

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

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

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

¹ AGICO - Associazione Italiana dei Ginecologi Consultoriali

² AIUG - Associazione Italiana di Urologia Ginecologica e del Pavimento Pelvico

³ SIGO - Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

⁴ SIC - Società Italiana di Chemioterapia

⁵ FeSIM - Federazione delle Società Italiane di Microbiologia

⁶ AISAR - Associazione Italiana per lo Studio degli Antimicrobici e delle Resistenze

INTRODUCTION

Non complicated acute urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial diseases in the human species. More than 150 million UTIs (non complicated/complicated) are, in fact, annually diagnosed and treated worldwide (Sobel Kaye, 1990; Stamm and Hooton, 1993; Stamm, 1998; Stamm and Norrby, 2001; Foxman, 2002).

UTI include cystitis and pyelonephritis (the latter is not discussed in this paper) that occur in individuals without morphological-functional alterations of the excretory tract. This disease is more common in female and/or in menopause patients. 25-50% of the individuals in this population, aged between 20 and 40 years, can be affected by UTI at least once in

INTRODUZIONE

Le infezioni urinarie acute non complicate (IVU) rappresentano alcuni tra i più comuni quadri sostenuti da batteri nella specie umana. Si calcola infatti che oltre 150 milioni di IVU (non complicate/complicate) vengano diagnosticate e trattate annualmente nel mondo (Sobel Kaye, 1990; Stamm e Hooton, 1993; Stamm, 1998; Stamm e Norrby, 2001; Foxman, 2002). Esse includono la cistite e la pielonefrite (della quale non si tratterà in queste raccomandazioni) che si verificano in soggetti senza alterazioni morfologico-funzionali del tratto escretore. Questa patologia è riscontrata prevalentemente in pazienti di sesso femminile e/o in menopausa. In tale popolazione il 25-50% dei soggetti in età tra i 20 e i 40 anni può

a lifetime and can be prone to more or less frequent relapses. (Johnson, 1998; Stamm, 2001).

Male subjects are less frequently affected by UTI, but when affected, they experience more serious episodes often representing a warning signal of anatomical alterations of the urinary apparatus or the presence of risk factors.

From an epidemiological point of view, the importance of these diseases stems from both their frequent occurrence in the population and their related morbidity.

Indeed, even though they are associated with a low level of lethality, UTIs have a significant influence on health, especially on females (Nicolle, 2002).

Clinically, the distinction between complicated and non complicated UTIs are very important, because of the deep implications in the pre functional and post treatment evaluation of the patient and in the identification both of the type of the drug to be employed and in the duration of the therapy.

Non complicated UTIs (especially cystitis), the main subject of these recommendations, include acute episodes involving the lower urinary tract in healthy individuals, mainly in women without risk factors. This includes individuals without structural or functional alterations of the urinary apparatus or without a clear pathology increasing the risk of either infection or therapeutic failure (Naber et al. 2001).

Clinical situations that can be defined as cystitis are superficial infections of the mucosal membrane of the bladder, while in pyelonephritis, the upper urinary tract undergoes an inva-

soffrire almeno una volta nella vita di IVU e incorrere altresì in recidive più o meno frequenti (Johnson, 1998; Stamm, 2001). Gli individui di sesso maschile sono meno frequentemente colpiti da IVU ma quando lo sono gli episodi si manifestano in forme più gravi e costituiscono spesso la spia di alterazioni anatomiche dell'apparato urinario o della presenza di fattori di rischio. Dal punto di vista epidemiologico la rilevanza di queste affezioni è pertanto conseguenza della loro elevata frequenza e della morbilità ad esse correlata. Pur essendo associate a una ridotta letalità esse provocano infatti importanti ripercussioni sanitarie sulla popolazione generale, soprattutto femminile (Nicolle, 2002). Per ciò che concerne l'inquadramento clinico, la distinzione tra infezioni urinarie complicate o non complicate riveste notevole interesse in quanto ha profonde implicazioni per ciò che concerne i parametri di valutazione funzionale pre e post-trattamento e determina la scelta del farmaco e la durata della terapia. Le IVU non complicate (cistiti nello specifico), che costituiscono l'oggetto di queste raccomandazioni, comprendono episodi acuti delle vie urinarie inferiori in soggetti peraltro sani la maggior parte costituita da donne senza fattori di rischio cioè senza anomalie strutturali o funzionali dell'apparato urinario o senza una patologia di base che possa incrementare i rischi di contrarre una infezione o le possibilità di fallimento della terapia (Naber et al. 2001). I quadri definibili come cistiti sono infezioni superficiali della mucosa vescicale mentre l'interessamento delle alte vie urinarie (pielonefriti)

sion of the tissues beyond the mucosal epithelium.

The dominant pathogenesis is represented by the ascendant pathway, with the bacteria originating from the perineal region colonizing the urethra and the bladder tissue. In many circumstances, bacteria can move from the bladder and reach the kidney.

In infections of the upper urinary tract, it is also possible, although unusual, that haematogenous spread occurs with direct colonization of the renal parenchyma.

At the inception of symptoms it is often quite difficult to clearly discriminate between non complicated and complicated UTI. Nevertheless, a number of risk factors able to lead to a complicated picture have been identified. Their absence helps in reaching an appropriate diagnosis. These risk factors include (Naber *et al.*, 2001):

- male gender
- seniority
- recent hospitalisation
- pregnancy
- presence of a urinary catheter
- recent urologic surgery
- morphological-functional alterations of the excretory tract
 - recent usage/administration of antibiotic drugs
 - type I diabetes
 - immune-depression

This list of factors, which may indicate a diagnosis of complicated UTI, helps in deciding whether to proceed further in the functional evaluation of the urinary tract.

è caratterizzato da una invasione testicolare che supera l'epitelio mucoso. La patogenesi dominante è quella che contempla la via ascendente per cui i batteri dalla regione perineale risalgono l'uretra fino alla vescica e da qui, in alcuni casi, possono raggiungere il rene. Per le infezioni del tratto urinario superiore è anche possibile, benché intervenga più raramente, una diffusione per via ematogena con impianto diretto nei tessuti del parenchima renale. Al momento della presentazione della sintomatologia risulta spesso difficile scervere con certezza tra IVU non complicate e complicate. Sono stati tuttavia identificati numerosi fattori di rischio che indirizzano verso un quadro complicato e la cui assenza facilita un orientamento diagnostico appropriato. Questi comprendono (Naber *et al.*, 2001):

- l'appartenenza al sesso maschile
- l'età avanzata
- una recente ospedalizzazione
- la gravidanza
- la presenza di catetere urinario
- recente intervento urologico
- anomalie morfologiche funzionali del tratto escretore
 - il recente uso di antibiotici
 - una durata della sintomatologia che superi i 7 giorni dall'esordio
 - il diabete mellito
 - immunodepressione

Questo elenco di fattori, che possono indirizzare verso un'infezione urinaria complicata, devono essere tenuti presenti nell'ottica di raggiungere una decisione che riguarda la necessità di approfondire o meno la valutazione funzionale del tratto urinario.

NON COMPLICATED ACUTE CYSTITIS

The risk of UTI is increased, particularly in the female gender, by sexual activity, by a delay in post-coital micturition, by post-menopausal deprivation of estrogens, and by a history of frequent UTI (Hooton et al., 1996; Hooton et al., 1997; Shortliffe and Mc Cue, 2002).

There is agreement in sustaining that in a fertile, non pregnant woman, who has not undergone recent invasive investigations or antimicrobial therapy and has no positive anamnesis of anomalies in the genitourinary tract, a sharp exordium (with compelling signs and symptoms that include dysuria, pollakiuria, urgency and/or presacral pain) suggests the diagnosis of non complicated cystitis, acute urethritis sustained by *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae* or *H.simplex*, or vaginitis due to *Candida* spp. or *T.vaginalis*.

A careful clinical evaluation normally makes a diagnosis possible with a good degree of precision.

Acute cystitis is, in fact, characterized by dysuria, pollakiuria, urgency, pain and suprapubic pain.

Although haematuria may be present, this symptom is not predictive of a complicated infection.

Acute cystitis, in a non-pregnant woman, is associated with high morbidity.

On average, each UTI episode in these patients is characterized by the duration of the symptoms, which normally exceeds 6 days, limitation of normal activities (about 2,4 days), a forced abstention from work (about 1,2 days), and by 0.4 days of lying in

CISTITE ACUTA NON COMPLICATA

Il rischio di IVU viene aumentato, in particolare nel sesso femminile, dall'attività sessuale, dalla ritardata minzione postcoitale, dalla privazione estrogenica post-menopausale, da una storia di IVU ricorrenti (Hooton et al., 1996; Hooton et al., 1997; Shortliffe e Mc Cue, 2002). Vi è accordo nel ritenere che in una donna in età feconda, non gravida, che non sia stata recentemente sottoposta a indagini invasive o a terapia antimicrobica e non presenti nell'anamnesi una storia di anomalie genitourinarie, un esordio brusco con sintomatologia impegnativa che includa disuria, pollachiuria, urgenza e/o dolore presacrale, debba indirizzare verso una diagnosi di cistite non complicata, uretrite acuta da *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae* o *H.simplex* ovvero a vaginite da *Candida* spp. o da *T.vaginalis*. L'accurata osservazione clinica permette usualmente di giungere alla diagnosi con un buon grado di accuratezza. La cistite acuta è infatti caratterizzata da disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, dolore e dolorabilità sovrapubica. Sebbene possa essere presente una ematuria, questo sintomo non è predittivo di una infezione complicata. La cistite acuta nella donna non in stato gravidico è associata a notevole morbilità. In media, ciascun episodio di IVU in queste pazienti è definito da una durata della sintomatologia che supera i 6 giorni, da una limitazione delle attività generali di circa 2,4 giorni, da un'astensione forzata dal lavoro di 1,2 giornate e da 0.4 giorni di allettamento (Naber

bed (Naber et al., 2001).

