

Trattamento delle infezioni alle vie urinarie con pidotimod: tre case report

Luigi Cherubini

Specialista in Urologia, ASL 1 Massa Carrara

Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) insorgono quando i batteri penetrano attraverso l'uretra, proliferano e colonizzano le vie urinarie. Gli agenti eziologici delle IVU non complicate sono batteri normalmente presenti nella flora intestinale, tra questi *E. coli* uropatogeno è responsabile della gran parte delle IVU non complicate ($\geq 75\%$), seguito da *E. faecalis*, *K. pneumoniae* e *S. saprophyticus*¹. Generalmente le IVU interessano le basse vie urinarie, ma, se non opportunamente trattate, possono estendersi anche alle vie superiori e, nei casi più gravi, provocare danni renali, anche permanenti, e urosepsi. Si possono classificare le IVU in base alla sede di infezione: cistite (infezione della vescica), uretrite (infezione dell'uretra), ureterite (infezione dell'uretere), pielonefrite (infezione del rene).

La cistite è tra le più comuni forme di IVU delle basse vie urinarie e può manifestarsi in maniera sporadica o ricorrente (quest'ultima sussiste se si verificano almeno 3 episodi in un anno o 2 episodi in 6 mesi). Nonostante possano svilupparsi in tutti i soggetti, senza distinzioni di sesso ed età, le cistiti non complicate si verificano con frequenza maggiore nelle donne. Infatti, circa il 50% delle donne ha manife-

stato sintomi di cistite almeno una volta e il 33% possiede un'età ≥ 24 anni². Inoltre, le pazienti che hanno già manifestato un episodio di cistite possiedono una probabilità del 20-30% di recidiva³.

La diagnosi di cistite sintomatica ricorrente può avvenire solo a seguito di raccolta anamnestica e dei risultati dell'urinocoltura qualora sia presente una carica batterica di uropatogeni significativa ($\geq 10^3$ CFU/ml)^{2,4}.

Presentazione dei casi

Caso 1

S.D. è una donna di 47 anni che nel mese di aprile del 2018 si presenta in studio con i sintomi tipici di una cistite emorragica (disuria, ematuria, pollachiuria e stranguria) a carattere recidivante, con una frequenza di IVU pari a 2 episodi al mese. L'analisi dei fattori di rischio mostra che la paziente, donna giovane e in pre-menopausa, ha 2-3 rapporti sessuali settimanali occasionali (con eventuale cambio di partner), non fa uso di spermicidi e non ha dei precedenti di IVU durante l'infanzia (anche se la madre presenta una storia pregressa di infezioni al tratto urinario). La paziente, che non presenta altre patologie correlate (e.g. diabete o un quadro clinico di immu-

nocompromissione) effettua un test delle urine con *dipstick*, il quale suggerisce la presenza di un'infezione di natura batterica. Per identificare l'origine dell'infezione, la paziente effettua l'esame di urinocoltura e successivo antibiogramma, risultando positiva a *E. coli* con carica batterica $> 10^6$ CFU/ml, confermando la diagnosi di cistite emorragica recidivante. S.D. inizia quindi una terapia antibiotica mirata con fosfomicina 2 g/die per 2 giorni o ciprofloxacina 500 mg/2 die per 6 giorni (ripetute a cicli al manifestarsi di una recidiva), che comporta una momentanea remissione dei sintomi. La terapia non risulta gradita e viene sospesa a causa dell'insorgenza di candidosi da antibiotici.

Nel maggio 2018 la paziente inizia una nuova terapia profilattica con pidotimod: 800 mg/die per 10 giorni al mese per 3 mesi consecutivi, 3 mesi di intervallo e un nuovo ciclo di trattamento di 3 mesi con uguale dosaggio (2 cicli in un anno). Durante la terapia (e nel follow-up di un anno) la paziente non mostra alcun sintomo tipico della cistite, né è soggetta a episodi di recidivanti, inoltre non manifesta alcun effetto collaterale dovuto al pidotimod. Il test con *dipstick* e l'urinocoltura si rivelano negativi. S.D. ha espresso un giudizio estre-

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cherubini L. Trattamento delle infezioni alle vie urinarie con pidotimod: tre case report. Rivista SIMG 2020;27(2):58-60.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

mamente positivo circa il trattamento con pidotimod (ottima tolleranza del farmaco), riscontrando benefici sia a livello sociale che personale.

