

CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA TRIENNALE IN MEDICINA GENERALE

Provincia autonoma di Bolzano

STUDIO OSSERVAZIONALE DESCRITTIVO DELLA PRASSI DI GESTIONE DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE NON COMPLICATE NELLA PRATICA ASSISTENZIALE DELLA MEDICINA GENERALE.

Medici in formazione: **Dr. Michele Langella**
Dr.ssa Emanuela Zazzetta

Tutor: **Dr. Giuliano Piccoliori**

Triennio 2014-2017

INDICE

• Abstract Italiano.....	3
• Abstract Deutsch.....	4
• Scenario.....	5
• Materiali e metodi.....	12
• Risultati.....	14
• Discussione.....	22
• Conclusione.....	23
• Bibliografia.....	24

Studio osservazionale descrittivo della prassi di gestione delle infezioni delle vie urinarie non complicate nella pratica assistenziale della Medicina Generale.

Scenario: Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano un'infezione sintomatica del tratto urinario provocata da colonizzazione batterica. In particolare le IVU vengono definite non complicate (IVUnc) se non si associano ad anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie, ad insufficienza renale, se non colpiscono donne in gravidanza e se il paziente non presenta particolari fattori di rischio associati (es. età avanzata, immunodepressione). Le IVU occorrono frequentemente nella popolazione generale e costituiscono il 20-25 % delle cause di prescrizione antibiotica. I pazienti con IVU sono spesso trattati empiricamente senza l'esecuzione né di un'urinocoltura, né di un'antibiogramma e la scelta del trattamento è tipicamente influenzata da abitudini e raccomandazioni nazionali. L'emergenza di batteri multiresistenti e la natura benigna e autolimitante delle IVUnc ha determinato la necessità di ridurre la prescrizione antibiotica, in particolar modo per gli antibiotici ad ampio spettro come i beta-lattamici e i chinolonici.

Maggiori conoscenze sono necessarie per delineare le prassi ed i profili assistenziali esistenti, la cui verifica e revisione analitica può costituire un presupposto essenziale per la eventuale costruzione di PDTA locali condivisi ed efficienti per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e la qualità delle cure per queste persone.

Obiettivo: L'intento principale da cui è nata questa ricerca è stato quello di esplorare, nel setting della medicina generale, come attualmente vengono affrontate le IVUnc in provincia di Bolzano.

Lo scopo è stato quello di raggiungere una conoscenza più precisa del fenomeno, in particolare nei suoi aspetti qualitativi, come ad esempio la variabilità dei comportamenti nella pratica assistenziale rispetto alle raccomandazioni delle LG, tenendo in considerazione le differenze tra città (Bolzano e Leives) e periferia (Renon, Val Gardena).

Metodi: La ricerca è stata disegnata come uno studio descrittivo osservazionale prospettico finalizzato ad analizzare sia i dati di incidenza delle condizioni in studio e quindi indirettamente a quantificare l'impatto sulla pratica clinica, sia ad esplorare gli approcci utilizzati dai MMG nel processo diagnostico - terapeutico.

Il campionamento dei MMG è stabilito in base all'appartenenza centro città- periferia nella provincia autonoma di Bolzano, nello specifico due a due.

La durata dello studio è stata di cinque mesi.

Il criterio di inclusione dei pazienti è stato l'accesso all'ambulatorio di MMG per prima insorgenza di sintomi caratteristici di IVU (disuria, pollachiuria, dolore sovrapubico e/o ematuria).

Lo strumento di rilevazione è stata una scheda questionario compilata dal MMG al primo accesso del paziente con IVU.

Risultati: Il processo diagnostico è risultato essere non così disomogeneo tra città e periferia rispetto alle aspettative. In particolare ci si è basati soprattutto sulla clinica per porre diagnosi di IVUnc e l'unica indagine strumentale utilizzata è stata lo stick-urine. Al contrario, maggiore eterogeneità si è riscontrata nell'approccio terapeutico, soprattutto in termini di dosaggio e durata delle terapie sintomatica, eziologica e di supporto. L'antibiotico più utilizzato è stato il trimetoprim/sulfametoxazolo (41%) con una durata media di terapia tra i 3 ed i 5 giorni.

Beschreibende Beobachtungsstudie zur Behandlung von nicht komplizierten Harnwegsinfekten in der Praxis für Allgemeinmedizin

Hintergrund: Harnwegsinfekte (IVU) definieren sich als eine symptomatische Entzündung aufgrund bakterieller Kolonisation der ableitenden Harnwege. Als unkomplizierte Harnwegsinfekte (IVUnc) werden Infekte bezeichnet, welche nicht mit anatomischen und funktionellen Anomalien der Harnwege, mit Niereninsuffizienz, Schwangerschaft oder mit speziellen Risikofaktoren (z.B. hohes Alter, Immunsuppression) einhergehen. In der Bevölkerung kommen Harnwegsinfekte häufig vor und nehmen 20-25% der Gründe für die Verschreibung eines Antibiotikums ein. Die Behandlung der Patienten mit IVU erfolgt oft empirisch ohne vorherige Durchführung eines Antibiotogramms. Die Therapieentscheidung stützt sich auf Gewohnheiten und nationale Empfehlungen. Die besorgniserregende Zunahme von multiresistenten Erregern und die Tatsache, dass die IVUnc meist selbstlimitierend sind, hat es notwendig gemacht, die Verschreibung von Antibiotika zu reduzieren. Dazu gehören vor allem Breitbandantibiotika wie Fluorchinolone und Beta-Laktame.

Umfassende Kenntnisse über bestehende Vorgehensweisen und Behandlungsprofile sind notwendig. Deren analytische Aufarbeitung kann eine Voraussetzung für die eventuelle Erarbeitung eines diagnostisch-therapeutischen Behandlungsablaufes sein. Ausserdem kann die angemessene Verschreibung von Antibiotika und die Qualität der Behandlung für die betroffenen Patienten verbessert werden.

Ziel: Das primäre Ziel dieser Studie war Erfassung der Behandlung der Patienten mit IVUnc im Bereich der Allgemeinmedizin auf dem Territorium der Autonomen Provinz Bozen. Es wurde das Vorgehen im klinischen Alltag in der Praxis für Allgemeinmedizin im Vergleich zu den Empfehlungen der Leitlinien untersucht, vor allem zwischen den Städten (Bozen und Leifers) und dem Land (Ritten und Grödnertal).

Methode: In einer deskriptiven Beobachtungsstudie wurde die Inzidenz der untersuchten Konditionen aufgezeigt. Indirekt wurde somit der Einfluss auf die klinische Praxis quantifiziert, als auch die diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen in der Allgemeinmedizin dokumentiert. Die Datensätze der Allgemeinmediziner wurden in 2 Ambulatorien im Stadtzentrum und 2 Ambulatorien auf dem Land auf dem Gebiet der Autonomen Provinz Bozen erhoben. Der Zeitraum der Erhebung war auf 5 Monate festgesetzt.

Als Einschlusskriterium galten charakteristische Erstsymptome eines IVU (Dysurie, Pollakisurie, suprapubischer Schmerz und/oder Hämaturie). Diese Daten wurden mittels Dokumentationsbogens im Ambulatorium für Allgemeinmedizin vom Arzt bei Erstvorstellung der Patienten erfasst.

Ergebnis: In Bezug auf die klinische Diagnosestellung eines IVUnc und die einzig angewandte instrumentelle Untersuchung des Harnsticks zeigten sich nicht die vorher erwarteten Unterschiede zwischen Stadt und Land. Im Gegensatz dazu haben sich Unterschiede in der Therapie, vor allem in der Dosierung und Dauer der ursächlichen und unterstützenden therapeutischen Massnahmen ergeben. Am meisten wurde Trimetoprim/Sulfametoxazol (41%) verschrieben. Durchschnittlich dauerte die Therapie von 3 bis 5 Tagen.

Scenario

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano un'infezione sintomatica del tratto urinario provocata da colonizzazione batterica [1]. Le IVU occorrono frequentemente nella popolazione generale e costituiscono circa il 20-25% delle cause di prescrizione antibiotica nel setting della medicina generale [2].

