Progetto SCIMMIA

Saper Come Impostare al Meglio il MIglior Antibiotico

LE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Quando sospettare una IVU

Donna di 82 anni degente in RSA per iniziale decadimento cognitivo.
Non segni o sintomi di infezione delle vie urinarie.

L'esame chimico-fisico delle urine eseguito di routine è il seguente:

Esame	Risultato	Unità di misura	Valori di riferimento
ESAME CHIMICO-FISICO URINE			
pH	5.5		
Glucosio	Assente	mg/dL	Assente
Corpi chetonici	Assenti	mg/dL	Assenti
Proteine	50	mg/dL	< 10
Bilirubina	Assente		Assente
Emoglobina	+3		Assente
Urobilinogeno	<=0.2	mg/dL	< 1.0
Nitriti	Assenti		Assenti
Esterasi leucocitaria	+3		Assente
Peso Specifico	1.018		
Colore	Giallo scuro		
Aspetto	Torbido		
ESAME MICROSCOPICO URINE			
	>20 emazie/campo		
	Tappeto di leucociti		
	Moltissime cellule squamose		
	Alcuni cilindri ialini		

L'urocoltura mostra un isolamento di *E. coli* 100.000 UFC/ml.

Quale azione risulta essere la più appropriata?

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

Quando sospettare una IVU

Su quali principi basare il sospetto di IVU

LA DIAGNOSI DI INFEZIONE DELLE VIE URINARIE E' UNA **DIAGNOSI CLINICA**

BASSE VIE URINARIE

-Disuria/stranguria
-Pollachiuria
-Incontinenza
-Dolore addominale
-Sensazione di vescica piena
-Ematuria
±
-Febbre

NO FEBBRE

-Pollachiuria
-Disuria/Stranguria
-Incontinenza

ALTE VIE URINARIE

-Febbre
-Malessere
-Ematuria
-Dolore al fianco/sovrapubico/lombare
±
-Stato settico
-IRA

NO

-Urine maleodoranti o torbide
-Piuria/Batteriuria isolata

NEI PORTATORI DI CATETERE VESCICALE

-Febbre
-Dolore lombare/fianco
-Brivido
-Nausea/vomito
±
-Sintomi di basse IVU

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Quando sospettare una IVU

Definizioni diagnostiche

BATTERIURIA ASINTOMATICA

-DONNE: isolamento dello stesso batterio in concentrazione **≥ 10^5** UFC/ml **in due campioni** urinari successivi in soggetti senza sintomi di IVU

-UOMINI: isolamento di batteri (unica specie) in concentrazione **≥ 10^5 UFC/ml** in **un campione**

-CATETERE-ASSOCIATA: isolamento di batteri in concentrazione **≥ 10^3 UFC/ml in un campione sia in uomini che in donne**

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE NON COMPLICATA

Batteriuria significativa + sintomi di IVU basse vie urinarie in donne non gravide, non immunocompromesse, senza anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie, senza segni di infezione sistemica o di invasione tissutale

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE COMPLICATA

Tutte le IVU che non rientrano nella definizione precedente

(es. infezioni di alte vie urinarie, donne gravide, maschi, anomalie anatomiche/neurologiche, immunodepressione, portatori di catetere vescicale, diabete mellito, insufficienza renale)

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

Quando sospettare una IVU

Definizioni diagnostiche

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE CORRELATA ALL'ASSISTENZA

Infezione che insorge in soggetti sottoposti a interventi di assistenza sanitaria. Gran parte di queste infezioni coinvolgono **soggetti con catetere urinario.**

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE CATETERE-ASSOCIATA

Sintomi o segni compatibili con infezioni delle vie urinarie associati a isolamento una o più specie di batteri in concentrazione **≥ 10^3 UFC/ml** in:

- Campione di urine **da catetere**
- Campione urinario di paziente che ha **rimosso il catetere entro le 48 ore**

UROSEPSI

Segni o sintomi di infezione delle vie urinarie associate a **risposta infiammatoria sistemica** (SIRS), ovvero 2 o più tra:

-TC >38,3 o <36° C
-GB >12000 o <4000 cell/mm³
-FR >20 atti/minuto o PaCO2 ≤32 mmHg
-fc >90 bpm

