

LE CISTITI

(INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE)

**Come affrontarle:
approcci terapeutici suggeriti
dalle Linee Guida nazionali ed internazionali**

Dr. Domenico Ungheri



Le cistiti

Infezioni Urinarie non complicate

Sono infezioni superficiali della mucosa vescicale;

Prevalenza in soggetti sani; donne senza fattori di rischio; no anomalie strutturali/funzionali dell'apparato urinario .

E. Coli è il principale responsabile delle cistiti.

Possono **ricorrere** facilmente con ripercussioni sulla vita sociale. Rara l'evoluzione vs inf. alte vie.

Possono influenzare, **se non trattate**, la salute della gravida (anemia, pielonefrite, ipertensione) e del feto (parto pretermine, basso peso alla nascita).



CISTITI (IVU NON COMPLICATE) :

SCOPI DEL TRATTAMENTO

• Obiettivi

- **primario: eradicare l'infezione**
- **secondario: prevenire ricadute o reinfezioni**

Tendenze attuali:

- **Trattare ogni episodio di infezione**
- **Uso di posologie brevi**
utilizzando un efficace farmaco antibatterico
non gravato da resistenze $\geq 20\%$.

CISTITI ACUTE TERAPIA



Diagnosi eziologica:

Urinocoltura raramente effettuabile
per ritardo fisiologico risultati



Studi epidemiologici



Prevedibilità eziologia.
Prevalenza locale della antibiotico
resistenza

Considerazioni cliniche
(condizioni generali, patologie
associate, gravità dell'infezione,
età, fattori di rischio, ...)

Caratteristiche
farmacologiche



Stamm and Norrby, CID (S), 2001; Nicolle, Am. J. Med., 2002
Grabe, EAU Guidelines 2012

EZIOLOGIA delle CISTITI

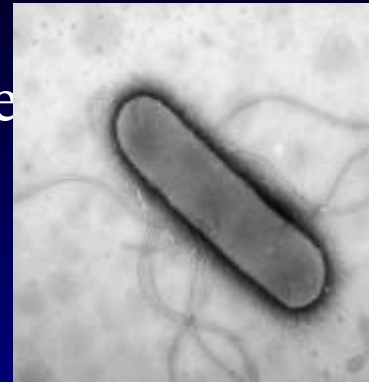
Vasto consenso della letteratura internazionale nel ritenere

Escherichia coli

quale **principale** patogeno (75-85%)

ruolo minore:

staphylococcus, enterococcus, proteus, ecc.



Razionale per una Terapia Empirica

CONOSCENZA DELLA

ANTIBIOTICO RESISTENZA

Cersosimo et al., UROGYNAECOLOGIA INTERNATIONAL JOURNAL 2003;
Mandell, Douglas, and Bennett's Princ. and Prac. of Infectious Diseases, 2009
Grabe, EAU Guidelines 2012

The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections.

Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A.

65 Centri partecipanti

in 10 Nazioni

**4384 donne (anche in gravidanza)
affette da cistite**

Int J Antimicrob Agents. **2009; 34(5):407-13.**

STUDIO ARESC : 2315 *E.coli*
VALORI GLOBALI DI SENSIBITA'

Antibiotico	%	
	S	I + R
Fosfomicina	98.2	1.8
Mecillinam	95.9	4.1
Nitrofurantoina	95.3	4.7
Ciprofloxacina	91.3	8.7
Amoxicillina/ac. clav.	81.9	18.1
Cefuroxime axetil	81.0	19.0
Co-trimossazolo	70.6	29.4
Ampicillina	45.1	54.9

STUDIO ARESC : CONCLUSIONI

- *E.coli* si è confermato quale principale responsabile (76,7%) di cistiti (IVU non complicate)
 - AMPICILLINA and CO-SXT : alti livelli di resistenza
 - Composti usati esclusivamente in IVU
 - FOSFOMICINA TROMETAMOLO
 - MECILLINAM
 - NITROFURANTOINA
- hanno mostrato i più **bassi livelli di resistenza** in tutte le Nazioni partecipanti
- Per Fluorochinoloni e β -lattamici: considerare i valori epidemiologici locali prima di iniziare terapia empirica (**Resistenza $\leq 20\%$**)

Premessa

- ABUSO DI ANTIBIOTICI
- NON CORRETTO USO DI ANTIBIOTICI
- USO MASSICCIO DI ANTIBIOTICI IN CAMPO ALIMENTARE



Privilegiare antibiotici con

massima potenza *in vitro*
sull'uropatogeno prevalente
nell'eziopatogenesi delle IVU

minimi tassi di resistenza
nel nostro paese

idoneo profilo
farmacocinetico

Ottima tollerabilità e
documentata efficacia clinica

La scelta terapeutica più opportuna è sempre demandata
all'esperienza del singolo medico.