Le IVU vengono frequentemente suddivise in due categorie: IVU non complicate (IVUnc), IVU complicate (IVUc). In particolare le IVU vengono definite complicate se sussistono uno o più dei seguenti criteri [1]:

- Tutte le IVU nei bambini, nelle donne gravide, negli uomini.
- Anomalie funzionali e/o strutturali, es. esiti di interventi chirurgici.
- Pazienti immunodepressi.
- Febbre, dolore al fianco (mono/bilaterale).
- Patologie renali e/o urologiche, calcoli renali.
- Nelle precedenti due settimane:
 - posizionamento di un catetere vescicale
 - dimissione ospedaliera o da struttura di lungodegenza
 - terapia antibiotica

Al contrario le IVU vengono definite non complicate se compaiono in donne senza i criteri precedentemente elencati.

La patogenesi, nel caso specifico delle IVUnc, è un evento complesso. L'infezione ha origine quando determinati patogeni provenienti dall'intestino, od in alcuni casi dalla vagina (come risultato dell'inoculazione diretta durante il rapporto sessuale), colonizzano la mucosa periuretrale e risalgono attraverso l'uretra fino alla vescica ed in alcuni casi, attraverso gli ureteri, fino ai reni. Le circostanze mediante le quali questo fenomeno occorre, restano poco chiare; la pielonefrite è rara nelle donne con cistite non trattata e negli uomini e nelle donne con batteriuria asintomatica non trattata [3].

Dal punto di vista patogenetico, il principale microorganismo coinvolto è l'Escherichia Coli (75-95% dei casi). Grazie alla presenza di fimbrie, flagelli, vari tipi di adesine, tossine e del rivestimento polisaccaridico, l' E.coli è in grado di superare le difese dell'ospite, di invaderne e danneggiarne cellule e tessuti e di stimolare una risposta infiammatoria. Nonostante ciò, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo responsabile dello sviluppo dei sintomi urinari. Altre specie di Entrobacteriacee occasionalmente coinvolte nella patogenesi delle IVUnc includono: Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae ed altri batteri come lo staphilococcus saprophyticus. Altre specie di Gram + e di Gram – sono raramente isolate nelle pazienti con IVUnc [1, 3, 4].

In assenza di fattori di rischio, l'isolamento di microorganismi come: lactobacilli, enterococchi, stafilococchi coagulasi-negativi diversi da S. Saprophyticus provenienti dal campione urinario è spesso la conseguenza della contaminazione di quest'ultimo [3, 4].

I fattori di rischio delle IVUnc comprendono: rapporti sessuali, un nuovo partner sessuale nell'ultimo anno, pregresse infezioni delle vie urinarie, utilizzo di metodi contraccettivi come

ad esempio il diaframma e/o gli spermicidi, l'assunzione di antibiotici nelle 2-4 settimane precedenti, freddo, stress, una scarsa igiene intima, uno scarso introito di liquidi [1, 3]. Nel caso specifico delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie, si è evidenziata una certa predisposizione genetica suggerita dalla forte associazione esistente tra una storia di IVU in uno o più collaterali di primo grado di sesso femminile e un aumentato rischio di sviluppare IVU ricorrenti [3].

Diagnosi

In tutte le pazienti che si presentano in un ambulatorio di medicina generale con disturbi urinari, dovrebbero essere sempre indagati i seguenti segni e sintomi:

- disuria, nicturia, pollachiuria
- dolore sovrapubico
- ematuria
- peggioramento di nota incontinenza

E' importante tenere nella dovuta considerazione il fatto che tali sintomi possono risultare sfumati nelle pazienti molto giovani ed in quelle molto anziane [4].

La diagnosi clinica di IVUnc è basata sul riscontro di segni e sintomi predittivi, avvalorati dall'eventuale riscontro laboratoristico di piuria e batteriuria. L'approccio diagnostico inizia con la storia clinica, guidata dalla constatazione dei sintomi/segni elencati in precedenza. L'esame obiettivo spesso non è necessario ai fini diagnostici nelle donne con sintomi tipici di IVU, ma qualora eseguito dovrebbe includere la misurazione della temperatura corporea, la ricerca del segno di Giordano e la valutazione completa dell'addome.

Gli strumenti della diagnostica di laboratorio prevedono: l'esame urine (microscopico oppure eseguito mediante stick) e l'urinocoltura. Nell'approccio ambulatoriale di donne altrimenti sane, la valutazione di laboratorio spesso non è necessaria per fare diagnosi di IVUnc. L'esame urine può essere utile nel supportare la diagnosi se la presentazione clinica non è tipica, in quanto l'assenza di piuria suggerisce una diagnosi di altra natura. L'urinocoltura è giustificata invece solo dal sospetto di resistenza antimicrobica. Al contrario le tecniche di imaging non vengono utilizzate di routine nella diagnostica delle IVUnc [4].

Sospetto clinico

In giovani donne senza fattori di rischio associati la presenza di disuria, pollachiuria, dolore sovrapubico od ematuria, in assenza di sintomi vaginali, è fortemente suggestiva di IVU. La probabilità di IVU è superiore al 50% nelle donne con un qualsiasi sintomo suggestivo e superiore al 90% nelle pazienti che presentano disuria e pollachiuria senza irritazioni vaginali [4]. Le donne anziane possono avere, al contrario, un certo numero di sintomi urinari aspecifici (disuria cronica, incontinenza urinaria), che possono confondere la diagnosi di IVUnc. Sintomi come nicturia cronica, incontinenza e malessere generale sono molto comuni in questo tipo di pazienti e non specifiche di IVUnc, per questo motivo non è necessario eseguire di routine l'esame delle urine. Quest'ultimo, al contrario, va effettuato in caso di comparsa di febbre, di disuria acuta (insorta da meno di una settimana), d'insorgenza di una nuova urgenza

minzionale o peggioramento di una preesistente, d'incontinenza di nuovo riscontro, di dolore sovrapubico e di ematuria. Inoltre l'esame delle urine è fortemente consigliato nelle pazienti con deficit cognitivo, nel caso in cui si assista ad un peggioramento dello stato mentale ed ad un cambiamento delle caratteristiche delle urine, non responsivo alla semplice idratazione [4, 5].

Esame delle urine

L'esame delle urine per la valutazione della piuria è il più valido test diagnostico per le IVU. La piuria è presente in quasi tutte le donne con IVU; la sua assenza è fortemente suggestiva per una diagnosi alternativa [4]. L'esame delle urine spesso non è indicato nelle donne con sintomi tipici per IVU, ma può essere d'aiuto in tutti quei casi in cui la presentazione clinica non è tipica. La presenza di leucociti nelle urine è diagnostica per IVU; la presenza di ematuria può essere utile poiché è di frequente riscontro, non rappresenta tuttavia un fattore predittivo per una forma complicata e non richiede una terapia a più ampio spettro.

Una valida alternativa all'esame delle urine è data dallo stick urinario, che permette di valutare in particolare due parametri fondamentali: l'esterasi leucocitaria (un enzima prodotto dai leucociti che riflette la piuria) i nitriti (riflettono la presenza delle enterobacteriaceae che convertono i nitrati urinari in nitriti)[4]. Se la diagnosi di IVU non è chiara (ad es. solo pollachiuria senza disuria), uno stick urine può aumentare la probabilità di una diagnosi certa quando:

- leucociti e nitriti sono positivi, o
- solo i nitriti sono positivi, o
- leucociti ed emoglobina sono positivi

In questi casi una IVU è molto probabile e può essere intrapreso un trattamento adeguato senza eseguire ulteriori indagini [3]. In ogni caso quando la storia clinica è fortemente suggestiva di IVU, persino il riscontro di un risultato negativo dello stick urinario non è attendibile per l'esclusione di IVU [4].