- Glicemia >140 mg/dl in assenza di diabete
- Alterazione acuta del sensorio non diversamente spiegabile

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Quando sospettare una IVU

Quando richiedere accertamenti

In presenza di **SINTOMATOLOGIA** SUGGESTIVA di infezione di alte/basse vie urinarie

In presenza di FEBBRE SENZA RICHIAMI D'ORGANO in paziente portatore di CATETERE VESCICALE

IN ASSENZA DI SINTOMI, la BATTERIURIA ASINTOMATICA deve essere ricercata (e trattata) SOLO nelle donne in GRAVIDANZA o PRIMA DI UN INTERVENTO UROLOGICO con probabile sanguinamento della mucosa

Gli accertamenti (esame chimico-fisico delle urine ed urocoltura) NON DEVONO ESSERE RICHIESTI in soggetti asintomatici con:
- Diabete Mellito
- Catetere vescicale a permanenza
- Intervento chirurgico non urologico programmato

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Come dimostrare una IVU

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Come dimostrare una IVU

Quali esami richiedere

CHIMICO-FISICO DELLE URINE

Esame		Risultato	Unità di misura	Valori di riferimento
ESAME CHIMICO-FISICO URINE				
Bilirubina		Assente		Assente
Emoglobina		+3		Assente
Urobilinogeno		<=0.2	mg/dL	< 1.0
Nitriti	= *Enterobacteriaceae*	Assenti		Assenti
Esterasi leucocitaria	= Piuria	+3		Assente
Peso Specifico		1.018		
Colore		Giallo scuro		
Aspetto		Torbido		
ESAME MICROSCOPICO URINE				
		>20 emazie/campo		
		Tappeto di leucociti		
		Moltissime cellule squamose		
		Alcuni cilindri ialini		

IL CHIMICO FISICO URINARIO È UTILE PER ESCLUDERE UNA INFEZIONE DELLE VIE URINARIE, O PER AVVALORARNE IL SOSPETTO NEI CASI CON SINTOMATOLOGIA NON TIPICA

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Come dimostrare una IVU

Che esami richiedere

UROCOLTURA

IVU NON COMPLICATE	IVU COMPLICATE/NOSOCOMIALI	
		ASSOCIATE A CATETERE
Escherichia coli (75-95%) + *Staphylococcus saprophyticus* *Klebsiella spp* **Resistenze** comuni ma prevedibili. R a bactrim 10-20%, a chinolonici circa 10% (in aumento)	*E. coli* + *Pseudomonas aeruginosa* *Enterococcus spp* *Klebsiella spp* *Proteus spp* … **MDR** comuni e poco prevedibili. R a chinolonici significativa	- CV A BREVE TERMINE (<30gg): Solitamente monomicrobica - CV A LUNGO TERMINE: Spesso polimicrobica, con possibile isolamento di patogeni meno comuni + *Candida* spp

Nei soggetti cateterizzati l'incidenza di Batteriuria è del 3-8% al giorno, quindi un soggetto cateterizzato più di 30 giorni avrà certamente batteriuria.

IN CASO DI SOSPETTO DI IVU **SOSTITUIRE IL CATETERE E RIPETERE L'URINOCOLTURA**

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

Come dimostrare una IVU

Che esami richiedere

IMAGING

Infezioni delle basse vie urinarie
NON NECESSARIO

Infezioni delle alte vie urinarie
- INDAGINE DI SCELTA:
TC con mdc per caratterizzazione **pielonefrite** + diagnosi **ascesso renale** e guida a drenaggio

- RUOLO ECOGRAFIA:
Secondario per minor accuratezza nello studio del parenchima renale.
Utile nel sospetto di **pionefrosi** (infezione + ostruzione): Sn 90% Sp 97%

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l’antibiotico?

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l'antibiotico?

