello plasmidiale, presenta ormai livelli così elevati di resistenza¹¹ da non poter essere più considerato una scelta terapeutica razionale. Per ciò che concerne fosfomicina trometamolo, deve essere riferito che questo farmaco, anche se inserito in un esiguo numero di studi epidemiologici, presenta la più bassa percentuale di resistenza tra gli antibatterici impiegati per l'eradicazione di *E. coli*, l'uropatogeno dominante; si deve tener presente però che la fosfomicina è poco attiva sugli altri uropatogeni responsabili delle IVU.

Per quanto attiene ai fluorochinoloni, tranne per alcune segnalazioni geograficamente e temporalmente isolate (es. in Spagna e in Portogallo) la percentuale di ceppi resistenti di *E. coli* isolati da IVU non ha raggiunto livelli di allarme; le uniche segnalazioni di resistenze ai fluorochinoloni superiori al 25% riguardano ceppi di *E. coli* invasivi, di provenienza nosocomiale.

Per una corretta scelta terapeutica, il clinico dovrebbe comun-

que avere una visione della situazione epidemiologica più vasta, comprendente non solo *E. coli*, ma almeno il pattern di antibiotico sensibilità degli uropatogeni Gram negativi più importanti, quali *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*¹².

Analizzando quindi i dati nazionali completi emerge come i fluorochinoloni siano gli unici antibiotici attivi verso più del 90% dei ceppi appartenenti alla triade responsabile di IVU e che rappresentano la classe di antibiotici caratterizzata dal migliore rapporto "spettro di attività/potenza intrinseca" fra tutte le molecole a disposizione della classe medica.

In particolare la ciprofloxacina è attiva verso la quasi totalità dei ceppi responsabili di IVU (98,8%). La fosfomicina si è dimostrata scarsamente attiva verso *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* con tassi di resistenza, rispettivamente, del 22,7 e del 30% (Fig. 1)⁵.

Non avremo nuovi antibiotici per molto tempo ancora

A una sempre maggior emergenza dovuta all'aumento delle resistenze batteriche agli antibiotici, corrisponde una riduzione della disponibilità di nuove molecole antibiotiche. Questo, senza voler incorrere a toni allarmistici, rappresenta un rischio: quello di dover probabilmente far fronte a batteri particolarmente aggressivi e pericolosi, senza disporre di nuove strategie di ricerca e di prodotti capaci di agire attraverso meccanismi completamente diversi.

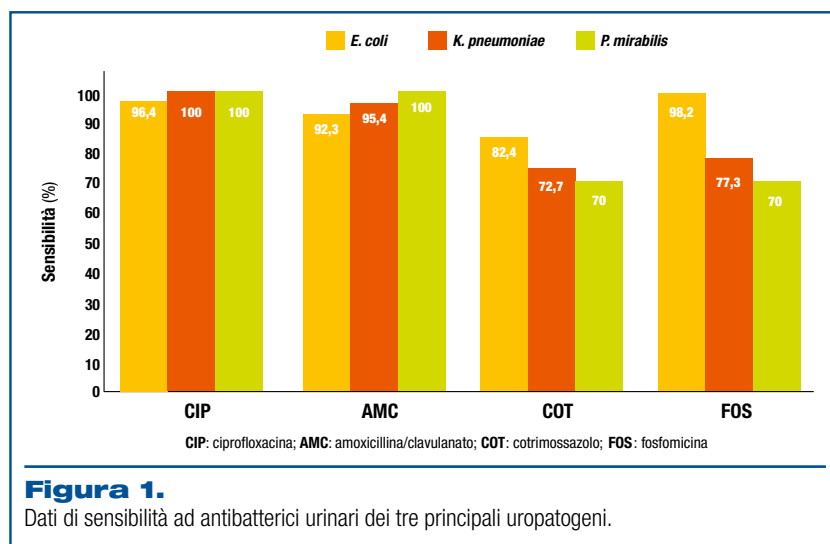
Dal 1970 a oggi, infatti, sono state introdotte solo 2 nuove classi di antibiotici e non se ne intravedono di nuove nei prossimi anni.

Dobbiamo utilizzare appropriatamente gli antibiotici a disposizione

Vista la mancanza di nuovi antibiotici, dunque, per evitare un drammatico ritorno all'era pre-antibiotica, è necessario a questo punto usare al meglio le molecole presenti, utilizzando cioè il migliore approccio razionale che tenga conto di diversi elementi.

Primo fra tutti la scelta terapeutica dev'essere una prerogativa esclusiva del medico e sempre meno un'iniziativa del paziente. L'informazione/educazione sociale a riguardo, è il primo gradino da cui partire. È importante evitare l'impiego di antibiotici per le malattie che non lo richiedono, oppure iniziare tardi una terapia, o utilizzare dosaggi insufficienti o un periodo di trattamento inadeguato.