Urinocoltura

I microorganismi patogeni ed il loro profilo di suscettibilità antimicrobica sono frequentemente prevedibili nelle donne con IVU e l'urinocoltura in questi casi non è necessaria per le decisioni terapeutiche. Nonostante ciò, dato l'aumento della resistenza antimicrobica degli uropatogeni, è consigliato prelevare un campione per l'esame colturale prima di iniziare la terapia nel caso in cui i sintomi non siano caratteristici per IVU, se i sintomi persistono o si ripresentano entro tre mesi dal precedente trattamento antimicrobico o se si sospetta una resistenza antimicrobica od un'infezione complicata. [1]

Diagnosi differenziale

In pazienti altrimenti sane, processi infettivi e non infettivi possono essere causa di sintomi come disuria, pollachiuria, dolore sovrapubico e/o ematuria:

- Vaginiti: nelle donne con disuria, la presenza di fastidio vaginale o prurito, secrezioni maleodoranti, l'assenza di pollachiuria, dovrebbe indirizzare verso diagnosi di vaginite. Le cause di vaginiti includono le infezioni da miceti, trichomoniasi e vaginosi batterica.
- Uretriti: la valutazione per uretrite è consigliata nelle donne attive sessualmente con disuria e riscontro di piuria ma non di batteriuria. Cause di uretriti nelle donne includono clamidia, gonorrea, trichomonas, le infezioni da candida, H. simplex e sostanze irritanti come già i contraccettivi.
- Anomalie strutturali: donne con diverticoli uretrali possono presentare disuria, pollachiuria ed ematuria macro/microscopica, sebbene possano avere piuria asintomatica persistente, la batteriuria non è presente in assenza d'infezione.
- Cistite interstiziale: una diagnosi d'esclusione nelle pazienti che hanno fastidi persistenti correlati alla vescica, con sintomi quali disuria, pollachiuria, ma senza evidenza d'infezione o di altre cause identificabili.
- Malattia infiammatoria pelvica: dolore a livello del basso ventre, febbre ed eventuale secrezione mucopurulenta sono i più frequenti reperti clinici nelle pazienti con malattia infiammatoria pelvica, sebbene la disuria possa comunque essere presente.
- Nefrolitiasi: la maggior parte dei pazienti con nefrolitiasi sintomatica possono avere dolore al fianco in aggiunta macro/microematuria. In assenza d'infezione, la febbre è inusuale nei pazienti con nefrolitiasi.

Terapia

Raccomandazioni

Molte pazienti cercano di autocurarsi con metodi naturali e nella maggior parte dei casi, prima di chiedere il parere medico, aspettano anche diversi giorni che i disturbi scompaiano spontaneamente.

Una paziente con IVUnc dovrebbe essere informata sulla benignità della patologia, ma anche sulla possibile frequenza delle recidive e sulla loro correlazione con i rapporti sessuali. Alla paziente dovrebbero anche essere consigliati trattamenti non farmacologici per la profilassi delle eventuali recidive. Di norma un trattamento sintomatico è indicato per un controllo più rapido dei disturbi, tale trattamento può essere proposto indipendentemente da quello antibiotico. Adeguati antidolorifici sono ad esempio il paracetamolo e l'ibuprofene [1-2]. Poiché l'IVUnc è associata ad un progressivo aumento dell'antibiotico resistenza e ad una rara progressione verso patologie più gravi, stanno suscitando sempre maggior interesse queste strategie di trattamento, mirate a ritardare od evitare la terapia antimicrobica. In un trial con 241 pazienti arruolate, le pazienti alle quali è stato assegnato random il trattamento con ibuprofene (400 mg 3 volte al dì per 3 giorni) hanno manifestato sintomi più a lungo in confronto alle pazienti trattate con fosfomicina (singola dose di 3 g). Meno donne nel gruppo ibuprofene hanno ricevuto poi un qualsiasi antibiotico in confronto al gruppo fosfomicina, ma hanno presentato un numero maggiore di reazioni avverse severe, inclusi 5 casi di pielonefrite rispetto ad un unico caso presente nel gruppo fosfomicina. Nonostante lo studio non abbia confermato l'iniziale ipotesi di non inferiorità del trattamento sintomatico e nonostante non

possa essere generalmente raccomandata la terapia con ibuprofene come primo approccio, questa opzione terapeutica tuttavia può essere discussa con le pazienti con sintomi da lievi a moderati, mediante un approccio di decisione condivisa. Ulteriori ricerche sono necessarie per individuare pazienti per le quali il trattamento sintomatico sia sufficiente, affinché la prescrizione antibiotica possa essere ridotta [2].

Trattamento non farmacologico e misure profilattiche

- adeguata idratazione orale (almeno 2 L al giorno)
- regolare e completo svuotamento vescicale
- minzione dopo i rapporti sessuali
- trattamento di un eventuale stipsi
- evitare eccessiva igiene genitale, che può compromettere la normale flora vaginale (evitare ad es. spray intimi)
- cambiamento del metodo contraccettivo (evitare diaframma e spermicidi)
- applicazione di caldo in caso di dolore
- come prevenzione dopo la defecazione viene consigliata la tecnica di pulizia con movimento antero-posteriore

Terapie alternative per la prevenzione delle recidive

Diverse sostanze di derivazione vegetale sono tradizionalmente usate nelle IVU. Nonostante siano molto diffuse, non vi sono solide basi scientifiche che ne giustifichino l'utilizzo. Tra i più noti troviamo i composti a base di cranberry, la cui plausibilità biologica si basa sull'inibizione dell'aderenza degli uropatogeni a livello delle cellule uroepiteliali. Dati clinici a supporto di un effetto protettivo sono limitati a causa, tra l'altro, di diverse formulazioni commerciali (polvere, essiccato, compresse, succhi), che a loro volta differiscono per il quantitativo di principio attivo [3,6].

Trattamento farmacologico

Per il trattamento di una IVUnc dovrebbe essere preferita una terapia di breve durata con un antibiotico adeguato, questo non solo nelle pazienti più giovani, ma anche nelle più anziane non allattate [5].

La scelta dell'antibiotico dovrebbe rispettare i seguenti criteri:

- il rischio individuale della paziente
- lo spettro microbico e la sensibilità antibiotica
- l'efficacia della sostanza antimicrobica
- ripercussioni epidemiologiche
- effetti collaterali

Nel trattamento delle IVUnc è preferibile usare antibiotici che solo raramente vengono destinati alla terapia di altre infezioni. Per evitare resistenze locali, può essere utile cambiare occasionalmente la propria strategia terapeutica. È stato dimostrata per le IVUnc un'aumentata resistenza per l'ampicillina ed il trimetoprim, quando gli stessi antibiotici

vengono somministrati entro i precedenti tre mesi. Possibilmente in caso di recidiva entro questo arco di tempo è ragionevole cambiare principio attivo [1].

Nitrofurantoina

La nitrofurantoina è un antibiotico che non agisce a livello sistemico e che viene prescritto solo per il trattamento delle IVU. Viene consigliata in numerose linee guida internazionali sia per le IVU acute, sia per le recidive. Temuti effetti collaterali sono in particolare una lesione polmonare cronica interstiziale. Quest'ultima subentra tuttavia solo in caso di somministrazione protratta per più di sei mesi, per cui gioca un ruolo solo nel caso della profilassi delle recidive. Si raccomanda quindi di limitare la durata della terapia a meno di sei mesi e di controllare la funzionalità polmonare.

Altri gravi effetti collaterali (epatite, polineuropatia) sono estremamente rari, non più frequenti rispetto al trimetoprim. A livello gastrointestinale, nausea e vomito sono più frequenti rispetto al trimetoprim [7,8]. Poiché solo pochi studi hanno valutato una durata terapeutica di tre giorni, nella maggior parte delle linee guida viene consigliata il meglio documentato dosaggio di 100 mg ogni 12 ore per 5-7 giorni. La nitrofurantoina non è efficace contro *Proteus mirabilis*.

Trimetoprim/Sulfametoxazolo

Il dosaggio generalmente raccomandato è di una compressa da 160/800 mg ogni 12 ore per 3 giorni. La somministrazione empirica del cotrimoxazolo dovrebbe essere evitata se la prevalenza della resistenza è nota essere superiore al 20% o se il paziente ha assunto tale antibiotico per un'IVU nei precedenti tre mesi. In alcune regioni il trimetoprim (100 mg ogni 12 ore per tre giorni) è usato al posto del cotrimoxazolo ed è considerato equivalente. Il cotrimoxazolo presenta, a causa della componente sulfonamidica, un maggior rischio di effetti collaterali, soprattutto reazioni cutanee allergiche, che subentrano in circa il 4% dei pazienti. Più raramente si verificano reazioni come ipoglicemia o Sindrome di Lyell [1,4].