Terapia empirica infezioni delle BASSE VIE URINARIE

NON COMPLICATA

- COTRIMOSSAZOLO 800/160mg 1x2/die per 3gg
- NITROFURANTOINA 100mg 1x2/die per 5gg (NO se insuff. Renale)
- FOSFOMICINA 3g monodose, eventualmente ripetibile dopo 24 ore

Evitare fluorochinoloni

COMPLICATA

IN UOMINI

- COTRIMOSSAZOLO 800/160mg 1x2/die
- CIPROFLOXACINA 500-750mg 1x2/die

Per 10-14gg. Se sintomi persistenti/ricorrenti **escludere prostatite** (in tal caso necessarie 4-6 settimane di trattamento)

ASSOCIATA AD ANOMALIE ANATOMICHE/FUNZIONALI

- COTRIMOSSAZOLO 800/160mg 1x2/die
- CIPROFLOXACINA 500mg 1x2/die
- AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO 1gx3/die
- CEFTRIAXONE 2g/die

Per 5-7gg. **Valutare terapia infusiva** in caso di mancata risposta

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l'antibiotico?

Terapia empirica infezioni delle ALTE VIE URINARIE

PIELONEFRITE COMUNITARIA, IN ASSENZA DI SEPSI SEVERA

Terapia iniziale ev con:
- CEFTRIAXONE 2g/die
- AMPICILLINA/SULBACTAM 3gx3-4/die

± AMIKACINA 15mg/kg/die

Totale di 14gg, con **passaggio per os** a miglioramento delle condizioni cliniche

PIELONEFRITE CORRELATA ALL'ASSISTENZA, IN PRESENZA DI CV O ALTERAZIONI UROLOGICHE, UROSEPSI

- PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5gx3/die
- CEFEPIME 2gx2-3/die
- CEFTAZIDIME 2gx3/die

± AMIKACINA 15mg/kg/die

Valutare terapia iniziale come per Pielonefrite non complicata, con ***upgrade*** se no risposta entro 1-3gg

Se fattori di rischio per ESBL+ valutare **Carbapenemici**

Trattare per 14 giorni, comunque per almeno **3-5 giorni dopo l'apiressia**/risoluzione quadro locale

Non appena disponibile l'ANTIBIOGRAMMA passare ad una **terapia antibiotica mirata**

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l'antibiotico?

