

■ UROLOGIA

La terapia delle infezioni urinarie nel paziente diabetico

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una risposta infiammatoria dell'apparato uro-genitale all'invasione batterica.

L'incidenza di queste patologie varia in rapporto al sesso e alle diverse fasce di età, con una frequenza nettamente maggiore nel sesso femminile nella fascia di età compresa fra i 30 e 40 anni.

A prescindere dal sesso e dall'età, esistono però anche alcuni fattori predisponenti che favoriscono la comparsa di IVU: per esempio la presenza di determinate patologie può determinare un incremento sostanziale sia della frequenza che della severità dell'infezione urinaria. Tra queste, il diabete mellito rappresenta un fattore predisponente importante.

Infatti, nell'ambito della popolazione diabetica (oltre 3 milioni in Italia), il rischio di contrarre un'infezione urinaria aumenta moltissimo a causa della presenza in tale patologia di anomalie metaboliche, e di complicanze a lungo termine quali nefropatia e neuropatia.

Oltre ad un aumento della frequenza nell'ambito della popolazione diabetica, si assiste anche ad un aumento della severità rispetto ai soggetti non diabetici, con un decorso

spesso più complicato: infatti i batteri coinvolti non comprendono solo l'*Escherichia coli*, ma anche altri patogeni ancora più aggressivi quali *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*. La sintomatologia delle IVU nei pazienti diabetici è spesso simile a quella della popolazione non diabetica (disuria, frequenza e urgenza, con o senza febbre) ma spesso

l'infezione si complica anche a causa di un alterato controllo metabolico (ipoglicemia/iperglicemia) che può compromettere ulteriormente la capacità di difesa dell'organismo nei confronti dell'infezione.

Per questo motivo le Linee Guida internazionali EAU 2013 (*European Association of Urology*) classificano come complicata l'infezione urinaria nei pazienti con diabete mellito, accertata da urinocoltura.

A causa dell'aumentato rischio che nei pazienti diabetici l'infezione si caratterizzi da un decorso più complicato, risulta fondamentale un trattamento tempestivo ed adeguato, per evitare complicanze, fallimenti terapeutici o recidive, utiliz-

Tabella 1

I fluorochinoloni sono gli antibiotici di prima scelta nelle infezioni complicate raccomandati dalle "LG europee EAU 2013 sulle infezioni urinarie"

Antibiotici raccomandati per il trattamento empirico iniziale	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluorochinoloni ● Aminopenicillina + BLI ● Cefalosporina (Gruppo 2 o 3a) ● Aminoglicoside
Antibiotici raccomandati per il trattamento empirico in caso di insuccesso iniziale, o per i casi più gravi	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluorochinolone (se non utilizzato per la terapia iniziale) ● Ureidopenicillina (piperacillina) + BLI ● Cefalosporina (Gruppo 3b) ● Carbapenemi ● Terapia di combinazione: <i>Aminoglicoside + BLI</i> <i>Aminoglicoside + fluorochinolone</i>
Antibiotici non raccomandati per il trattamento empirico	<ul style="list-style-type: none"> ● Aminopenicilline, ad es. amoxicillina, ampicillina ● Trimetoprim-sulfametossazolo (solo se è nota la suscettibilità del patogeno) ● Fosfomicina trometamolo