Fosfomicina

La fosfomicina è efficace come singola somministrazione da 3 g. In una recente metaanalisi, questa modalità di somministrazione sembrerebbe essere associata ad una aumentata compliance, minori costi, meno effetti collaterali in confronto a regimi antibiotici di maggior durata. Il trattamento con fosfomicina potrebbe giocare un ruolo importante nel trattamento delle IVU, non solo nelle pazienti non gravide, ma anche nelle gravide, nelle più anziane e nella popolazione pediatrica. In questo studio, tuttavia, non è stata valutata l'efficacia di questo trattamento nello scongiurare l'insorgenza di pielonefrite [1,9].

La fosfomicina è un antibiotico ad ampio spettro e la sua somministrazione orale è limitata al trattamento delle IVU. Come per la nitrofurantoina, questo tipo di somministrazione è associata ad un rischio molto basso di sviluppo di resistenze [1].

Altri antibiotici

Beta-lattamici

Beta-lattamici accettati per il trattamento delle IVUnc sono: amoxicillina-ac. clavulanico, cefpodoxime, cefdinir, cefadroxil per una durata complessiva di 7 giorni. Ampicillina o amoxicillina non dovrebbero essere usate nel trattamento empirico, data la loro bassa efficacia e la loro alta prevalenza di resistenza. I beta-lattamici rappresentano comunque agenti antibiotici di seconda scelta, poichè sono meno efficaci dei fluorochinolonici e del cotrimoxazolo [4].

Fluorochinolonici

I fluorochinolonici (ad es. ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina) sono generalmente efficaci. Non esiste nessuna differenza rilevante tra i diversi chinolonici.

Nel setting della medicina generale è destritto un aumento della antibiotico-resistenza fino al 10%. A causa del pericolo del sempre maggior sviluppo di resistenze contro questi antibiotici di riserva ed a causa dei potenziali effetti collaterali (reazioni cutanee di tipo tossiche, disturbi del SNC, danni alla vista), i chinolonici non dovrebbero essere utilizzati nelle IVUnc. Sono inoltre controindicati in gravidanza. Si è visto ad esempio che il trattamento con una compressa da 250 mg di ciprofloxacina ogni 12 ore per 3 giorni è sufficiente [1].

Materiali e metodi

La ricerca è stata disegnata come uno studio descrittivo-osservazionale finalizzato ad analizzare sia i dati di incidenza delle condizioni in studio e quindi indirettamente a quantificare l'impatto sulla pratica clinica, sia ad esplorare gli approcci utilizzati dai medici di medicina generale (MMG) nel processo diagnostico-terapeutico.

Il campionamento dei MMG è stato stabilito in base all'appartenenza centro-città/periferia nella provincia autonoma di Bolzano, nello specifico due (Bolzano/Laives) a due (Renon/Val Gardena) .

Lo studio è durato cinque mesi (gennaio-maggio 2017).

Lo strumento di rilevazione scelto è stato un questionario compilato dal MMG al primo accesso del paziente con IVUnc (Allegato 1).

Allegato 1

Questionario approccio diagnostico-terapeutico IVU non complicate

- Età:

- Sintomi:

- Disuria
- Pollachiuria
- Dolore sovrapubico
- Ematuria
- Altro (specificare)

- Diagnosi:

- Clinica
- Strumentale:
 - stick urine
 - leucociti.....
 - nitriti.....
 - sangue.....
 - urinocoltura
 - flora batterica
 - microorganismo
 - antibiogramma
 - ecografia addome inferiore, eventuale referto.....

- Terapia:

- Sintomatica es. FANS (se si indicare principio attivo....., dosaggio....., durata.....)
- Eziologica:
 - Nitrofurantoina (dosaggio.....,giorni.....)
 - Trimetoprim/Sulfametoxazolo (dosaggio....., giorni.....)
 - Fosfomicina (dosaggio....., giorni.....)
 - Amoxicillina/ac. clavulanico (dosaggio....., giorni.....)
 - Ciprofloxacina (dosaggio....., giorni.....)
 - Altro (specificare principio attivo....., dosaggio....., durata.....)
- Di supporto
 - Integratori (es. Cranberry)
 - Fermenti lattici/probiotici
 - Altro (specificare prodotto....., durata.....)

Il **criterio di inclusione** dei pazienti era l'accesso all'ambulatorio del MMG a seguito della prima insorgenza di sintomi e segni caratteristici di IVU:

- disuria
- pollachiuria
- dolore sovrapubico
- ematuria

I **criteri di esclusione** erano invece:

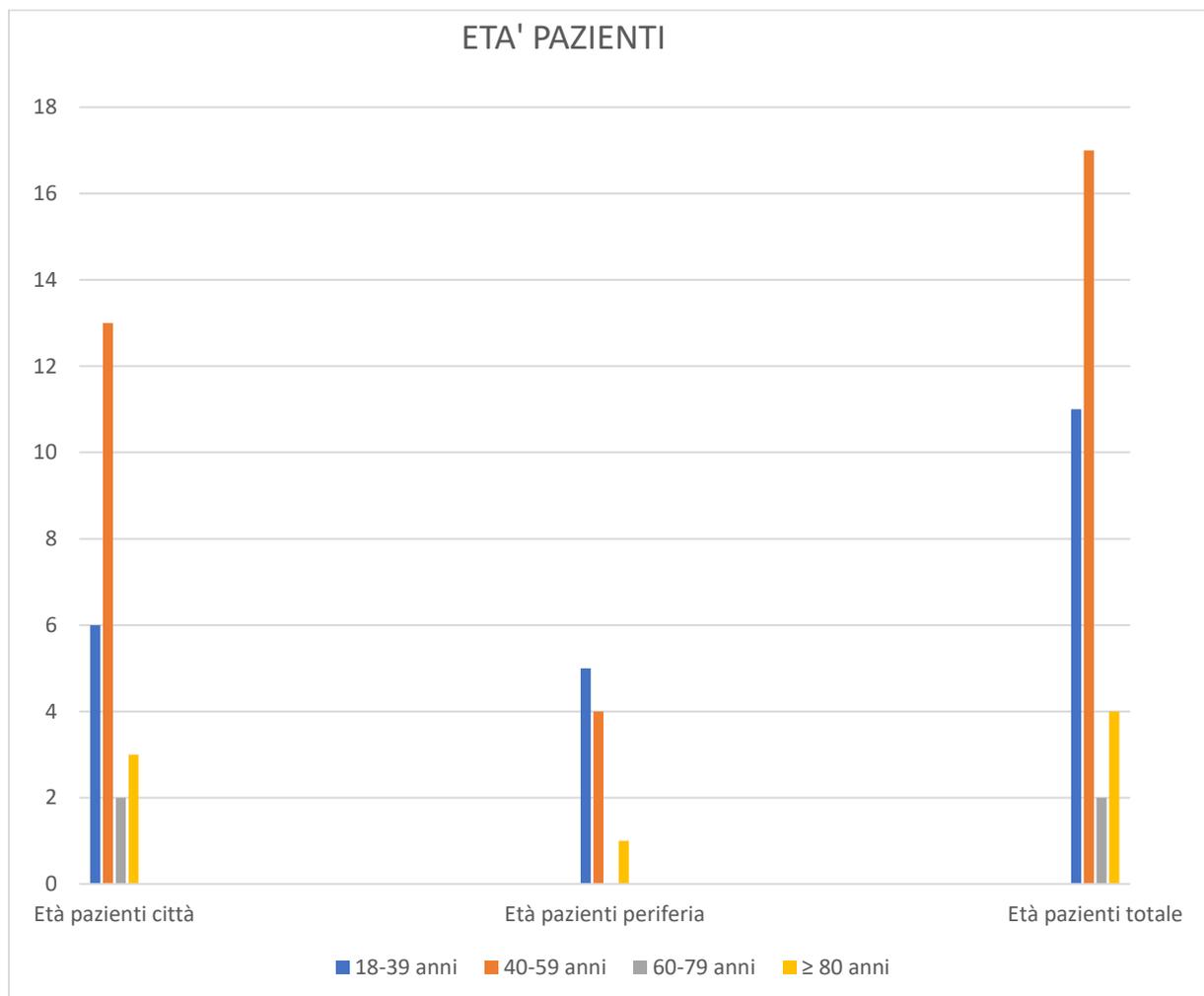
- donne in gravidanza
- bambini
- uomini
- pazienti affetti da insufficienza renale
- paziente immunodepressi
- pazienti con anomalie del tratto genitourinario
- pazienti portatori di catetere vescicale a permanenza