Una parentesi di PK/PD

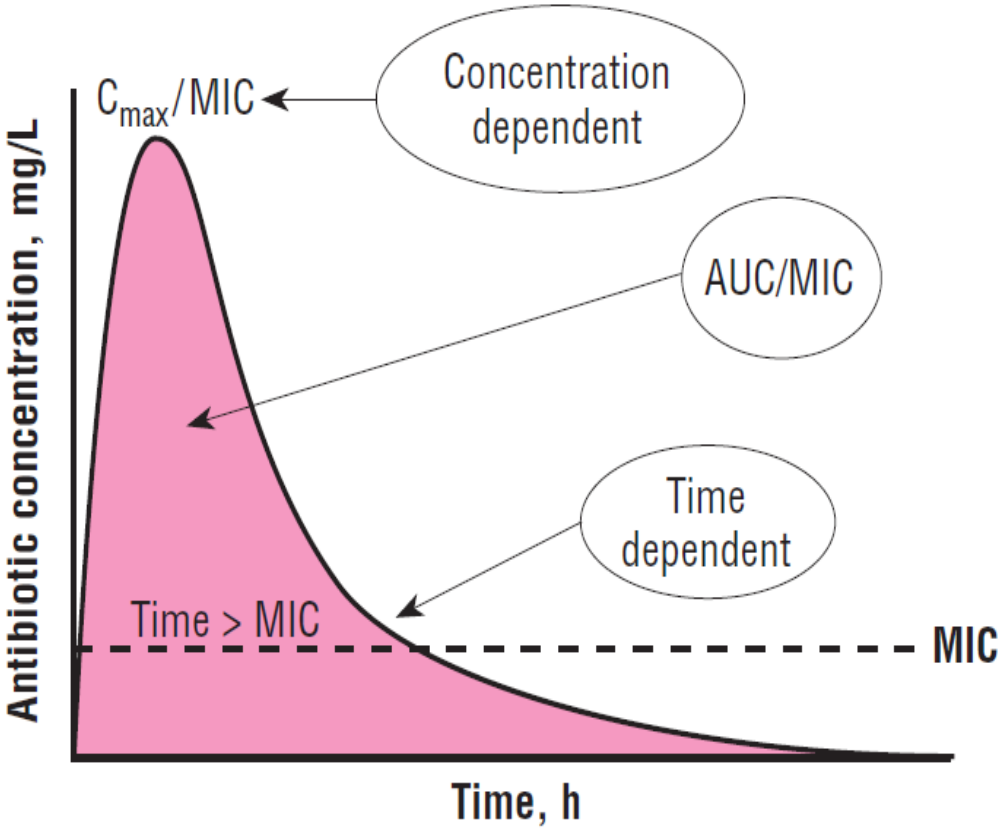


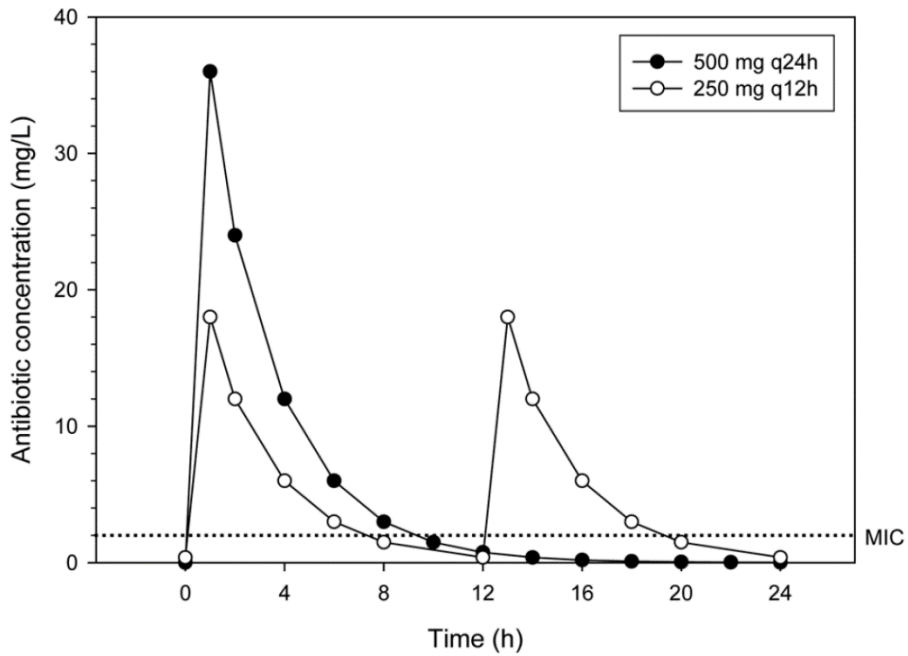
Figure 1 Relationships between pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

… e l'antibiotico?

Table 1
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobial agents (after [39]).

	Concentration-dependent	Time-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Objective	Maximize concentrations	Maximize duration of exposure	Maximize amount of drug exposure
Optimal PK/PD index	C_{max}/MIC	T > MIC	$AUC_{0-24\,h}$ / MIC
Antimicrobials	Aminoglycosides	Carbapenems	Azithromycin
	Daptomycin	Cephalosporins	Clindamycin
	Fluoroquinolones	Erythromycin	Linezolid
	Ketolides	Linezolid	Tetracyclines
	Metronidazole	Clarithromycin	Fluoroquinolones
	Quinupristin/dalfopristin	Lincosamides	Aminoglycosides
		Penicillins	Quinupristin/dalfopristin
			Tigecycline
			Vancomycin