Quando si tratta di un'IVU, è importante anche considerare l'omeostasi vaginale: mantenere, infatti, il PH vaginale inalterato, può aiutare il mantenimento del microbiota vaginale, in particolare dei lattobacilli, e quindi a evitare sovra infezioni di batteri Gram negativi uropatogeni di provenienza



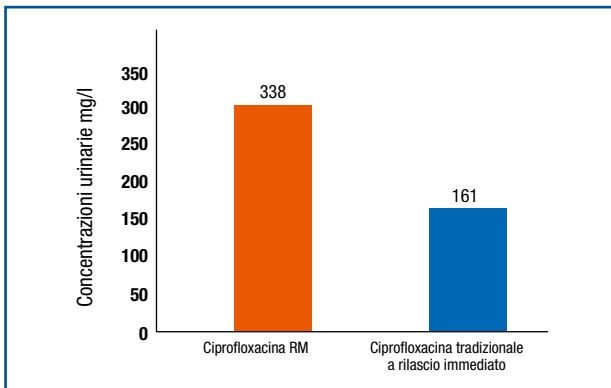


Figura 2.

Confronto delle concentrazioni urinarie della ciprofloxacina RM 500 mg od e la ciprofloxacina 250 mg bid dopo 0-4 ore dalla prima somministrazione.

intestinale, facilmente responsabili di recidive: non tutti gli antibiotici hanno questa proprietà, dimostrata comunque per la classe dei fluorochinoloni¹³.

Per ottimizzare l'uso dei vecchi antibiotici, è fondamentale tener presente inoltre le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici, facendo riferimento alla loro classificazione in tempo-dipendenti e concentrazione-dipendente.

Gli antibiotici tempo-dipendenti (ad esempio beta-lattamici, glicopeptidi, macrolidi naturali), necessitano di mantenere, per un tempo relativamente lungo, livelli in sede di infezione superiori alla MIC per l'agente eziologico ($T > MIC$).

Invece per quelli concentrazione-dipendenti (ad esempio fluoroquinoloni e aminoglicosidi, macrolidi semisintetici), l'attività è dipendente da un elevato rapporto C_{max}/MIC (C_{max} concentrazione al picco) o AUC/MIC (AUC = area sottesa dalla curva delle concentrazioni ematiche). Quindi, il regime posologico ottimale deve tendere a raggiungere le massime concentrazioni, in quanto la batteriocidia si è dimostrata direttamente proporzionale ai valori di picco e tutti questi antibiotici possiedono un prolungato effetto post-antibiotico.

Gli studi farmacomicrobiologici ci possono aiutare a ottimizzare la scelta terapeutica

È indubbio che i fluorochinoloni sono oggi i farmaci più comunemente utilizzati nel trattamento delle IVU (sicuramente di prima scelta nel trattamento delle IVU complicate, ma ugualmente utili nel risolvere quadri meno impegnativi) e che la ciprofloxacina è stata uno dei primi farmaci di questa classe a essere introdotta per il trattamento di queste infezioni per il suo ampio spettro d'azione, la buona biodisponibilità dopo somministra-

zione orale, la buona diffusione tissutale e l'eccellente tollerabilità. Nell'ottica di ottenere più elevate concentrazioni di antibiotico nelle urine, un'interessante alternativa nel trattamento delle IVU complicate è rappresentata dall'impiego della ciprofloxacina a rilascio modificato (RM).

Si tratta di un'innovazione che permette alla ciprofloxacina RM di essere somministrata una sola volta al giorno invece delle due volte al giorno necessarie per la formulazione tradizionale, ottenendo così, come primo risultato, una migliore maneggevolezza per il paziente aiutandolo a migliorarne la compliance.

Si tratta di una compressa con un rilascio bifasico modulato del principio attivo.

La ciprofloxacina RM contiene una combinazione di due diversi tipi di ciprofloxacina (ciprofloxacina cloridrato e ciprofloxacina betaina) e si caratterizza per una cinetica di rilascio del principio attivo in grado di dare un'adeguata copertura antibatterica per 24 ore con una sola somministrazione giornaliera. La compressa è formata da un involucro a rapida dissoluzione e, di conseguenza, a rilascio immediato del 35% del principio attivo che assicura un picco plasmatico e urinario di farmaco in tempi brevi; questo è indice di un inizio rapido e potente dell'effetto battericida, riducendo così il rischio di fallimento terapeutico.

La parte centrale della compressa, invece, rilascia costantemente nel tempo il rimanente 65% di ciprofloxacina per una copertura antibatterica efficace per 24 ore¹⁴.