Risultati

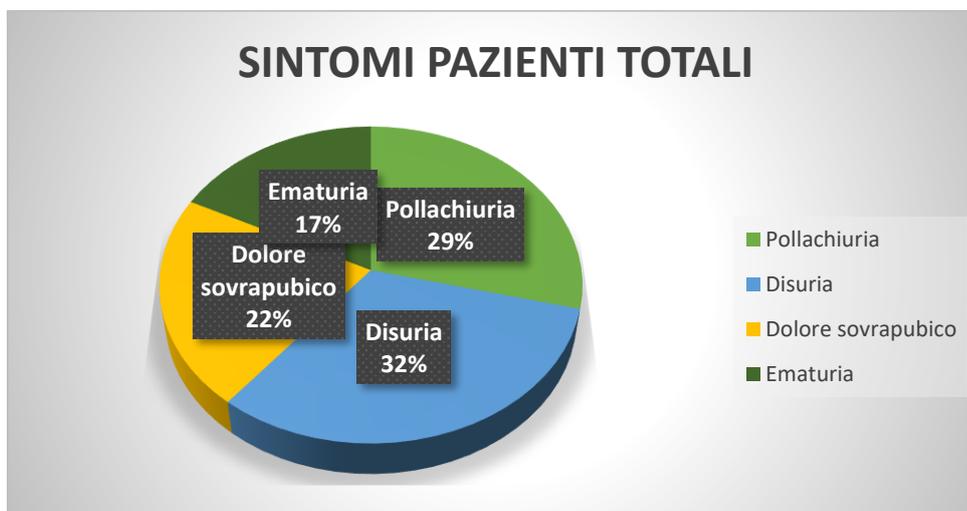
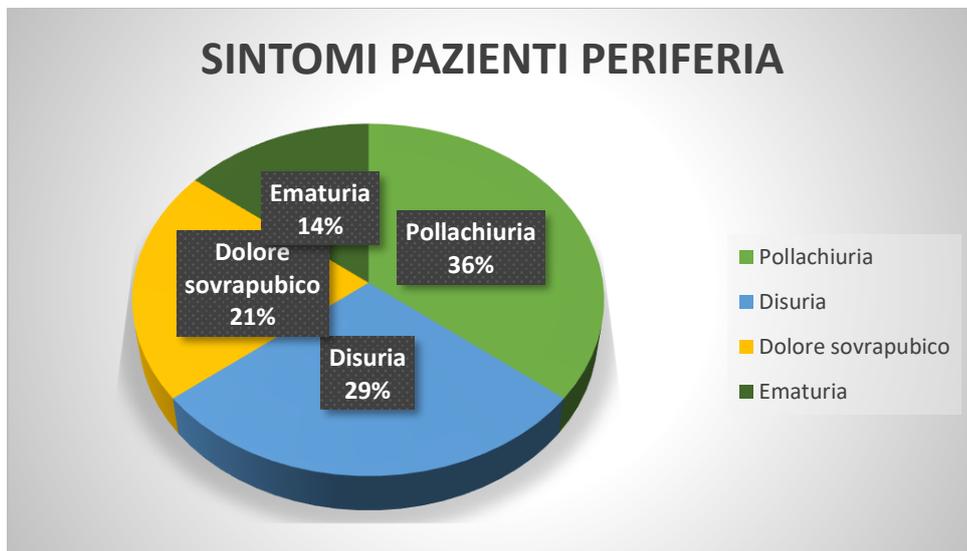
Da gennaio 2017 a maggio 2017 sono stati reclutati complessivamente 34 pazienti, nello specifico 24 in città e 10 in periferia. L'incidenza percentuale è risultata di circa 7 casi su mille nell'arco dei 5 mesi dello studio, con un numero di accessi agli ambulatori dei MMG pari a 4913.

I seguenti grafici rappresentano i risultati del nostro studio:

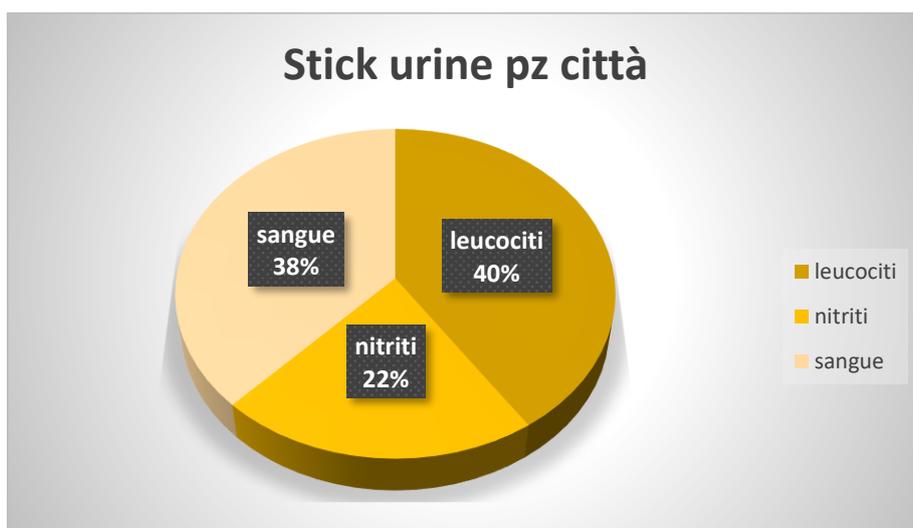
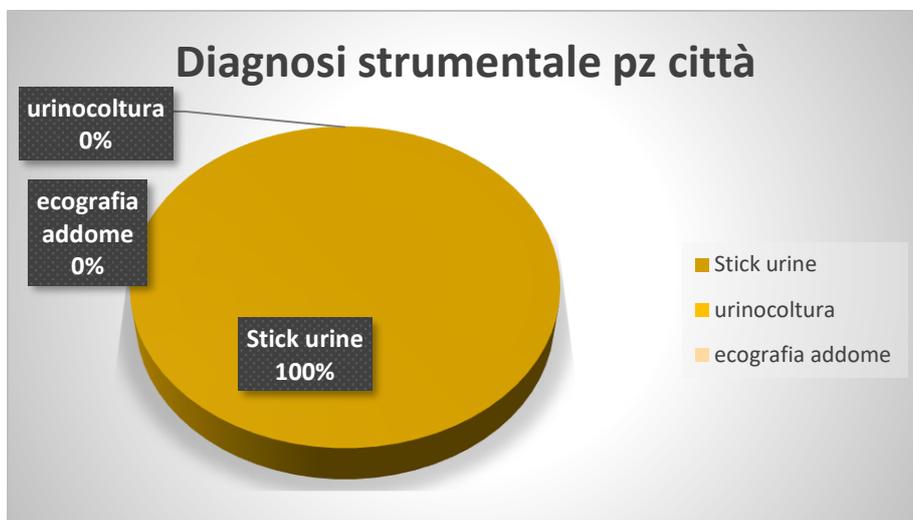
- Distribuzione per età dei pazienti reclutati in città, in periferia e totali