BLI = inibitore delle betalattamasi

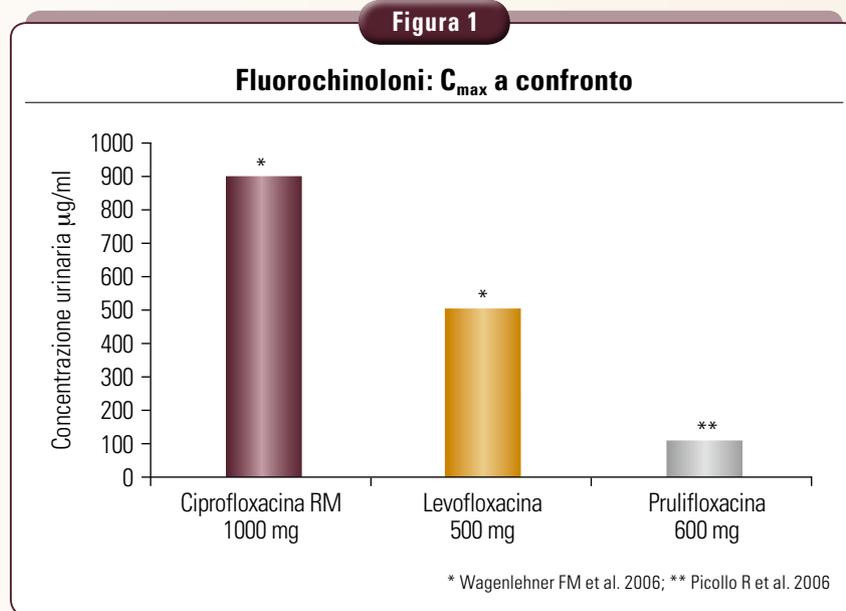
zando antibiotici in grado di raggiungere alte concentrazioni sia nelle urine che nei tessuti.

Per il trattamento empirico iniziale di IVU complicate, le linee guida EAU indicano come prima scelta i fluorochinoloni (*tabella 1*): questa classe di antibiotici, oltre a possedere un ampio spettro d'azione coprendo la maggior parte dei patogeni coinvolti, ha anche la capacità di raggiungere concentrazioni elevate sia urinarie che tissutali. La durata di trattamento suggerita dalle Linee Guida è di 7-14 giorni, quindi prolungare il periodo di somministrazione di tali regimi terapeutici di breve durata potrebbe comportare un fallimento terapeutico.

Non vengono raccomandati invece per la terapia empirica i seguenti farmaci: fosfomicina (attiva su *Escherichia coli* ma poco attiva su altre specie spesso coinvolte nelle IVU), trimethoprim-sulfametossazolo e le aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina).

Tra i fluorochinoloni, la molecola più utilizzata nell'apparato urinario è la ciprofloxacina (dose terapeutica giornaliera 1000 mg), grazie alle sue caratteristiche peculiari di farmacocinetica, farmacodinamica ed al suo profilo di sicurezza.

Come l'intera classe dei fluorochinoloni, l'azione della ciprofloxacina è concentrazione-dipendente, di conseguenza la battericidia è direttamente proporzionale alla C_{max} della molecola. Per questo motivo è stata progettata ciprofloxacina RM 1000 mg, una formulazione a rilascio modulato in monosommini-



strazione, ottimizzando i parametri farmacocinetici e farmacodinamici, che garantisce rispetto ad altre molecole (*figura 1*), nelle prime 4 ore elevate concentrazioni urinarie che eccedono ampiamente le MIC 90 dei principali uropatogeni coinvolti, favorendone così un deciso attacco e una superiore battericidia oltre ad una adeguata ed efficace copertura antibatterica per tutte le 24 ore.

In conclusione, le IVU nel paziente diabetico sono molto frequenti. Per questi pazienti, le LG EAU 2013 suggeriscono di considerare qualsiasi IVU, accertata da urinocoltura, come IVU complicata e come tale dev'essere trattata in modo da raggiungere concentrazioni di farmaco il più possibile elevate, sia a livello urinario che tissutali che possano evitare possibili complicanze.

I fluorochinoloni forniscono la rispo-

sta a questo obiettivo e, nell'ambito di questa categoria, esistono formulazioni (come la ciprofloxacina RM in monosomministrazione) in grado di ottimizzare i parametri farmacocinetici/farmacodinamici, al fine di fornire un'opportunità terapeutica ancora più efficace, ottimale per un quadro clinico già compromesso come quello della popolazione diabetica.

Bibliografia

- Salzano L. 1.000 mg: il dosaggio terapeutico giornaliero della ciprofloxacina nelle infezioni urinarie. Razionale ed evidenze scientifiche. *Farmaci* 2013; 12 (3): 83-90
- Fünfstick R, et al. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2012; 77: 40-8
- Tempera G. Le infezioni delle vie urinarie: 5 buoni motivi per parlarne ancora. Cosa c'è di nuovo nella microbiologia e nell'antibiotico-resistenza? *GIMMOC* 2011; vol XV, Q2, 70-74
- Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections: extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option. *Drugs* 2004; 64: 611-628