Grabe et al., GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS, EAU 2012

Cersosimo et al., UROGYNAECOLOGIA INTERNATIONAL JOURNAL 2003



**Associazione Italiana
per lo Studio
degli Antimicrobici
e delle Resistenze**



**Associazione Italiana
di Urologia Ginecologica
e del Pavimento Pelvico**



**Associazione Ginecologi
Consultoriali**

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI NON COMPLICATE DELLE VIE URINARIE NELL'ADULTO

**(RECOMMENDATIONS FOR THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF NON
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN ADULTS)**

**L. CERSÒSIMO¹, F. CATANZARO², E. IMPARATO³, M. MESCHIA³, T. MAZZEI⁴, G.
NICOLETTI⁵, G. FADDA⁵, G.C. SCHITO⁶**

1 AGICO - 2 AIUG - 3 SIGO - 4 SIC - 5 FeSIM - 6 AISAR -



**Società Italiana
di Ginecologia e Ostetricia**



**Società Italiana
di Chemioterapia**

**Gruppo
Multidisciplinare
Intersocietario**

**FeSIM
Federazione delle Società
Italiane di Microbiologia**

UROGYNAECOLOGIA INTERNATIONAL JOURNAL 2003

Cistite acuta non complicata della donna

Prima scelta

fosfomicina trometamolo

amoxicillina/clavulanato

**Cefalosporine orali
di II e III generazione**

Posologia

**3 g os
monodose**

1 g os/12 ore

Durata

1 giorno

3 giorni

3-7 giorni*

Alternativi

Fluoroquinoloni**

norfloxacina

ciprofloxacina

400 mg os/12h

250-500 mg os/12h

3 giorni

cotrimossazolo**

960 mg os/12h

3 giorni

nitrofurantoina

50-100 mg os/6-8h

7 giorni

* sulla base dei dati di letteratura

** come trattamento empirico solo in caso di tassi di resistenza che non superino il 10-20%

Cistite ricorrente della donna

Terapia del singolo episodio

Farmaci, dosi e tempi di somministrazione analoghi a quelli dell'episodio di cistite acuta

Profilassi continua

Posologia

Durata

cotrimossazolo

240-480 mg os/die

nitrofurantoina

50-100 mg os/die

cefaloro

250 mg os/die

norfloxacina

200 mg os/die

ciprofloxacina

125-250 mg os/die

Profilassi
continua
per 6 - 12 mesi
oppure
per 3
giorni/settimana
per 6 - 12 mesi

fosfomicina trometamolo*

3 g os/ogni 10 gg.

3-6 mesi

* indicazione in corso di registrazione

Guidelines on Urological Infections

M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

© European Association of Urology 2012

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

LINEE GUIDA 2012

PER TERAPIA DELLE CISTITI (IVU NON COMPLICATE)

Terapia Empirica Iniziale:

FOSFOMICINA TROMETAMOLO:	1g
NITROFURANTOINA:	5-7gg.
PIVMECILLINAM*:	7gg.

Co-trimoxazolo (3 gg.) : solo in aree con resistenze \leq 20%

Fluoroquinoloni (3 gg.): da usare come alternativa.
(Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Norfloxacina)

Donne in post-menopausa: stessi composti ma durata da riconsiderare.

Cistiti ricorrenti della donna

- **Trattamento singolo episodio:** come per episodio acuto;

**Per alcune donne : auto-diagnosi e auto-terapia antibiotica
(in accordo con medico curante)**

- **Profilassi continua**

Regime terapeutico

Fosfomicina trometamolo 3 g	1/10 gg
Nitrofurantoina 50-100 mg	1/die
Cefacloro 250 mg	1/die
Cefalexina 125-250 mg	1/die
Norfloxacin a 200 mg	1/die
Ciprofloxacina 125 mg	1/die
TMP-SMX* 40/200 mg	1/die
TMP-SMX* 40/200 mg	3/settim.
Trimethoprim 100 mg	1/die

**Trimethoprim-sulfametoxazolo; ** ricadute frequenti in seguito a terapie con TMP-SMX sono spesso associate a resistenza batterica all'antibiotico*

ALTRI APPROCCI SUGGERITI

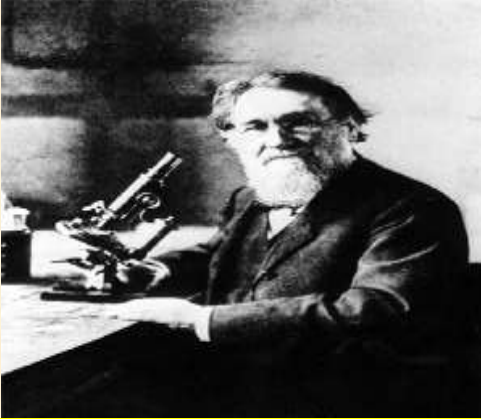
Prophylaxis with probiotics

integratori alimentari

Prophylaxis with cranberry

- **Prodotti naturali generalmente ben tollerati.**

Tuttavia chiedere parere proprio medico!



PROBIOTICI

Elie Metchnikoff (1845-1916)

(Courtesy of the National Library of Medicine.)

“ microrganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguata, producono effetti benefici sull’organismo ospite”

Ma sono tutti uguali ??

Per ogni ceppo utilizzato come probiotico è necessario dimostrare la sua sicurezza e la sua capacità di esercitare benefici alla salute umana.

L’attività probiotica deve essere dimostrata attraverso studi clinici, ben definiti, randomizzati ed in doppio cieco.

L’effetto è ceppo-specifico e non può essere arbitrariamente attribuito anche ad altri ceppi, anche della stessa specie, ma senza studi clinici.

Joint FAO/WHO expert consultation. Cordoba, Argentina, 2001.