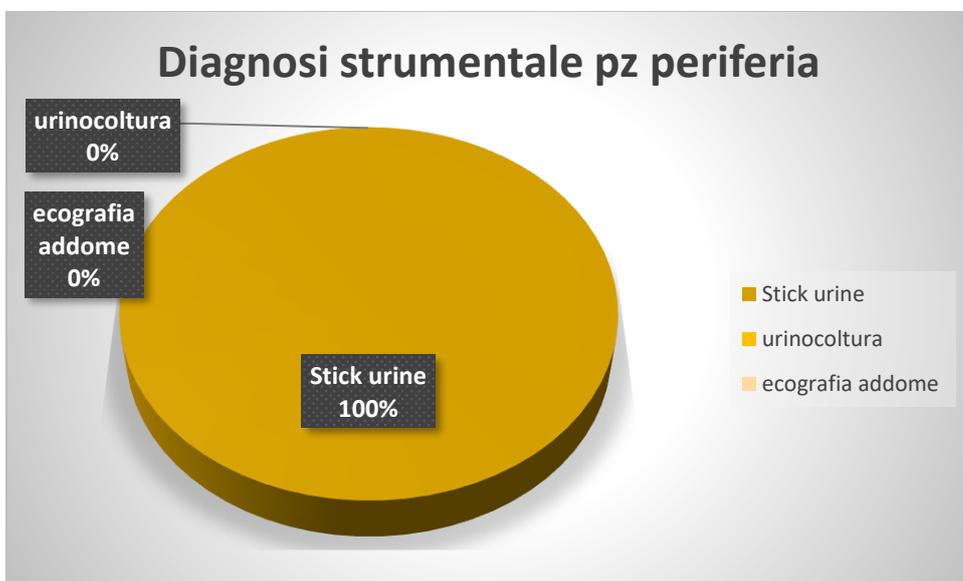
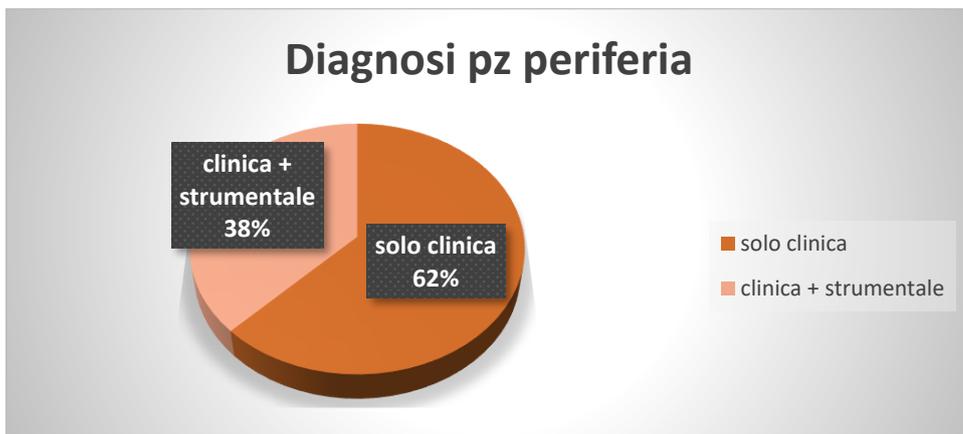
- Distribuzione dei sintomi dei pazienti reclutati in città, in periferia e totali



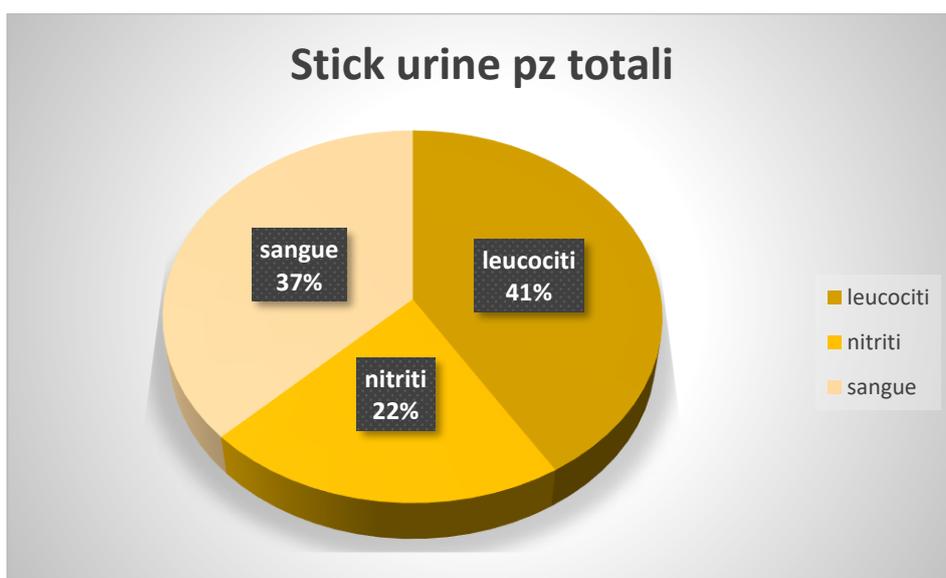
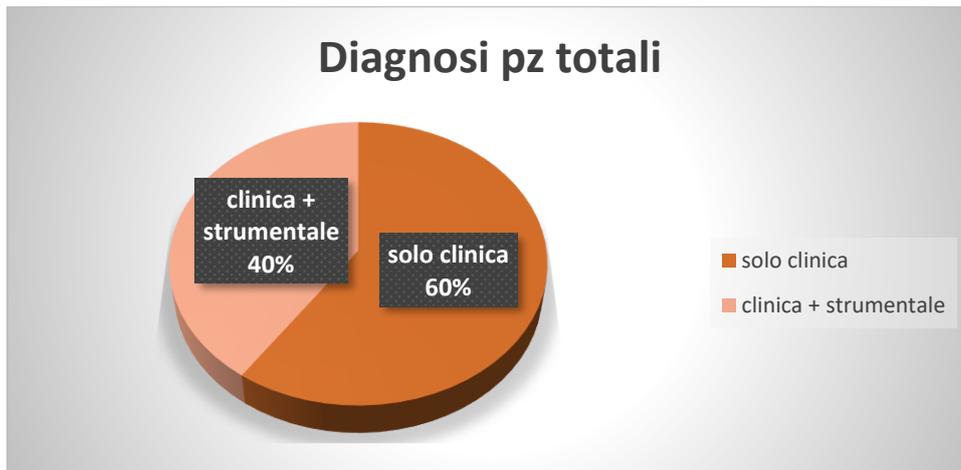
- Processo diagnostico dei pazienti reclutati in CITTÁ



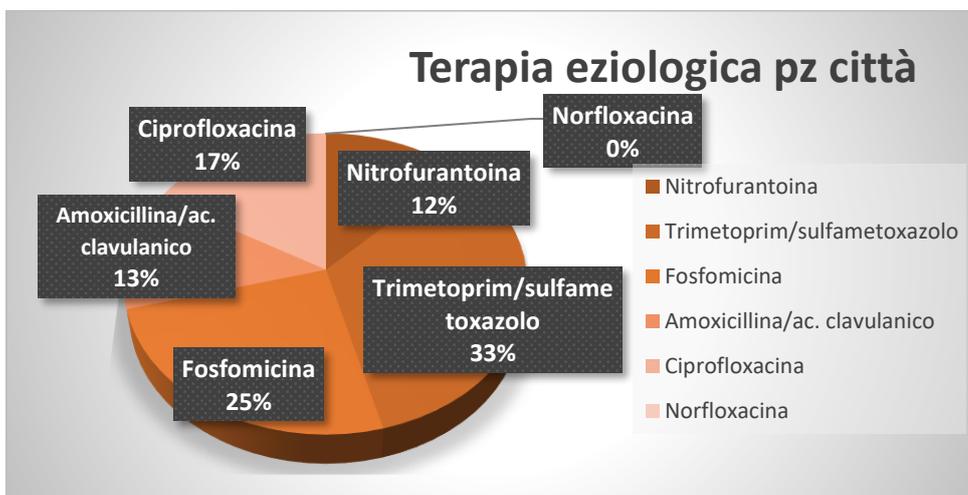
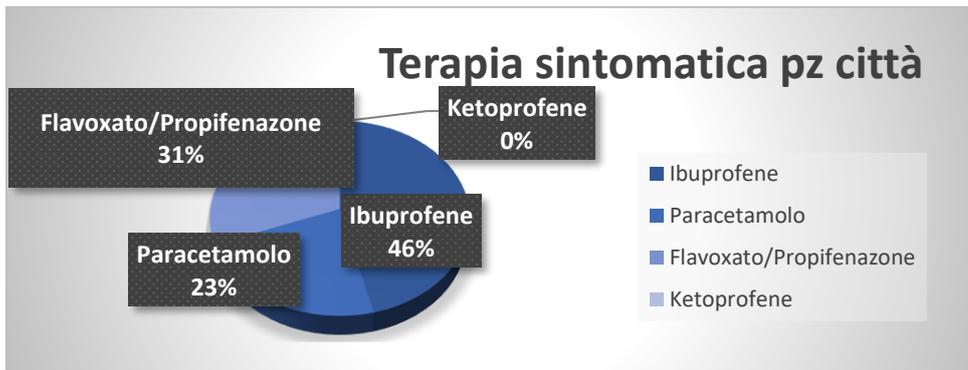
- Processo diagnostico dei pazienti reclutati in PERIFERIA