Acute urethritis, sustained by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* or by *Herpes simplex* virus, is more likely found in sexually promiscuous individuals. In this case, vaginal symptoms are dominant.

Vaginitis caused by *Candida* spp. or by *Trichomonas vaginalis* is typically recognizable by the presence of an exudate with various characteristics, by local itch, dyspareunia, and moderate urinary symptoms.

During recurrent acute cystitis, urine cultures show bacterial counts of 10^2 - 10^5 CFU/ml.

The clinical features of UTIs present in a healthy woman in menopause, are normally considered to be non-complicated.

UTI DURING PREGNANCY

UTIs occurring during pregnancy are caused by the same microorganisms that play an etiologic role in non-pregnant women. These pathogens can be responsible for premature labour, hypertension, pre-eclampsia, anaemia, infections of the amniotic fluid and for the birth of under-weight babies (Schieve et al., 1994; Delzel and Lefevre, 2000).

Asymptomatic bacteriuria in pregnant women, defined by the isolation of a significant amount of bacteria, consistent with the presence of an infection, in the absence of symptoms and local or systemic manifestations, has a prevalence of 5-10%. This asymptomatic bacteriuria is promoted by the extrinsic compression of the urethra due to the increasing volume of the womb, by the relaxation of the

et al., 2001). L'uretrite acuta da *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o virus dell'*Herpes simplex* è più probabile in soggetti sessualmente promiscui e con frequente sintomatologia vaginale di accompagnamento. La vaginite da *Candida* spp. o *Trichomonas vaginalis* è invece tipicamente caratterizzata dalla comparsa di essudato dalle diverse caratteristiche: prurito, dyspareunia e modesti segni urinari. Nella cistite acuta ricorrente l'urinocoltura rivela una crescita batterica di 10^2 - 10^5 CFU/ml. I quadri che compaiono in una donna, peraltro sana, in menopausa sono generalmente da considerarsi non complicati.

IVU IN GRAVIDANZA

Le IVU in gravidanza sono causate dagli stessi microrganismi che giocano un ruolo eziologico nella donna non gravida e possono essere responsabili di travaglio prematuro, di ipertensione, di pre-eclampsia, di anemia, di infezione del liquido amniotico e della nascita di bambini sottopeso (Schieve et al., 1994; Delzel e Lefevre, 2000). La batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza, definita dall'isolamento di una quantità significativa di batteri, compatibile con la presenza di un'infezione, in assenza di sintomi e segni locali o sistemici, ha una prevalenza del 5-10% ed è favorita dalla compressione estrinseca dell'uretere da parte dell'utero aumentato di volume, dal rilasciamento della muscolatura liscia indotta dal progesterone e dalle modificazioni

smooth muscles induced by progesterone and by changes in the urinary pH and osmolarity.

This incidence also appears to be influenced by concomitant risk factors like parity, diabetes, previous UTI and a low degree of sanitary education (Millar and Cox, 1997).

Symptomatic cystitis develops in more than 30% of untreated asymptomatic bacteriuria (an acute cystitis develops in 1-4% of pregnant women), while acute pyelonephritis appears in 1-2% of pregnant women, mostly at the end of the second quarter of pregnancy and at the beginning of the third. The identification and treatment of this disease reduces the risk to below 5% (Pfau and Sacks, 1992; Carmack, 1992).

The development of acute pyelonephritis, in turn, is correlated to the appearance of acute maternal renal insufficiency, to premature birth and to a low weight at birth (Goldberg et al., 2000).

The best time to perform a screening urine culture is during the 16th week of pregnancy.

If the urine culture remains negative, there is no need to repeat the test, unless there is a previous history of UTI or unless the patient becomes symptomatic.

If the screening sample shows a bacterial growth $\geq 10^5$ CFU/ml, the test should be repeated in order to improve the specificity of a single culture. Moreover, if the repeated culture is positive, pharmacological treatment should be started.

Acute cystitis develops in 1-4% of pregnant women, while acute pyelonephritis appears in 1-2% of

del pH e della osmolarità urinaria. Tale incidenza appare influenzata anche da fattori di rischio concomitanti quali la parità, il diabete, pregresse IVU e un basso livello di educazione sanitaria (Millar e Cox, 1997). In oltre il 30% delle batteriurie asintomatiche non trattate si sviluppa una cistite sintomatica (una cistite acuta si manifesta nell'1-4% delle gravide), mentre la pielonefrite acuta compare nell'1-2% dei casi, soprattutto al termine del secondo e all'inizio del terzo trimestre. L'identificazione e la cura di questa condizione riduce il rischio a meno del 5% (Pfau e Sacks, 1992; Carmack, 1992). L'insorgenza di pielonefrite acuta è, a sua volta, correlata alla comparsa di un'insufficienza renale materna, a parto prematuro e a basso peso alla nascita (Goldberg et al., 2000). Il momento ottimale per l'esecuzione dell'urinocoltura di screening è la 16^a settimana di gravidanza. Se l'urinocoltura risulta negativa, non è necessario ripetere l'esame, a meno che non sussista una storia di precedenti IVU o che la paziente non diventi sintomatica. Se il prelievo di screening dà luogo a una crescita batterica $\geq 10^5$ CFU/mL, il test dovrebbe essere ripetuto per migliorare la specificità di una singola coltura e, se la coltura ripetuta risulta positiva, è opportuno instaurare un trattamento. Una cistite acuta si sviluppa nell'1-4% delle gravide mentre una pielonefrite acuta compare nel 1-2% soprattutto al termine del secondo ed all'inizio del terzo trimestre. Una relazione fra infezioni urinarie in gravidanza ed eventi avversi a livello fetale è stata oggetto di numerosi studi. Recenti osservazioni riportano una associazione

pregnant women, mostly at the end of the second quarter of pregnancy and at the beginning of the third.

A possible relationship between urinary infections during pregnancy and foetal adverse events has been closely examined. Recent studies show a significant connection between mental retardation or body growth in subjects born from women who suffered from an untreated urinary infection during pregnancy (McDermott, 2000).

Moreover, pregnant women with a previous history of UTI, old age, diabetes and low socioeconomic status, are more frequently affected by relapses (Zinner, 1992).

Asymptomatic bacteriuria in non pregnant women

In non-complicated UTI, cases without clinical signs and symptoms, as in asymptomatic bacteriuria, are very frequent. This disease occurs after bacterial colonization without invasion of the mucous membrane and inflammatory response (Spoto and Costantino, 2001).

In the medical literature there is no clear discrimination between asymptomatic bacteriuria and actual infection, with consequent problems of interpretation and therapeutic decision making.

Asymptomatic bacteriuria is considered significant when more than 100,000 CFU/ml are found in mid-stream urine. Lower concentrations (10² CFU/ml) however, are considered of diagnostic interest, depending on the patient and the conditions of the sample collection (for example in case of intermittent or permanent urethral

significativa fra ritardo mentale o dello sviluppo corporeo in soggetti nati da donne che avevano sofferto durante la gravidanza di una infezione delle vie urinarie non trattata (McDermott, 2000).

Le donne gravide con storia di pregressa IVU, età più avanzata, pluriipare, diabete, basso livello socioeconomico, sono inoltre a maggior rischio di recidive (Zinner, 1992).

Batteriuria asintomatica al di fuori della gravidanza

Nel campo delle IVU non complicate sono frequenti forme prive di segni clinici tra le quali spicca appunto la batteriuria asintomatica che si verifica in seguito a una colonizzazione batterica in assenza di invasione della mucosa e di risposta infiammatoria (Spoto e Costantino, 2001). A tale riguardo, nell'ambito della definizione, va puntualizzato che nella letteratura medica non viene costantemente operata una netta differenziazione fra batteriuria asintomatica e infezione in senso stretto, con i conseguenti problemi interpretativi e operativi che ne derivano. La batteriuria asintomatica viene considerata significativa in occasione del riscontro di oltre 100.000 CFU/ml nell'urina del mitto intermedio, venendo peraltro considerate altresì diagnostiche, concentrazioni inferiori (10² CFU/ml), in funzione del paziente e delle modalità di raccolta del campione, ad esempio

catheterization, supra-pubic catheter or condom).

Asymptomatic bacteriuria has a prevalence, in the general population, of 3,5%.

A trend towards a linear increase, as a function of age, has been detected since 5% of women aged between 18 and 40 are affected and 20% of elderly women suffer from this pathology (Nicolle, 1997; Nicolle, 2000).

Moreover, in elderly people, a relation between asymptomatic bacteriuria and an increase in mortality has not been proven. It has to be pointed out that in people over 70 years old asymptomatic bacteriuria is three times more frequent in women (16-18%) than in men (6%). This difference is further confirmed in home-cared for elderly people (17-55% in women compared to 15-31% in men).

Asymptomatic bacteriuria, moreover, can be detected in more than 50% of elderly women and in 30% of elderly men. This prevalence increases with a direct correlation with co-morbidity (anatomical, functional, local or systemic co-morbidity) and with the degree of disability of the population analyzed.

Asymptomatic bacteriuria in fertile, non pregnant women, has a benign significance and does not automatically imply a pharmacological approach (Carmack, 1992; Stamm, 1998; Smaill, 2002).