Profilassi con probiotici

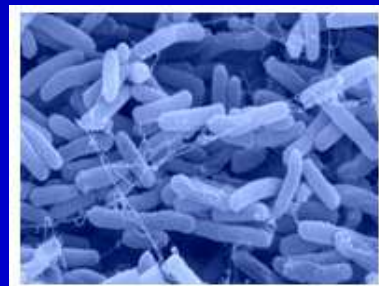
Prophylaxis with probiotics

Accessibility of clinically proven probiotics for UTI prophylaxis is currently not universal. **Only the Lactobacillus strains specifically tested in studies should be used for prophylaxis.**

When commercially available, it is reasonable to consider the use of intravaginal probiotics that contain **L. rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 for the prevention of recurrent UTI** (39), and these products can be used once or twice weekly (LE: 4, GR: C).

Daily use of the oral product with strains GR-1 and RC-14 is worth testing given that it can restore the vaginal lactobacilli, compete with urogenital pathogens, and prevent bacterial vaginosis, a condition that increases the risk of UTI (39) (LE: 1b, GR: C).

Le IVU non complicate sono molto spesso, dovute a germi di provenienza fecale:



Escherichia coli

Esperienze cliniche

Autore	Disegno/Durata	N°pazienti	Criteri inclusione	Terapia	Endpoint	Risultati
Gardiner et al 2002	R 21	10	Volontarie sane senza infez.	Capsule vaginali a base di <i>L.rhamnosus</i> GR-1 e <i>L. reuteri</i> RC-14 (10 ⁹ CFU) o <i>L.rhamnosus</i> GG. 1/die per 3 sere;	Valutare la persistenza in vagina	GR-1 e RC-14 persistono in vagina anche dopo 19 gg. L.GG permane soltanto per 5 gg.

Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *E. coli*.

[Cadieux PA](#), [Burton J](#), [Devillard E](#), [Reid G](#).
[J Physiol Pharmacol](#). 2009 Dec;60 Suppl 6:13-8.

Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. .

Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G.
Microbes Infect 2006; 8: 2772-2776.

Oral probiotics can resolve urogenital infections.

Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B.
FEMS Immunol Med Microbiol 2001; 30: 49-52.

Autore	Disegno/Durata	N°pazienti	Criteri inclusione	Terapia	Endpoint	Risultati
Reid et al 1995	R, DB, 12 mesi	55	Donne in pre- menopausa con almeno 4 episodi di UTI nei 12 mesi prec.	Suppositori vaginali contenenti <i>L.rhamnosus</i> GR-1 e <i>L. reuteri</i> RC-14 (10 ⁹ CFU/ 1/settimana per 12 mesi	Riduzione incidenza di rUTI	Riduzione significativa (79%-83%)(P=0.001) per ciascun gruppo vs. anno prec.

R: randomizzato; DB: doppio cieco; PC:controll. vs placebo; MC: policentrico; B: singolo cieco;AC: controllo attivo; LGF: fattore di crescita lattobacillare

Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies.

[Falagas ME](#), [Betsi GI](#), [Tokas T](#), [Athanasidou S](#).

Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece.

Abstract

Recurrent urinary tract infections (UTIs) afflict a great number of women around the world. The use of probiotics, especially lactobacilli, has been considered for the prevention of UTIs. Since lactobacilli dominate the urogenital flora of healthy premenopausal women, it has been suggested that restoration of the urogenital flora, which is dominated by uropathogens, with lactobacilli may protect against UTIs. **This review is based on a search of PubMed for relevant articles.** Many **in vitro studies**, **animal experiments**, **microbiological studies in healthy women**, and **clinical trials in women with UTIs** have been carried out to assess the effectiveness and safety of probiotics for **prophylaxis** against uropathogens. Most of them had encouraging findings for some specific strains of lactobacilli. **Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 (previously called L. fermentum RC-14) seemed to be the most effective among the studied lactobacilli for the prevention of UTIs.** *L. casei shirota* and *L. crispatus* CTV-05 have also shown efficacy in some studies. *L. rhamnosus* GG did not appear to be quite as effective in the prevention of UTIs. The evidence from the available studies suggests that probiotics can be beneficial for preventing recurrent UTIs in women; they also have a good safety profile. However, further research is needed to confirm these results before the widespread use of probiotics for this indication can be recommended.

[Drugs](#). 2006;66(9):1253-61



Prophylaxis with cranberry

Despite the lack of pharmacological data and the small number of weak clinical studies, there is evidence to suggest that cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) is useful in reducing the rate of lower UTIs in women (40,41) (LE: 1b, GR: C).

For everyday practice, the daily consumption of cranberry products, giving a minimum of **36 mg/day proanthocyanidin A (the active compound), is recommended (LE: 1b, GR: C).**

The best approach is to use those compounds that have demonstrated clear bioactivity in urine.


Il cranberry





- Pianta originaria del nord America (fam. Ericacee¹)
- È nota con il nome latino *Vaccinium macrocarpon*.
- Il frutto è una bacca di colore rosso intenso con sapore fruttato leggermente acido e astringente a causa dell'alto contenuto di tannini (polifenoli).¹
- Ha una lunga storia di impiego nella medicina popolare come rimedio in diverse affezioni compresi i problemi urinari.²


1. Lavigne JP et al. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires: étude te revue de la littérature. *Pathologie Biologie* 2007;55:460-464..
2. Lee YL et al. Anti-microbial activity of urin after ingestion of cranberry: a pilot study . *Evid Based Complement Altern Med* 2008. [Epub ahead of print].

Composizione del cranberry


 88% acqua


 miscela complessa di:


 acidi organici

 flavonoidi

 **antocianidine**

 catechine

 triterpeni

 vitamina C

- Le antocianidine e le proantocianidine sono dei tannini (polifenoli stabili).
- Esse fungono come sistema di difesa naturale della pianta contro i microbi.
- Le **proantocianidine (PAC)** sono il principale componente attivo del cranberry.