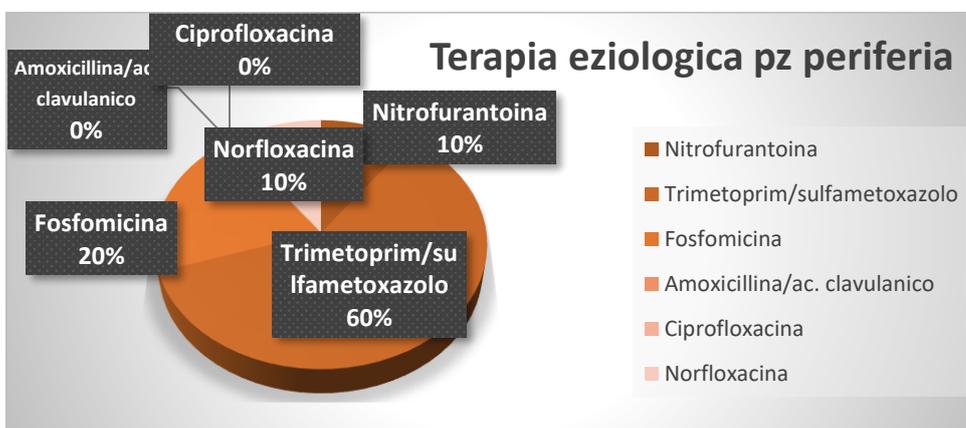
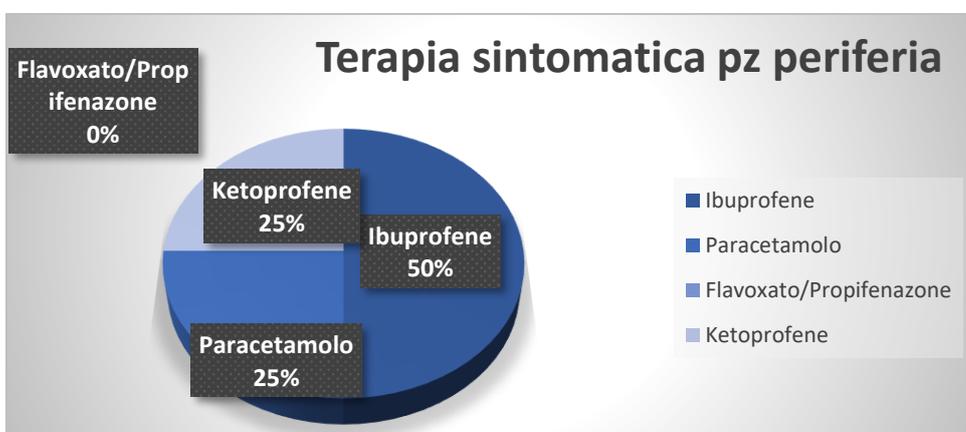
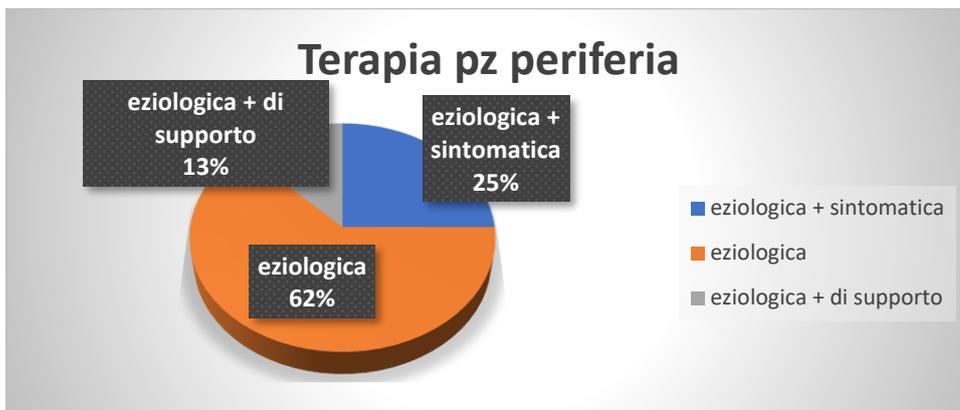
- Processo diagnostico dei pazienti TOTALI



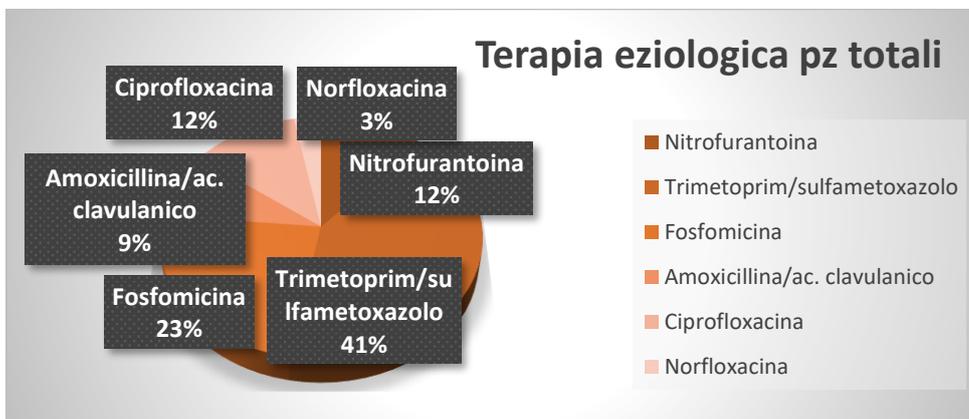
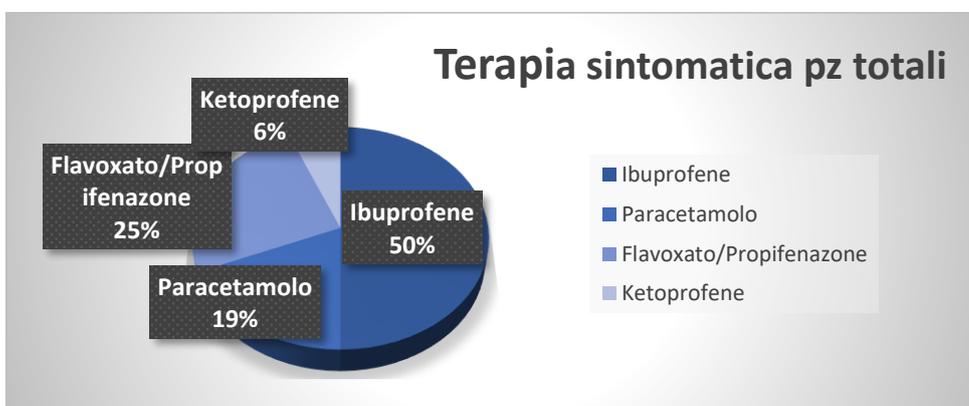
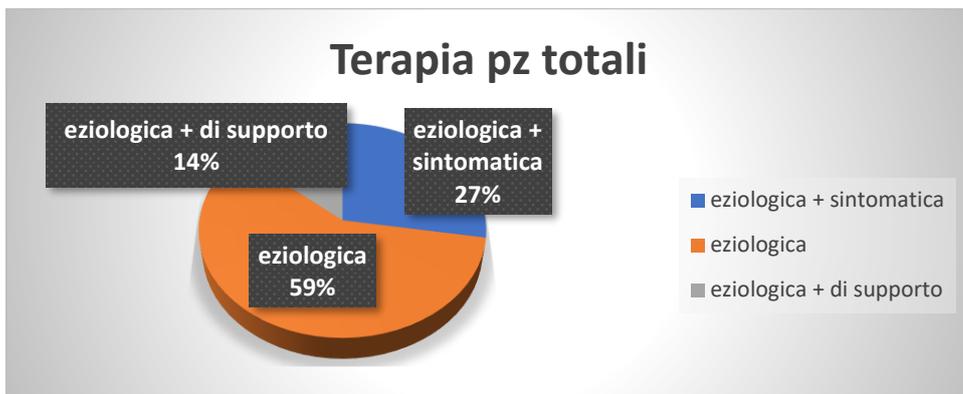
- Terapia dei pazienti reclutati in CITTÁ