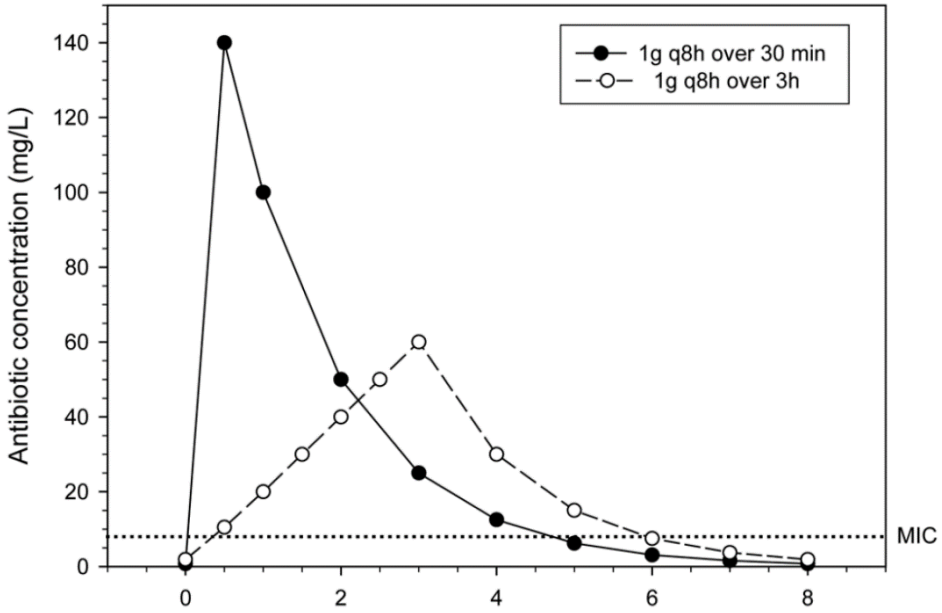
Blot S, Pea F, Lipman J. A*dv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 3-11

Pea F & Viale P. Critical Care 2009; 13:214

… e l'antibiotico?

Table 1
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobial agents (after [39]).

	Concentration-dependent	Time-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Objective	Maximize concentrations	Maximize duration of exposure	Maximize amount of drug exposure
Optimal PK/PD index	C_{max}/MIC	T > MIC	$AUC_{0-24\,h}$ / MIC
Antimicrobials	Aminoglycosides	Carbapenems	Azithromycin
	Daptomycin	Cephalosporins	Clindamycin
	Fluoroquinolones	Erythromycin	Linezolid
	Ketolides	Linezolid	Tetracyclines
	Metronidazole	Clarithromycin	Fluoroquinolones
	Quinupristin/dalfopristin	Lincosamides	Aminoglycosides
		Penicillins	Quinupristin/dalfopristin
			Tigecycline
			Vancomycin



Blot S, Pea F, Lipman J. A*dv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 3-11

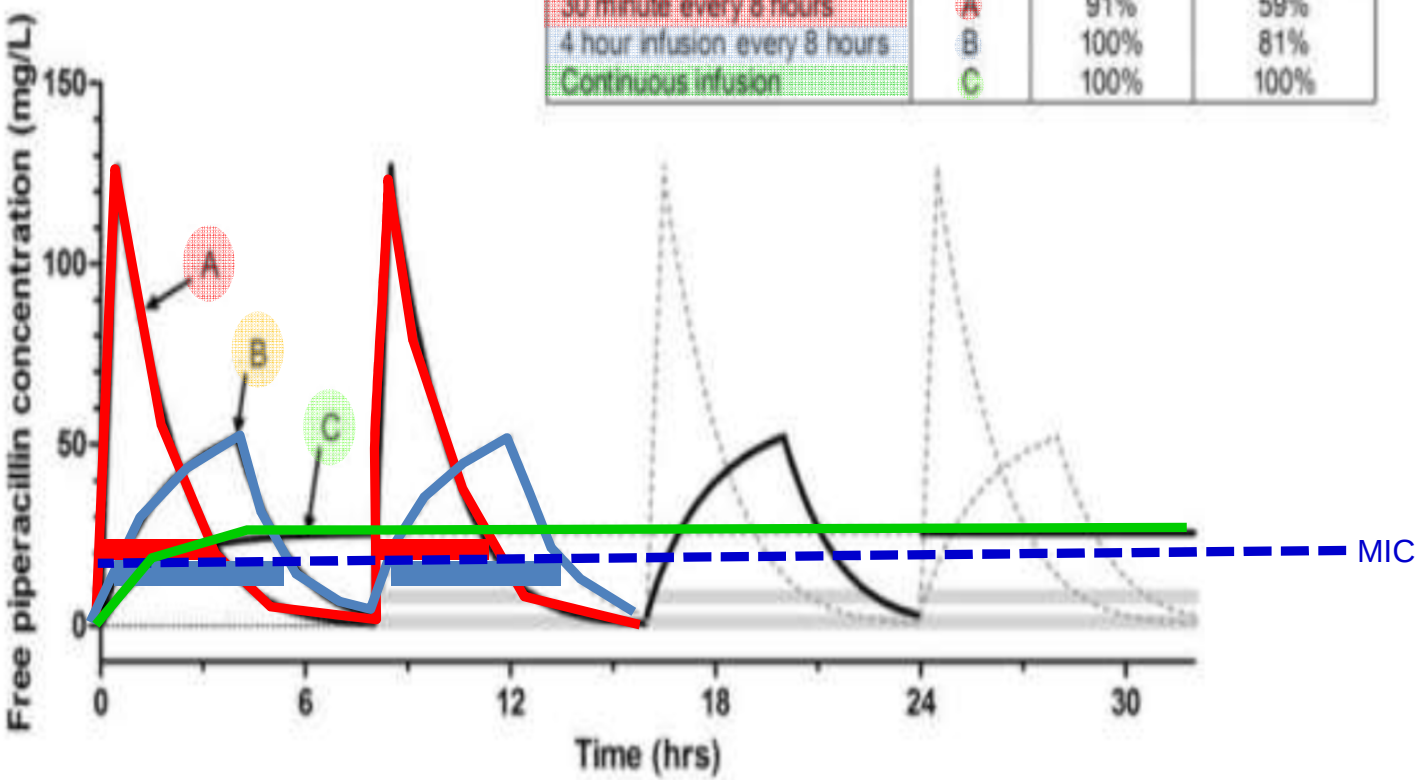
Pea F & Viale P. Critical Care 2009; 13:214