Meccanismo d'azione delle proantocianidine del cranberry

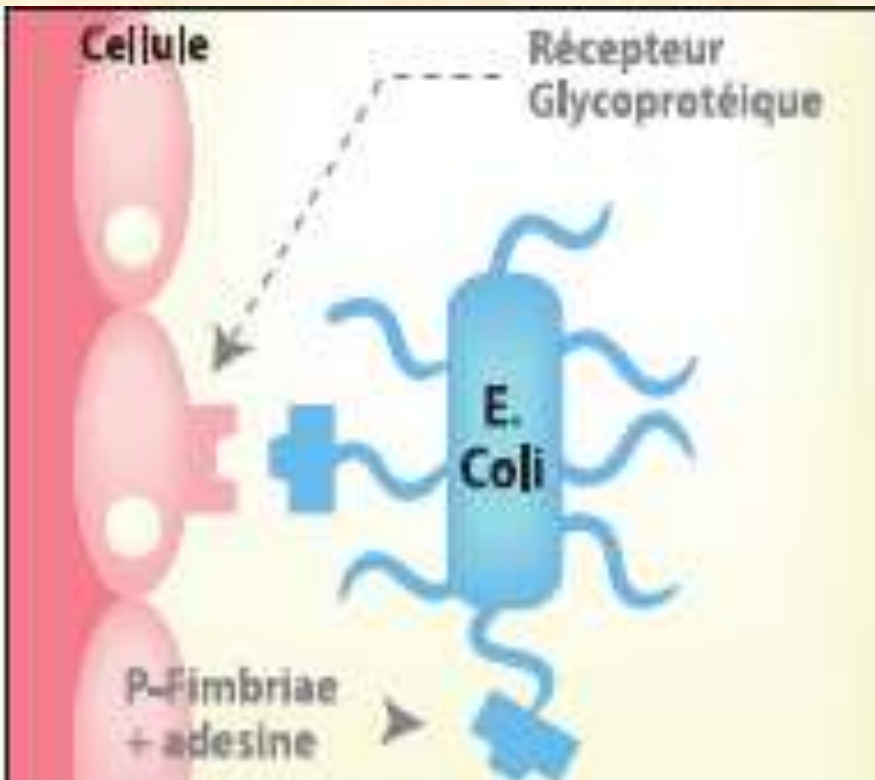


Figura 2: il meccanismo di adesione dell'E. coli

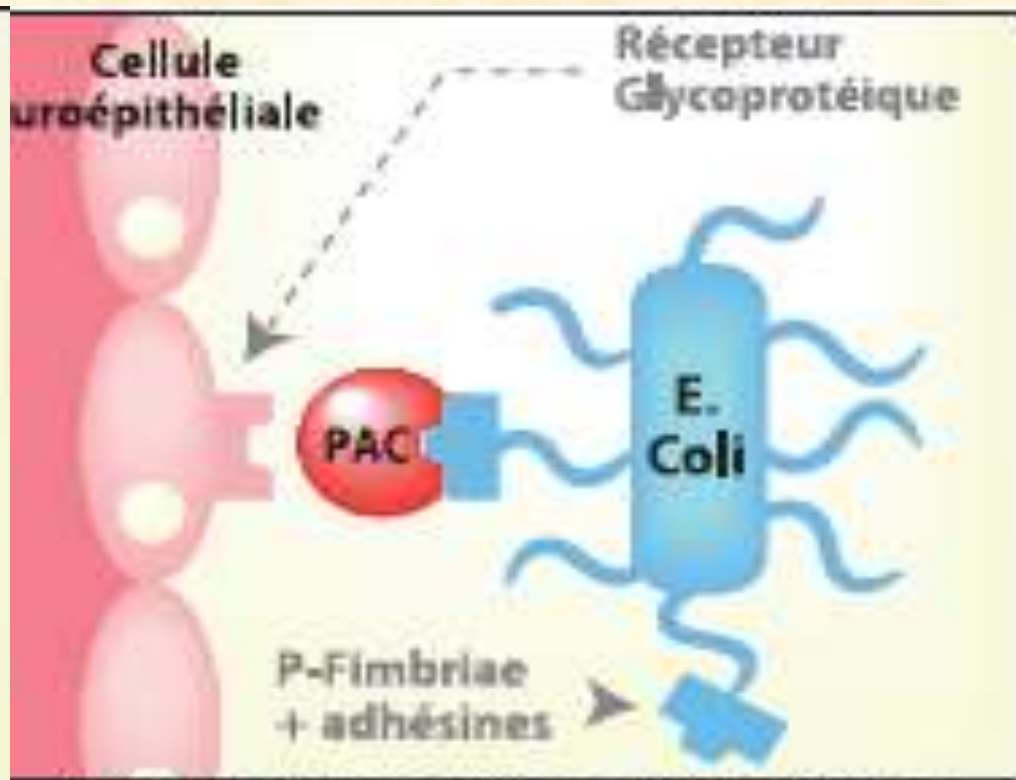


Figura 4: il meccanismo antiadesivo del cranberry per legame delle PAC (proantocianidine)