Caso 2

B.V. è una donna di 42 anni che nel febbraio 2019 si presenta con un quadro clinico di pollachiuria, disuria, minzione imperiosa, *stress incontinence* e algia sovrapubica, indice di presenza di infezione alle vie urinarie. La valutazione dei fattori di rischio (per una donna giovane e in pre-menopausa) mostra una frequenza di 2 rapporti sessuali settimanali con partner stabile e senza uso di spermicidi, rari episodi di IVU infantili e madre con pregressa storia di infezioni urinarie. Una prima diagnosi delle urine effettuata con *dipstick* mostra un caso di cistite a carattere ricorrente (data la frequenza di 1 episodio al mese), confermata successivamente dall'urinocoltura e antibiogramma che evidenziano una carica batterica di *E. coli* > 10⁶ CFU/ml. Non sono note altre patologie correlate che possono alterare il sistema immunitario della paziente. La terapia alla quale si sottopone è: ciprofloxacina 500 mg 2/die per 6 giorni o fosfomicina 2 g/die per 2 giorni, al manifestarsi di una recidiva. La terapia non ha un riscontro positivo da parte della paziente e viene sospesa per mancata eradicazione dell'infezione ed effetti collaterali (diarrea e candidosi vaginale) dovuti alla somministrazione di antibiotici.

Nel maggio del 2019 B.V. inizia una nuova terapia di profilassi a base di pidotimod: 800 mg/die per 15 giorni al mese per 2 mesi, 2 mesi di pausa e un nuovo ciclo terapeutico con pidotimod per altri 2 mesi con la medesima posologia. Durante il trattamento e nel successivo follow-up di 6 mesi, la paziente ha avuto una forte riduzione della frequenza delle IVU (1 episodio in 6 mesi) e non ha mostrato alcun effetto collaterale derivato dall'assunzione di pidotimod. Il test preliminare con *dipstick* e l'analisi dell'urinocoltura sono risultati negativi. La paziente ha valutato come ottimale la terapia immunomodulante, soprattutto per l'assenza di effetti collaterali.

Caso 3

C.S. è una donna di 38 anni che ad aprile 2019 si presenta con i sintomi tipici di una cistite emorragica ricorrente (pollachiuria, disuria, stranguria ed ematuria). Analizzando i fattori di rischio legati all'età risulta che la paziente ha una vita sessuale attiva (5-6 rapporti settimanali prima dell'insorgenza delle IVU, ridotti a 1 rapporto settimanale dopo la comparsa del primo episodio), ha un partner stabile e non fa uso di spermicidi, ha una madre con precedente storia di IVU, ma non ha manifestato episodi acuti durante l'infanzia. La frequenza degli episodi di cistite emorragica è di 2 IVU al mese e risulta in corso una candidosi vaginale. Una prima indagine con *dipstick* indica la presenza di infezione di natura batterica, dimostrata successivamente con urinocoltura e antibiogramma, con *E. coli* > 10⁶ CFU/ml e *P. mirabilis* > 10⁵ CFU/ml. La paziente inizia una terapia antibiotica specifica con ciprofloxacina 500 mg 2/die per 6 giorni e a seguire con cotrimossazolo 160 + 800 mg 2/die per 8 giorni, supportata da fermenti lattici e terapia anticandidosica, ma dati gli effetti collaterali dovuti agli antibiotici e l'aggravamento della candidosi il trattamento viene interrotto.

A maggio del 2019 C.S. inizia il trattamento profilattico con pidotimod: 800 mg/die per 10 giorni al mese per 6 mesi consecutivi. Durante il periodo di trattamento e nel follow-up di 6 mesi la paziente ha manifestato un solo episodio acuto, al quale è seguita una valutazione con *dipstick* e urinocoltura che hanno confermato la presenza solo di *E. coli* > 10⁶ CFU/ml. In generale, i sintomi sono attenuati e la frequenza di recidive si è ridotta, inoltre la somministrazione di pidotimod non ha comportato alcun effetto collaterale. La paziente ha infine valutato la terapia immunomodulante come ottimale.

Discussione dei casi

Nei tre casi presentati le pazienti soffrivano di cistite non complicata (in quanto assenti anomalie anatomiche del tratto urinario, disfunzioni renali o altre patologie correlate alle IVU), a carattere recidivante (poiché il numero di episodi era superiore a 2 in 6

mesi). Le terapie antibiotiche standard sono state ponderate in base al singolo caso e alla gravità del quadro clinico, seguendo le più recenti linee guida italiane, in cui la fosfomicina costituisce la prima scelta per le cistiti non complicate in fase acuta o in alternativa è consigliato adottare uno schema terapeutico con fluorochinoloni (e.g. ciprofloxacina)⁴. In tutti e 3 i casi, le pazienti hanno manifestato una parziale (o addirittura nulla) remissione dei sintomi e a causa delle reazioni avverse (diarrea e insorgenza di candidosi o aggravamento di candidosi già presente) il trattamento è stato sospeso. La terapia immunomodulante con pidotimod ha avuto un riscontro estremamente positivo da parte delle pazienti, che non hanno manifestato alcuna reazione avversa. Nei primi due casi gli episodi di cistite sono stati totalmente eradicati, come confermato dalle urinocolture, e non si sono ripresentati sintomi di IVU, nel terzo caso (un quadro clinico più grave rispetto ai primi due) il pidotimod ha attenuato fortemente la sintomatologia e il numero di recidive (un singolo episodio in 6 mesi). L'effetto terapeutico del farmaco e l'assenza di reazioni avverse dovuta alla sua assunzione hanno giovato alle pazienti non solo da un punto di vista della salute, ma anche da punto di vista emotivo e sociale.

Conclusioni

Le infezioni del tratto urinario costituiscono ancora oggi una delle cause più frequenti di infezione batterica, specialmente nelle donne adulte^{2,5}. Un'indagine preliminare può essere effettuata mediante l'analisi dei fattori di rischio² e con *dipstick* per le urine, al fine di raccogliere elementi che possano associare il quadro sintomatologico del paziente a una IVU o meno. Qualora tale associazione sussista, la diagnosi definitiva può avvenire solo a seguito di urinocoltura e antibiogramma, che hanno lo scopo di individuare il patogeno specifico, permettendo la prescrizione di una terapia antibiotica mirata. In presenza di una IVU a carattere recidivante, la terapia antibiotica deve essere ripetuta ciclicamente poiché l'eradicazione completa del patogeno responsabile risulta difficile. Ciò

comporta un aumento del rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti o multi-resistenti (a causa del cambio della tipologia di antibiotico), oltre che un incremento dei costi a carico del paziente. Dunque, il trattamento con farmaci antimicrobici non sempre ha un effetto risolutivo dell'IVU; si rende pertanto necessario adottare altre strategie terapeutiche che supportino, potenzino e riducano lo stesso trattamento antimicrobico e i suoi effetti collaterali.

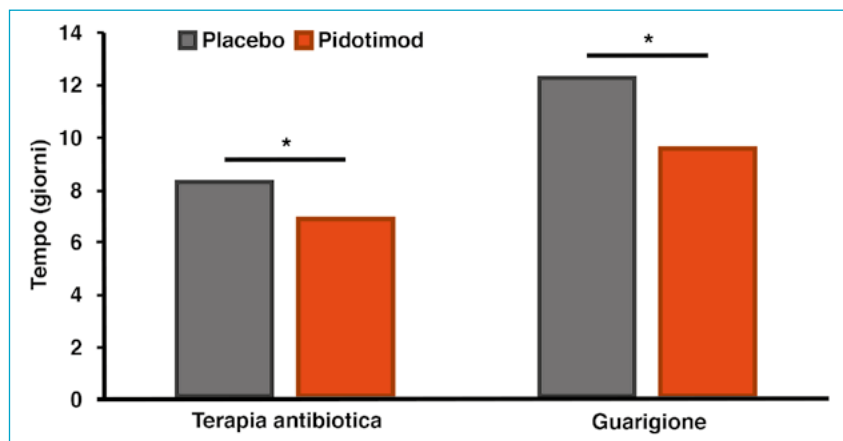
La scelta del pidotimod nel trattamento delle infezioni del tratto urinario ha un riscontro sia nelle sue indicazioni terapeutiche, sia nella letteratura scientifica ⁶ (Fig. 1). Nei casi presentati la sua efficacia è stata dimostrata laddove l'assunzione di antibiotici standard non ha portato giovamento alle pazienti. Ciò può essere dovuto al potenziamento del sistema immunitario MALT (*Mucose-Associated Lymphoid Tissue*) ⁷ nell'epitelio di transizione dell'apparato-urogenitale, che ha impedito la ricutizzazione dell'IVU.

Bibliografia

¹ Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:269-84.

FIGURA 1.

Parametri di efficacia osservati durante il trattamento dell'episodio acuto (valori medi). Durata della terapia antibiotica e tempo di guarigione ($p < 0,001$ vs placebo).



² Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2018.

³ Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4:1-11.

⁴ Battaglia M. et al. Raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie. Linee Guida Società Italiana di Urologia 2015.

⁵ Medina M, Castillo-Pino E. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines* 2019;9:259-61.

⁶ Clemente E, Solli R, Mei V, et al. Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of urinary tract infections in children. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1994;44:1490-4.

⁷ Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy* 2015;13:1-10.