Grazie al rilascio immediato di principio attivo, fino a 4 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 500 o 1000 mg di ciprofloxacina RM si osservano concentrazioni urinarie del farmaco superiori sia rispetto alla formulazione tradizionale (Fig. 2), sia rispetto ad altri farmaci della stessa categoria quali ad esempio levofloxacina¹⁵.

Nelle prime 12 ore le concentrazioni del farmaco sono circa doppie rispetto a quelle ottenute con la somministrazione della dose a rilascio immediato e fino alle 24 ore si mantengono livelli urinari elevati del farmaco¹⁴. Dunque con la somministrazione di ciprofloxacina RM una volta al giorno le concentrazioni urinarie

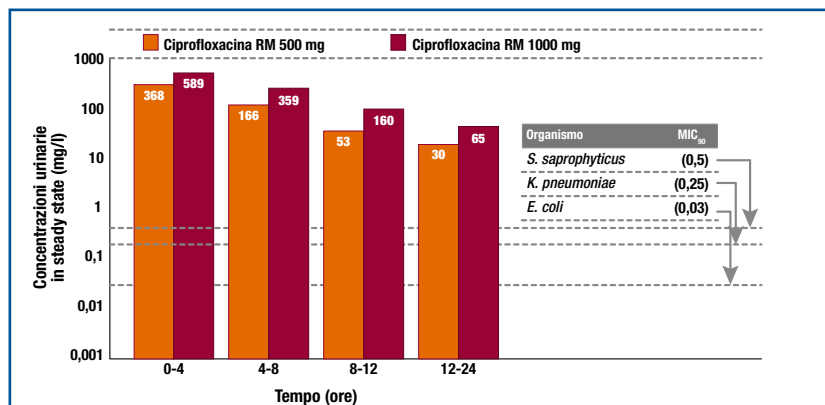
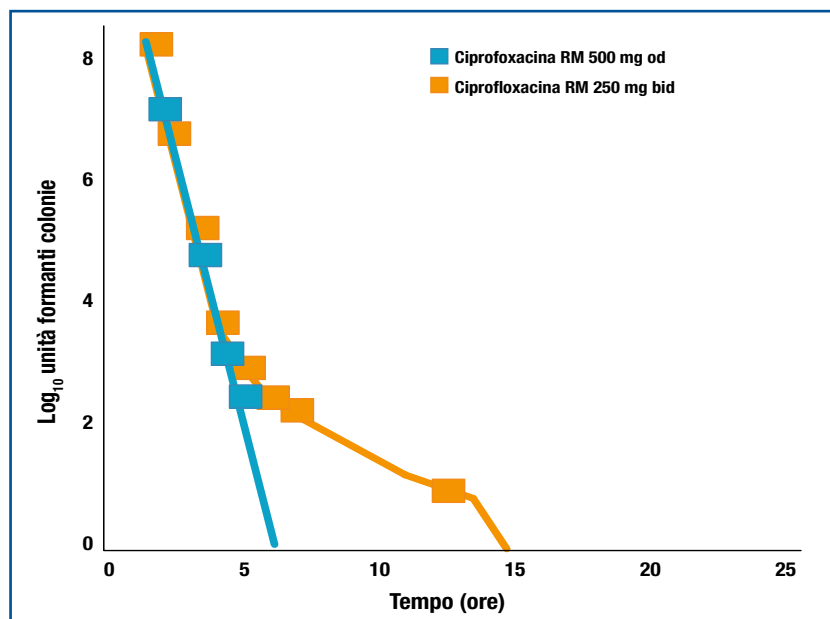
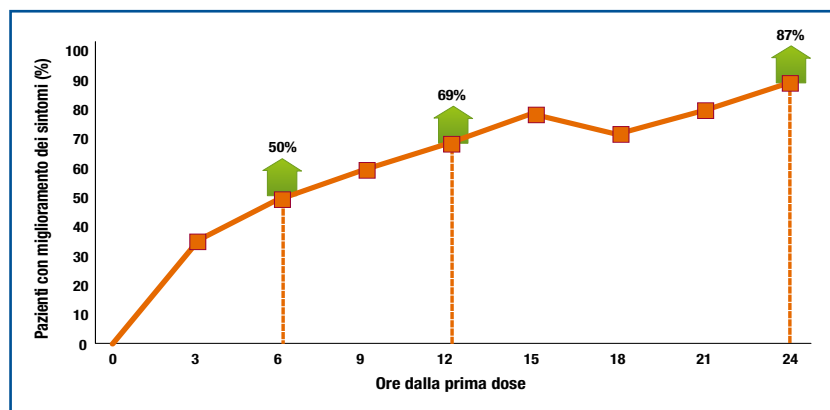


Figura 3.

Concentrazioni urinarie di ciprofloxacina RM nelle 24 ore: sempre superiori ai valori di MIC₉₀ dei principali uropatogeni.