… e l'antibiotico?

Una parentesi di PK/PD

PROPOSED OPTIMAL PK-PD INDICES AND ASSOCIATED PK-PD TARGETS FOR PIPERACILLIN

	Graph label	Free drug Time>MIC 1mg/L	Free drug Time>MIC 8mg/L
30 minute every 8 hours	A	91%	59%
4 hour infusion every 8 hours	B	100%	81%
Continuous infusion	C	100%	100%



Felton TW et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2014 Aug; 79 (4): 441-7

SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

… e l'antibiotico?

Gestione della Batteriuria Asintomatica

La **BATTERIURIA ASINTOMATICA** deve essere **TRATTATA** SOLO nelle donne in GRAVIDANZA o PRIMA DI UN INTERVENTO UROLOGICO con probabile sanguinamento della mucosa

•PER LE DONNE IN GRAVIDANZA scelta del farmaco a seconda del risultato dell'urocoltura, considerando che:

- CONTROINDICATI fluorochinolonici, tetracicline
- DA EVITARE nitrofurantoina dopo la 32° settimana

•PRE-INTERVENTO UROLOGICO terapia a seconda del risultato dell'urocoltura, da iniziare poco prima della procedura (24-72h) e sospendere al termine della procedura (eccetto nei pazienti con CV a permanenza)

NESSUNA TERAPIA ANTIBIOTICA in altre categorie di pazienti
(diabetici, portatori di catetere vescicale, di valvola cardiaca, di protesi endovascolari/articolari, immunodepressi, …)

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l'antibiotico?

Gestione della Candiduria da Catetere

1. RIMUOVERE/**SOSTITUIRE CATETERE** VESCICALE

2. **RIPETERE ESAME** URINE e UROCOLTURA

- CONTROLLO NEGATIVO: **ERADICAZIONE** (MAGGIORANZA**)**

- CONTROLLO POSITIVO

+

PAZIENTE ASINTOMATICO: **COLONIZZAZIONE**

PAZIENTE CON SINTOMI URINARI/SISTEMICI:

3. **INDAGINI** per:

IVU DA CANDIDA

- ECOGRAFIA e TC RENE

CANDIDIASI DISSEMINATA

- EMOCOLTURE
- ECOCG TT
- FUNDUS OCULI

4. **TERAPIA** se:

- Segni o sintomi di IVU o SEPSI

MAI TRATTARE una Candiduria isolata

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

… e l’antibiotico?