Dose efficace =

36 mg di proantocianidine

Efficacia clinica: studi su adulto

Autori	Popolazione	n	Studio (durata)	Dose Cranberry	Risultato
Kontiokari, 2001	Donne con IVU ricorrenti	150	RCT Open gruppi paralleli (6 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> • 50ml/die cran juice 6 mesi • 100ml lactobac GG 5gg/week 12 mesi • no intervention 	Riduzione significativa di recidiva di IVU cran 16% lacto 39% no interv 36%
Stothers, 2002	Donne con IVU ricorrenti	150	RCT doppio cieco placebo-controllo (1 anno)	<ul style="list-style-type: none"> • Plac juice/ plac tbl • Plac juice/ cran tbl • Cran juice/plac tbl 	Riduzione significativa di recidiva di IVU cran tabs 18% cran juice 20% placebo 32%
Waites, 2004	M e F >16 aa, lesione spinale, vescica neurologica	48	RCT doppio cieco gruppi paralleli (6 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> • 2g conc. cran juice cps • placebo cps 	Nessun potere preventivo del cran in questa popolazione
Mc Murdo, 2005	M e F > 60 aa ospedalizzati	376	RCT doppio cieco gruppi paralleli (6 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 ml cran juice • 300 ml placebo 	Differenze non significative per bassa numerosità IVU

(randomized controlled trial, RCT)

Il miglior approccio consiste nell'usare prodotti con attività dimostrata in presenza di urina.

M. Grabe *et al.*, EAU Guidelines on urological infections 2012

Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study.

[Tempera G](#), [Corsello S](#), [Genovese C](#), [Caruso FE](#), [Nicolosi D](#).

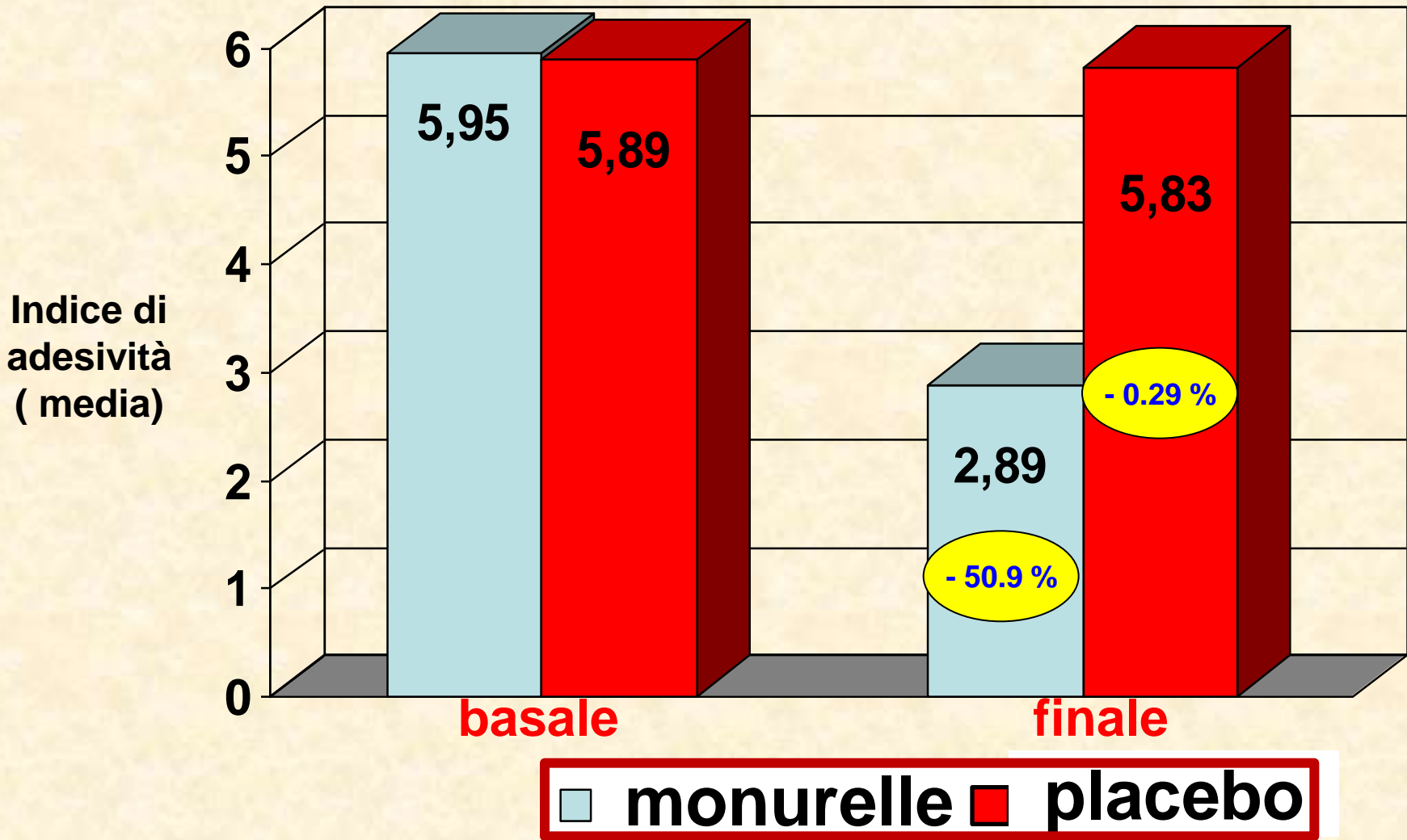
Department of Microbiological and Gynaecological Sciences, University of Catania, **Italy**.