**Figura 4.**

Tempi di eradicazione di *E. coli* con ciprofloxacina RM 500 mg in monosomministrazione e ciprofloxacina tradizionale 250 mg a rilascio immediato bid.

**Figura 5.**

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

di antibatterico eccedono ampiamente i valori di MIC₉₀ per i più importanti uropatogeni durante tutte le 24 ore, sia per la formulazione a dosaggio più basso (500 mg) sia, e ancor più, per quella a dosaggio più elevato (1000 mg) (Fig. 3).

In altre parole, con una sola somministrazione giornaliera si ottiene un rapporto AUC/MIC simile a quello ottenibile con la somministrazione di ciprofloxacina a rilascio immediato in due somministrazioni

giornaliere, ma con un rapporto CMAX/MIC più elevato rispetto a quello ottenibile con la formulazione a rilascio immediato.

I due parametri AUC/MIC e CMAX/MIC sono critici in quanto l'attività battericida della ciprofloxacina è dose-dipendente. Più elevati valori del rapporto CMAX/MIC sono correlabili con più ridotti tassi di sopravvivenza nei modelli preclinici e con la prevenzione dell'emergenza di resistenze durante la terapia.

L'ottimizzazione dei parametri farmacocinetici della ciprofloxacina RM consente così di ridurre i tempi di eradicazione batterica (Fig. 4).

Una rapida eradicazione batterica è di norma una caratteristica vantaggiosa dell'antibiotico, in quanto permette brevi cicli di terapia, riducendo il rischio di selezione di organismi resistenti¹⁶.

Inoltre comporta un'ottimizzazione degli effetti clinici, riducendo i tempi di risoluzione dei sintomi.

Infatti uno studio eseguito da circa 200 medici di base negli USA che hanno trattato 7000 donne ha dimostrato che già dopo 6 ore dall'inizio del trattamento il 50% delle pazienti riferiva un miglioramento clinico; la percentuale saliva all'87% dopo 24 ore e raggiungeva il 91% dopo 48 ore (Fig. 5)¹⁷.

Conclusioni

In conclusione, al fine di contenere il più possibile il fenomeno sempre più crescente delle resistenze, è importante che nella scelta terapeutica, vengano presi in considerazione una molteplicità di fattori.

La conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle molecole rappresenta sempre più un fattore critico di successo.

Gli studi farmaco-microbiologici sulla ciprofloxacina RM hanno dimostrato che l'ottimizzazione dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici possono essere un'arma utile per far fronte al crescente fenomeno delle resistenze, e nel contempo poter effettuare una scelta terapeutica efficace.

Bibliografia

- ¹ Stamm WE. *An epidemic of urinary tract infections?* N Eng J Med 2001;345:1055-7.
- ² Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs.* Am J Med 2002;113(Suppl 1A):5-13S.
- ³ Bishop MC. *Update on Urinary Tract Infection.* EAU Update Series 2004;2:93.
- ⁴ Health Search Database.
- ⁵ Speciale AM, Nicoletti G, Torrisi C, et al. *Prevalenza e antibiotico-resistenza dei principali patogeni urinari responsabili di cistiti non complicate della donna: lo studio ICEA2.* GIMMOC 2004;VIII:1-16.
- ⁶ Croxal G, Weston V, Josef S, et al. *Increased human pathogenic potential of Escherichia coli from polymicrobial urinary tract infections in comparison to isolates from monomicrobial culture samples.* J Med Microbiol 2011;60:102-9.
- ⁷ Ronald A. *The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens.* Dis Mon 2003;49:71-82.
- ⁸ Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, et al. *Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: a minireview.* J Infect Public Health 2009;2:101-11.
- ⁹ Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. *Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States.* Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2540-5.
- ¹⁰ Naber KG, Schito G, Botto H, et al. *Surveillance study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy.* Eur Urol 2008;54:1164-75.
- ¹¹ Blahna NT, Zalewski CA, Reuer J, et al. *The role of horizontal gene transfer in the spread of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic Escherichia coli in Europe and Canada.* J Antimicrob Chemother 2006;57:666-72.
- ¹² Kahlmeter G. *The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report.* J Antimicrob Chemother 2000;46:15-22.
- ¹³ Tempera G, Furneri PM, Cianci A, et al. *The impact of prulifloxacin on vaginal lactobacillus microflora: an in vivo study.* J Chemotherapy 2009;21:646-50.
- 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 Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Tischmeyer U, et al. *Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose.* Int J Antimicrob Agents 2006;27:7-14.
- ¹⁶ Tempera G. *Attualità in tema di antibiotico terapia delle infezioni urinarie. Ciprofloxacina RM: il superamento della tradizione.* GIMMOC 2011;XV:65-74.
- ¹⁷ 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.