Gestione delle IVU Catetere Associate

1. USARE CATETERE SOLO SE NECESSARIO

- OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE non risolvibile chirurgicamente
- Alterazione della pressione/della volemia (SEPSI GRAVE/SHOCK SETTICO) con NECESSITA’ DEL MONITORAGGIO DELL’OUTPUT URINARIO
- SUBITO PRIMA DI UN INTEVENTO CHIRURGICO (dove necessario, in base a durata e tipo di intervento)
- SITUAZIONE AD ALTO RISCHIO INFETTIVO IN PAZIENTE INCONTINENTE (piaghe da decubito o ferita chirurgica in zona sacrale)

2. GESTIRLO IN MODO CORRETTO

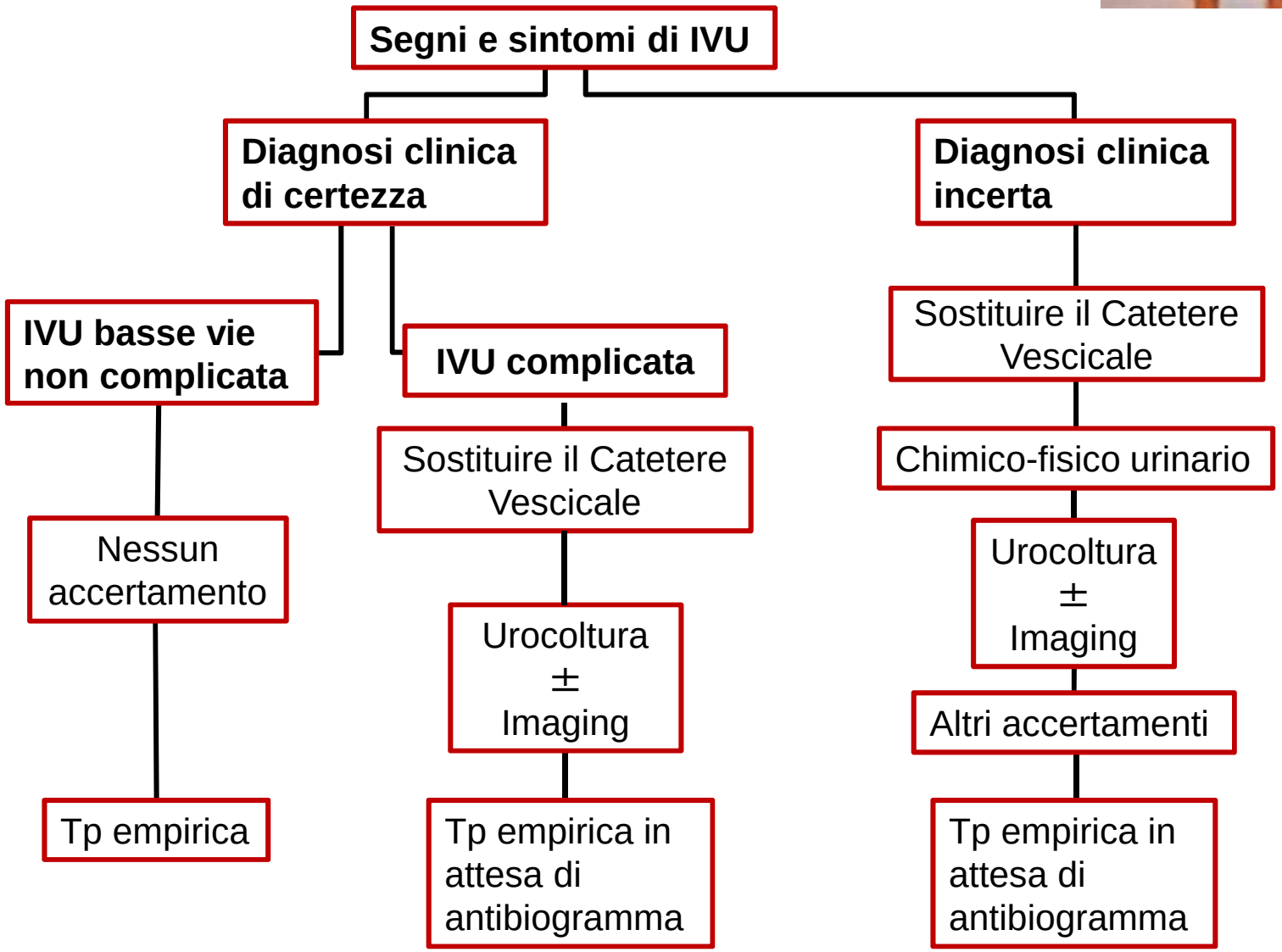
- Il CLAMPAGGIO INTERMITTENTE DEL CATETERE (ginnastica vescicale) NON è efficace nel migliorare la funzionalità vescicale.
- L’INSTILLAZIONE IN VESCICA di liquidi di lavaggio NON è efficace nel ridurre le IVU e potrebbe causare effetti avversi.