Abstract

Strains of uropathogenic *E. coli* are responsible for approximately 90% of community-acquired, uncomplicated cystitis, and fimbriae represent the adhesive factors enabling *E. coli* to be anchored to uroepithelial cells in the first step of the infectious process. Recently, a few studies have shown that a correlation between the consumption of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and prevention of UTI is related to the ability of proanthocyanidins to reduce the bacterial adhesion to uroepithelial cells. In this study we evaluate the inhibitory activity of urine of healthy women treated with tablets containing cranberry extract on the adhesiveness of *E. coli* to uroepithelial human cells. Two groups of 12 female volunteers each, aged between 18 and 65 years, were enrolled, one group with negative history and one group with positive history of recurrent cystitis. **Subjects were treated with the active product or placebo in a random, cross-over, double-blinded sequence for one week in each of the two treatment sequences.** Urine samples were collected at the beginning and the end of each study period. Tests of bacterial adhesiveness were performed with two strains of *E. coli* (ATCC 25922 and ATCC 35218) on HT1376 human bladder carcinoma cells. Significant reductions of bacterial adhesiveness were observed in women who received cranberry extract (-50.9%; p less than 0.0001), regardless of their medical history and the treatment period in the cross-over sequence. No changes were observed with placebo (-0.29%; n.s.). This ex-vivo study showed that the assumption of cranberry extract in suitable amounts can have an anti-adhesive activity on uropathogenic *E. coli*.

[Int J Immunopathol Pharmacol](#). 2010 Apr-Jun;23(2):611-8.

Valori medi di adesività – Dati cumulati dai due periodi di trattamento



$p < 0.0001$

Cistiti ricorrenti

Quali prospettive per il futuro?

Determinanti di virulenza di *E. coli* patogeno

Adesine

CFAI/CFAII

Fimbrie tipo 1

Fimbrie P

Fimbrie S

Intimina

(adesina non fimbriale)

Biofilm
Antigene 43

Invasine

Emolisine

Siderofori e sistemi di captazione dei siderofori

Invasine simil-Shigella per invasione intracellulare e diffusione

Tossine

Tossina LT

Tossina ST

Tossina simil-Shiga

Citotossine

Endotossina LPS

Strutture antifagocitarie di superficie

Capsule

Antigeni K

LPS

Difese contro le proprietà battericide del siero

LPS

Antigeni K

Motilità/chemiotassi

Flagelli

Difese contro la risposta immune

Capsula

Antigeni K

LPS

Variazione antigenica

Attributi genetici

Scambio genico per trasduzione e coniugazione

Plasmidi trasmissibili

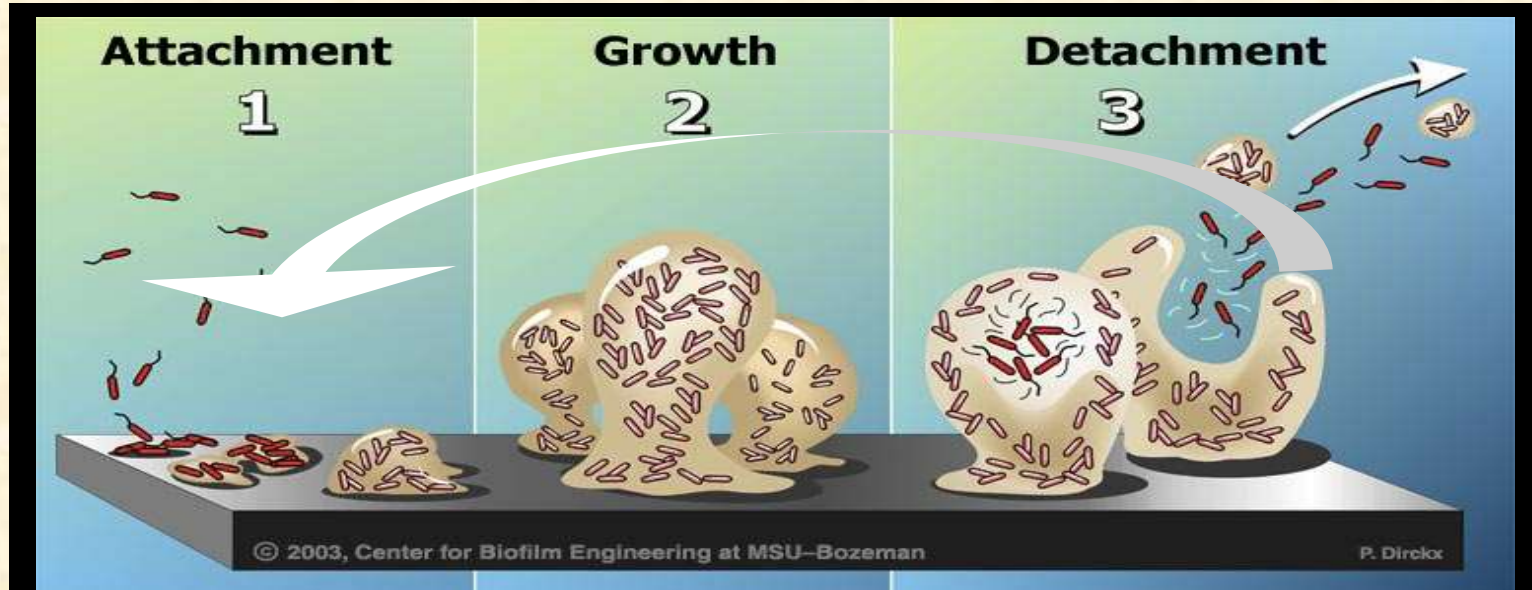
Fattori R e plasmidi di antibiotico-resistenza

Tossine e altri plasmidi di virulenza

Cistiti ricorrenti e Biofilm da E. coli

Comunità di **microorganismi*** racchiusi in una **matrice polimerica** prodotta dalle stesse cellule e aderente in modo irreversibile ad una **superficie** inerte o vitale

Formazione del biofilm



Comp.: H_2O , polisaccaridi microbici, molecole organiche e inorganiche dell'ambiente

La formazione di biofilm sembra implicata almeno nel 60% di tutte le infezioni croniche e/o recidivanti.

Gli antibiotici distruggono le cellule **PLANCTONICHE** riducendo la sintomatologia **NON ERADICANO** il biofilm che permane come *focus* destinato a perpetrare il quadro clinico.

[Eirnaes K., Dan Med Bull. 2011](#); [Rosen, D. A. Et al., 2007 PLoS.Med.4:e329](#); [Kumon, AAC, 2000](#); [Costerton, Science, 1999](#);

[Dunne et al., Clin. Microbiol. Rev, 2002](#); [Potera Science, 1999](#)

Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*.

[Ejrnaes K.](#) Nat. Center for Antimicrob. and Infection Control, Denmark. ejrnaes@dadlnet.dk

Abstract


Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infectious diseases encountered in clinical practice and account for significant morbidity and high medical costs. *Escherichia coli* is the most predominant pathogen causing 80-90% of community-acquired UTIs and 30-50% of nosocomially-acquired UTIs. Recurrent UTIs (RUTIs) are reported in 25% of women within 6 months of an acute UTI episode and pose a major problem. The aim of the present thesis was to look for bacterial characteristics of importance for recurrence of UTI caused by *E. coli*. The thesis is based on three papers. The study is based on *E. coli* from 236 Swedish women with community-acquired symptomatic lower UTI from a large study of 1162 patients treated with one of three different dosing regimens of pivmecillinam or placebo. The women were evaluated clinically and bacteriologically at the initial visit and at two scheduled follow-up visits. According to pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and culture results all primary infecting *E. coli* (initial isolates, pretherapy) were assigned into whether the initial infection was followed by cure, persistence, reinfection or relapse during follow-up. The prevalence of virulence factor genes (VFGs), phylogenetic groups, biofilm formation, plasmids and resistance to antimicrobials among primary infecting *E. coli* causing persistence or relapse at the follow-up visits were compared with the prevalence of these among *E. coli* followed by cure or reinfection. Previous studies of RUTI using phenotypically based typing methods or less specific DNA based typing methods have concluded, that RUTIs are mainly attributable to reinfection with new strains. However, applying PFGE showed that 77% of RUTIs were caused by a relapse with the primary infecting *E. coli* (Paper I). This may support the recent observation that *E. coli* can invade and replicate within the murine bladder forming biofilm-like intracellular bacterial communities (IBCs) and establish quiescent intracellular reservoirs that may represent stable reservoirs for RUTIs. The IBC pathogenic cycle has not been studied in humans; however, recently exfoliated IBCs were detected in urine from women with acute uncomplicated cystitis supporting the presence of the IBC pathway and occurrence of an intracellular bacterial niche in some women with UTI. Based on a triplex PCR *E. coli* can be divided into four main phylogenetic groups (A, B1, B2 and D). Phylogenetic group B2 was the most predominant group among the primary infecting *E. coli* followed by group D, A and B1. The majority of the tested 29 VFGs were associated with phylogenetic group B2, whereas only a few VFGs were more broadly distributed among the phylogenetic groups (Paper III). Primary infecting *E. coli* causing persistence or relapse of the infection were associated with phylogenetic group B2, whereas primary infecting *E. coli* followed by cure or reinfection were associated with group D (Paper II). Phylogenetic group B2 was associated with susceptibility to many of the tested antimicrobials, whereas group A was associated with resistance to many of these antimicrobials and multidrug resistant (MDR) strains, and group D with MDR strains. Phylogenetic group A and D were associated with carriage of IncH and IncI plasmids, respectively. Resistance patterns or plasmid profiles of the primary infecting *E. coli* were not associated with outcome during follow-up (cure, persistence, reinfection or relapse) (Paper II). Resistance to ampicillin, sulfamethizole, streptomycin and tetracycline was associated with a lower prevalence of some VFGs (*sfa/focDE*, *agn43bCFT073*, *chuA*, *iroN*, *cnf1*, *hlyD*, *ibeA*, *malX*, *usp*) and higher prevalence of other VFGs (*afa/draBC*, *agn43aCFT073*, *iha*, *iutA*, *sat*) but the aggregate VFG score did not differ among the resistant and susceptible strains of these antimicrobials (Paper III). Primary infecting *E. coli* causing persistence or relapse showed to have a higher biofilm formation capacity *in vitro* than those being followed by cure or reinfection (Paper II). This indicates that biofilm may be an important determinant for developing RUTI and may support the observation of IBCs. Primary infecting *E. coli* causing relapse or persistence had a higher aggregate VFG score and higher prevalence of hemolysis and of many of the VFGs than those followed by cure or reinfection. The VFGs associated with persistence or relapse included: adhesins (*sfa/focDE*, *papAH*), a biofilm related factor (*agn43*), iron-uptake systems (*chuA*, *fyuA*, *iroN*), protectins (*kpsM II*, *kpsMIII K2*), toxins (*cnf1*, *hlyD*), a marker of a pathogenicity-associated island from CFT073 (*malX*), and a bacteriocin-like factor (*usp*). No specific combination of VFGs could predict persistence or relapse (Paper III). A regimen of three days pivmecillinam therapy for primary infecting *E. coli* positive for at least one of a number of traits (phylogenetic group B2, *sfa/focDE*, *papAH*, *agn43*, *chuA*, *fyuA*, *iroN*, *kpsM II*, *kpsM II K2*, *traT*, *cnf1*, *hlyD*, *ibeA*, *malX*, *usp* and being hemolytic) gave a significantly higher prevalence of persistence or relapse as opposed to primary infecting *E. coli* subjected to three days therapy with absence of these traits or primary infecting *E. coli* subjected to seven days therapy irrespective of these traits (Paper III). In conclusion, our results may support the hypothesis of an intracellular reservoir of *E. coli* in the bladder. The recognition of uropathogenic *E. coli* as a potential intracellular pathogen challenges our current treatment regimens of UTI and argues for the development of new antimicrobials or treatment regimens/strategies. No distinct virulence profile could predict RUTI. However, we found VFGs associated with persistence or relapse that may be potential targets for prevention and treatment of UTI. Furthermore we identified potential markers that may be used to select a more differentiated and optimal treatment. Future studies must explore the function of these VFGs and other putative and novel VFGs in relation to persistence or relapse of UTI and their possible role in IBC formation. Defining the repertoire and mechanism of VFGs could facilitate the development of new diagnostic tools, regimens and drugs for prevention and treatment of RUTI

Scopo dello studio: studiare le caratteristiche genetiche dei ceppi di E. coli isolati da urine di donne affette da cistiti ricorrenti, valutate (clinicamente e batteriologicamente) sia alla visita iniziale sia dopo 2 visite ad intervalli di tempo.


L'esame genetico dei batteri ha mostrato che il 77% delle IVU ricorrenti era stato causato da ricadute del ceppo batterico iniziale e che:

I ceppi responsabili dell'infezione iniziale e:

responsabili di ricadute

 **geni x fattori di virulenza (VGF)
e formazione di biofilm (ag 43) *in vitro***

non associati a ricadute

 **pochi VGF, no biofilm *in vitro***

- **Ciò supporta fortemente la tesi che le ricadute possono essere dovute a ceppi di E. coli quiescenti che risiedono in biofilms presenti nella vescica.**

Programmi futuri e prospettive

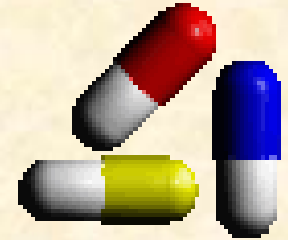
approfondire ed ampliare gli studi sui fattori di virulenza e le loro correlazioni con la formazione di **biofilm nell'uomo**;

Definire tali meccanismi significa trovare nuovi importanti target terapeutici contro cui sviluppare nuovi farmaci e regimi terapeutici adeguati per la prevenzione e la cura delle IVU ricorrenti.

Prevenzione e precauzioni generali

- **Un'accurata e quotidiana igiene perineale, utilizzando dei detergenti neutri**, con movimenti che vanno dalla vagina l'ano e mai il contrario poiché si rischierebbe di trasportare materiale fecale all'interno e quindi l'insorgenza di un'infezione urinaria.
- **L'utilizzo ripetuto di biancheria intima costituita da materiale sintetico o pantaloni troppo aderenti** evitano la normale traspirazione dei tessuti e quindi facilitano la proliferazione dei stafilococchi cutanei che da "commensali" (cioè organismi normalmente presenti nel corpo umano) diventano patogeni.
- **L'utilizzo di contraccettivi meccanici** (diaframmi, creme spermicide, spirali, ecc.) possono essere dei facili veicoli d'infezioni, per esempio il posizionamento con le mani non perfettamente pulite. Un altro dispositivo veicolo d'infezione, ampiamente diffuso, è l'assorbente interno che deve essere cambiato frequentemente e sempre rimosso durante la notte.
- **L'impiego diffuso di lavande vaginali.** Si è dimostrato che un utilizzo eccessivo di lavande interne determina un abbassamento dell'acidità naturale della vagina rendendo la via più facile ad eventuali batteri patogeni.
- **In quei soggetti sessualmente attivi è opportuno urinare prima e soprattutto dopo il rapporto sessuale**, poiché il flusso urinario facilita il trasporto verso l'esterno di eventuali batteri depositati durante il rapporto.
- **Nelle donne, durante il ciclo mestruale è opportuno intensificare l'igiene personale** in modo da evitare la proliferazione batterica ed una eventuale risalita facilitata in questo periodo.

Trattamento delle cistiti acute



- **Terapia antibiotica**
 - attività nei confronti dei principali uropatogeni (E.coli) **terapia consolidata**
 - percentuali di resistenza non superiori al 20%

Trattamento cistiti ricorrenti

- **episodi di riacutizzazione:** terapia antibiotica come per forme acute
- **prevenzione delle ricorrenze:**
 - antibiotici in terapia continua
 - **cranberry** (integratori alimentari)
 - **probiotici** (integratori alimentari)



**GRAZIE
PER L'ATTENZIONE**