- Terapia dei pazienti reclutati in PERIFERIA



- Terapia dei pazienti TOTALI



Discussione

Prima di procedere con la discussione dei nostri risultati, riteniamo opportuno precisare che data la ridotta numerosità campionaria, i dati ottenuti non possono essere considerati statisticamente significativi e non rappresentativi di tutta la provincia autonoma di Bolzano.

L'incidenza di IVUnc calcolata nell'arco dei 5 mesi di studio è stata pari a circa 7 casi su 1000, su un un totale di accessi pari a 4913 pazienti. Nella previsione annuale quindi intorno a 15 nuovi casi su 1000. Il nostro dato è inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura [3].

Per quel che concerne l'età delle pazienti reclutate, si evince che la fascia d'età complessivamente più rappresentata è quella fra i 40-59 anni (50% del totale). Mentre tale dato viene riconfermato in città (54%), in periferia la fascia d'età maggioritaria è quella compresa tra i 18-39 anni (50%).

In merito alla sintomatologia riferita dalle pazienti, il sintomo più frequente sia in città, sia complessivamente è la disuria (32% del totale, 33% in città) seguito da pollachiuria (29% del totale, 26% in città). In periferia al contrario vi è una lieve prevalenza della pollachiuria (36%) rispetto alla disuria (29%). Non sussistono invece differenze significative tra gli altri sintomi (dolore sovrapubico ed ematuria).

Per quanto riguarda il processo diagnostico non si rileva nessuna differenza tra città e periferia. In entrambi gli ambiti territoriali ci si è avvalsi nella maggioranza dei casi (59% città; 62% periferia) della clinica riferita dal paziente per poter porre diagnosi di IVUnc. In percentuale minore è stata utilizzata un'indagine strumentale, che nella totalità dei casi è rappresentata dallo stick-urine. In nessun caso si è proceduto nè con l'esecuzione di un'ecografia addome, nè con la richiesta di un'urinocoltura.

I risultati degli stick-urine utilizzati dai MMG sia in città, sia in periferia hanno evidenziato in tutti i casi la prevalenza dei leucociti (41%), seguita da: sangue (37%) e nitriti (22%).

Neanche i dati relativi all'approccio terapeutico differiscono tra città e periferia. Nello specifico tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia antibiotica. Nel 59% dei casi totali si è deciso di prescrivere solo l'antibiotico, nel 27% si è proceduto con l'aggiunta di una terapia sintomatica, nel 14% si è affiancata una terapia di supporto. Nessun paziente ha ricevuto tutti e tre i tipi di terapia contemporaneamente.

L'ibuprofene rappresenta in assoluto (50%) il farmaco sintomatico più scelto, seguito dal paracetamolo (19%). Differenze invece sono state rilevate nella prescrizione del ketoprofene, avvenuta solo in periferia (25% dei pazienti in periferia) e nella prescrizione del flavoxanato, avvenuta al contrario solo in città (31% dei pazienti in città).

La terapia di supporto più frequentemente utilizzata è rappresentata dai preparati a base di cranberry. Mentre in periferia si è scelto di prescrivere solo cranberry, in città il 17% dei pazienti ha ricevuto in alternativa i fermenti lattici.

Per quel che concerne infine la terapia eziologica, l'antibiotico più prescritto in entrambi i gruppi è stato il trimetoprim/sulfametoxazolo (41% dei pazienti totali), seguito dalla fosfomicina (23% dei casi totali). In periferia nessun paziente ha ricevuto nè ciprofloxacina, nè

amoxicillina/ac. clavulanico; mentre in città a nessun paziente è stata prescritta la norfloxacina. Per concludere, la nitrofurantoina è stata prescritta in percentuali quasi sovrapponibili sia in città, sia in periferia.

Conclusioni

Rispetto alle aspettative iniziali non si è riscontrata una marcata eterogeneità tra città e periferia nel processo diagnostico e nell'approccio terapeutico; inoltre non si è evidenziata una rilevante discrepanza da quanto attuato dai MMG e quanto suggerito dalle linee guida internazionali.

Nelle pazienti senza fattori di rischio e con una clinica caratteristica ci si è basati solo sulla sintomatologia con eventualmente l'ausilio dello stick-urine, senza procedere con la prescrizione di inutili ulteriori indagini.

Al contrario di quanto inizia ad essere proposto dalle linee guida, nessuno dei MMG coinvolti nello studio ha utilizzato l'approccio "wait and watch", che consiste nell'aspettare prima di iniziare una terapia antibiotica, supportando le pazienti solo con terapia sintomatica.

Nonostante ciò, alcuni MMG hanno comunque deciso di affiancare alla terapia antibiotica anche quella sintomatica, con però notevole disomogeneità per quanto riguarda principi attivi, dosaggi e durata.

Come già proposto da alcuni studi in letteratura, in alcuni casi è stata prescritta una terapia di supporto con preparati a base di cranberry e fermenti lattici, con lo scopo soprattutto di prevenire le recidive. Anche in questo caso, purtroppo, con notevole discrepanza tra i diversi preparati usati, loro dosaggio e durata. D'altro canto vi è necessità di ulteriori studi in questo campo.

Infine, per quanto riguarda la terapia eziologica, diversamente da quanto ci si aspettava, solo in un numero ridotto di casi è stato prescritto un fluorochinolone. Come consigliato dalle linee guida, i farmaci maggiormente somministrati sono stati il trimetoprim/sulfametossazolo e la fosfomicina. Tuttavia rimane una non aderenza rispetto a quanto indicato dalle linee guida in termini di dosaggio e durata della terapia antibiotica.

Concludendo, la scarsa prescrizione della nitrofurantoina, nonostante l'ottimo rapporto costo/beneficio, è presumibilmente da imputare ai costi della terapia legati alla non rimborsabilità di questo farmaco da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Si auspica per il futuro la condivisione a livello provinciale di un chiaro ed univoco Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), in particolare per quel che riguarda dosaggio e durata della terapia.

Bibliografia

1. Degam Leitlinie "Brennen beim Wasserlassen".
2. Gàgyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. "Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomized controlled trial". *BMJ* 2015;351:h6544
3. Hooton T M. "Uncomplicated Urinary Tract Infection". *N Engl J Med* 2012; 366:1028-37.
4. UpToDate "Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women".
5. Mody L, Juthani- Metha M. "Urinary tract infections in older women: a clinical review". *Jama* 2014; 311:844.
6. Howell A B. "Updated systematic review suggest the cranberry juice is not effective at preventing urinary tract infection". *Evid Based Nurs October 2013, vol 16, n. 4.*
7. Huttner A, Verhaegh E M, Harbarth S, Muller A E, Theuretzbacher U, Mouton j. "Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta- analysis of controlled trials". *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2456-2464.
8. Christiaens T C M, Meyere M De, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, Maeseneer M De. "Randomised controlled trial of nitro-furantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women". *Br J Gen Pract.* 2002 Sep; 52(482): 729-34.
9. Falagas M E, Vouloumanou E K, Trogias A G, Karadima M, Kapaskelis A M, Rafailidis P I, Athanasiou S. "Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials". *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1862-1877.