Asymptomatic bacteriuria in the diabetic population (asymptomatic bacteriuria is found with a higher frequency in this population than in the general population) does not require a routine treatment.

nel caso di ricorso a cateterismo uretrale intermittente o a permanenza, a cateterismo sovrapubico o a "condom". La prevalenza della batteriuria asintomatica nella popolazione generale è del 3,5% e si osserva la tendenza a un aumento lineare in funzione dell'età, dal momento che ne sono colpite il 5% delle donne tra i 18 e i 40 anni e il 20% delle donne anziane che vengono valutate ambulatorialmente (Nicolle, 1997; Nicolle, 2000). Non è stata, peraltro, dimostrata negli anziani una correlazione tra la presenza di batteriuria asintomatica e aumento della mortalità. Va anche aggiunto che la batteriuria asintomatica oltre i 70 anni è tre volte più frequente nelle donne (16-18%) rispetto agli uomini (6%), e che tale differenza si conferma ulteriormente tra gli anziani seguiti con un regime di assistenza domiciliare (17-55% per le donne, rispetto al 15 -31% per gli uomini).

Una batteriuria asintomatica può essere infine evidenziata in oltre il 50% delle donne e nel 30% degli uomini anziani istituzionalizzati. Tale prevalenza aumenta in correlazione diretta con le comorbilità, anatomiche o funzionali, sia locali, che sistemiche, nonché con il grado di disabilità della popolazione esaminata. La batteriuria asintomatica nella donna in età fertile, al di fuori della gravidanza, ha generalmente un significato benigno e pertanto non implica automaticamente un approccio farmacologico interventistico (Carmack, 1992; Stamm, 1998; Smaill, 2002). Anche la batteriuria asintomatica nella popolazione diabetica, in cui essa si rinviene con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale, non richiede un trattamento routinario.

Recurrent cystitis

In about 20% of women with an initial episode of acute cystitis, recurrent courses classifiable as relapses tend to occur within 2 weeks from the end of therapy. On the other hand recurrent episodes are represented by re-infection when sustained by a species or strain different from the uropathogen responsible for the previous episode (Dwyer and O'Reiley, 2002).

In case of relapses it is essential to exclude the presence of urinary-tract anomalies, while recurring infections may be due to possible predisposing factors (such as menopause, functional and/or anatomical vesico-sphincteric dysfunctions, and an uroepithelium with a different glycopeptidic profile that promotes the adhesion of the uropathogens, typically in women with a type O blood group).

During recurrent acute cystitis, the urine culture reveals a bacterial burden of 10^2 - 10^5 CFU/ml.

Diagnostic criteria

A clear-cut diagnosis of cystitis can only be achieved in the presence of significant bacteriuria.

Nevertheless, in the non-complicated forms occurring in out-patients, the suspect of UTI is generally formulated in the absence of a microbiological confirmation. This consolidated procedure inevitably leads to a significant underestimation of the real incidence of this pathology (Sobel Kaye, 1990; Stamm and Hooton, 1993; Stamm, 1998).

Cistiti ricorrenti

In circa il 20% delle donne con un episodio iniziale di cistite acuta si verificano successivamente episodi ricorrenti classificabili come recidive e che compaiono entro due settimane dalla fine della terapia, ovvero come reinfezioni sostenute da una specie o da un ceppo diverso dall'uropatogeno responsabile dell'episodio iniziale, e che si manifestano almeno 2 settimane dopo la fine del trattamento (Dwyer e O'Reiley, 2002). In caso di recidive è essenziale escludere l'esistenza di anomalie del tratto urinario, mentre il presentarsi di reinfezioni può dipendere da possibili fattori predisponenti (quali la menopausa, disfunzioni vescica-sfinteriche funzionali e/o anatomiche, un uroepitelio di differente profilo glicolipidico che favorisce l'attecchimento degli uropatogeni, caratteristica questa presente nelle donne con gruppo sanguigno di tipo 0). Nella cistite acuta ricorrente la urinocoltura rivela una carica batterica di 10^2 - 10^5 CFU/ml.

Cenni diagnostici

La diagnosi certa di cistite può essere fatta solo in presenza di una batteriuria significativa. D'altra parte, nelle forme non complicate che si verificano in pazienti ambulatoriali, il sospetto di IVU viene in genere avanzato in assenza di una conferma microbiologica. Questa consolidata modalità di procedere conduce inevitabilmente a una significativa sottostima della reale incidenza di queste patologie (Sobel Kaye, 1990; Stamm e Hooton, 1993; Stamm, 1998). Quanto

As to the different thresholds defining a significant bacteriuria, it has to be underlined that this parameter is still under discussion.

The traditional interpretation considered as significant a bacterial count of 10^5 colony forming units (CFU) of uropathogens per ml, obtained with the technique of the midstream urine.

This trend was the result of studies performed on women affected by pyelonephritis or on pregnant women suffering from bacteriuria. More recent approaches aimed at symptomatic patients have led to the conclusion that this parameter is lacking sensitivity and that more than fifty per cent of the affected individuals produce bacterial counts largely inferior to the value reported above (Stamm and Norrby, 2001; Foxman, 2002).

From a practical point of view, a count equal or greater than 10^3 CFU/ml is considered as appropriate for the diagnosis of non complicated acute cystitis, especially if the finding is monomicrobial, the bacterium is Gram-negative and is represented by the aetiological dominant agent *E.coli*.

In order to perform a clear diagnosis, the urine culture is therefore of fundamental importance.

Nevertheless, due to a foreseeable aetiology, the physiological delay in obtaining the data from the laboratory and the fact that the sensitivity of the uropathogens to antimicrobial drugs is carefully supervised by epidemiological studies quickly made available to the physicians, this practice cannot be considered mandatory for single cases.

Pyuria is an indicative finding in the formulation of a UTI diagnosis. The most accurate method employed for

al giudizio sui vari livelli di batteriuria quantitativa va rilevato che questo parametro è ancora soggetto a dibattito. L'interpretazione tradizionale portava a considerare significativa una conta batterica di 10^5 unità formanti colonia (CFU) di uropatogeni per ml di urina ottenuta con la tecnica del mitto intermedio. Tale orientamento scaturiva tuttavia da studi condotti su donne affette da pielonefrite o da batteriuria in gravidanza. Approcci più recenti e mirati alla paziente sintomatica hanno dimostrato che tale parametro è dotato di scarsissima sensibilità e che oltre la metà delle pazienti dimostra conte inferiori al valore soglia predetto (Stamm e Norrby, 2001; Foxman, 2002). Ai fini pratici vi è consenso nell'indicare una conta uguale o superiore a 10^3 CFU/ml come ottimale per la diagnosi di cistite acuta non complicata soprattutto se il reperto è monomicrobico, il germe è Gram-negativo e si tratta dell'agente eziologico dominante costituito da *E.coli*. L'esecuzione dell'urinocoltura rimane dirimente ai fini di una diagnosi definitiva. Tuttavia, a causa della prevedibilità dell'eziologia, del fisiologico ritardo nell'ottenimento dei dati di Laboratorio, e del fatto che la sensibilità agli antibiotici degli uropatogeni viene attentamente monitorata in studi epidemiologici i cui risultati sono resi tempestivamente disponibili al curante, questa pratica non deve essere ritenuta obbligatoria nel singolo caso. La piuria rappresenta un fattore orientativo per porre diagnosi di IVU. Il metodo più accurato per definire la piuria è la misurazione dell'escrezione urinaria dei leucociti: viene considerata general-

defining pyuria is the measurement of leucocytes in the urine: a value of 400,000 WBC/h is normally considered significant for the presence of UTI.

For practical reasons (simplicity, rapidity) it is possible to count the number of white cells per microscopic field or to evaluate the presence of esterase, typical enzymes originating from white cells.

Normally, the white cell count per microscopic field corresponds to 10% of the value defined as leucocytes/mm. A pyuria > 5 WBC in a high resolution microscopic field has a sensitivity, for the diagnosis of UTI, of 60% and a specificity of 88% (Alwall, 1973).

To assess the presence of pyuria, haematuria and nitrites it is also recommended to perform a urine analysis using the dipstick technique. Pyuria is frequently found in women with severe acute symptoms, but is also noticed in subjects affected by acute urethritis.

Aetiology of non complicated urinary infections

There is general agreement in the literature on the fact that, in the absence of concomitant risk factors, infections are normally monomicrobial, and the pathogen most frequently found is *Escherichia coli*, with incidences that range, in different studies and geographic situations, between 75 and 90% (Stamm and Norrby 2001).

Other organisms are represented by *Staphylococcus saprophyticus*, which is relevant in the United States but less frequent in the Italian scenario, where *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* are often found, other *Staphylococcus*

mente significativa per IVU una leucocituria pari a 400.000 GB/ora. Per motivi pratici (semplicità, rapidità) si può ricorrere alla conta dei leucociti per campo microscopico e alla valutazione della presenza dell'esterasi leucocitaria. In generale, la conta dei leucociti per campo microscopico corrisponde al 10% del valore espresso in leucociti/mm. Una piuria > 5 GB/per campo microscopico ad alta risoluzione ha una sensibilità, rispetto alla diagnosi di IVU, pari al 60% e una specificità dell'88% (Alwall, 1973). Appare anche indicata un'analisi delle urine condotta con il metodo del dipstick per l'accertamento della presenza di piuria, ematuria e dei nitriti. La piuria è di riscontro molto frequente nelle donne con sintomatologia acuta particolarmente accentuata ma si osserva anche nei soggetti con uretrite acuta.

Eziologia delle infezioni urinarie non complicate

Vi è consenso generale in letteratura sul fatto che, in assenza di fattori di rischio concomitanti, le infezioni sono di regola monomicrobiche e il patogeno più frequentemente in causa è rappresentato da *Escherichia coli*, con incidenze che oscillano, nei diversi studi e situazioni geografiche, dal 75 al 90% (Stamm e Norrby, 2001). Seguono *Staphylococcus saprophyticus* che, significativo nelle casistiche Statunitensi (Foxman, 2002), trova minor riscontro nella situazione italiana, ove si riscontrano maggiormente *Klebsiella*, *Proteus*, *En-*

species and, rarely, *Enterococcus*. A recent survey in the Ligurian region on urine samples obtained from patients with non complicated lower urinary tract infections has shown an incidence of *E.coli* of 86,9%, followed by *P.mirabilis* (5,4%), *K. pneumoniae* (3,4%) and by other Gram-negative bacteria with an incidence $\leq 1,1\%$ (Schito, 2003).

Epidemiology of resistance to antibiotic drugs of *E.coli* responsible for non complicated urinary infections

The foreseeable aetiology of non complicated urinary infections, along with the fact that for a long period of time the sensitivity of *E.coli* to antibiotics (the pathogen always to be kept under consideration) has remained constant, has rendered, also in stringent guidelines, the empiric approach to the therapy of such infections acceptable. This kind of approach is prevalent today in the normal practice of specialists as well as that of general practitioners (Warren et al., 1999; Naber et al., 2001; Concia et al., 2003).

In many geographic regions, first choice drugs have been cotrimoxazole, amoxicillin, trimethoprim, nitrofurantoin, fluoroquinolones (norfloxacin and ciprofloxacin) and fosfomycin, generally administered for a period of three days.

In particular, cotrimoxazole, after the demise of the aminopenicillins, due to the general diffusion of beta-lactamases, was been generally preferred until the end of 1990, when a fast and uneven dissemination of resis-

terobacter, *Staphylococcus* e, molto più raramente, *Enterococcus*. Una recente indagine svolta in Liguria su campioni di urina di pazienti con infezioni sicuramente non complicate delle vie urinarie inferiori ha confermato una incidenza di *E.coli* del 86,9%, seguito da *P.mirabilis* (5,4%), *K. pneumoniae* (3,4%) e da altri germi Gram-negativi presenti con una incidenza $\leq 1,1\%$ (Schito, 2003).

Epidemiologia delle resistenze agli antibiotici di *E.coli* responsabile di infezioni urinarie non complicate

La prevedibilità dell'eziologia delle infezioni urinarie non complicate associata al fatto che per un lungo periodo di tempo la sensibilità agli antibiotici di *E.coli*, il germe da tenere sempre in considerazione, è rimasta costante, ha reso accettabile, anche da linee guida molto rigorose, l'approccio empirico alla cura di tali affezioni, comunque invalso nella pratica della medicina specialistica e generale (Warren et al., 1999; Naber et al., 2001; Concia et al., 2003). In molte realtà geografiche i farmaci di prima scelta sono stati rappresentati da cotrimossazolo, amoxicillina, trimetoprim, nitrofurantoina, fluorochinoloni (norfloxacin e ciprofloxacin) e fosfomicina, somministrati in genere per un periodo di tre giorni. In particolare cotrimossazolo, dopo il tramonto dell'utilizzazione delle aminopenicilline dovuto alla ubiquitaria diffusione di beta-lattamasi, ha goduto di larga preferenza sino alla metà degli anni '90, quando una rapida quanto diseguale disseminazione in tutto il mondo di

tant genes all over the world considerably reduced the sensitivity of *E.coli* to this drug.

Table 1 shows only part of the surveys that have investigated this vast issue and, at the same time, analyzes the degree of resistance to other drugs usually adopted in non complicated urinary infections sustained by *E.coli*. These data confirm, in their broad geographic variability, that cotrimoxazole has percentages of sensitivity that are unacceptable according to the indications contained in widely accepted guidelines. This holds true even in countries, such as the Netherlands, usually marginally touched by these problems. Resistance to this drug assumes even more significance if one considers that it is generally associated to resistance to other antibiotic drugs since responsible genetic elements are transmitted by plasmids. In this way, multiple resistance involves beta-lactam drugs, tetracyclines and other molecules with an incidence not lower than 10% of the *E.coli* strains involved.

Among the broadly employed and still useful molecules nitrofurantoin remains usually effective on *E.coli* but however, is severely limited in the *Proteus* gender, which is totally excluded from its antimicrobial spectrum.

Fluoroquinolones available to the physician, that in some countries include norfloxacin, pefloxacin, fleroxacin, rufloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin, are essential in the home treatment of complicated urinary infections and turn out to be useful even for less important cases.

The usefulness of this class of drugs appears to be optimal in most of the

geni di refrattarietà, ha ridotto in maniera considerevole la sensibilità di *E.coli* al chemioterapico. La Tabella I riporta solo alcune delle indagini riguardanti questa vasta tematica e analizza contemporaneamente i tassi di resistenza nei confronti di altri farmaci sovente impiegati nell'eradicazione di infezioni urinarie non complicate sostenute da *E.coli*. I dati, nella loro ampia variabilità geografica, confermano che cotrimossazolo incontra ovunque, anche in regioni come i Paesi Bassi, di solito esenti da simili problemi, percentuali di sensibilità difficilmente accettabili e lontane dalle indicazioni cautelative espresse dalle linee guida. La refrattarietà a questo chemioterapico assume significato e gravità ancora maggiori quando si consideri che generalmente essa risulta associata a quella di altri antibiotici in quanto i determinanti genetici responsabili vengono veicolati da plasmidi. Così la resistenza multipla coinvolge beta-lattamici, tetracicline e altri principi attivi con un'incidenza talora non inferiore al 10% dei ceppi di *E.coli* coinvolti.

Tra i principi di largo impiego, che si confermano tuttora validi, si annovera la nitrofurantoina che, solitamente efficace su *E.coli*, trova tuttavia importanti limiti sul genere *Proteus*, escluso totalmente dal suo spettro antimicrobico. I fluorochinoloni a disposizione del medico, che in alcune realtà includono norfloxacin, pefloxacin, fleroxacin, rufloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin e levofloxacin, sono essenziali nel trattamento domiciliare delle infezioni urinarie complicate, e risultano ugualmente utili nel risolvere i quadri meno impegnativi. L'attività di questa classe di farmaci appare ottimale nella mag-

Table 1 - Incidence of resistance (%) to some drugs in *E.coli* strains isolated from non complicated cystitis in different countries.

Antibiotic	Country	Year/Author	Resistance (%)
Ampicillin/Amoxicillin	Finland	1999 Honkinen	30.0
	USA	1999 Gupta	34.0
	France	2000 Goldstein	41.0
	Canada	2000 Zhanel	41.0
	Germany	2000, 2003 Kahlmeter	29.0
	Holland	2000 Goettsch	36.0
	UK	2003 Kahlmeter	37.2
	Ireland	2003 Kahlmeter	44.8
	Portugal	2003 Kahlmeter	45.3
	USA	2001 Sahm	39.0
	USA	1999, 2001 Gupta	60.0
	Spain	2001 Daza	65.0
	Spain	2000, 2003 Kahlmeter	53.9
	USA	2002 Brown	30.9
	USA	2002 Karlowsky	38.0
	Iran	2002 Mansouri	77.2
Cotrimoxazole	Finland	1999 Honkinen	24.0
	USA	1999, 2001 Gupta	18.0
	France	2000 Goldstein	22.0
	Canada	2000 Zhanel	18.9
	Holland	2000 Goettsch	27.5
	Ireland	2003 Kahlmeter	20.83
	USA	2001 Sahm	15.0
	USA	2001 Gupta	18.0
	Spain	2001 Daza	33.0
	Spain	2000, 2003 Kahlmeter	25.7
	Portugal	2003 Kahlmeter	26.7
	USA	2002 Brown	15.8
	USA	2002 Karlowsky	16.2
	Iran	2002 Mansouri	59.4
	Italy	2003 Marchese	24.0
	Latin America	2000 Gales	23.0-54.0

Antibiotic	Country	Year/Author	Resistance (%)
Ciprofloxacin	USA	1999, 2001 Gupta	0.2
	France	2000 Goldstein	2.0
	France	2000 Arzouni	5.0
	Canada	2000 Zhanel	1.2
	Holland	1989-1998 Goettsch	1.3-5.8
	Germany	2000, 2003 Kahlmeter	3
	USA	2001 Sahm	2.3
	USA	2001 Gupta	1.0
	Spain	2001 Daza	22.0
	Spain	2000, 2003 Kahlmeter	14.7
	Portugal	2003 Kahlmeter	5.8
	USA	2002 Brown	1.2
	USA	2002 Karlowsky	2.6
	Iran	2002 Mansouri	7.0
	Italy	2003 Marchese	12.0
Latin America	2002 Gales	23	
Nitrofurantoin	Finland	1999 Honkinen	3.0
	USA	1999 Gupta	0.2
	Canada	2000 Zhanel	0.1
	Holland	2000 Goettsch	6.1
	USA	2001 Gupta	1.0
	Spain	2001 Daza	7.0
	Portugal	2003 Kahlmeter	5.8
	USA	2002 Brown	2.9
	USA	2002 Karlowsky	1.7
	Iran	2002 Mansouri	8.0
Italy	2003 Marchese	3.0	
Fosfomycin	USA	1999 Fuchs	0
	Canada	2003 Kahlmeter	0.6
	France	2003 Kahlmeter	1.0
	France	2000 Arzouni	0.4
	Austria	2003 Kahlmeter	0
	Germany	2003 Kahlmeter	0
	UK	2000 Kahlmeter	0.4
	Greece	2000, 2003 Kahlmeter	1.4
	Spain	2000, 2003 Kahlmeter	0.5
	Spain	2001 Daza	1
	Portugal	2003 Kahlmeter	0
	UK	2003 Kahlmeter	0
	Italy	1990-2000 Marchese	1

geographic regions that have been monitored by surveillance projects, with the notable exception of the Iberian region (Garau et al., 1999).

The Italian scenario in this field has been rarely analyzed and the literature appears to be scarce, although recent data show that even in our country (Table 1) there is an initial penetration of resistance in *E.coli* with levels of lack of susceptibility in some areas higher than 10%.

As to fosfomicin trometamol, it has to be mentioned that this drug still shows the lowest degree of resistance (about 1-2%) compared with the ones used to treat the dominant uropathogens, *E.coli* (Schito et al., 1992; Kobayashi et al., 2000; Schito, 2001; Kahlmeter. 2003; Marchese et al., 2003). This is most likely due to the fact that the molecule has the exclusive therapeutic indication to treat non complicated urinary infections, that it is utilised in a single administration and that, because of the short administration time, it is not capable of selecting intestinal micro-flora. Moreover, it is scarcely involved in plasmid mediated resistance, it is not utilized as an additive in food for animals and in the few mutants that become insensitive, it causes severe physiological damage and loss of pathogenicity (Li Pira, Pruzzo and Schito, 1987; Schito, 2003).

Rationale of the therapeutic recommendations developed by the Multidisciplinary Inter-Societary Group

It is already known that adverse events concerning renal functions or mortality do not follow episodes of

gior parte delle zone geografiche esplorate da progetti di sorveglianza, con la notevole eccezione della regione iberica (Garau et al., 1999). La situazione italiana nel settore è stata poco analizzata e la letteratura appare scarsa sebbene dati recenti indichino anche nel nostro Paese (Tabella I) una iniziale penetrazione della problematica delle refrattarietà di *E.coli* con livelli di resistenza in alcune zone superiori al 10%. Per ciò che concerne infine la situazione di Fosfomicina Trometamolo deve essere riferito che questo farmaco, probabilmente per il fatto che possiede una sola indicazione, quella appunto del trattamento delle infezioni urinarie non complicate, che è utilizzata in un'unica somministrazione, incapace per la brevità dell'esposizione di provocare selezione nella microflora intestinale, che soffre assai poco di refrattarietà mediata da plasmidi, che non si presta ad un impiego come additivo nei mangimi animali, che genera nei pochi mutanti divenuti insensibili gravi danni fisiologici e perdita di patogenicità (Li Pira, Pruzzo e Schito, 1987) continua a dimostrare il tasso di resistenza più ridotto (circa 1-2%) tra tutti quelli impiegati per l'eradicazione di *E. coli*, l'uropatogeno dominante (Kobayashi et al., 2000; Kahlmeter. 2003; Schito, 2001, 2003; Schito et al., 1992; Marchese et al., 2003).

Premesse alle Raccomandazioni terapeutiche del Gruppo Multidisciplinare Intersocietario

Appare ormai accertato che non conseguono eventi avversi a lungo termine per ciò che concerne la funzionalità renale o la mortalità a segui-

UTI, even in women suffering from frequent relapses. Acute non-complicated cystitis, even if not treated, rarely progresses towards upper-tract urinary infections.

Hence, the clinical significance of acute cystitis in non pregnant women is limited to the morbidity related to the symptoms of the infection, that can have negative consequences with respect to the social life of infected subjects. It also has to be mentioned that the majority (50-70%) of these cases tends to heal spontaneously, even with no pharmacological therapy. Nevertheless, in these cases, the symptoms can persist for a longer period of time.

Nowadays, good medical practice suggests treating each episode of non complicated acute cystitis, even in an empirical way, keeping in mind that the effectiveness of the drugs indicated for the treatment of these clinical cases is influenced by the phenomenon of the antibiotic resistance in the uropathogens involved, hence mainly in *E.coli* (Naber, 2000; O'Donnell, Gelone and Abrutyn, 2002).

In patients affected by non complicated acute pyelonephritis, for instance, resistance to cotrimoxazole has caused frequent bacteriological and clinical failures, with no eradication of the uropathogen, persistence of symptoms and an increase in morbidity.

In an even more significant way, the treatment of acute non complicated cystitis with cotrimoxazole, in patients with uropathogens resistant to the molecule, has also proved to be unsuccessful in more than 45% of cases (Warren et al., 1999).

Even in the absence of studies on other antibiotics similar to the ones

to della comparsa di IVU, anche in donne che soffrano di frequenti ricorrenze. Una cistite acuta non complicata, lasciata senza trattamento, non progredisce che con estrema rarità verso infezioni delle vie urinarie superiori. Pertanto, il significato clinico delle cistiti acute nelle donne non gravide appare limitato alla morbilità collegata ai sintomi dell'infezione che può provocare spiacevoli conseguenze alla vita sociale dei soggetti che ne sono colpiti. Deve anche essere sottolineato che la maggior parte (50-70%) di tali quadri tende a guarire spontaneamente anche senza terapia farmacologica, sebbene in queste evenienze i sintomi tendano a persistere per lungo tempo. La buona pratica medica consiglia oggi di curare ogni episodio di cistite acuta non complicata anche in maniera empirica, tenendo in adeguata considerazione il fatto che la potenza dei farmaci indicati nel trattamento di questi quadri viene modulata dalla penetrazione del fenomeno della resistenza agli antibiotici negli uropatogeni in causa e principalmente pertanto nell'*E.coli* (Naber, 2000; O'Donnell, Gelone e Abrutyn, 2002). In pazienti con pielonefrite acuta non complicata l'insensibilità al cotrimossazolo, ad esempio, ha provocato frequenti fallimenti batteriologici e clinici con mancata eradicazione dell'uropatogeno, persistenza della sintomatologia e aumento della morbilità. In maniera ancor più significativa, nella cistite acuta non complicata il trattamento con cotrimossazolo di pazienti alberganti uropatogeni refrattari alla molecola è analogamente stata seguita da insuccessi in oltre il 45% dei casi (Warren et al., 1999). Anche se man-

conducted with cotrimoxazole, it seems prudent to extend the possibility of failure of a therapy with a drug inactive *in vitro* on *E.coli* to all classes of available antibiotics and to all possible uropathogenes (Warren et al., 1999; Naber et al., 2001; Concia et al., 2003). This is especially true considering the existence of alternative molecules.

Because of that, it is important to set up the empiric UTI therapy with microbiologic information that makes it possible to take into account the incidence of resistance to the drugs to be used. This information should be based on recent and accurate epidemiologic data.

In this connection, it has to be mentioned that the prevalence of bacterial resistance, the nature of the molecules most involved, and the genes that determine such insensitivity are extremely variable depending on the geographical region.

This fact mainly depends on the prescriptive habits of the physicians. Doctors, in fact, determine both the quality and extent of the selective pressure in each region and hence, the diffusion of particular uropathogen clones.

This innovative way of coping with therapeutic and rational choices has led, in the most recent American (Warren et al., 1999) and European (Naber et al., 2001) recommendations, to the suggestion of avoiding the use of cotrimoxazole in areas where the incidence of resistant *E.coli* exceeds 10-20%.

This proposal, which originated from studies performed in the United States, is also true for other countries where resistance to cotrimoxazole

cano studi paragonabili a quelli condotti con cotrimossazolo nei confronti di altri antibiotici, deve essere considerato prudente, vista soprattutto la disponibilità di molecole alternative, estendere il concetto del rischio di fallimento di una terapia instaurata con un medicamento inattivo *in vitro* su *E.coli* a tutte le classi di antibiotici disponibili e a tutti i possibili uropatogeni (Warren *et al.*, 1999; Naber *et al.*, 2001; Concia *et al.*, 2003).

Da tale atteggiamento discende pertanto la necessità di impostare la terapia non mirata delle IVU su informazioni microbiologiche che, attingendo i dati da indagini epidemiologiche recenti e affidabili per qualità, tengano nel giusto conto l'incidenza di resistenza ai farmaci da impiegare. In questa ottica deve essere rammentato che la prevalenza delle refrattarietà batteriche, la natura delle molecole maggiormente colpite dal fenomeno e i geni che determinano l'insensibilità sono estremamente variabili in funzione delle zone geografiche. Questo fatto dipende in buona misura dalle abitudini prescrittive della classe medica che determinano la qualità e la potenza della pressione selettiva in ogni località oltre che dalla diffusione di particolari cloni di uropatogeni. Tale innovativo modo di affrontare, razionalizzandole, le scelte terapeutiche ha portato, nelle più recenti linee guida Statunitensi (Warren *et al.*, 1999) ed Europee (Naber *et al.*, 2001), alla raccomandazione di evitare l'impiego di cotrimossazolo in tutte le aree dove l'incidenza della resistenza in *E.coli* superi il 10-20%. La proposta, emersa da studi compiuti negli Stati Uniti, può essere ritenuta valida per molti altri

reaches even higher values.

The suggestion also has a pharmaco-economic value, but has been surprisingly neglected since the same guidelines, accepted throughout Europe, keep supporting the utility of cotrimoxazole on the basis of clinical studies that can be criticized from a methodological point of view.

It is well known, in fact, that because of their intrinsic nature, experimental protocols exclude all clinical cases where strains resistant to the used drug have been detected as aetiological agents from the final efficacy evaluation.

Therefore, these studies continue to over-evaluate the effectiveness of molecules that in medical practice have lost most of their efficacy due to the problem of resistance. The proposals that will emerge from this document, elaborated by a multidisciplinary group of Italian scientists belonging to various Italian Scientific Societies, will give substantial weight to the incidence of antibiotic resistance in the uropathogen dominant in acute non-complicated cystitis.

Since the connection between microbial resistance, lack of eradication and clinical failure has become clear (Warren *et al.*, 1999), it is possible to ignore no longer this parameter as a discriminating element in the selection of a rational therapy.

A distinguishing factor in UTI eradication is the great variety of antimicrobial options now available. A prerequisite for the use of any pharmacologic agent remains the achievement of adequate urinary concentrations. This condition does not generally represent a problem for most classes of molecules

Paesi dove la refrattarietà al cotrimossazolo raggiunge valori anche più elevati. Il suggerimento, che ha anche valenza farmaco-economica, rimane tuttavia sorprendentemente disatteso nel momento in cui le stesse linee guida, peraltro condivise da quelle europee, continuano a sostenere l'utilità del cotrimossazolo basandosi su studi clinici criticabili dal punto di vista metodologico. E' noto infatti che, per loro natura, i protocolli operativi sperimentali escludono dalla valutazione finale di efficacia tutti i casi clinici in cui siano stati evidenziati, come agenti eziologici, ceppi refrattari al medicamento impiegato. Di conseguenza tali studi continuano a sopravvalutare la potenza di molecole che, nella pratica medica quotidiana, sono in realtà ridimensionati dal fenomeno delle resistenze. Le proposte che emergeranno dal presente documento, redatto da un gruppo multidisciplinare di studiosi italiani appartenenti a diverse Società Scientifiche operanti nel nostro Paese, tenderanno a dare maggior peso a un fattore quale quello dell'incidenza di resistenza agli antibiotici nell'uropatogeno dominante delle cistiti acute non complicate. Poiché è divenuto molto chiaro il nesso tra refrattarietà microbica, mancata eradicazione e fallimento clinico (Warren *et al.*, 1999), non sembra più possibile ignorare questo parametro come elemento discriminante nella formulazione di scelte terapeutiche razionali. Una caratteristica che contraddistingue l'approccio alla eradicazione delle IVU è rappresentata dalla grande varietà delle opzioni antimicrobiche attualmente disponibili. Prerequisito per l'impiego di qualunque agente farmacologico resta il raggiun-

that have acquired a role in the cure of such conditions.

Under similar clinical conditions, treatments can be identified not only according to the class of agents used but also according to the dose applied and the duration of administration

A careful examination of the international literature on the many studies regarding non complicated UTI therapies (see the guidelines cited), highlights that short treatments are extremely efficacious in leading to a prompt recovery in the majority of elderly women affected by symptomatic UTI. There is no evidence of significant differences in the percentage of recovery depending on the molecules adopted.

Duration of treatment can vary from one to three days, depending on the antibiotic chosen. A longer treatment is not advantageous, decreases the compliance of the patient to the therapy, increases costs, the number of negative events and leads to an easier selection of resistant uropathogen strains.

For these reasons administration of most drugs is suggested for a period not exceeding three days. Only the special pharmacokinetic characteristics of fosfomicin trometamol make it possible to achieve levels of eradication with a single dose similar to those produced by drugs that are used for more than three days (Reeves, 1994).

Up to now, the most widely accepted guidelines have been those established by the Infectious Disease Society of America (IDSA), which appeared in 1999 (Warren et al., 1999), and by the European Association of Urology (Naber et al., 2001).

gimento di adeguate concentrazioni urinarie, condizione che non rappresenta in genere un problema per tutte le classi di molecole che hanno conquistato nel tempo un ruolo nella cura di questo tipo di affezioni. I regimi di trattamento possono, poi, distinguersi, a parità di condizioni cliniche, non solo per la classe di agenti impiegati, ma anche per la posologia e la durata della somministrazione. In questo ambito, peraltro, solo alcuni dei numerosi schemi impiegati possono effettivamente contare su risultati di studi comparativi che dispongano di un adeguato disegno a supporto delle raccomandazioni fornite. Un'attenta disamina della Letteratura internazionale su svariate migliaia di titoli riguardanti la terapia di IVU non complicate, consultabile facilmente nelle linee guida cui si è fatto riferimento e alle quali si rimanda per maggiori dettagli, indica che trattamenti di breve durata sono estremamente efficaci nel produrre rapida guarigione nella maggior parte delle IVU sintomatiche nelle donne. Non si evidenziano al contempo significative differenze nelle percentuali di guarigione in funzione dei singoli principi attivi adottati. Il tempo di trattamento può variare, in funzione della molecola selezionata, da uno a tre giorni. Prolungare il trattamento non porta alcun vantaggio nell'efficacia dei vari regimi, diminuisce l'adesione del paziente alla prescrizione, aumenta i costi, provoca con maggior frequenza eventi avversi e induce più facilmente selezione di stipti uropatogeni resistenti. Per tali motivi la maggior parte delle molecole viene raccomandata per un uso non superiore a tre giorni. Solo le originali caratteristiche farma-

A further relevant document on the treatment of urinary infections has recently been provided by the Federation of the Associations of Internal Medicine Physicians (FADOI) by a group of experts who have kept in due consideration the Italian experience in this field (Concia et al., 2003).

We now propose a series of recommendations based essentially on the concept of preferring drugs with the following characteristics:

- high *in vitro* power on the uropathogen prevalent in UTI
- low resistance rates in our country
- ability to overcome resistances to other molecules
- suitable pharmacokinetic profile
- optimal tolerability
- proved clinical efficiency

cocinetiche della fosfomicina trometamolo consentono di ottenere, con un'unica somministrazione, tassi di eradicazione paragonabili a quelli prodotti da farmaci usati per più giorni (Reeves, 1994). Le linee guida dotate di maggiore autorevolezza sino ad oggi disponibili sono rappresentate da quelle dell'Infectious Disease Society of America (IDSA), la cui pubblicazione risale al 1999 (Warren et al., 1999), nonché da quelle redatte sotto l'egida dell'European Association of Urology (Naber et al., 2001). Grande peso scientifico riveste inoltre un documento sugli orientamenti terapeutici per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie in Medicina Interna elaborato molto recentemente per la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) da un gruppo di esperti che ha tenuto nel massimo conto anche le esperienze culturali italiane in questo settore (Concia et al., 2003).

Nella stesura delle raccomandazioni che seguono si propongono pertanto soluzioni basate essenzialmente sul concetto di privilegiare farmaci:

- dotati della massima potenza *in vitro* sull'uropatogeno prevalente nell'eziopatogenesi delle IVU
- che soffrano di minimi tassi di resistenza nel nostro Paese
- capaci di superare resistenze diffuse nei confronti di altre molecole
- dotati di idoneo profilo farmacocinetico
- caratterizzati da ottima tollerabilità e provvisti di documentata efficacia clinica.

Recommendations of the Multidisciplinary Inter-Societary Group

Acute non complicated cystitis in women

The first episode of non-complicated cystitis in non pregnant women can be treated with a short course of empiric oral therapy.

It is worth mentioning that even very short cycles (1-3 days) are extremely efficient in the eradication of the causative microorganism, as demonstrated by extensive international literature. In fact, short therapeutic cycles are easier for the patient to follow, less expensive, less affected by negative ecological consequences (selection of resistance), and rarely suffer from unfavourable events.

The following efficient and rational first choice therapies, with doses and duration shown in Table 2 are:

- fosfomicin trometamol, because of its previously mentioned characteristics of microbiological and clinical effectiveness

- amoxicillin/clavulanate, for its ability to overcome the widespread beta-lactamase-mediated resistance in with respect to amino-penicillin (ampicillin and amoxicillin) that are, as a consequence, not used anymore

- II and III generation oral cephalosporins for the same reasons as for amoxi-clavulanate.

Alternative drugs, used for three days, are:

- fluoroquinolones (norfloxacin, ciprofloxacin).

The limited use of this class of antimicrobial agents should not be asso-

Raccomandazioni del Gruppo Multidisciplinare Intersocietario

Cistite acuta non complicata nella donna

Il primo episodio di cistite non complicata in una donna non gravida può essere gestito con una terapia orale anche empirica di breve durata. Si ribadisce che, oltre a essere estremamente validi nell'eradicazione del microorganismo causale, come dimostrato da una vasta Letteratura internazionale, cicli anche molto brevi (1-3 giorni) sono raccomandabili poiché aumentano l'osservanza della paziente alla prescrizione, sono gravati da minori costi ed effetti ecologici negativi (selezione di resistenze) e soffrono assai raramente di eventi avversi. Trattamenti efficaci e razionali cui ricorrere in prima scelta sono rappresentati, alle dosi e per la durata riportate nella Tabella II, da: fosfomicina trometamolo, per le più volte menzionate caratteristiche di potenza microbiologico-clinica (Reeves, 1994) amoxicillina/clavulanato, per la capacità di questo composto di superare le diffuse resistenze mediate da beta-lattamasi nei confronti delle non più utilizzabili aminopenicilline (ampicillina e amoxicillina) cefalosporine orali di II e III generazione, per le stesse motivazioni riportate a vantaggio di amoxi-clavulanato.

Alternativamente possono essere impiegati per tre giorni fluorochinoloni (norfloxacin, ciprofloxacin). La collocazione in una posizione che tende a limitare l'impiego di questa classe di antimicrobici non deriva da problematiche di efficacia e tollerabilità, ma si

ciated with lack of efficacy or tolerability, but with the need to decrease the selective pressure on *E.coli* and to slow down the effect of resistance, already documented at low levels in some European countries (Garau et al., 1999) including Italy (Marchese et al., 2003), in order to preserve the usefulness of such molecules in case of more severe clinical needs (Piddok, 1998).

-trimethoprim-sulfametoxazole: its use, accepted in the past until the beginning of the 1990s, appears untenable today because of the spreading, in Italy too, of bacterial resistance certainly leading to therapeutic failures. This drug is only useful when resistance rates in *E.coli* are lower than 20%, a value adopted here following prudent criteria.

-nitrofurantoin: this Multidisciplinary Inter-Societary group agrees with the conclusions reached by the European guidelines that do not recom-

collega al desiderio di diminuire la pressione selettiva su *E.coli* ritardando la comparsa di resistenza, già peraltro descritta in alcune Nazioni europee (Garau et al., 1999) e nel nostro Paese (Marchese et al., 2003) ma a livelli per ora alquanto contenuti, allo scopo di mantenere l'utilità di tali molecole per situazioni di maggiore impegno clinico (Piddok, 1998).

-trimetoprim-sulfametossazolo, il cui uso poteva essere condiviso fino all'inizio degli anni '90, appare oggi sconsigliabile a causa dal diffondersi, anche sul territorio italiano, di una resistenza batterica che condiziona sicuri fallimenti. Tale medicamento mantiene una propria utilità solo quando sia noto per certo che i tassi di refrattarietà sono inferiori al 20% in *E.coli*, valore fissato tenendo conto di criteri prudenziali.

-nitrofurantoina: questo gruppo multidisciplinare intersocietario concorda con le conclusioni delle linee

Tab. 2

UTI Type	Therapy	Dosage	Duration of treatment
Acute non complicated cystitis in women	FIRST CHOICE		
	• Fosfomycin trometamol	3g, os, single dose	1 day
	• Amoxicillin/clavulanate	1g, os, bid	3 days
	• Oral Cephalosporins 2 nd and 3 rd generation	400 mg, os,bid	3-7 days ** 3 days
	ALTERNATIVE DRUGS		
	• Norfloxacin*	os, bid, 250-500mg	3 days
	• Ciprofloxacin*	960 mg, os, bid	3 days
	• Cotrimoxazole*		
	• (sulfametoxazole+ trimethoprim)		
	• Nitrofurantoin	50/100mg, os, qid	7 days

* Only when resistance rates in *E. coli* do not exceed 10-20%

** According to the data of the Literature

mend the use of this drug for therapeutic cycles of three days, while its validity is accepted when administered for a period of seven days.

A dipstick test is considered sufficient for a laboratory evaluation, if required, when the patient has become asymptomatic. Urine culture is not necessary. On the other hand, in the absence of clinical resolution, this examination becomes mandatory and must be associated with the assessment of the susceptibility of the uropathogen to antimicrobial drugs.

Recurrent cystitis in women

Depending on the individual clinical presentation, three different therapeutic approaches are envisaged in women affected by recurrent low-tract urinary infections.

It is possible to treat all single episodes, using the same strategies described for acute cystitis (Table 2).

A continuous prophylaxis can also be started. Alternatively, Cotrimoxazole, Nitrofurantoin, Cefaclor, Norfloxacin or Ciprofloxacin can be administered three days per week for 6-12 months (Table 3).

A third effective approach, considering the clinical history of the patients, is to adopt a single post-coital dose prophylaxis, using the same drugs previously referred to.

Although the relative indication has not yet been registered, it is worth considering that there is a role for fosfomicin trometamol in this context with a single dose of 3 g every 10 days for 3-6 months. This widely used scheme is being evaluated in a double blind European study.

guida europee che sconsigliano l'uso di questo medicamento per cicli di tre giorni mentre accettano la validità del farmaco quando somministrato per un periodo di sette giorni. Quando la paziente è divenuta asintomatica un monitoraggio con dipstick viene ritenuto sufficiente per la valutazione laboratoristica, se desiderata. L'urinocoltura non è necessaria. Al contrario, in mancanza di risoluzione clinica, questa ricerca diviene essenziale e deve essere associata alla determinazione della sensibilità dell'uropatogeno isolato.

Cistite ricorrente nella donna

Nelle donne che manifestino infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori sono ipotizzabili tre diverse modalità di approccio terapeutico in funzione del contesto clinico individuale. E' possibile optare per il trattamento del singolo episodio, ricorrendo alle medesime strategie impiegate e descritte per le forme di cistite acuta (Tabella II). Si può inoltre instaurare una profilassi continua o, in alternativa, per 3 giorni alla settimana, da protrarsi per 6-12 mesi, somministrando Cotrimossazolo, Nitrofurantoina, Cefacloro, Norfloxacin o Ciprofloxacin (Tab. III). Un terzo approccio, valido in funzione della storia clinica riferita dalle pazienti, è quello di optare per una profilassi post-coitale in dose singola, ricorrendo anche in tal caso ai farmaci elencati precedentemente.

Sebbene la relativa indicazione non sia stata ancora registrata, sembra utile riferire che esiste uno schema posologico (una dose di 3 g. ogni 10 giorni, per 3-6 mesi) per l'impiego di fosfomicina trometamolo in questo contesto.

Tab. 3

UTI Type	Therapy	Dosage	Duration of treatment
Recurrent cystitis in women	Therapy of each episode with drugs, dosage and duration identical to the one described for acute cystitis		
	Continuous prophylaxis		
	• Cotrimoxazole	240-480mg os, od	For 6-12 months
	• Nitrofurantoin	50-100mg os, od	or for 3 days
	• Cefaclor	250mg, os, od	per week
	• Norfloxacin	200mg, os, od	for 6-12 months
	• Ciprofloxacin	125-250mg, os, od	
	• Fosfomycin trometamol *	3g os, od, for 10 days	
	Post-coital prophylaxis		
	• Cotrimoxazole	240-480mg os	
	• Nitrofurantoin	50-100mg, os	
	• Norfloxacin	200-400mg os	
	• Ofloxacin	100mg os	
	• Ciprofloxacin	125-250mg os	

This indication is under approval in Italy

Tale schema, largamente impiegato, è attualmente in corso di validazione con uno studio europeo in doppio cieco.

UTI during pregnancy

In order to prevent the previously described complications, during pregnancy it is strongly advisable to treat asymptomatic forms of bacteriuria, defined as two positive urine cultures, containing the same uropathogen, typically *E. coli*.

This is a situation where the duration of therapy is still controversial, the choice remaining between a systemic

IVU in gravidanza

In corso di gravidanza è fortemente consigliata, per prevenire le complicanze precedentemente descritte, la terapia anche delle forme asintomatiche di batteriuria che vengono definite come due urinocolture positive contenenti lo stesso uropatogeno, tipicamente *E.coli*. Si tratta di una situazione in cui è ancora controversa la durata della terapia optando alcuni per un

treatment of 7-10 days or an adequate, brief, cycle of 3 days or 1 day, as recommended for Fosfomycin trometamol (Table 4).

Antibiotics that, even with the limitations related to pregnancy, are considered to represent first choices are:

- fosfomycin trometamol, also suggested by FADOI recommendations
- amoxicillin-clavulanate

trattamento sistemico di 7-10 giorni mentre altri ritengono adeguati anche cicli brevi di 3 giorni o di un giorno come nel caso di Fosfomicina trometamolo (Tab. IV). Gli antibiotici di prima scelta, anche per le limitazioni connesse con lo stato gravidico, sono rappresentati da

- fosfomicina trometamolo raccomandata anche nelle linee guida ema-

Tab. 4

UTI Type	Therapy	Dosage	Duration of treatment
UTI during pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfomycin trometamol * • Amoxicillin/clavulanate * 		3g,os,od 1 day 1g, os bid 7-10
	<ul style="list-style-type: none"> • Oral Cephalosporins, 2nd or 3rd generation * 		7-10 days

*This drug can be used during pregnancy when clearly necessary (FDA category B)

Tab. 5

UTI Type	Therapy	Dosage	Duration of treatment
Asymptomatic bacteriuria in the elderly	No routine therapy*		
In catheterised patients	No routine therapy*		
During pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfomycin trometamol ** • Amoxicillin/clavulanate ** • Oral Cephalosporins, 2nd or 3rd generation ** 	3g, os, od 1g os, bid	1 day 7-10 days 7-10 days

* Treatment is indicated in symptomatic, bacteremic forms

** This drug can be used during pregnancy when clearly necessary (FDA category B)

– 2nd and 3rd generation oral cephalosporins.

Fluoroquinolones and trimethoprim/sulphamethoxazole are totally contraindicated.

The duration of therapy for acute cystitis that may appear during pregnancy is still controversial, as is the case for asymptomatic bacteriuria. Short treatments have evident advantages but studies supporting this option are still limited.

Asymptomatic bacteriuria

The decision to treat asymptomatic bacteriuria, with antibiotics in the absence of pregnancy, has to be evaluated according to the patient's characteristics. In fact, in elderly people and in patients with a catheter, it is not necessary to proceed routinely.

In these cases, it is suggested to start a therapy, using the drugs listed above (Table 5), only when acute symptoms appear.

nate da FADOI per questa indicazione amoxicillina-clavulanato

-cefalosporine orali di II e III generazione.

Deve essere rammentata la totale controindicazione dei fluorochinoloni e del trimethoprim/sulfametossazolo. Nella cistite acuta che può verificarsi in corso di gravidanza la durata della terapia è ancora molto dibattuta, come nel caso di batteriuria asintomatica. I vantaggi dei trattamenti brevi sono evidenti ma i lavori a sostegno di questa opzione appaiono ancora limitati.

Batteriuria asintomatica

La decisione di intervenire con un trattamento antibiotico in caso di riscontro di batteriuria asintomatica in condizioni diverse da quelle gravidiche deve essere strettamente valutata in funzione delle caratteristiche della paziente.

Non è infatti necessario procedere di routine in soggetti anziani o nei portatori di catetere. In questi casi è consigliato instaurare una terapia solo quando vi sia comparsa di una sintomatologia acuta utilizzando gli stessi farmaci prima riportati (Tab. V).

References / Bibliografia

1 - ALWALL N. PYURIA :

Deposit in high-power microscopic field-WBC-HPF- versus WBC-mm³ in counting chamber. Reappraisal of a valuable clinical method (urinary sediment).

Acta Med Scand 1973; 194 (6): 537-540

2 - ARZOUNI J.P., BOUILLOUX J.P., DE MOUY D., et al. :

Urinary tract infections in women aged 15 to 65 years in open care practice: monitoring of Escherichia coli sensitivity to fosfomycin trometamol on the basis of the previous history.

Med Malad Infect 2000; 30: 699-702.

- 3 - BROWN P.D., FREEMAN A., FOXMAN B. :
Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic Escherichia coli isolates in Michigan.
Clin Infect Dis 2002; 34 (8): 1061-1066
- 4 - CARMACK M.A., ARVIN A.M. :
Urinary tract infections – navigating complex currents.
West J Med 1992; 157 (5): 587-588
- 5 - CONCIA E., MAZZEI T., SCHITO G.C. et al. :
2002, Giornale Italiano di Medicina Interna 2, Suppl.3, 1-48
- 6 - DAZA R., GUTIERREZ J., PIEDROLA G. :
Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections.
Int J Antimicrob Agents 2001; 18 (3): 211-215
- 7 - DELZELL J.E., LEFEVRE M.L. :
Urinary tract infections during pregnancy.
Am Fam Physician 2000; 61 (3): 713-721
- 8 - DWEYER P.L. e O'RAYLEY M. :
Recurrent urinary tract infection in the female.
Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2002 Oct;14(5):537-43.
- 9 - FOXMAN B. :
Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs.
Am J Med 2002; 113 (1A): 5S-13S
- 10 - FUCHS P.C., BARRY A.L., BROWN S.D. :
Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of Escherichia coli and Enterococcus faecalis from ten North American medical centres by three methods.
J Antimicrob Chemother. 1999; 43(1):137-40.
- 11 - GALES A.C., JONES R.N., GORDON K.A., et al. :
Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalised patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998).
J Antimicrob Chemother 2000; 45 (3): 295-303
- 12 - GARAU J., XERCAVIS M., RODRIGUEZ-CARBALLEIRA M., et al. :
Emergence and dissemination of quinolone-resistant Escherichia coli in the community.
Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2736-2741.
- 13 - GOETTSCH W., VAN PELT W., NAGELKERKE N., et al. :
Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands.
J Antimicrob Chemother 2000; 46 (2): 223-228
- 14 - GOLDENBERG R.L., HAUTH J.C., ANDREWS W.W. :
Intrauterine infection and preterm delivery.
N Engl J Med 2000; 342 (20): 1500-1507

- 15 - GOLDRAICH N.P., MANFROI A. :
Febrile urinary tract infection: Escherichia coli susceptibility to oral antimicrobials.
Pediatr Nephrol 2002; 17 (3): 173-176
- 16 - GOLDSTEIN F.W. :
Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19 (2):112-117
- 17 - GUPTA K., HOOTON T.M., WOBBE C.L., et al. :
The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women.
Int J Antimicrob Agents 1999; 11 (3-4): 305-308
- 18 - GUPTA K., SAHM D.F., MAYFIELD D., et al. :
Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis.
Clin Infect Dis 2001; 33 (1): 89-94
- 19 - HONKINEN O., LEHTONEN O.P., RUUSKANEN O., et al. :
Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children.
BMJ 1999; 318 (7186): 770-771
- 20 - HOOTON T.M., SCHOLES D., HUGHES J.P., et al. :
A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women.
N Engl J Med 1996; 335 (7): 468-474
- 21 - HOOTON T.M., STAMM W.E. :
Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection.
Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (3): 551-581
- 22 - JOHNSON:
Treatment and prevention of urinary tract infection.
In: Mobley LT, Warren TW, ed. Urinary tract infection: molecular pathogenesis and clinical management. Washington, DC: ASP Press, 1998: 95-118
- 23 - KAHLMETER G. :
The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens—interim report.
J Antimicrob Chemother 2000; 46 (1): 15-22
- 24 - KAHLMETER G. :
An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens of uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project.
J.Antimicrob. Chemother., 2003, 51, 69-76
- 25 - KARLOWSKY J.A., KELLY L.J., THORNSBERRY C., et al. :
Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States.
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46 (8): 2540-2545

- 26 - KOBAYASHI S., KUZUYAMA T., SETO H. :
Characterization of the fomA and fomB gene products from Streptomyces wedmorensis, which confer fosfomycin resistance on Escherichia coli.
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44 (3): 647-650
- 27 - LI PIRA G., PRUZZO C., SCHITO G.C. :
Monuril and modification of pathogenicity traits in resistant microorganisms.
Eur Urol 1987;13 (1): 92-97
- 28 - LUTTERS M., VOGT N. :
Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women.
Cochrane Database Syst Rev 2002 (3)
- 29 - MANSOURI S., SHAREIFI S. :
Antimicrobial resistance pattern of Escherichia coli causing urinary tract infections, and that of human fecal flora, in the southeast of Iran.
Microb Drug Resist 2002; 8 (2):123-128
- 30 - MARCHESE A., L. GUALCO, EUGENIO A. DEBBIA, G.C. SCHITO and A.M. SCHITO. :
In vitro activity of fosfomycin against Gram-negative urinary pathogens and biological cost of fosfomycin resistance.
Int. J. Antimicrob. Agents (2003, in press).
- 31 - MILLAR L.K., COX S.M. :
Urinary tract infections complicating pregnancy.
Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (1): 13-26
- 32 - MOUTON C.P., BAZALDUA O.V., PIERCE B., et al. :
Common infections in older adults.
Am Fam Physician 2001; 63 (2): 257-268
- 33 - NABER K.G., BERGMAN B., BISHOP M.C., et al. :
EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).
Eur Urol 2001;40(5):576-88
- 34 - NABER KG. :
Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults.
J Antimicrob Chemother 2000; 46 (1): 23-7; 63-65
- 35 - NICOLLE L.E. :
Asymptomatic bacteriuria in the elderly.
Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (3): 647-662
- 36 - NICOLLE L.E. :
Urinary tract Infection in long-term-care facility residents.
Clin Infect Dis 2000; 31 (3): 757-7613
- 37 - NICOLLE L.E. :
Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies.
Am J Med 2002; 113 (1A): 35S-44S

- 38 - O'DONNELL J.A., GELONE S.P., ABRUTYN E. :
Selecting drug regimens for urinary tract infections: current recommendations.
Infect Med 2002; 19:14-22.
- 39 - PFAU A., SACKS T.G. :
Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infection during pregnancy.
Clin Infect Dis 1992; 14 (4): 810-814
- 40 - PIDDOCK L.J.V. :
Fluoroquinolone resistance.
BMJ 316,1029-1030,1998
- 41 - REEVES D.S. :
Fosfomicin trometamol.
J Antimicrob Chemother 1994; 34 (6): 853-8
- 42 - SAHM D.F., THORNSBERRY C., MAYFIELD D.C., et al. :
Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000.
Antimicrob Agents Chemother 2001; 45 (5): 1402-1406
- 43 - SCHIEVE L.A., HANDLER A., HERSHOW R., et al. :
Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome.
Am J Public Health 1994; 84 (3): 405-410
- 44 - SCHITO G.C. :
Attività in vitro di Fosfomicina nei confronti di patogeni urinari gram negative di recente isolamento.
Atti del Congresso della Società Italiana di Chemioterapia, Firenze, Italia, 2001.
- 45 - SCHITO G.C. :
Why fosfomicin Trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI?
I.J.A.A, 22, S79-S83, 2003
- 46 - SCHITO G.C., CHEZZI C., NICOLETTI G., MOREDDU M., ARCANGELETTI M.C., STEFANI S., ALBINI E., DEL BONO G.P. :
Susceptibility of frequent urinary pathogens to fosfomicin trometamol and eight other antibiotics: results of an Italian multicenter Survey.
Infection. 1992; 20 (suppl. 4): 291-295.
- 47 - SHORTLIFFE L.M., MCCUE J.D. :
Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics.
Am J Med 2002;113 (1A): 55S-66S
- 48 - SMAILL F. :
Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.
Cochrane Database Syst Rev 2002 (2)
- 49 - SOBEL J.D., KAYE D. :
Urinary tract infections.
In Mandell GC, Douglas RG, Bennat JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone 1990; 582-611

- 50 - SPOTO S. and COSTANTINO S. :
Batteriuria asintomatica.
Clin Ter 2001; 152: 275-276
- 51 - STAMM W.E. :
Urinary tract infections.
In Bennet JV, Bracham PS eds. Hospital Infections. 4th ed. Philadelphia PA:
Lippincott- Raven 1998: 477-485
- 52 - STAMM W.E.
An epidemic of urinary tract infections?
N Engl J Med 2001; 345 (14): 1055-1057
- 53 - STAMM W.E., HOOTON T.M. :
Management of urinary tract infections in adults.
N Eng J Med 1993; 329 (18): 1328-1334
- 54 - STAMM W.E, NORRBY S.R. :
Urinary tract infections: disease panorama and challenges.
J Infect Dis 2001; 183 (1): S1-S4
- 55 - WARREN J.W., ABRUTYN E., HEBEL J.R., et al. :
Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women.
Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29 (4): 745-758
- 56 - WHALLEY P. :
Bacteriuria in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1967; 97 (5): 723-738
- 57 - ZHANEL G.G., KARLOWSKY J.A., HARDING G.K., et al. :
A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin.
The Canadian Urinary Isolate Study Group. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44 (4): 1089-1092
- 58 - ZINNER S.H. :
Management of urinary tract infections in pregnancy: a review with comments on single dose therapy.
Infection 1992; 20 (4): S280-S285