3. RIMUOVERLO IL PRIMA POSSIBILE

In caso di sospetta IVU in paziente con CV in sede da più di 3 giorni, RIMUOVERE/SOSTITUIRE IL CATETERE E RIPETERE L’URINOCOLTURA

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

FLOW CHART gestione delle IVU



SPECIALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA

FLOW CHART gestione delle IVU

Terapia empirica infezioni delle BASSE VIE URINARIE

1° scelta: **Cotrimossazolo/Nitrofurantoina/Fosfomicina**
Evitare utilizzo di chinolonici

- Se sintomi persistenti/ricorrenti in uomini: escludere prostatite

- Se necessità di terapia ev: ceftriaxone

Terapia empirica infezioni delle ALTE VIE URINARIE

- Pielonefrite non complicata
1° scelta: **ceftriaxone** o **ampicillina/sulbactam ± aminoglicoside**
Passaggio per os a miglioramento di condizioni cliniche

- Pielonefrite complicata
1° scelta: **piperacillina/tazobactam ± aminoglicoside**
Valutare esecuzione di **imaging**.
Trattare per almeno **3-5 giorni da apiressia**/risoluzione quadro locale.

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

Take Home Messages

- La diagnosi di IVU è soprattutto una **DIAGNOSI CLINICA**. L'**esame urine** aiuta nei casi con sintomatologia non tipica o per escludere una IVU. L'**urocoltura** è importante in particolare nelle IVU NOSOCOMIALI per guidare la terapia antibiotica ragionata.
- Non effettuare urocoltura di screening nei soggetti cateterizzati asintomatici. Nei casi di sospetta **IVU CATETERE-ASSOCIATA** SOSTITUIRE IL CATETERE VESCICALE (e valutare se sia effettivamente necessario il riposizionamento). Effettuare sempre una UROCOLTURA prima di iniziare il trattamento antibiotico, prelevando il campione dal nuovo catetere.
- La TC s/c mdc è la metodica d'**imaging** di scelta, ed è indicata nelle infezioni delle alte vie urinarie, in particolare in alcune categorie a rischio ed in caso di alterazioni cliniche e laboratoristiche suggestive di gravità. L'ECOGRAFIA occupa un ruolo significativo nel sospetto di infezione+ostruzione.
- Il **trattamento** delle IVU in ambito ospedaliero prevede solitamente una terapia empirica iniziale, infusiva nel caso di IVU ALTE VIE URINARIE. I regimi *Fluoroquinolone-Sparing* sono da preferire nel trattamento delle infezioni sia delle basse sia delle alte vie urinarie.
- Utile **CHIAMARE L'INFETTIVOLOGO** in caso di isolamento di patogeni MDR, candiduria persistente o in pazienti sintomatici, IVU complicata (specialmente in pazienti immunodepressi), soggetti non responsivi a terapia antibiotica empirica o ricorrenza dei sintomi.

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Sistema Sanitario Regione Lombardia

Bibliografia

Linee Guida:

-Urinary Catheter Guidelines, IDSA, 2010
-Guidelines for Asymptomatic Bacteriuria, IDSA, 2005
-Guidelines for Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women, IDSA, 2011
-Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, 2015
-Guidelines for Urinary tract infections in adults, NICE, 2015
-Linee Guida dell'Emilia Romagna sulle Infezioni delle Vie Urinarie, 2010

Articoli di interesse:

-Rakhee H. Goel et al., Acute Urinary Tract Disorders, Radiol Clin N Am 53 (2015) 1273–1292
-Sampling and evaluation of voided urine in the diagnosis of urinary tract infection in adults, UpToDate 2016
-Approach to the adult with asymptomatic bacteriuria, UpToDate 2016
-Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women, UpToDate 2016
-Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in men, UpToDate 2016
-Catheter-associated urinary tract infection in adults, UpToDate 2016

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA