



50 CREDITI ECM 2020

UNANNOINSIEME

F O R M A Z I O N E • E C M • F A D



3° CORSO ECM FAD **15 CREDITI ECM**

La gestione delle infezioni urinarie complicate tra linee guida e pratica clinica

ONLINE DAL 15 LUGLIO 2020 AL 14 LUGLIO 2021

www.unannoinsieme.it

Informazioni generali sul corso

Il Corso FAD è fruibile sul sito www.unannoinsieme.it fino al 14 luglio 2021.

È stato accreditato per la categoria di Medico Chirurgo e Farmacista e sono stati attribuiti 15 crediti ECM. Una volta visionati online i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari direttamente sul sito e successivamente potrà scaricare l'attestato ECM. Il materiale didattico del Corso è disponibile in versione PDF.



50 CREDITI ECM 2020

UNANNOINSIEME

F O R M A Z I O N E • E C M • F A D

L'invecchiamento della popolazione, caratteristica consolidata dei paesi sviluppati, tra cui naturalmente l'Italia, sta modificando il quadro di morbidità e richiede un adeguamento delle risorse assistenziali, sia a livello clinico che organizzativo - gestionale. La popolazione anziana, che rappresenta la fascia di popolazione a maggior rischio cronicità, era pari al 19,8% della popolazione residente nel 2006, arriverà al 23,2% nel 2020 e si attesterà ad oltre il 33% nel 2050. L'aumento della popolazione anziana richiede un cambiamento di clinical governance: la gestione del paziente cronico obbliga il sistema ad una inversione di tendenza culturale, con un ruolo centrale giocato dalla medicina del territorio e in particolare dai medici di

Medicina Generale che rappresentano i garanti della salute dei cittadini. Affrontare i bisogni correlati alla cronicità, che spesso si associa a complessità e fragilità, è una priorità per la quale è indispensabile avere una classe medica preparata e orientata a mettere in atto strategie non solo di medicina reattiva, ma anche proattiva, promuovendo iniziative di prevenzione e di cura delle più impattanti malattie sociali come quelle cardiovascolari, oncologiche e di quelle condizioni patologiche che peggiorano fortemente la qualità della vita, come i disturbi del sonno e le infezioni urinarie. Il progetto formativo Un anno insieme si muove proprio nel solco di una diffusione della conoscenza medica in ambiti di primaria importanza per la medicina generale.

1° CORSO FAD
ONLINE DAL 24 FEBBRAIO

**Agire d'anticipo nella
real life per ridurre il
rischio cardiovascolare
e oncologico**

15 CREDITI ECM

2° CORSO FAD
ONLINE DAL 23 MARZO

**Il sonno.
Da meccanismo
fisiologico a fattore di
rischio**

22,5 CREDITI ECM

3° CORSO FAD
ONLINE DAL 15 LUGLIO

**La gestione delle
infezioni urinarie
complicate tra linee
guida e pratica clinica**

15 CREDITI ECM

Figure professionali accreditate:
Medico chirurgo (tutte le specializzazioni), Farmacista, Odontoiatra

La gestione delle infezioni urinarie complicate tra linee guida e pratica clinica

L'evento FAD nasce con il preciso scopo di fornire aggiornamento puntuale e corretto in materia di infezioni delle vie urinarie complicate.

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano un argomento di grandissimo interesse nella pratica clinica in quanto si riscontrano molto frequentemente e si collocano tra le più importanti cause di malattia e di consultazioni ambulatoriali in Italia e in tutto il mondo. Nell'età adulta si verificano più frequentemente nel sesso femminile, con maggiore incidenza dopo l'inizio dei rapporti sessuali e in associazione ad interventi chirurgici ginecologici, alla gravidanza e alla menopausa. Si stima che nel corso della propria vita almeno il 30-40% delle donne abbia sofferto almeno una volta di un episodio di infezione urinaria e tra di esse il 20% presenta cistiti ricorrenti. Negli uomini si presentano con minore frequenza e spesso sono associate ad anomalie del tratto urinario inferiore. Una particolare attenzione deve essere rivolta alle infezioni urinarie nell'anziano e nel paziente "complicato", il cui quadro clinico più severo necessita di un differente approccio diagnostico-terapeutico. Questo corso affronta la tematica delle infezioni urinarie complicate analizzandone la presentazione, la condotta diagnostico-terapeutica adeguata alla situazione clinica, la presenza di fattori di rischio e di patologie concomitanti. Lo studio delle differenti presentazioni sintomatologiche, confrontato con le linee guida di terapia, può consentire di affrontare in maniera ottimale la gestione delle infezioni urinarie in termini di cure farmacologiche e di prevenzione delle recidive.

PROGRAMMA DEL CORSO

MODULO 1

Principi generali

- Classificazione
- Epidemiologia
- Fisiopatologia
- Fattori di rischio dell'ospite
- Patogeni prevalentemente implicati

MODULO 2

Infezioni delle vie urinarie complicate

- Presentazione clinica
- Pielonefriti
- IVU associata a calcolosi delle vie urinarie
- IVU e gravidanza
- Prostatite acuta batterica
- Infezioni urinarie nel paziente cateterizzato
- Cenni sulla urosepsi

MODULO 3

Elementi diagnostici e terapeutici

Urinocoltura - Fase pre-analitica

- Raccolta dei campioni
- Trasporto e conservazione di campioni
- Limite di replicazione del campione urinario
- Diagnosi presuntiva di IVU
- Processamento del campione
- Interpretazione delle colture
- Interpretazione della piuria
- Interpretazione del numero di uropatogeni
- Quando richiedere una urinocoltura

Antibiogramma

- Come interpretare i risultati: MIC e breakpoints

Caratteristiche farmacologiche degli antibiotici

- Farmacocinetica
- Farmacodinamica
- Antibiotici tempo-dipendenti
- Antibiotici concentrazione-dipendenti
- Principali indici farmacodinamici correlati all'efficacia terapeutica
 - Rapporto C_{max}/MIC
 - Rapporto AUC/MIC
 - Tempo al di sopra della MIC ($fT > MIC$)

Terapia empirica ragionata nelle IVU complicate

Conclusioni



Autore: **Luca Ciondolo**

Medico chirurgo specializzato in Urologia Casa di cura Villa Stuart, Roma

Strategie di prevenzione primaria

Classificazione

I termine infezioni del tratto urinario (IVU) copre un gruppo eterogeneo di condizioni con diverse eziologie, che hanno come loro fattore comune la presenza di batteri nel tratto urinario associato a sintomi clinici variabili. Questa è una patologia molto importante con un enorme impatto sul costo della salute pubblica (negli Stati Uniti ad esempio il costo del trattamento per le IVU supera \$ 2 miliardi/anno).^{1,2} Le IVU sono una causa comune di morbilità e possono portare a mortalità significativa. Sebbene il tratto urinario sia normalmente libero da crescite batteriche, i batteri che generalmente ascendono dal serbatoio rettale possono causare IVU. Lo scenario clinico può variare da semplici casi come la cistite, a casi molto più gravi di urosepsi e shock settico. Il trattamento antibiotico empirico è di solito il primo trattamento da

somministrare ai pazienti con IVU. Pertanto, è essenziale essere a conoscenza dei dati epidemiologici per un adeguato trattamento iniziale. Terapie brevi (short-course therapy) e profilassi antimicrobiche hanno ridotto morbilità e costi associati alle IVU. Sebbene la stragrande maggioranza dei pazienti rispondono prontamente alla terapia di prima linea, l'identificazione precoce, la corretta caratterizzazione sono necessarie per l'adeguato trattamento di tutti i pazienti.

Le IVU si collocano al secondo posto nella graduatoria delle malattie infettive più frequenti, subito dopo quelle dell'apparato respiratorio, e al primo posto tra quelle nosocomiali, rappresentando una delle più importanti cause di morbilità e di visite ambulatoriali. Sono state proposte alcune classificazioni la cui conoscenza rende più agevole

l'inquadramento clinico e il processo diagnostico terapeutico.

Classificazione della **CDC (Centers for Disease Control and Prevention)**, le varie forme devono essere differenziate in base alla presenza o assenza di sintomatologia:

- IVU sintomatiche
- batteriuria asintomatica
- altre infezioni del tratto urinario

Spesso infatti si riscontrano urinocolture positive per infezione, con carica batterica significativa, in un paziente completamente privo di sintomi. Risulta tuttavia altrettanto vero che possiamo facilmente riscontrare in un paziente, in genere una donna, disuria accentuata ma con coltura negativa. Questa situazione si verifica prevalentemente nei casi di sindrome uretrale o cistite post-coitale. Le IVU "sintomatiche" si caratterizzano per l'associa-

Severità	Grado di severità dell'infezione						
<i>Sintomi</i>	Nessuno	Locali (disuria, frequenza, urgenza, dolore, tenesmo)		Generali (febbre, dolore al fianco, nausea, vomito)	Risposta sistemica (febbre, brividi, insufficienza circolatoria)	Insufficienza circolatoria e d'organo	
<i>Diagnosi</i>	BAS	CY	PN-2	PN-3	Sepsi 4	Sepsi 5	Sepsi 6
<i>Indagini</i>	Stick urine + urinocoltura con ABG	Stick urine + urinocoltura con ABG Ecografia renale / RX / TAC			Stick urine + urinocoltura con ABG Ecografia renale / TAC		
<i>Fattori di rischio</i>	ORENUC						
	IVU non complicate			IVU complicate			
<i>Terapia medica e chirurgica</i>	Nessuna*	Terapia empirica	Terapia empirica + mirata (7-14 gg)	Terapia empirica + mirata (7-14 gg) Considerare combinazione di 2 antibiotici		Terapia empirica + mirata (7-14 gg) Considerare combinazione di 2 antibiotici	
				Drenaggio / Chirurgia richiesta			

*Eccezioni: gravidanza e pregressa chirurgia urologica
BAS, batteriuria asintomatica; CY, cistite; PN, pielonefrite; ABG, antibiogramma

Tabella 1a - (modificato da EAU - European Section of Infection in Urology)

zione la diagnosi microbiologica e la sintomatologia clinica del tratto urinario. La "batteriuria asintomatica" prevede l'isolamento dello stesso microrganismo patogeno con carica batterica significativa in due urinocolture successive, in paziente asintomatico, non portatore di catetere vescicale.

Classificazione IDSA/ESCMID (Infectious Disease Society of America/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)³ prevede la distinzione tra infezioni complicate e non complicate. Per IVU non complicata si intende un'infezione acuta, sporadica o ricorrente delle vie urinarie inferiori o superiori in soggetti (escluse le donne in gravidanza) senza anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie o comorbidità.

Rientrano in questo gruppo cistiti non complicate, pielonefriti non complicate e batteriuria asintomatica.

Le IVU "complicate" includono tutte le IVU non definibili come non complicate cioè le IVU che insorgono in pazienti ad aumentato rischio di decorso complicato, come le IVU nei soggetti di sesso maschile, o nelle donne in gravidanza. In questo gruppo rientrano pazienti portatori di anomalie strutturali o funzionali delle vie urinarie o con presenza di corpi estranei (cateteri, stent, calcoli, fili di sutura). Anche patologie sistemiche di pertinenza non urologica possono causare infezioni complicate, per esempio il diabete mellito, le neoplasie o malattie che comportano immunodepressione. Fanno parte di questa categoria anche le infezioni che si presentano in età pediatrica.

European Section of Infection in Urology (ESIU)⁴ propone una classificazione più complessa che prevede l'analisi di numerosi criteri (**Tabella 1a**).

La Section of Infection in Urology dell'European Association of Urology ha proposto un sistema di classificazione dei fattori di rischio di IVU complicate indicato con l'acronimo ORENUC⁴. I fattori di rischio sono stati classificati in 6 gruppi in base ad alcune variabili: sesso, tipo di patogeno, carica batterica, possibilità di trattamento, stato di salute generale, sintomatologia (**Tabella 1b**).

Le infezioni urinarie vengono comunemente denominate in base alla porzione di tratto urinario prevalentemente coinvolto: distinguiamo così uretriti, cistiti e pielonefriti. Il grado di severità della patologia viene distinto in 6 stadi di gravità progressiva.

Le IVU possono distinguersi in acute e croniche:

- IVU *Acuta* (episodio acuto, limitato nel tempo, principalmente coinvolti i germi non ospedalieri)
- IVU *Cronica o ricorrente* (2 o più episodi di IVU non complicata da germi non ospedalieri in 6 mesi o 3 o più episodi nel corso degli ultimi 12 mesi)

Altra distinzione è maggiormente correlata al quadro clinico:

- IVU *isolate/occasional* (prima volta o almeno a 6 mesi dal precedente)
- IVU *recidive* (recidiva sostenuta dallo stesso microrganismo)
- IVU *reinfezioni* (recidiva causata da

un microrganismo differente)

- IVU *superinfezioni* (un nuovo microrganismo si sovrappone al precedente)

Epidemiologia

Le infezioni delle vie urinarie sono, soprattutto nel sesso femminile, tra le infezioni più frequenti. Una percentuale compresa tra il 25 e il 50% delle donne di età compresa tra i 20 e i 40 anni presenta almeno una volta nella vita un'infezione delle vie urinarie e incorre in recidive più o meno frequenti. Il sesso maschile, per ragioni anatomiche, è meno colpito di quello femminile.⁵

Negli USA sono la causa ogni anno di 7 milioni di visite ambulatoriali (5-10% di tutte le visite richieste al MMG), di 1 milione di visite presso il pronto soccorso, di 100.000 ospedalizzazioni. Rappresentano circa il 25% di tutte le infezioni, con un impatto sui costi sociali molto elevato.⁵ Il monitoraggio della situazione italiana nel

Fenotipo	Categoria di rischio	Esempi di fattori di rischio
O	Assenza di Fattori di Rischio conosciuti	Donne in premenopausa in salute
R	Fattori di Rischio per IVU ricorrenti in assenza di rischio di prognosi severa	<ul style="list-style-type: none"> • Comportamento sessuale (spermicidi, frequenza) • Deficit ormonali in postmenopausa • Diabete mellito ben controllato
E	Fattori di rischio Extra-genitourinari, con rischio di prognosi più severa	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza • Sesso maschile • Diabete mellito mal controllato • Immunosoppressione rilevante • Connettivopatie • Nascita prematura, neonati
N	Nefropatia, con rischio di prognosi più severa	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale rilevante • Nefropatia policistica
U	Fattori di rischio Urologici, con rischio di prognosi più severa che possono essere risolti durante la terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Ostruzione ureterale (i.e. calcolosi, stenosi) • Posizionamento di catetere vescicale transitorio e per un breve periodo • Batteriuria asintomatica • Vescica neurologica controllata • Chirurgia urologica
C	Catetere urinario a permanenza e fattori di rischio urologici non risolvibili, con rischio di prognosi più severa	<ul style="list-style-type: none"> • Catetere vescicale a permanenza • Ostruzione urinaria non risolvibile • Vescica neurologica non controllata

Tabella 1b
Criteri ORENUC delle linee guida EAU per la classificazione dei fattori di rischio di IVU complicate (modificato da EAU - European Section of Infection in Urology)

quinquennio 2006-2010 mette in evidenza un'incidenza di 10 pazienti con cistite acuta non complicata per ogni MMG con 1500 assistiti, mentre per le cistiti complicate la media del quinquennio sale a 16 pazienti per anno.⁵

In funzione del setting in cui vengono contratte, le IVU possono anche essere stratificate come infezioni urinarie associate all'assistenza sanitaria (healthcare-associated urinary tract infection-HAUTI) e infezioni urinarie associate alla comunità (community-associated urinary tract infection-CAUTI).⁶

Le healthcare-associated urinary tract infection-HAUTI comprendono le infezioni del tratto urinario correlate all'assistenza sanitaria, le quali rappresentano un problema importante nell'ambito della comunità sanitaria. Tra i patogeni implicati in queste infezioni, vi è una predominanza di batteri Gram-negativi. Lo spettro microbico e la resistenza antibiotica, tuttavia, variano a seconda del contesto sanitario e della posizione geografica.⁷

Le community-associated urinary tract infection-CAUTI sono costituite dalla grande varietà di infezioni urinarie acquisite nella comunità. Il gruppo predominante di pazienti con questo tipo di infezione, è rappresentato dalle donne. I principali patogeni in causa sono *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.* ed altre *Enterobacteriaceae*.⁸ In pazienti con condizioni predisponenti come il diabete, lesioni della colonna vertebrale ed altre comorbidità, si incontrano patogeni meno virulenti come *Candida spp.* e *Enterococcus spp.* che diventano in questo caso maggiormente prominenti. Lo spettro di agenti patogeni è simile nelle IVU delle vie superiori ed inferiori. Nelle CAUTI, le scelte antibiotiche, in relazione al quadro clinico, sono fosfomicina, nitrofurantoina, trimetoprim/sulphamethoxazolo, ciprofloxacina, gentamicina, cefalosporine e, ove disponibili, pivmecillinam. La resistenza batterica a questi antibiotici dipende dalla posizione geografica.⁶

Fisiopatologia delle IVU

Le vie urinarie sono normalmente sterili e resistenti alla colonizzazione batterica.

I meccanismi di difesa che contrastano l'insorgenza delle IVU sono rappresentati dal completo svuotamento della vescica durante la fase minzionale, l'acidità delle urine, la valvola vescico-ureterale, le barriere immunologiche e le mucose. L'infezione si realizza in seguito alla colonizzazione dell'uroepitelio da parte di microrganismi patogeni, i quali sono riusciti a vincere le difese dell'organismo.

I germi possono raggiungere l'apparato urinario attraverso le seguenti vie:

- ascendente
- discendente
- ematogena
- linfatica
- per contiguità

La *via canalicolare* o *ascendente* è la modalità di infezione più comune e consiste nella risalita lungo l'uretra di batteri di derivazione fecale provenienti dai tessuti perineuriali e perineali. Circa il 95% delle infezioni delle vie urinarie si verifica quando i batteri risalgono dall'uretra alla vescica e, nel caso della pielonefrite, dall'uretere fino al rene. Quando i germi patogeni sono presenti nel rene e diffondono l'infezione al basso tratto urinario tramite gli ureteri parliamo di *infezione discendente*. Questa modalità di infezione è molto più rara. Un esempio è l'infezione urinaria tubercolare in cui la flogosi vescicale è sempre secondaria alla propagazione discendente del micobatterio. I vasi linfatici appartenenti alla rete sottomucosa uretrale possono diffondere germi patogeni soprattutto nel corso di manovre strumentali tali da provocare lesioni che consentono un accidentale inoculo di germi nella sottomucosa e la successiva propagazione in vescica tramite la *rete linfatica*. La diffusione per *via ematogena* può verificarsi in corso di sepsi (batteriemia da *Staphylococcus aureus* proveniente da focolai orali oppure una funginemia da *Candida spp.*) o in caso di affezioni renali croniche come ascessi corticali, nefropatie vascolari, amiloidosi e nefroangiosclerosi.

Molto raramente, in caso di gravi processi infettivi a carico del colon, dei genitali femminili e della prostata (tumori intestinali, ascessi perivescicali, ascessi appendicolari, diverticoliti del colon) si può verificare il passaggio di germi all'apparato urinario per *contiguità*.

La fisiopatologia delle IVU è un processo molto complesso, principalmente suddiviso in due fasi: invasione batterica e risposta immunitaria.⁹ Dopo la contaminazione dell'uretra da parte dei batteri di solito provenienti dall'intestino (*E. coli* 70- 90%, seguito da *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*) i potenziali patogeni raggiungono la vescica per progressiva colonizzazione ascendente.¹⁰ Sebbene la maggior parte di questi batteri è prontamente eliminata con il flusso urinario, i batteri che sono in grado di legarsi strettamente all'epitelio che riveste la vescica saranno in grado di resistere a questa azione di lavaggio delle urine e persisteranno.¹¹ L'adesione di *E. coli* ai recettori delle cellule uroepiteliali dell'ospite è realizzato da organelli simili a capelli chiamati fimbriae. I più importanti sono le fimbriae tipo 1 e le fimbriae di tipo P (P-fimbriae). Le fimbriae di tipo 1 giocano un ruolo nella patogenesi delle cistiti e le fimbriae di tipo P nella pielonefrite.

Anche se l'adesione dei batteri alle pareti vescicali aiuta i patogeni a sfuggire temporaneamente al meccanismo di difesa relativo all'eliminazione dell'urina durante lo svuotamento, è necessario, tuttavia, che i microbi trovino una nicchia protettiva per la proliferazione e la colonizzazione. Una potenziale nicchia per questa attività è nei siti intracellulari, all'interno delle cellule epiteliali superficiali che rivestono la vescica. Lo studio di Bishop et al. condotto su *E. coli*, ha rivelato che questo tipo di batteri può entrare nelle cellule epiteliali vescicali superficiali sfruttando la loro fisiologica attività di regolazione del volume della vescica.¹¹ Ciascuna delle cellule epiteliali superficiali che rivestono la vescica contiene numerose vescicole intracellulari chiamate vescicole fusiformi che sono collegate a Rab27b, una piccola GTP-asi che regola il movimento intracellulare delle vescicole. Queste vescicole fusiformi Rab27b+ immagazzinano la membrana extracellulare necessaria per l'espansione della vescica durante l'accumulo dell'urina. Mentre l'urina distende la vescica, la risultante forza di stress imposta sulla superficie apicale di queste cellule innesca un picco di c-AMP intracellulare che a sua volta induce una conseguente esocitosi di vescicole Rab27b+ nella porzione apicale, permettendo l'e-

spansione della vescica. Quando l'urina viene eliminata e la vescica si contrae, queste membrane collassate sono ancora una volta internalizzate come vescicole intracellulari sulla superficie delle cellule epiteliali.¹² Apparentemente *E. coli* sfrutta questa proprietà di regolazione del volume della vescica delle cellule epiteliali superficiali innescando esocitosi localizzate di vescicole fusiformi nel sito dell'attacco batterico e quando queste membrane vengono successivamente ritratte nelle cellule, i batteri aderenti sono internalizzati insieme a loro.

La risposta immunitaria è basata su una varietà di attività extracellulari e intracellulari volte a minimizzare l'invasione batterica. Prima di tutto, le cellule sono ampiamente dotate di recettori come i Toll Like Receptor (TLR) 4 che sono in grado di riconoscere prontamente i batteri intrusivi. Questi recettori sono calibrati per distinguere circuiti di segnalazione che attivano multiple attività antimicrobiche all'interno e all'esterno delle cellule epiteliali superficiali. Sebbene i peptidi antimicrobici β -defensina 1 e catelicidina sono costantemente secrete dalle cellule epiteliali della vescica, il loro livello di espressione è notevolmente aumentato secondariamente all'attivazione di TLR4 e altri recettori.^{13,14} Questi battericidi funzionano fondamentalmente distruggendo le membrane batteriche. Concomitante alla secrezione potenziata di peptidi antimicrobici è la secrezione di chemochine e citochine pro-infiammatorie. Le chemochine includono CXCL1¹⁵ e IL-8¹⁶ e le citochine pro-infiammatorie precoci includono IL-1 β , IL-6 e TNF, che promuovono il reclutamento e l'attivazione di cellule immunitarie come neutrofilii, macrofagi, mastociti e linfociti nella vescica. Tuttavia, alcuni agenti patogeni (ad esempio molti sottotipi di *E. coli*) hanno sviluppato meccanismi in grado di invadere le cellule epiteliali. Normalmente, quando i batteri entrano nelle celle ospiti, sono racchiusi in vescicole endocitiche che vengono successivamente fuse nei lisosomi dove i patogeni vengono uccisi e degradati.¹⁷ Studi recenti indicano che alcuni tipi di agenti patogeni sono racchiusi in vescicole fusiformi dette Rab27b+ che non si fondono con i lisosomi¹⁸ o se raggiungono

il lisosoma, evitano di essere uccisi grazie alla loro innata capacità di neutralizzare gli enzimi litici lisosomiali.¹⁹ Relativamente pochi batteri, comunque, sono in grado di persistere nell'epitelio vescicale dopo invasione. Ciò è dovuto alla spiccata capacità delle cellule epiteliali di rilevare i batteri intracellulari e avviare la loro rapida espulsione attraverso due percorsi, dipendenti da recettori come c-AMP¹⁹ TRAM, TRIF e TRAF3.²⁰ Se dovessero superare anche questo meccanismo di difesa, i germi dopo due ore di permanenza nel citosol della cellula ospite vengono prontamente rilevati dai componenti dell'autofagia che avviano la cattura e il processamento microbico all'interno dei compartimenti autofagosomici.⁹ Qualora tutti questi meccanismi di difesa intracellulari non riescano a eliminare completamente tutti i patogeni presenti, un'attività di ultima istanza è l'esfoliazione dell'epitelio vescicale. Molti di queste cellule esfoliate sembrano essere coperte di batteri aderenti. Questa capacità di varie cellule epiteliali di esfoliare deliberatamente è in realtà un potente meccanismo di difesa dell'ospite che espone i tessuti sottostanti ai contenuti tossici dell'urina; per tale ragione l'esfoliazione è accompagnata dal rapido rinnovamento dell'epitelio superficiale della vescica, con ripristino della funzione di barriera a protezione di questo organo non solo dal contenuto tossico dell'urina ma anche dai batteri nocivi.

Fattori di rischio dell'ospite

Molti fattori possono predisporre maggiormente un individuo alla comparsa di queste infezioni.

Fattori di rischio generali per IVU includono:

- *anatomia femminile* (l'incidenza è più elevata nel sesso femminile per la sua conformazione anatomica, per fattori ormonali e funzionali. La maggiore vicinanza degli orifici anale e uretrale, la brevità dell'uretra e la presenza di un maggior numero di potenziali patogeni nella zona periuretrale sono le cause principali della maggior suscettibilità del sesso femminile alle infezioni del basso tratto urinario. Nella donna in menopausa si possono aggiungere ulteriori fattori predisponenti come cistocele, anomalie dello svuotamento vescicale e l'atrofia genito-urinaria);

- *alcuni metodi contraccettivi* (le donne che utilizza il diaframma possono essere a più alto rischio, così come le donne che usano agenti spermicidi);
- *menopausa* (un declino nella circolazione di estrogeni provoca cambiamenti nel tratto urinario che rende numerose donne più vulnerabili alle infezioni);
- *anomalie del tratto urinario* (bambini nati con anomalie del tratto urinario che non consentono alle urine di fuoriuscire normalmente dall'organismo o causano il reflusso di urina nell'uretere, hanno un aumentato rischio di IVU);
- *ostruzioni nel tratto urinario* (calcoli renali o una prostata ingrossata possono intrappolare l'urina nella vescica ed aumentare il rischio di IVU);
- *un sistema immunitario soppresso.*

Se vogliamo focalizzare la nostra attenzione da un punto di vista clinico, anche in tal caso dobbiamo considerare il rischio potenziale di fattori nella comunità e negli ambienti della sanità. I principali fattori di rischio per le community-associated urinary tract infection-CAUTI sono una storia precedente di IVU, attività sessuale e diabete mellito. Una storia di IVU precedente è stata associata con un rischio maggiore di sviluppare una CAUTI in giovani donne.²¹ In donne in post-menopausa sopra i 75 anni si è identificato che un numero di IVU maggiore di cinque durante la vita era il più forte predittore di una nuova IVU (OR: 6.9, CI: 3.5–13.6).²¹ Un rapporto sessuale recente (nelle ultime 48 ore), sia nelle donne giovani sia in quelle in postmenopausa, è stato trovato essere un fattore di rischio indipendente per IVU sintomatica acuta.²² In un recente studio, la frequenza dei rapporti sessuali era associato nelle giovani donne a un maggiore tasso di IVU sintomatiche.²³ Il Diabete Mellito svolge un ruolo importante nello sviluppo di una IVU a causa della ridotta attività del sistema immunitario determinata da questa malattia.

Nelle healthcare-associated urinary tract infection-HAUTI, invece, i principali fattori di rischio sono collegati al paziente (difesa dell'ospite), alla virulenza del patogeno, all'intervento sanitario e all'ambiente sanitario.⁵ I cateteri urinari sono considerati come uno dei i fattori più importanti

nello sviluppo delle HAUTI.²⁴ Altri fattori di rischio identificati sono la degenza ospedaliera prolungata e il sesso femminile. Oltre a ciò, anche una sottostante patologia neurologica, una mobilità limitata prima del ricovero e fratture ossee sono stati postulati come fattori di rischio.

Un altro possibile fattore di rischio è costituito dalle comorbidità sottostanti.²⁵

Anche le risorse disponibili giocano un ruolo importante nella frequenza delle infezioni associate all'assistenza sanitaria. La maggior parte di questi fattori possono essere riconducibili a: inadeguate condizioni ambientali, non idonee condizioni igieniche e dello smaltimento dei rifiuti, non idonea infrastruttura, attrezzatura insufficiente, sovraffollamento, scarsa conoscenza e applicazione delle misure di base per il controllo delle infezioni, assenza di linee guida e politiche locali/nazionali (specialmente nei paesi in via di sviluppo).

Pertanto, sulla base di questi fattori di rischio, ridurre i tempi di degenza il più possibile e identificare i gruppi a rischio, rappresentano interventi utili ai fini di una profilassi adeguata.⁵ L'osservazione più interessante è che la raccomandazione fondamentale per evitare le infezioni HAUTI è la prevenzione delle CAUTI⁶, oltre a educare il personale dell'ospedale su aspetti quali gestione del catetere, lavaggio delle mani, tecniche asettiche durante l'inserimento ed il cateterismo da attuare solo quando effettivamente necessario.

Come già accennato in precedenza, affinché possa verificarsi il processo infettivo è necessario che il germe patogeno abbia la capacità di superare le difese dell'ospite.²⁶

I fattori di difesa dell'organismo nei confronti delle infezioni urinarie si possono riassumere in:

- azione lavante dell'urina
- sfaldamento delle cellule epiteliali
- basso pH urinario
- urea presente nell'urina (ostile agli anaerobi)
- attività antibatterica della secrezione prostatica
- proteina di Tamm-Horsfall (contiene mannosio che legandosi ai pili tipo 1 degli *E. coli* ne favorisce l'eliminazione)

- epitelio di transizione (barriera fisica)
- peristalsi ureterale, valvola vescicouretrale
- adeguata flora batterica saprofitica
- adeguato microambiente vaginale

Molti patogeni possiedono importanti meccanismi di virulenza grazie ai quali superano facilmente le difese dell'organismo. I microrganismi uropatogeni sono così chiamati in quanto hanno l'intrinseca capacità di legarsi agli epiteli urinari: la presenza di strutture come fimbriae e pili facilitano l'adesione tra la superficie batterica e i recettori cellulari epiteliali, consentendo al patogeno di invadere la sottomucosa trasmettendo segnali proinfiammatori. Il legame tra il germe e la cellula bersaglio avviene attraverso la formazione di legami chimici tra recettori cellulari e le adesine batteriche, strutture proteiche localizzate all'estremità dei pili o delle fimbriae.

All'azione delle adesine si aggiunge la forza propulsiva dei flagelli batterici, utili per diffondere l'infezione su superfici più ampie, e la secrezione di tossine. La superficie batterica è inoltre in grado di proteggersi dal riconoscimento da parte delle cellule immunitarie grazie alla propria capsula e alla presenza di lipopolisaccaridi e antigene K. La capacità di chelare il ferro attraverso la sintesi di enzimi con altissima affinità per questo cofattore favorisce la sopravvivenza e lo sviluppo delle *Enterobacteriaceae* nelle possibili fasi invasive. Questi microrganismi liberano i cosiddetti siderofori (enterobactina e aerobactina) proteine che si contrappongono alla transferrina e lattoferrina del siero. Inoltre, i batteri patogeni sono in grado di promuovere la formazione di un biofilm adesivo, che ingloba i patogeni in un involucro polisaccaridico, che agisce come sistema di protezione conferendo ai microrganismi un'augmentata resistenza alle difese immunitarie dell'ospite e alla terapia antibiotica.²⁷

I più importanti fattori di virulenza che permettono a *E. coli* di infettare il tratto urinario sono:

- la *capsula* (azione antifagocitaria): i ceppi uropatogeni sono più frequentemente e più abbondantemente capsulati, soprattutto grazie all'antigene K1 e K5

- le *fimbriae di tipo 1* (mannosio-sensibile) sono responsabili della colonizzazione del tratto urinario inferiore
- le *fimbriae di tipo II* (mannosio-resistente) causano pielonefrite
- l'*emolisina* (danneggia la mucosa vescicale)
- i *flagelli* (mobilità)
- l'*endotossina* (lipide A)
- l'*aerobactina* (un sideroforo)

Proteus mirabilis possiede tre caratteristiche che lo rendono particolarmente adatto a colonizzare l'urotelio:

- produce ureasi, che trasforma l'urea in idrato di ammonio provocando l'alcalinizzazione del pH urinario e favorendo la formazione di calcoli di struvite. Questo meccanismo favorisce la cronicizzazione delle infezioni urinarie da *Proteus* perché i microrganismi rimangono vitali all'interno dei calcoli nonostante le terapie, i quali inoltre possono ostacolare il normale flusso urinario;
- è dotato di fimbrie che aumentano la capacità dei germi di aderire alle mucose dell'apparato urinario, colonizzandolo;
- possiede flagelli che ne favoriscono la diffusione e la risalita lungo le vie urinarie.

Patogeni prevalentemente implicati

Le infezioni non complicate sono sostenute nella maggior parte dei casi da microrganismi provenienti dal serbatoio fecale o dai tessuti periuretrali.^{28,29} In più della metà delle infezioni non complicate il microrganismo più frequentemente riscontrato è *Escherichia coli*, il cui isolamento avviene in percentuali pari al 75-90%, con alcune differenze in funzione dei diversi studi e delle diverse aree geografiche.^{30,31} Questo dato è stato recentemente confermato anche in Italia da differenti studi che hanno evidenziato, per le IVU gestite a livello ambulatoriale, una netta prevalenza di *E. coli*.³² Nelle infezioni comunitarie (CAUTI) non complicate si possono riscontrare anche altre specie batteriche, sia Gram negativi (*Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*) che Gram positivi (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* ed *Enterococcus faecalis*). Si stima che *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Kleb-*

siella siano implicati in circa il 15% delle IVU non complicate. Recenti studi hanno evidenziato un aumento della prevalenza delle infezioni sostenute da *Enterococcus faecalis* in particolar modo nelle infezioni croniche delle basse vie urinarie delle giovani donne.²⁹

In ambito nosocomiale (HAUTI), o nelle infezioni complicate, lo spettro batterico differisce notevolmente da quello delle infezioni comunitarie. Si riscontra l'aumentato isolamento di specie batteriche diverse da *E. coli*, come *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*,

Serratia spp., *Providencia spp.* e *Morganella morganii*, *Stafilococchi coagulasi-negativi (CNS)*, *Streptococchi* di gruppo B, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e, occasionalmente, *Candida spp.*³³ In questi contesti l'incidenza di infezioni da *E. coli* è ridotta a meno del 50%.

Bibliografia

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tractinfections: incidence, morbidity, and economiccosts. Am J Med 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
2. Sheerin NS. Urinary tract infection. Medicine 2011;39:384-9.
3. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>: Urological infections.
4. Johansen, T.E., et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 64.
5. Tempera G. Le infezioni delle vie urinarie:5 buoni motivi per parlarne ancora. Cosa c'è di nuovo nella microbiologia e nell'antibiotico-resistenza? Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2012; 1:70-74.
6. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 2016;29:73-9.
7. Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered anti-microbials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the ENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). DiagnMicrobiol Infect Dis 2003;45:295-301.
8. Kahlmeter G. The ECOSENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens- interim report. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl A):15-22.
9. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic Escherichia coli. Nat Rev Microbiol 2004;2: 123-40.
10. Hunstad DA, Justice SS. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic Escherichia coli. Annu Rev Microbiol 2010;64: 203-21.
11. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G et al. Cyclic AMP- regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells. Nat Med 2007;13:625-30.
12. Chen Y, Guo X, Deng FM, Liang FX, Sun W, Ren M et al. Rab27b is associated with fusiform vesicles and may be involved in targeting uropakins to urothelial apical membranes. Proc Natl AcadSci U S A 2003;100:14012-7.
13. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, Jakobsen L, Andersen PS, Frimodt-Møller N et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated Escherichia coli urinary tract infections. Infect Immun 2014;82: 1572-8.
14. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. PediatrNephrol 2014;29:1139-49.
15. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, Roberts PL, Hawn TR, Scholes D et al. Prospective cohort study of microbial and in amatory events immediately preceding Escherichia coli recurrent urinary tract infection in women. J Infect Dis 2009;200:528-36.
16. Benson M, Jodal U, Agace W, Hellström M, Mårild S, Rosberg S et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. J Infect Dis 1996;174:1080-4.
17. Thurston TL, Wandel MP, von Muhlinen N, Foeglein A, Randow F. Galectin 8 targets damaged vesicles for autophagy to defend cells against bacterial invasion. Nature 2012;482:414-8.
18. Song J, Bishop BL, Li G, Stapleton A, Abraham SN. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. Proc Natl AcadSci U S A 2009;106:14966-71.
19. Miao Y, Li G, Zhang X, Xu H, Abraham SN. A TRP Channel Senses Lysosome Neutralization by Pathogens to Trigger Their Expulsion. Cell 2015;161:1306-19.
20. Miao Y, Wu J, Abraham SN. Ubiquitination of Innate Immune Regulator TRAF3 Orchestrates Expulsion of Intracellular Bacteria by Exocyst Complex. Immunity 2016;45:94-105.
21. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic Escherichia coli persistence and eradication from the urinary tract. Proc Natl AcadSci U S A 2006;103:14170-5.
22. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. J Gen Intern Med 2008;23: 595-9.
23. Vincent CR, Thomas TL, Reyes L, White CL, Canales BK, Brown MB. Symptoms and risk factors associated with first urinary tract infection in college age women: a prospective cohort study. J Urol 2013;189:904-10.
24. Gardner A, Mitchell B, Beekingham W, Fasugba O. A point prevalence cross- §ional study of healthcare-associated urinary tract infections in six Australian hospitals. BMJ Open 2014;4:e005099.

25. Graves N, Tong E, Morton AP, Halton K, Curtis M, Lairson D et al. Factors associated with healthcare- acquired urinary tract infection. *Am J Infect Control* 2007;35:387-92.
26. World Health Organization. Healthcare Associated Infection Fact Sheet. http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf. Accessed 7 October 2015.
27. Kringer JN. Urinary tract infections: what's new? *J. Urol.* 2002;168 (6):2351-2358
28. Oelschlaeger TA, et al. Virulence factor of Uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002;12(1):33-38.
29. Bradbury SM. Collection of urine specimen in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract* 1988. Aug 38 (313): 363-5
30. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci S et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *ClinInfectDis.* 2012 Sep;55(6):771-7.
31. Alos JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 Suppl 4: 3-8.
32. Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, De La Rosa M, Garcia-Rodriguez JA. Grupo Cooperativo Espanol para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patogenos Urinarios. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-ac quired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23: 4-9.
33. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother.* 2005; 17: 251-7.
34. Naber K.G. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe, M. Lobel B., Palou J., Tenke P. (2006), Guidelines on: - The management of urinary and male genital tract 149 infections, European Associatio Of Urology.

Infezioni delle vie urinarie complicate

Presentazione clinica

Nelle IVU complicate la sintomatologia dipende principalmente dalla sede di infezione e può essere variamente rappresentata da disuria, urgenza, pollachiuria, dolore al fianco, dolore sovrapubico o lombare e febbre, anche se in alcune situazioni i sintomi possono presentarsi in modo atipico (come nell'anziano, nelle IVU associate a catetere e nei pazienti con vescica neurologica).

La gravità della presentazione può essere molto variabile: un'infezione è definita complicata sia in un caso di grave sepsi derivante da una pielonefrite acuta ostruttiva sia di una IVU postoperatoria associata alla presenza di un catetere a permanenza. Inoltre, bisogna tenere presente che i sintomi lamentati a carico del basso tratto urinario possono spesso essere causati da altre malattie o trattamenti urologici, come l'iperplasia prostatica benigna, gli esiti di una chirurgia urologica o le disfunzioni vescicali associate a malattie neurologiche. In questi pazienti con preesistenti disturbi minzionali irritativi si deve sospettare una sovrapposizione batterica in caso di comparsa di persistente dolore sovrapubico o minzione imperiosa con incontinenza urinaria.

Negli anziani in terapia con salicilati o FANS la pielonefrite può presentarsi senza brivido e iperpiressia. In presenza di deficit cognitivi o nei pazienti portatori di catetere a permanenza la sintomatologia può essere talmente atipica da non essere riconosciuta. A volte un decadimento delle funzioni cognitive, l'insorgenza di letargia o di uno stato confusionale possono essere un segno della presenza di batteriemia, stato tossico o disidratazione.

Pielonefriti

La diagnosi di pielonefrite acuta è suggerita da dolore al fianco, nausea e vo-

mito, febbre (>38°C) o fastidio all'angolo costo-vertebrale, e può presentarsi con o senza sintomi riferibili a IVU del basso apparato urinario. Negli anziani in terapia con salicilati o FANS la pielonefrite può presentarsi senza brivido e iperpiressia. Nel sospetto di una pielonefrite acuta è necessario supportare la diagnosi clinica con dipstick urinario seguito da esame delle urine completo e urinocoltura per determinare la presenza o l'assenza di una batteriuria.¹

Da un punto di vista microbiologico, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* e *Enterococcus spp.* sono le specie microbiche più comunemente isolate dalle colture urinarie. Le enterobatteriacee sono le specie prevalenti (60-75%) con *E. coli* come batterio

predominante, ma lo spettro batterico può variare nel tempo e da un ospedale a un altro.¹

In generale, la terapia antibiotica dipende dalla gravità del quadro clinico, dal pattern di resistenza locale agli antimicrobici e da specifici fattori del paziente (ad esempio, allergie). La terapia empirica dovrebbe essere impostata tenendo presente queste considerazioni e adattata in funzione dei risultati dell'esame colturale. Nei pazienti con una IVU complicata con sintomi sistemici, il trattamento empirico dovrebbe coprire gli organismi produttori di ESBL se vi è una maggiore probabilità di infezione da ESBL basata sulla prevalenza nella comunità, su colture precedentemente raccolte e su precedente esposizione antimicrobica del paziente.¹

Antibiotico	
Antibiotici orali di prima scelta	
Cefalexina	500 mg bid o tid (fino 1 - 1.5 g tre o quattro volte al giorno per infezioni severe) per 8-10 giorni
Co-amoxiclavulanato (solo se documentata sensibilità a coltura)	500/125 mg tid per 7-10 giorni
Trimethoprim (solo se documentata sensibilità a coltura)	200 mg bid per 14 giorni
Ciprofloxacina (considerare sicurezza)	500 mg bid per 7 giorni
Antibiotici di prima scelta per via endovenosa (Quadro clinico severo o impossibilità assunzione per via orale). Gli antibiotici possono essere associati nel dubbio di sensibilità o sepsi	
Co-amoxiclavulanato (solo se documentata sensibilità a coltura)	1.2 g tid
Cefuroxime	da 750 mg a 1.5 g tid o qid
Ceftriaxone	da 1 a 2 g oad
Ciprofloxacina (considerare sicurezza)	400 mg bid o tid
Gentamicina	inizialmente da 5 a 7 mg/kg oad in seguito aggiustare la dose in base alla concentrazione sierica del farmaco
Amikacina	inizialmente 15 mg/kg oad (dose massima 1.5 g oad), in seguito aggiustare la dose in base alla concentrazione sierica del farmaco (massimo 15 g per ciclo)

Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG111]
 Published date: 31 October 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/chapter/Recommendations>

Se si ritiene che la prevalenza della resistenza ai fluorochinoloni sia <10% e il paziente abbia controindicazioni per cefalosporine di terza generazione o un aminoglicoside, la ciprofloxacina può essere prescritta come trattamento empirico nelle donne con pielonefrite complicata.¹ Nei quadri clinici più severi o nell'impossibilità di ricorrere a terapia orale va impostata una terapia antibiotica endovenosa.²

IVU associata a calcolosi delle vie urinarie

L'urolitiasi è una condizione caratterizzata dalla formazione di calcoli urinari nella vescica o nel tratto urinario ed è una malattia comune nella pratica di assistenza primaria in tutto il mondo, che risulta gravata da considerevole morbilità e pone un sostanziale onere finanziario per i sistemi sanitari. Negli Stati Uniti, il costo finanziario dell'urolitiasi è stato stimato essere >5 miliardi di dollari/anno, compresi costi diretti e costi indiretti relativi alla perdita di produttività.^{1,2}

Nel 2009, circa 1,3 milioni di accessi al pronto soccorso sono stati relativi a visite per calcoli renali.³ L'incidenza e la prevalenza di calcoli renali (nefrolitiasi) sono aumentate a livello globale negli ultimi decenni⁴, presumibilmente a causa di cambiamenti nello stile di vita, nelle abitudini alimentari e cambiamenti climatici. Nonostante una notevole quantità di ricerca sia stata focalizzata su genetica, fisiopatologia, diagnosi, prevenzione e trattamento dell'urolitiasi, l'incidenza non è di molto diminuita e l'urolitiasi rimane un grave problema di assistenza sanitaria globale.

Tipi di calcoli urinari

I calcoli di calcio (compresi ossalato di calcio e fosfato di calcio) sono il tipo più comune di calcoli urinari nella popolazione generale, con una prevalenza del 70-80% nei paesi industrializzati.⁵ Circa l'80% dei calcoli contiene ossalato di calcio come componente predominante⁵, che è comunemente miscelato con fosfato di calcio. Calcoli costituiti prevalentemente da fosfato di calcio si trovano raramente.⁶ La litogenesi dei calcoli a base di calcio è associata con anomalie metaboliche in soggetti "formatori di calcoli", tra cui ipercalciuria (escrezione

eccessiva di calcio urinario)⁷, ipocitraturia (bassa escrezione di citrato urinario, che forma complessi con calcio e inibisce la sua crescita e aggregazione di cristalli)⁸, e iperossaluria (eccessiva escrezione di ossalato urinario).⁹ I fattori di rischio per i calcoli di ossalato di calcio sono eccessive concentrazioni urinarie di ossalato e calcio.¹⁰

La litogenesi dei calcoli di fosfato di calcio è dipendente dal pH urinario^{11,12} e dalla concentrazione di calcio.¹³ La solubilità del fosfato di calcio diminuisce in ambiente alcalino e con escrezione eccessiva di calcio in combinazione con un pH urinario alcalino (> 6.0) si favorisce quindi la formazione di calcoli di fosfato di calcio.¹⁴

La prevalenza di calcoli di acido urico è circa 10-15% in tutto il mondo e varia a seconda delle popolazioni del sesso e dell'età.¹⁵ I fattori di rischio per la formazione di calcoli di acido urico comprendono condizioni associate a elevate concentrazioni di acido urico nelle urine (iperuricosuria), basso volume di urina e basso pH delle urine (che è il fattore di rischio più comune e più importante).¹⁶ I calcoli di acido urico si trovano più comunemente nella forma pura (anidra o diidrata), mentre solo una piccola frazione (<1%) sembra essere unita con altri componenti (urato di ammonio o urato monosodico combinato con ossalato di calcio).¹⁷

I calcoli di struvite (magnesio ammonio fosfato) - spesso indicati come calcoli di infezione - sembrano essere associati alle IVU. I calcoli di struvite ammontano al 10-15% dei calcoli del tratto urinario nella popolazione generale e si verificano più frequentemente nelle donne che negli uomini, probabilmente a causa della maggiore presenza di infezioni delle vie urinarie e del pH delle urine generalmente più alto nelle donne.

Concentrazioni eccessive di cistina nelle urine possono portare alla sua precipitazione e formazione di calcoli di cistina. Nonostante la bassa prevalenza nella popolazione (circa 1% degli adulti e 6-8% dei pazienti pediatrici) questi calcoli rappresentano un problema per i medici a causa delle caratteristiche intrinseche (come la durezza) e la scarsa efficacia dei trattamenti non chirurgici disponibili.¹⁸ È stato segnalato che l'1-2% di tutti i cal-

coli urinari può essere indotto da farmaci.¹⁹ La formazione di calcoli indotta da farmaci può avvenire in due modi: farmaci (come diuretici dell'ansa, uricosurici, inibitori dell'anidraasi carbonica, farmaci antiobesità e lassativi)¹⁹ possono indurre anomalie metaboliche che possono portare alla formazione di calcoli; la sovrassaturazione delle urine con il farmaco (che può essere dovuta all'insolubilità del farmaco) può indurre la precipitazione di cristalli costituiti dal farmaco stesso, determinando così la formazione di calcoli.^{19,20} I fattori di rischio per la formazione di calcoli indotti da farmaci comprendono alte dosi giornaliere di farmaci, bassa solubilità, trattamenti a lungo termine, alti livelli di escrezione del farmaco attraverso l'urina, e basso volume di urina.¹⁹

La formazione di calcoli da infezione è una patologia complicata a causa del potenziale di rapida crescita di calcoli di struvite nel corpo, l'alto tasso di recidiva intrinseca e la tendenza dei calcoli all'aggregazione in elementi più grandi che possono occupare completamente il bacinetto renale e ramificarsi nei calici renali. Complicanze associate allo sviluppo di calcoli renali infetti includono pielonefrosi, formazione di ascessi e pielonefrite xantogranulomatosa, che può portare a insufficienza renale, potenziale perdita del rene e persino la morte in alcuni pazienti.²¹⁻²⁴ Fattori di rischio associati alla formazione di calcoli da infezione includono: genere femminile (di solito con un rapporto 2:1 rispetto ai maschi); l'età, dato che i calcoli infetti sembrano essere più frequenti nei pazienti anziani²⁵; alterazioni anatomiche del tratto urinario come la stenosi della giunzione ureteropelvica²⁶; diversione urinaria²⁷ e stasi urinaria²⁸ secondaria ad ostruzione; vescica neurologica a causa di disturbi neurologici²⁹ come lesioni del midollo spinale, spina bifida e sclerosi multipla; cateteri interni³⁰; diabete mellito.³¹

Composizione minerale e matrice del calcolo

I calcoli di struvite (noti anche come calcoli di triplo fosfato) sono composti da magnesio, ammonio e fosfato con la formula chimica $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$. La struvite è spesso combinata con il calcio fosfato (principalmente carbapatite) e ossalato di

calcio, con conseguente formazione dei cosiddetti calcoli infetti. Uno studio retrospettivo con 121 calcoli di struvite ha mostrato che solo il 13% circa era composto in modo omogeneo da struvite, mentre circa l'87% conteneva struvite miscelata con altri componenti minerali, tra cui fosfato di calcio, ossalato di calcio, calcio carbonato e acido urico.³² In media, circa il 35% dei calcoli di struvite è composto da struvite con o senza carbapatite e circa il 65% comprende struvite mescolata con ossalato di calcio.³³

Circa 1–3% del peso a secco di un calcolo è attribuibile alla matrice, che è composta da macromolecole organiche tra cui proteine, carboidrati, glicosaminoglicani, e lipidi.³⁴ La composizione del calcolo è abbastanza variabile e dipende dalla natura dei minerali ma specifiche differenze nella composizione della matrice, correlate al paziente, sono state osservate.³⁵ Rispetto ad altri tipi di calcoli, quelli di struvite hanno la percentuale più bassa di sostanze organiche (<1%).^{34,36} Khan et al.³⁷ hanno riportato un contenuto lipidico più elevato nei calcoli di ossalato di calcio e nei calcoli di fosfato di calcio rispetto a quelli di acido urico e struvite. I calcoli di struvite e acido urico avevano un contenuto di lipidi e proteine simile (circa 26% della matrice organica) ma quelli di struvite contenevano una matrice lipidica con maggiori quantità di trigliceridi e colesterolo.³⁷ Risultati leggermente diversi sono stati riportati da Boonla e colleghi³⁵, che hanno trovato un contenuto lipidico più elevato nelle matrici di struvite e ossalato di calcio rispetto a calcoli di acido urico. Il contenuto di proteine nella matrice organica di calcoli di struvite è risultata essere circa del 74%.³⁷

Glicosaminoglicani specifici come condroitin solfato e acido ialuronico, sono anche stati osservati nella matrice di calcoli di struvite.^{38,39}

Caratteristiche

La litogenesi dei calcoli infetti e le risultanti caratteristiche di un dato calcolo sembrano essere fortemente dipendenti dalla composizione urinaria e dall'interazione di batteri con i vari componenti urinari. Non sorprende che la formazione e le caratteristiche fisiche di calcoli infetti differiscano sostanzialmente da quelli formati

in assenza di batteri.⁴⁰ Differenze nella formazione di cristalli di struvite in condizioni variabili sono state chiaramente osservate^{41,46} la cristallizzazione in presenza di batteri sembra portare alla formazione di cristalli con facce ben definite e struttura superficiale specifica rispetto a quelli formati in assenza di batteri.^{41,43,44,47–49} La morfologia globale dei calcoli risulta influenzata dalla presenza fisica dei batteri all'interno della matrice e dal grado di variazione del pH indotto dai batteri. Sadowski et al.⁶⁰ hanno osservato la formazione di cristalli di struvite "coffin-like" a basso pH accompagnato ad un lento aumento del pH dell'urina in assenza di batteri, mentre rapidi cambiamenti nel pH indotto da batteri positivi all'ureasi portava alla formazione di cristalli di struvite che apparivano simili ad una forma a X.⁴⁵ La formazione di grandi cristalli di struvite sembra essere associata ad una morfologia cristallina di quest'ultimo tipo.^{45,46} Oltre al loro aspetto fisico, la presenza di batteri durante la formazione di calcoli di struvite è associata con porosità aumentata.⁴⁴ La natura porosa della struvite influenza sostanzialmente le sue proprietà meccaniche e forse spiega perché sono relativamente morbidi e fragili rispetto ad altri calcoli renali.^{50,51}

La formazione di calcoli urinari è un processo molto complesso che coinvolge vari aspetti fisico-chimici, biochimici e fattori fisiologici. I processi fisico-chimici che portano invece alla formazione di calcoli infetti è in gran parte guidata dalla presenza di microrganismi ureolitici nel tratto urinario. La placca di Randall è stata suggerita come fattore chiave nella litogenesi dei calcoli di ossalato di calcio⁵², ma sembra avere un ruolo limitato nella formazione di calcoli di struvite.⁵³

Sono stati suggeriti diversi meccanismi di formazione dei calcoli urinari.^{54,55} Tuttavia, la litogenesi di tutti i tipi di calcoli non è ancora chiaramente compresa. Similmente ad altri tipi di calcoli, il risultato della formazione di calcoli infetti è riconducibile ad un processo fisico-chimico che coinvolge circa quattro passaggi: sovrasaturazione, nucleazione, crescita di cristalli e aggregazione - che porta alla deposizione di minerali lungo il tratto urinario. La

chimica delle urine ha un ruolo chiave nella formazione di calcoli e questo è in relazione specificatamente alle condizioni di saturazione, pH e presenza di impurità.

Mineralizzazione biologicamente indotta

I calcoli infetti sembrano seguire il concetto ben descritto di mineralizzazione biologicamente indotta (biologically induced mineralization-BIM), che si riferisce alle precipitazioni involontarie e incontrollate di cristalli indotti da processi metabolici microbici e le conseguenti reazioni chimiche che coinvolgono i prodotti metabolici.⁵⁶ I cristalli formati durante il BIM generalmente presentano morfologie non specifiche a differenza di quelli formati tramite mineralizzazione biologicamente controllata, un processo di bio-mineralizzazione in cui i microrganismi possono controllare, in larga misura, la nucleazione e la crescita dei cristalli.⁵⁷ La formazione di struvite sembra essere il risultato di una BIM. L'analisi microbica dei calcoli urinari ha rivelato la presenza di diversi ceppi e specie microbiche, che potrebbero essere associate ai processi di litogenesi. Le comunità microbiche segnalate più di frequente per calcoli urinari includono batteri come *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* (e altri *Staphylococcus spp.*), *Actinobacter baumannii*, *Morganella morganii* e *Klebsiella pneumoniae*. Il fatto che i microrganismi non-urolitici sono stati trovati tra i più comuni patogeni (per esempio, alcuni ceppi di *E. coli*⁵⁸⁻⁶⁵) suggerisce che questi microrganismi contribuiscono alla formazione di calcoli.

La presenza di altri microrganismi, come i funghi (per esempio, *Candida spp.*), anche se non comunemente, è stato descritto.^{61,65,66} La formazione di calcoli indotta biologicamente è tradizionalmente attribuita ai batteri, ma il ruolo di altri microrganismi non dovrebbe essere ignorato.

La formazione infatti è il risultato di complesse interazioni tra microrganismi produttori di ureasi e la chimica delle urine. Sembra che la formazione di calcoli si verifichi quando il pH delle urine è elevato

(un pH di > 7,2 è spesso descritto come valore soglia) e quando l'urina è sovrasaturata rispetto a magnesio, fosfato, e ioni ammonio. Tuttavia, sebbene il calcio, ioni di magnesio e fosfato sono comuni nell'urina umana, la concentrazione di ioni ammonio è spesso non abbastanza alta da indurre la precipitazione di struvite. È importante sottolineare che la combinazione di alte concentrazioni di ioni ammonio e pH delle urine elevato, necessari per innescare la precipitazione di struvite è quasi esclusivamente associata con l'infezione del tratto urinario da microrganismi idrolizzanti l'urea, i più comuni dei quali sono *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* e alcuni ceppi di *E. coli*.⁶⁷ I microrganismi che idrolizzano l'urea producono ureasi, un enzima che catalizza l'idrolisi dell'urea per formare ammoniaca e anidride carbonica. A pH neutro e pH alcalino, l'ammoniaca funziona come una base di Lewis e forma ioni ammonio e idrossido, un processo che provoca l'alcalinizzazione delle urine e un aumento della concentrazione di ioni ammonio, che può indurre precipitazione di struvite. Inoltre, dato che le ammine quaternarie sono gli unici ioni con una maggiore affinità per glicosaminoglicani solfati rispetto all'acqua, la presenza di ioni ammonio può danneggiare lo strato di glicosaminoglicani dell'urotelio, che si combina con l'acqua per formare un rivestimento idrofilo e funziona come strato protettivo che riduce l'adesione o l'attaccamento di cristalli e batteri alle cellule uroteliali.⁶⁸ Secondo il modello di particelle fisse della litogenesi⁶⁹, che suggerisce che l'attaccamento di cristalli al rivestimento epiteliale è necessario per la formazione di calcoli, l'aderenza dei cristalli all'urotelio consentirebbe a questi cristalli successivamente di crescere. L'adesione batterica sembra anche essere influenzata dal danno allo strato di glicosaminoglicani che abilita la colonizzazione batterica⁷⁰ e che potrebbe avere un ruolo nella formazione di calcoli infetti fornendo le condizioni necessarie per promuovere la formazione di biofilm. L'idrolisi dell'urea provoca anche la produzione di carbonato e ioni bicarbonato, che a loro volta possono promuovere la precipitazione della carbapatite. La precipitazione di carbapatite inizia con un pH di ~ 6,8, dopodiché i cristalli di carbapatite sembrano formare

grandi aggregati in condizioni di pH elevato (~ pH 8,5). Dato che la carbapatite ha una elettronegatività inferiore rispetto alla struvite, la precipitazione di carbapatite e l'aggregazione è stata suggerita come il primo passo nella litogenesi. Tra le specie microbiche che idrolizzano l'urea, *P. mirabilis* si trova frequentemente come parte della composizione microbica di calcoli infetti. *P. mirabilis* è anche una comune specie batterica associata a IVU e nell'incrostazione e blocco del catetere, coinvolto nell'1-10% di tutte le IVU⁷¹ e nel 44% delle IVU associate al catetere negli Stati Uniti.⁷² Questa specie si trova in genere nelle colture urinarie di pazienti con IVU complicate, come pazienti con danni al midollo spinale.⁷³ *P. mirabilis* possiede caratteristiche uniche che sono rilevanti nella fisiopatologia delle IVU.⁷⁴ In particolare, *P. mirabilis*: ha uno strato di rivestimento di esopolisaccaridi che funge da capsula protettiva contro le difese dell'ospite e sembra regolare l'attaccamento a l'epitelio o ai cateteri⁷⁵; esprime fimbriae, che potrebbero mediare l'attaccamento batterico all'urotelio o ai cateteri⁷⁵; idrolizza l'urea più velocemente di molte altre specie batteriche⁷⁶; può migrare rapidamente⁷⁷ e questo probabilmente consente una rapida colonizzazione di grandi porzioni del tratto urinario; può sviluppare biofilm, aumentare la resistenza al trattamento antibatterico.⁷⁸

Ruolo del biofilm microbico nella litogenesi

La presenza di microrganismi nelle vie urinarie può provocare la formazione di biofilm, ad esempio nell'urotelio o sui cateteri. La formazione di biofilm può potenzialmente complicare le condizioni renali e i rispettivi trattamenti, in quanto i patogeni del biofilm sono generalmente più resistenti agli antimicrobici e ad altre condizioni di stress rispetto ai batteri planctonici, cioè in forma libera.⁷⁹ La resistenza dei biofilm è attribuita ad una serie di fattori, tra cui: la matrice di sostanze polimeriche extracellulari (EPS), che funziona come barriera protettiva per intrappolare i farmaci antimicrobici ed ostacolare il loro trasporto nel biofilm; la fisiologica eterogeneità del biofilm, che creano zone con gradienti di concentrazione di nutrienti, prodotti di scarto e molecole di segnale, nonché zone di attività a basso metabolismo (crescita lenta) che

diminuiscono la suscettibilità del biofilm agli agenti antimicrobici; le risposte adattative dei microbi, in base alle quali le cellule potrebbero essere in grado di modificare le loro risposte fisiologiche in relazione allo stress creato dalle fluttuazioni ambientali; la presenza di cellule altamente protette (simili a spore) che possono sopravvivere anche in condizioni ostili.⁷⁹

Comuni fonti di biofilm in urologia includono i cateteri (come la dialisi peritoneale ambulatoriale, cateterismo uretrale e cateteri per emodialisi) e calcoli renali⁸⁰, che possono portare a diverse complicazioni tra cui la pielonefrite, la cistite e lo sviluppo di calcoli a stampo.⁸¹ A parte il ruolo nelle IVU e le loro rispettive complicanze⁸⁰⁻⁸², i biofilm potrebbero avere ruoli specifici nella formazione di calcoli infetti.

Lo sviluppo del biofilm è suggerito essere un prerequisito per la formazione di calcoli di struvite, dato che l'idrolisi dell'urea catalizzata dal patogeno crea le appropriate condizioni e che la matrice EPS può funzionare come un sito di nucleazione per lo sviluppo di cristalli. La formazione del biofilm e la biomineralizzazione della struvite seguono una serie dei passaggi.^{81,83,84} Il primo passo riguarda l'adesione di organismi idrolizzanti l'urea al tratto urinario. La deposizione e l'accumulo di componenti urinarie (ad esempio, ioni, proteine e polisaccaridi) su una superficie solida potrebbe favorire la formazione di un film di pre-condizionamento che facilita l'adesione batterica fornendo siti recettori^{81,83}. L'adesione batterica alla superficie uroteliale è guidata dalla chimica urinaria e determinata dalla presenza di fimbriae batteriche, pili o flagelli.⁸⁵ Nello stadio iniziale di colonizzazione, si osserva uno strato sottile che comprende principalmente polisaccaridi e cellule planctoniche accompagnato da ureolisi che provoca alcalinizzazione delle urine e produzione di ioni ammonio. La seconda fase prevede la formazione di piccole comunità batteriche note come micro-colonie e la produzione di EPS per formare uno strato protettivo.⁸⁶ I microrganismi all'interno di queste micro-colonie continuano il processo di idrolisi dell'urea, che aumenta il pH e porta ad un aumento di concentrazioni di ioni ammonio e carbonato che a loro volta conducono alla formazione di microcristalli primari. La terza fase è rappresentata da locali cambiamenti nel

pH delle urine e sulla superficie batterica che causano formazione di cristalli i quali possono essere successivamente intrappolati nella matrice EPS.^{81,83}

Nel tempo, questo processo si traduce in una formazione - spesso simile a un foglio - microcristallina di materiale sopra il film precondizionato, seguito da accumulo di microcristalli. Anche il distacco di batteri dal biofilm nel tratto urinario contribuisce al processo.

Durante la quarta fase, la crescita dei cristalli e la nucleazione secondaria all'interno della matrice EPS conduce alla formazione di cristalli attorno ai batteri aderenti che provoca l'intrappolamento dei batteri all'interno del calcolo in crescita.^{81,83} I batteri planctonici (potenzialmente rilasciati durante il passaggio precedente) si possono attaccare alla superficie dei cristalli preesistenti portando alla formazione di ulteriori micro-colonie e formazione di ulteriori cristalli con conseguente sviluppo di un nuovo strato di batteri racchiuso nei cristalli di struvite.^{81,83}

Infine, la formazione di calcoli infetti è guidata da cicli ripetuti delle fasi precedenti (adesione di cellule planctoniche, formazione di micro-colonie e biofilm con la crescita del cristallo) per integrare i cristalli nel biofilm batterico, e viceversa.^{81,83}

Una delle caratteristiche uniche dei biofilm è la produzione di EPS che forma una matrice complessa composta di polisaccaridi, proteine, lipidi, acidi nucleici e altri composti organici^{84,87}; la matrice sembra originarsi a seguito di secrezioni microbiche e lisi cellulare.⁸⁸ La composizione della matrice dipende dalle specie batteriche, dalla fase di crescita del biofilm, dalla chimica della soluzione e dalle condizioni ambientali circostanti (come la temperatura e pH). La matrice EPS sembra possedere diverse funzioni, inclusa la stabilizzazione del biofilm, facilitando l'adesione alle sue superfici, intrappolamento dei nutrienti o il loro trasporto, la promozione della comunicazione batterica, l'aggregazione cellulare e la protezione della struttura.

Management e trattamento

Il trattamento dei calcoli infetti è particolarmente impegnativo a causa della loro associazione con batteri, della struttura complessa (i batteri vengono racchiusi all'interno di minerali aggregati tenuti in-

sieme dalla matrice), dalla crescita rapida e dagli alti tassi di recidiva. Il trattamento dei calcoli infetti dovrebbe iniziare con una precisa diagnosi basata sul rilevamento, identificazione e caratterizzazione del calcolo. La gestione dei calcoli infetti si affida fortemente all'uso di antibiotici per il trattamento delle infezioni del tratto urinario, trattamento chirurgico (che mira a rimuovere completamente i calcoli) e medico con l'utilizzo di terapie farmacologiche.

La gestione dei pazienti con calcolosi infetta si è concentrata sulla riduzione dell'infezione da sviluppo di biofilm, su terapie per prevenire la formazione stessa di biofilm o atte alla rimozione di biofilm esistenti. Diversi metodi sono stati usati per trattare l'infezione in base alle dimensioni e allo stadio di sviluppo. La gestione dei calcoli di struvite comporta generalmente l'uso di antibiotici (prima e dopo la rimozione del calcolo) per eliminare i batteri planctonici nel tratto urinario; il trattamento chirurgico per frantumare e rimuovere i frammenti litiasici; la terapia di dissoluzione⁸⁹ e/o l'acidificazione delle urine (modifica del pH delle urine per evitare la precipitazione di struvite)⁹⁰; e / o trattamento farmacologico (con, per esempio, inibitori dell'ureasi). Indipendentemente dal metodo di rimozione del calcolo utilizzato, è fondamentale la rimozione di tutti i frammenti perché la presenza di batteri all'interno della matrice dei frammenti rimanenti può funzionare come potenziale nido per la reinfezione e la successiva ricorrenza della calcolosi.

Antibiotici

Tradizionalmente, il trattamento farmacologico dei calcoli infetti comporta l'uso di antibiotici, somministrati prima dell'intervento e/o nel postoperatorio. Questo approccio terapeutico è inteso a ridurre il rischio generale di infezione associata alla chirurgia e mira a eliminare tutti i batteri infettivi. La multi-resistenza antibiotica di molti uropatogeni complica non poco il trattamento farmacologico. Ad esempio, i *Proteus spp.* sono resistenti ad alcuni degli antibiotici più comuni, tra cui penicillina G, ossacillina, macrolidi, lincosamidi, streptogramine, glicopeptidi, rifampicina, aminoglicosidi, acilureidopenicilline, alcune cefalosporine, carbapenemi, azteonam, chinoloni, sulfametossazolo e co-trimossazolo.⁹¹ Inoltre, differenze nella naturale suscettibilità agli

antibiotici sono state osservate tra due specie di *Proteus*; *P. mirabilis* era più resistente a tetracicline ma più sensibili ai β -lattamici di *P. penneri*.⁹¹ A causa della gamma di possibili effetti degli antimicrobici sui diversi uropatogeni, le linee guida non hanno raccomandazioni specifiche per quanto riguarda la durata e le modalità di somministrazione della terapia antibiotica.⁹²

L'uso di antibiotici è la più comune strategia farmacologica per il trattamento dei calcoli infetti ma può anche portare a una pressione selettiva ed allo sviluppo di antibiotico-resistenza.⁹³ Gli antibiotici sono per lo più efficaci contro i batteri planctonici ma l'associazione di batteri con calcoli e la loro presenza nei biofilm generalmente si traduce in una maggiore resistenza ai tradizionali trattamenti antibiotici. Pertanto, il solo uso di antibiotici per il trattamento di calcoli infetti, potrebbe essere insufficiente e dovrebbe essere invece considerato un trattamento complementare ad altre strategie, come la completa rimozione di frammenti residui.

Negli ultimi anni, gli sforzi si sono concentrati sulla scoperta e l'uso di nuovi agenti farmacologici che possono inibire o almeno attenuare, la colonizzazione batterica, la formazione di biofilm, e la produzione del fattore di virulenza, interrompendo così diverse funzioni batteriche come il quorum sensing, la motilità sciamante e l'adesione batterica. Sebbene siano stati riportati risultati promettenti, la maggior parte di questi studi è stata condotta con follow-up breve e non ha preso in considerazione effetti a lungo termine o l'influenza del processo di bio-mineralizzazione.⁹⁴

IVU e gravidanza

Durante la gravidanza fattori anatomici e fisiologici possono predisporre all'insorgenza di una IVU ed una sua possibile successiva evoluzione verso una complicanza.

• *Muscolatura liscia atonica della vescica.*

Durante la gravidanza gli ureteri sperimentano una riduzione della loro peristalsi, in particolare durante il terzo trimestre di gravidanza, dove circa il 90% delle donne ha una condizione di idro-ureteronefrosi. Questo cambiamento è secondario al il rilascio della muscolatura liscia indotta dall'aumento del progesterone circolante e

ad una ostruzione meccanica determinata dall'utero.⁹⁵

- **Maggiore capacità della vescica.**

L'aumento del progesterone nel siero induce un rilassamento della muscolatura liscia ed è anche responsabile dell'aumentata capacità della vescica, che facilita la stasi urinaria.⁹⁵

- **Maggiore velocità di filtrazione glomerulare (GFR).**

In gravidanza, l'aumento della gittata cardiaca porta ad un aumento del GFR, a volte di anche il 30-50%. Questa condizione è associata a variazioni del pH e dell'osmolarità urinaria e a un aumento di aminoaciduria e glicosuria, tutti fattori che favoriscono una crescita batterica.⁹⁶

Escherichia coli è l'agente patogeno più associato con lo sviluppo di una IVU in gravidanza, isolato in circa l'80% dei campioni urinari positivi. Altri microrganismi coinvolti includono *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter spp.* e *Streptococco* del gruppo B.^{97,98} All'interno del gruppo di IVU secondarie a *Escherichia coli*, un'attenzione particolare dovrebbe essere prestata ai ceppi di *Escherichia coli* con tipi speciali di pili o fimbrie che consentono una forte adesione all'uretra, ostruendo il flusso urinario e facilitando la proliferazione batterica e l'invasione dei tessuti.⁹⁹ La presenza di questi determinanti di virulenza è considerato essere un marker per l'evoluzione del quadro verso una pielonefrite.¹⁰⁰

Lo *Streptococcus*-Gruppo B (*Streptococcus agalactiae*) è considerato essere responsabile del 5% di IVU in gravidanza. Tuttavia, l'isolamento di questo agente patogeno nell'urina delle donne in gravidanza ha una notevole rilevanza clinica, in quanto è stato associato con: rottura prematura della membrana pretermine (PPROM), parto prematuro e sepsi neonatale ad esordio precoce.¹⁰¹ Una batteriuria da *Streptococcus*-Gruppo B è spesso secondaria ad una colonizzazione del retto e/o mucosa vaginale da parte del patogeno. Perciò, considerando le potenziali complicazioni di questo patogeno per la madre ed il neonato, di solito intorno alla 35° - 37° settimana di gravidanza, si consiglia di eseguire tamponi vaginali e tamponi rettali per lo *Streptococco* di gruppo B. Nel caso di risultati positivi, un trattamento antibiotico appropriato deve essere eseguito al momento della diagnosi ed al momento

del parto per prevenire un'infezione neonatale.¹⁰²

I criteri diagnostici di IVU in gravidanza sono simili a quelli usati per le donne non gravide. L'infezione urinaria è classificata, sulla base della presenza o l'assenza di sintomi clinici, come sintomatica ed asintomatica; tra le infezioni sintomatiche, distinguiamo IVU del tratto urinario inferiore (cistite acuta) e quelle del tratto urinario superiore (pielonefrite acuta).

Batteriuria asintomatica in gravidanza

I criteri diagnostici per la batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza, secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) sono: due urinocolture consecutive, da minzione spontanea, positive per lo stesso patogeno o singola urinocoltura, dall'urina raccolta dal catetere, positiva per un microrganismo con una carica batterica ≥ 105 UFC/mL, in entrambi i casi senza sintomi clinici.^{103, 104}

Sebbene l'urinocoltura sia un esame costoso che necessita di una certa competenza per un risultato affidabile, rimane ancora il gold standard per la diagnosi di batteriuria.¹⁰⁵ Fattori associati ad un aumentato rischio di batteriuria durante la gravidanza sono: lo stato socio-economica (nella popolazione con un livello socio-economico basso il rischio di batteriuria sintomatica aumenta di circa 5 volte); diabete mellito; IVU ricorrenti; malformazioni anatomiche del tratto urinario.¹⁰⁶ Tuttavia, la prevalenza di batteriuria asintomatica nella popolazione di donne in gravidanza (2,5-11%) è quasi sovrapposta a quella di donne non in gravidanza (3-8%). Nelle donne in gravidanza però la batteriuria asintomatica può evolvere, in circa il 40% dei casi, a una IVU complicata, mentre in donne non in gravidanza questo può verificarsi solo in circa il 2% dei casi.^{106, 107} Sulla base di questi dati, lo screening per batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza è ormai di uso clinico comune nelle unità ostetriche e nella maggior parte dei casi, le raccomandazioni internazionali, tra cui Le linee guida EAU, sono in pieno accordo con questo screening nel primo trimestre di gravidanza (LE 1°, GR: A).^{108,109}

Cistite e Pielonefrite acuta in gravidanza

La cistite acuta è definita dagli stessi criteri

di laboratorio della batteriuria asintomatica, associati ad una combinazione di segni e sintomi che possono includere: ematuria, disuria, dolore sovrapubico, frequenza, urgenza e nicturia. Questa sintomatologia è la conseguenza della lesione della mucosa vescicale indotta dall'invasione batterica. La risultante risposta infiammatoria è spesso difficile da distinguere dalla sintomatologia della gravidanza stessa. Nel letteratura, pochi studi sono stati condotti sulla cistite acuta nelle donne in gravidanza, di conseguenza un'accurata prevalenza di questa malattia è difficile, ad oggi, da stabilire. In uno dei pochi disponibili, condotto su 9.734 donne in stato di gravidanza, la percentuale complessiva di IVU era del 7,4%, compresa la batteriuria asintomatica (5,1%), cistite acuta (1,3%) e Pielonefrite acuta (1%). La cistite acuta potrebbe complicarsi portando al coinvolgimento del tratto urinario superiore nel 15-50% dei casi.¹¹⁰

La pielonefrite acuta è caratterizzata da febbre, dolore fianco (flank tenderness), in associazione con una significativa batteriuria. Altri sintomi possono includere nausea, vomito, frequenza, urgenza e disuria. La prevalenza di pielonefrite acuta durante la gravidanza varia tra 0,5% e 2%, ma percentuali superiori si ritrovano nelle popolazioni con un livello socio-economico inferiore. Il 23% circa delle pazienti affette sperimenta una recidiva durante la gravidanza.¹¹¹ Molti studi hanno riportato una maggiore prevalenza di pielonefrite durante la seconda metà della gravidanza, principalmente a causa della maggiore compressione meccanica dall'utero sull'uretere.¹¹¹⁻¹¹³ In uno studio che includeva 24.000 donne in gravidanza, solo il 7% ha sviluppato pielonefrite nel primo trimestre, 67% nel secondo e terzo, 8% intrapartum ed il restante 19% in postpartum.¹¹¹ Secondo le linee guida EAU, gli strumenti di imaging da utilizzare per la diagnosi di pielonefrite acuta in gravidanza dovrebbero essere ecografia e risonanza magnetica, al fine di evitare l'esposizione fetale alle radiazioni (LE: 4; GR: B).

Trattamento

La stragrande maggioranza delle linee guida internazionali concorda che la batteriuria asintomatica diagnosticata durante

la gravidanza dovrebbe essere eradicata mediante appropriata terapia antibiotica (LE: 1a, GR: A).^{108, 109} Questa affermazione è corroborata da una meta-analisi di Smail et al. che comprendeva 14 studi, per valutare l'effetto dell'antibioticoterapia su: batteriuria persistente durante gravidanza; sviluppo di pielonefrite; rischio di peso ridotto alla nascita e parto pretermine.¹¹¹ Complessivamente, la qualità degli studi era scarsa, tuttavia la terapia antibiotica rispetto a placebo o nessun trattamento è stata efficace nell'eradicazione della batteriuria asintomatica (RR 0,25, 95% IC 0,14-0,48). Inoltre, la terapia antibiotica ha ridotto l'incidenza di pielonefrite (RR 0,23, 95% IC 0,13-0,41) ed il rischio di basso peso alla nascita (RR 0,66; 95% CI 0,49-0,89). Non vi era, tuttavia, differenza nell'incidenza di parto pretermine rispetto ai pazienti non trattati.¹¹¹ Non esiste un chiaro consenso in letteratura sulla durata della terapia e sulla scelta dell'antibiotico da somministrare, ecco perché nella pratica clinica la scelta dell'antibiotico da somministrare è maggiormente correlata ai risultati dell'urinocoltura; prevalenze locali e pattern di resistenza del patogeno isolato piuttosto che a prove da studi clinici. Una Cochrane che includeva 10 studi per un totale di 568 pazienti ha valutato l'ottimale durata della terapia antibiotica in caso di batteriuria asintomatica in gravidanza. A partire dall'analisi si è riscontrato che il confronto fra somministrazione a singola-dose versus regimi terapeutici a lungo termine (da 4 a 7 giorni di terapia a seconda dello studio) portava ad un tasso dei pazienti non responsivi più elevato nei pazienti trattati con somministrazione singola-dose piuttosto che per quelli trattati con 7 giorni di terapia (RR 1,25, 95% IC 0,93-1,67), tuttavia la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.¹¹⁴ Attualmente non ci sono revisioni sistematiche per il più appropriato antibiotico da utilizzare per il trattamento della batteriuria asintomatica durante la gravidanza. L'antibiotico prescelto dovrebbe avere un buon profilo di sicurezza materno e fetale, eccellente efficacia e portare a basso tasso di sviluppo di resistenza ai farmaci.¹¹⁴ La crescente resistenza ai farmaci sta ostacolando l'adozione della terapia empirica e rende la scelta di una terapia antibiotica mirata, ove disponibile, preferibile. L'uso di alcuni antibiotici

dovrebbe comunque essere escluso a priori durante la gravidanza. I fluorochinoloni hanno mostrato, in studi sugli animali, che il loro uso in gravidanza ritarda lo sviluppo delle cartilagini fetali. Sebbene questo effetto negativo non sia mai stato descritto in studi sull'uomo, il loro uso in la gravidanza non è raccomandato.¹¹⁵ Analoghe considerazioni si applicano alle tetracicline, poiché possono causare scolorimento dei denti del feto durante gli ultimi quattro mesi di gestazione.¹¹⁵ Una recente meta-analisi Cochrane ha incluso 10 studi, su un totale di 1125 donne in gravidanza. Lo scopo della meta-analisi era determinare, sulla base delle migliori evidenze fornite da studi randomizzati, la classe più efficace di antibiotici nel trattamento dei sintomi di IVU in gravidanza, in termini di successo di trattamento, rischio di infezione ricorrente, parto pretermine, tasso di PPRM, incidenza di febbre prolungata e necessità di variazione della terapia. L'analisi dei risultati ha mostrato che tutte le classi di antibiotici testati hanno dimostrato buona efficacia. Le complicazioni si sono evidenziate in minime percentuali, tuttavia il numero di persone presenti nei diversi studi (campione) era troppo ridotto per evidenziare in modo significativo differenze nei trattamenti. Perciò, gli autori hanno concluso che i dati disponibili erano insufficienti per raccomandare uno specifico trattamento per la cura delle IVU sintomatiche durante la gravidanza. Un ciclo breve di terapia antibiotica (3 giorni), in ogni caso, sembra essere sufficientemente adeguato per la gestione della cistite acuta, in accordo con l'EAU (LE: 1a, GR: A). Nel caso di pielonefrite, ci sono pochi studi su l'efficacia di diversi regimi terapeutici. In una meta-analisi che includeva 14 studi, ma solo uno con donne in gravidanza, è stata valutata l'efficacia di diverse vie di somministrazione di terapia antibiotica (orale, intramuscolare, endovenosa). L'analisi dei risultati ha mostrato che la via di somministrazione non ha modificato il successo terapeutico.¹¹⁶ Pertanto, negli anni, c'è stato un crescente interesse nella valutazione della possibilità di una gestione domestica della paziente in gravidanza con pielonefrite, con conseguente riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria e migliore qualità della vita per la paziente.^{117, 118} Riguardo la via di somministrazione e il tipo di terapia antibiotica, la

maggior parte degli autori suggerisce l'utilizzo della terapia endovenosa empirica almeno inizialmente, fino a una risoluzione clinica dei sintomi che di solito si verifica rapidamente nelle prime 24-48 ore.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Successivamente, è possibile passare a una terapia orale per almeno 7-10 giorni ed in ogni caso fino a quando il paziente rimane apiretico per 48 ore (LE 4), un fallimento nel miglioramento delle condizioni cliniche dopo 72 ore dall'inizio della terapia antibiotica empirica richiede spesso una modifica del trattamento, basato sul risultato di una urinocoltura. In tal caso è necessario utilizzare esami di imaging per escludere malformazioni anatomiche preesistenti o anomalie del tratto urinario.¹²⁰ In caso di presenza di calcoli nel tratto urinario che favoriscono la persistenza di una IVU, la strategia clinica dovrebbe essere almeno inizialmente il più conservativa possibile, considerando che esiste una percentuale di circa 70% di risoluzione spontanea.¹²⁰ Secondo le linee guida EAU, la gestione conservativa deve essere la prima linea di trattamento per tutti i casi di litiasi in gravidanza (GR A). Quando un intervento è clinicamente richiesto, il posizionamento di uno stent ureterale o di una nefrostomia percutanea è l'opzione preferita (LE 3).^{121,122} Negli ultimi anni, in casi selezionati, ureteroscopia con concomitante litotripsia è considerata una valida alternativa (LE 2a), considerando anche l'elevato rischio di ostruzione di stent/nefrotomia durante la gravidanza.¹²³

Prostatite acuta batterica

Le prostatiti sono causate dall'infezione batterica della ghiandola prostatica, e si presentano con sintomi urinari, sessuali e dolorosi di vario grado di intensità. In base alla durata dei sintomi, la prostatite batterica viene descritta come acuta o cronica: si parla di cronicizzazione se i sintomi persistono per almeno 3 mesi. Tale distinzione ha notevoli implicazioni sia diagnostiche che terapeutiche. La classificazione a cui fare riferimento è quella del National Institutes of Health (NIH) in cui la prostatite batterica viene distinta dalla sindrome cronica dolorosa del pavimento pelvico:¹²⁴

1. prostatite batterica acuta
2. prostatite batterica cronica
3. prostatite cronica o sindrome cronica dolorosa del pavimento pelvico
4. prostatite infiammatoria asintomatica

Raccomandazioni	Forza di raccomandazione
Prostatite batterica acuta (ABP)	
Trattare la prostatite batterica acuta secondo le raccomandazioni per le UTI complicate	Forte
Prostatite batterica cronica (CBP)	
Prescrivere un fluorochinolone (es. ciprofloxacina, levofloxacina) come trattamento di prima linea nella CBP	Forte
Prescrivere un macrolide (es. azitromicina) o una tetraciclina (es. doxiciclina) in caso di identificazione di batteri intracellulari come agenti eziologici della CBP	Forte
Prescrivere metronidazolo in pazienti con CBP da <i>Trichomonas vaginalis</i>	Forte

Tabella 1d
Linee guida EAU 2019

Prostatite Batterica Acuta
<p>Antibiotici per via orale di prima scelta (guidati da dati di sensibilità se disponibili)</p> <p>Ciprofloxacina (considerare sicurezza) Ofloxacina (considerare sicurezza)</p>
<p>Antibiotici per via orale di prima scelta alternativi se fluorochinoloni non approvati (consiglio specialistico; guidati da dati di sensibilità se disponibili)</p> <p>Trimethoprim</p>
<p>Antibiotici per via orale di seconda scelta (dopo discussione con specialista)</p> <p>Levofloxacina (considerare sicurezza) Cotrimossazolo</p>
<p>Antibiotici per via endovenosa (se non è possibile la via orale o in condizioni gravi; guidati da dati di sensibilità). Gli antibiotici possono essere associati in caso di pericolo di sepsi</p> <p>Ciprofloxacina (considerare sicurezza) Levofloxacina (considerare sicurezza) Cefuroxime Ceftriaxone Gentamicina Amikacina</p>

Tabella 2d
Raccomandazioni NICE per il trattamento della prostatite batterica acuta

Suggerire contro il dolore paracetamolo (+/- oppioidi deboli a bassa dose) o ibuprofene
Rivalutare la terapia antibiotica dopo 14 giorni e interrompere il trattamento o proseguire per altri 14 giorni se necessario (sulla base della situazione sintomatologica, della valutazione clinica e degli esiti degli esami delle urine e del sangue)
Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG110] Published date: 31 October 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng110>

Secondo questa classificazione le forme acute e croniche sono quelle in cui è stato possibile dimostrare con certezza il coinvolgimento batterico, mentre quando non è rilevata infezione si parla di sindrome dolorosa del pavimento pelvico.

I patogeni maggiormente responsabili delle prostatiti batteriche acute sono *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, mentre nella prostatite batterica cronica (CBP), lo spettro delle specie è più ampio e può comprendere microrganismi atipici e batteri Gram positivi.¹²⁵ Nei pazienti con immunodeficienza o infezione da HIV, si possono riscontrare patogeni come *M. tuberculosis*, *Candida* ed altri agenti microrganismi rari, come *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*. Inoltre molti lavori attestano la possibile eziologia da parte di batteri intracellulari, ad esempio *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma hominis*.¹²⁶ Clinicamente la prostatite batterica acuta si presenta con sintomi minzionali come pollachiuria, stranguria, tenesmo vescicale e dolore scarsamente localizzato a livello ipogastrico, inguinale, lombare, perineale e testicolare. Il dolore può essere accompagnato da febbre e malessere generale.

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo e sull'esplorazione rettale dove si valutano le dimensioni, la compattezza, la consistenza della prostata e l'eventuale presenza di dolore causato dal contatto o dalla pressione del dito sulla ghiandola. La prostata può presentarsi congesta, soffice e molto dolente alla palpazione. Inoltre, deve essere ricercata l'eventuale presenza di zone dolenti in regione ipogastrica, perineale, testicolare o uno stato di spasticità dei muscoli perineali. La diagnostica di primo livello che può supportare l'ipotesi della prostatite acuta batterica può iniziare con un dipstick urinario al fine di ricercare nitrati o leucociti, anche se non sempre nella prostatite acuta batterica c'è un coinvolgimento delle basse vie urinarie e pertanto il risultato può essere negativo.

La diagnostica definitiva e microbiologica si basa sull'esame delle urine con urocoltura e sull'esame microscopico dei materiali biologici ottenuti dal test di Meares-Stamey. Questo test richiede di raccogliere 3 campioni separati che contengono un

primo getto di urina, un getto intermedio e un campione di urina ottenuto dopo aver massaggiato la prostata.¹²⁷ Tale test, seppur non molto diffuso nella pratica urologica, riveste un ruolo importante, sia nella diagnostica e caratterizzazione della malattia che nella valutazione della risposta terapeutica.

Gli antibiotici sono di fondamentale importanza nella prostatite acuta batterica. I trattamenti antibiotici guidati dall'urinocoltura sono lo standard ottimale; tuttavia, le terapie empiriche dovrebbero essere considerate in tutti i pazienti con questa patologia. Nella somministrazione parenterale si raccomandano alte dosi di antimicrobici battericidi, come penicilline ad ampio spettro, cefalosporina di terza generazione o fluorochinoloni.¹²⁸ Per la terapia iniziale, uno qualsiasi di questi antimicrobici può essere combinato con un aminoglicoside.^{128,129} Le misure aggiuntive comprendono un'adeguata assunzione di liquidi e il drenaggio delle urine.¹³⁰ Dopo la normalizzazione dei parametri di infezione, la terapia orale può essere introdotta e continuata per un totale di 2-4 settimane.¹³¹

I fluorochinoloni sono raccomandati come agenti di prima linea nel trattamento empirico della CBP¹³² grazie alle loro proprietà farmacocinetiche favorevoli¹³³, al loro profilo di sicurezza generalmente buono e all'attività antibatterica contro i patogeni Gram-negativi tra cui *P. aeruginosa* e *C. trachomatis*.¹³⁴ (Tabella 1d) L'aumento della resistenza batterica è comunque, ad oggi, una realtà che deve essere considerata. L'azitromicina e la doxiciclina sono attive contro i patogeni atipici come *C. trachomatis* e micoplasmati genitali.¹³⁵ Il trattamento con metronidazolo è indicato nei pazienti con infezione da *T. vaginalis*.¹³⁶

La durata del trattamento con fluorochinolone deve essere di almeno quattordici giorni, mentre i trattamenti con azitromicina e doxiciclina devono essere prolungati per almeno 3-4 settimane.¹³⁷ Se sono stati rilevati batteri intracellulari, devono essere somministrati macrolidi o tetracicline.¹³⁸ Le Linee Guida NICE 2018 suggeriscono uno schema terapeutico per la prostatite batterica acuta che pone in evidenza il ruolo dei fluorochinoloni e in particolare di ciprofloxacina indicato come prima scelta, mentre levofloxacina è considerato un antibiotico di seconda scelta¹³⁹ (Tabella 2d).

Infezioni urinarie nel paziente cateterizzato

Le IVU associate al catetere [Catheter-associated urinary tract infections (cUTIs)] si riferiscono alle IVU che si verificano in una persona il cui tratto urinario è attualmente cateterizzato o è stato cateterizzato nelle ultime 48 ore. La letteratura riguardante patologie correlate all'uso di cateteri urinari è abbastanza problematica poiché molti studi pubblicati usano il termine CA (community-associated)-batteriuria senza fornire informazioni precise sulla percentuale di CA-ABU (community-associated-asymptomatic bacteriuria) e CA-UTI (community-associated-urinary tract infections) e alcuni studi usano il termine CA-UTI quando in realtà si fa riferimento a CA-ABU o CA-batteriuria.¹⁴⁰

Le IVU associate al catetere sono la principale causa di batteriemia secondaria associata all'assistenza sanitaria. Circa il 20% delle batteriemie acquisite in ospedale derivano dal tratto urinario e la mortalità associata a questa condizione è di circa il 10%.¹⁴¹ L'incidenza della batteriuria associata al cateterismo a dimora, permanente, è del 3-8% al giorno.¹⁴² La durata del cateterismo è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di una CA-UTI.¹⁴³ Il cateterismo urinario interferisce con i meccanismi di difesa e consente un più facile accesso degli uropatogeni alla vescica. I cateteri urinari a permanenza facilitano la colonizzazione da parte degli uropatogeni fornendo una superficie per l'attacco delle adesine batteriche ai recettori di legame delle cellule ospiti, migliorando così l'adesione microbica. Inoltre, la mucosa uropiteliale viene interrotta, esponendo nuovi siti di legame per le adesine batteriche.¹⁴⁴ Le IVU associate al catetere sono spesso polimicrobiche e causate da uropatogeni resistenti a più farmaci.

Segni e sintomi compatibili con CA-UTI includono nuova insorgenza o peggioramento della febbre, rigidità, stato mentale alterato, malessere o letargia senza altra causa identificata, dolore al fianco, dolorabilità dell'angolo costovertebrale, ematuria acuta, dolenzia pelvica ed in quei pazienti nei quali il catetere è stato rimosso, disuria, urgenza o frequenza e dolore sovra pubici.¹⁴⁵ Nel paziente cateterizzato, la presen-

za o l'assenza di urina odorosa o torbida da sola non deve essere utilizzata per differenziare CA-ABU da CA-UTI.¹⁴⁰

Microbiologicamente, la CA-UTI è definita da una crescita microbica di $\geq 10^3$ ufc/mL di una o più specie batteriche in un campione di urina da catetere o in un campione di urina da flusso intermedio di minzione spontanea in un paziente il cui catetere uretrale, sovrapubico o profilattico sia stato rimosso nelle 48 ore precedenti. Nei pazienti cateterizzati, la piuria non è diagnostica per CA-UTI. La presenza, l'assenza o il grado di piuria non devono essere usati per differenziare CA-ABU da CA-UTI. La piuria che accompagna la CA-ABU non deve essere interpretata come un'indicazione per il trattamento antimicrobico. L'assenza di piuria in un paziente sintomatico suggerisce una diagnosi diversa dalla CA-UTI.¹⁴⁰

È necessario ottenere un campione di urina per una coltura prima di iniziare la terapia antimicrobica per la presunta CA-UTI a causa dell'ampio spettro di potenziali organismi infettivi e della maggiore probabilità di resistenza antimicrobica. La coltura dell'urina deve essere ottenuta dal catetere appena posizionato prima dell'inizio della terapia antimicrobica.¹⁴⁵ Sulla base della prevalenza globale, in relazione allo studio delle infezioni nell'urologia (GPIU), i microrganismi causativi nella CA-UTI sono paragonabili ai microrganismi causali in altre IVU complicate¹⁴⁶; pertanto, le CA-UTI sintomatiche devono essere trattate secondo le raccomandazioni per IVU complicate delle linee guida EAU.¹³² (Tabella 1e). Le linee guida NICE 2018 per il trattamento del paziente cateterizzato propongono uno schema differente che differenzia la scelta dell'antibiotico in funzione della assenza o della presenza di sintomatologia a carico del tratto superiore delle vie urinarie¹⁴⁷ (Tabella 2e).

Sette giorni sono la durata raccomandata del trattamento antimicrobico per i pazienti con CA-UTI che hanno una pronta risoluzione dei sintomi, e quattordici giorni di trattamento sono raccomandati per quelli con una risposta ritardata, indipendentemente dal fatto che il paziente rimanga cateterizzato o meno.¹⁴⁶ Un regime antimicrobico di tre giorni può

Raccomandazioni	Forza di raccomandazione
Usare una combinazione di: <ul style="list-style-type: none"> • amoxicillina più un aminoglicoside • una cefalosporina di seconda generazione più un aminoglicoside • una cefalosporina di terza generazione endovena come trattamento empirico delle IVU complicate con sintomi sistemici 	Forte
Utilizzare ciprofloxacina se le resistenze locali sono inferiori al 10%: <ul style="list-style-type: none"> • quando il trattamento è dato interamente per via orale • il paziente non richiede ospedalizzazione • il paziente presenta anafilassi per antibiotici betalattamici 	Forte
Non usare ciprofloxacina e altri fluorochinoloni se il trattamento empirico dell'IVU complicata è effettuato in pazienti provenienti da reparti urologici o se i pazienti hanno usato fluorochinoloni negli ultimi sei mesi	Forte
T trattare le anomalie urologiche e/o i fattori di complicazione sottostanti	Forte

Tabella 1e
Linee guida EAU per il trattamento delle IVU complicate

Terapia Antibiotica
Antibiotici per via orale di prima scelta in assenza di sintomi di IVU del tratto superiore
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoina - seeGFR ≥ 45 ml/minute • Trimethoprim - se basso rischio di resistenza • Amoxicillina (solo se sensibile a test di coltura)
Antibiotici per via orale di seconda scelta in assenza di sintomi di IVU del tratto superiore (se non adeguati quelli di prima scelta)
<ul style="list-style-type: none"> • Pivmecillinam
Antibiotici per via orale di prima scelta in presenza di sintomi di IVU del tratto superiore
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalexina • Co-amoxiclavulanato (solo se sensibile a test di coltura) • Trimethoprim (solo se sensibile a test di coltura) • Ciprofloxacinae (considerare sicurezza)
Antibiotici di prima scelta per via endovenosa (se vomito, impossibilità di usare la via orale o condizione clinica grave). Gli antibiotici possono essere associati in caso di pericolo di sepsi
<ul style="list-style-type: none"> • Co-amoxiclavulanato (solo se sensibile a test di coltura) • Cefuroxime • Ceftriaxone • Ciprofloxacina (considerare sicurezza) • Gentamicina • Amikacina

Tabella 2e
Linee guida NICE per la terapia antibiotica nel paziente cateterizzato

Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG113]
Published date: 23 November 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng113>

essere preso in considerazione per le donne di età ≤ 65 anni che sviluppano CA-UTI senza sintomi del tratto urinario superiore, dopo la rimozione di un catetere a permanenza. Se un catetere a permanenza è in sede da due settimane rispetto all'inizio di CA-UTI ed è ancora indicato, il catetere deve essere sostituito per accelerare la risoluzione dei sintomi e per ridurre il rischio di successive CA-batteriuria/CA-UTI. Se è possibile interrompere l'uso del catetere è necessario in tal caso ottenere una coltura da un campione di urina prelevato da flusso intermedio di minzione spontanea, prima dell'inizio della terapia antimicrobica, per aiutare a guidare il trattamento.¹⁴⁵

Cenni sulla urosepsi

L'urosepsi è una sepsi causata da una infezione del tratto urinario. Le infezioni del tratto urinario possono manifestarsi sotto forma di una batteriuria con limitato impatto clinico, fino al quadro di sepsi, a seconda della localizzazione e della potenziale estensione sistemica. I pazienti possono passare da uno stato quasi innocuo ad uno di sepsi grave in pochissimo tempo.¹⁴⁸ Definizioni e attuali criteri diagnostici di sepsi e shock settico sono i seguenti.

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)

Introdotta per la prima volta nel 1992 dalla dichiarazione dell'American College of Chest Physicians (ACCP) e Society of Critical Care Medicine (SCCM), è una risposta a un'ampia varietà di insulti clinici, che possono essere infettivi, come nella sepsi, ma possono anche essere non infettivi (ad es. ustioni o pancreatite). SIRS è considerata presente quando i pazienti hanno due o più dei seguenti risultati clinici:

- temperatura corporea $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$;
- frequenza cardiaca > 90 / min;
- frequenza respiratoria > 20 / min o $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ($< 4,3\text{kPa}$);
- conta dei globuli bianchi > 12.000 cellule/mm³ o < 4.000 / mm³ o $> 10\%$ immaturi (band) forme.

Segni e sintomi di SIRS che erano inizialmente considerati obbligatori per la diagnosi di sepsi ora sono considerati come sintomi di allarme e devono essere considerati insieme a molti altri dati clinici e parametri biologici.¹⁴⁹

Sepsi

Una definizione recentemente aggiornata di sepsi e shock settico è stata fornita nel 2016 dal Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsi-3), una task force convocata dal SCCM e dalla European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Secondo questa nuova definizione, la sepsi è una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta non regolata dell'ospite alle infezioni. Dal punto di vista clinico, la disfunzione d'organo può essere rappresentata da un acuto aumento di 2 punti o più, del punteggio sequenziale [correlato alla sepsi] SOFA (Organ Failure Assessment). Nei pazienti nei quali non sia nota una disfunzione d'organo, si può assumere che il punteggio SOFA di base sia zero. Un punteggio SOFA ≥ 2 riflette un rischio di mortalità complessivo di circa il 10%, in una popolazione ospedaliera generale con sospetta infezione (**Tabella 1f**). Inoltre, anche i pazienti con modesta disfunzione possono ulteriormente deteriorarsi, sottolineando la serietà di questa condizione e la necessità di un intervento tempestivo e adeguato.

Per una rapida identificazione dei pazienti in un ambiente di terapia intensiva (ICU), è stato sviluppato un punteggio quickSOFA (qSOFA): pazienti adulti con sospetta infezione che si presentano con qualsiasi 2 su 3 variabili cliniche, compresa una alterazione mentale (Glasgow Coma Punteggio della scala ≤ 13), una pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mm / Hg ed una frequenza respiratoria ≥ 22 / min è molto probabile che vadano incontro ad outcomes non ottimali. Questo punteggio non richiede test di laboratorio e può essere valutato rapidamente e ripetutamente, in modo che può essere utilizzato per sollecitare ulteriormente i medici ad indagare per disfunzioni d'organo, iniziare o intensificare la terapia e considerare l'invio alla terapia intensiva se tali azioni non sono già state intraprese.^{150,151}

Shock settico

Secondo la definizione SCCM / ESICM, lo shock settico dovrebbe essere definito come un sottoinsieme della sepsi nel quale profonde anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche si associano ad un maggior rischio di mortalità rispetto alla sola

sepsi. I pazienti possono essere identificati con il costrutto clinico della sepsi ed una ipotensione persistente che richiede vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media MAP > 65 mm/Hg, con un livello di lattato sierico > 2 mmol/L (18 mg / dL), nonostante un adeguato volume di rianimazione. Con questi criteri la mortalità ospedaliera supera il 40%.^{149,152}

I pazienti con urosepsi devono essere diagnosticati in una fase iniziale, soprattutto in caso di IVU complicate, in modo che possano essere trattati entro le prime ore. Segni e sintomi che possono orientare verso il tratto urogenitale come fonte settica, dovrebbero essere valutati attentamente (dolore al fianco, in regione costovertebrale, dolore alla minzione, ritenzione urinaria, dolore prostatico o scrotale). La prostatite acuta dovrebbe essere esclusa dall'esplorazione rettale e i testicoli dovrebbero essere esaminati per valutare eventuale quadro di epididimite. L'analisi microbiologica dovrebbe includere urinocoltura ed emocoltura. Dato che l'ostruzione del tratto urinario superiore è la causa predominante di urosepsi, l'esame ecografico dei reni, escludendo la dilatazione del bacinetto renale è un buon primo studio di imaging. Una ecografia della vescica e della prostata sono raccomandate per escludere la ritenzione urinaria o ascessi prostatici. Se l'ecografia mostra reperti sospetti, ulteriori indagini radiografiche sono indicate per l'approfondimento diagnostico, come una TC con o senza contrasto del tratto urinario, a seconda delle condizioni cliniche del paziente e funzionalità renale.^{148,150}

Il trattamento dell'urosepsi richiede una combinazione di trattamenti che includono il controllo della fonte (ostruzione del tratto urinario), un'adeguata assistenza di supporto vitale e un'adeguata terapia antimicrobica. In tale situazione, si raccomanda la collaborazione con la terapia intensiva e con gli specialisti in malattie infettive per una migliore gestione del paziente.

I metodi più efficaci per prevenire l'urosepsi nosocomiale sono gli stessi utilizzati per prevenire altre infezioni nosocomiali¹⁵³ e comprendono:

- isolamento di pazienti con organismi multi-resistenti seguendo le raccomandazioni locali e nazionali
- uso prudente di agenti antimicrobici per la profilassi e il trattamento di infezioni ac-

certate, per evitare la selezione di ceppi resistenti. Gli agenti antibiotici devono essere scelti in base ai patogeni predominanti in un determinato sito di infezione nell'ambiente ospedaliero

- riduzione della degenza ospedaliera. I lunghi periodi di degenza prima dell'intervento chirurgico portano a una maggiore incidenza di infezioni nosocomiali
- rimozione precoce di cateteri uretrali a permanenza, non appena consentito dalle condizioni del paziente. Le IVU nosocomiali sono promosse dal cateterismo vescicale e dallo stent ureterale.¹⁵⁴ La profilassi antibiotica non impedisce la colonizzazione degli stent, che appare nel 100% dei pazienti con uno stent ureterale permanente e nel 70% di quelli temporaneamente stentati
- utilizzo di un drenaggio con catetere chiuso e la minimizzazione delle rotture dell'integrità del sistema, ad es. per prelievo di urine o lavaggio della vescica
- utilizzare metodi meno invasivi per risolvere l'ostruzione del tratto urinario fino a quando il paziente non si stabilizza
- attenzione alle semplici tecniche quotidiane per assicurare l'asepsi, incluso l'uso di routine di guanti protettivi monouso, la frequente disinfezione delle mani e l'uso di misure di controllo delle malattie infettive per prevenire le infezioni crociate.

La terapia antimicrobica empirica iniziale dovrebbe fornire un'ampia copertura antimicrobica contro tutti i probabili patogeni causali e dovrebbe essere adattata sulla base dei risultati della coltura, una volta disponibili.¹⁵⁵ Il dosaggio delle sostanze antimicrobiche è di fondamentale importanza nei pazienti con sepsi e dovrebbe essere generalmente elevato, con adeguato aggiustamento in relazione alla funzionalità renale.¹⁵⁶ Gli antimicrobici devono essere somministrati entro un'ora dopo l'assunzione clinica della sepsi.¹⁵⁶

L'ostruzione nel tratto urinario è la fonte urologica più frequente di urosepsi. Il drenaggio di ostruzioni e ascessi e la rimozione di corpi estranei (come cateteri urinari o calcoli) è quindi la strategia di controllo della fonte più importante. Questi sono i componenti chiave della strategia. Questa condizione è un'emergenza assoluta.

Le misure aggiuntive più importanti nella gestione della sepsi sono le seguenti¹⁵³:

- terapia fluida con cristalloidi o albumina, se i cristalloidi non aumentano adeguatamente la pressione sanguigna: i cambiamenti nella gittata cardiaca e nella pressione del polso arterioso indotti dal sollevamento passivo della gamba sono fattori predittivi della reattività del fluido negli adulti¹⁵⁷
- nei vasopressori, la noradrenalina dovrebbe essere utilizzata principalmente, dobutamina nella disfunzione miocardica
- l'idrocortisone deve essere somministrato solo se i fluidi ed i vasopressori non raggiungono una pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg
- i prodotti sanguigni devono essere somministrati per raggiungere un livello di emoglobina di 7-9 g/dL
- la ventilazione meccanica deve essere

applicata con un volume corrente (tidal volume) di 6 mL/kg ed una pressione del plateau (plateau pressure) ≤ 30 cm H₂O ed un'alta pressione espiratoria positiva (positive end-expiratory pressure)

- la sedazione deve essere somministrata minimamente, i bloccanti neuromuscolari devono essere evitati
- i livelli di glucosio devono essere target a ≤ 180 mg/dL
- la prevenzione della trombosi venosa profonda deve essere somministrata per via sottocutanea con eparina a basso peso molecolare
- la profilassi dell'ulcera da stress deve essere applicata nei pazienti a rischio, utilizzando inibitori della pompa protonica
- la nutrizione enterale deve essere iniziata presto (<48 ore)

In conclusione, la sepsi in urologia rimane una situazione grave con un tasso di mortalità considerevole. Una recente campagna, "Surviving Sepsis Guidelines", mira a ridurre la mortalità del 25% nei prossimi anni.¹⁵⁸ Il riconoscimento precoce dei sintomi può ridurre la mortalità mediante un trattamento tempestivo dei disturbi del tratto urinario, ad es. ostruzione o urolitiasi. Misure adeguate di supporto vitale ed un adeguato trattamento antimicrobico forniscono le migliori condizioni per migliorare la sopravvivenza del paziente. La prevenzione della sepsi dipende dalle buone pratiche atte ad evitare le infezioni nosocomiali e l'uso della profilassi e della terapia antimicrobica in modo prudente e secondo le più aggiornate raccomandazioni.

Bibliografia

1. Pearle, M. S., Calhoun, E. A. & Curhan, G. C. Urological diseases in America project: urolithiasis. *J. Urol.* 173, 848–857 (2005).
2. Saigal, C. S., Joyce, G. & Timilsina, A. R. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int.* 68, 1808–1814 (2005).
3. Foster, G., Stocks, C. & Borofsky, M. S. Emergency department visits and hospital admissions for kidney stone disease, 2009: statistical brief #139. NCBI [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100827/\(2012\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100827/(2012)).
4. Romero, C. V., Akpınar, H. & Assimos, D. G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence and associated risk factors. *ev. Urol.* 12, e86–e96 (2010).
5. Trinchieri, A., Curhan, G., Karlsen, S. & Wu, K. J. in *Proceedings of 1st International Consultation on Stone Disease* (eds Segura, J., Conort, P. & Khoury, S.) 13 (Editions 21, Paris, 2003).
6. Worcester, E. M. & Coe, F. L. Nephrolithiasis. *Prim. Care* 35, 369–391 (2008).
7. Hodgkinson, A. & Pyrah, L. N. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br. J. Surg.* 46, 10–18 (1958).
8. Chow, K., Dixon, J., Gilpin, S., Kavanagh, J. P. & Rao, P. N. Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Int.* 65, 1724–1730 (2004).
9. Asplin, J. R. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 31, 987–949 (2002).
10. Robertson, W. G., Peacock, M., Heyburn, P. J., Marshall, D. H. & Clark, P. B. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br. J. Urol.* 50, 449–454 (1978).
11. Parks, J. H., Coe, F. L., Evan, A. P. & Worcester, E. M. Urine pH in renal calcium stone formers who do and do not increase stone phosphate content with time. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 130–136 (2009).
12. Parks, J. H., Worcester, E. M., Coe, F. L., Evan, A. P. & Lingeman, J. E. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int.* 66, 777–785 (2004).
13. Daudon, M., Bouzidi, H. & Bazin, D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol. Res.* 38, 459–467 (2010).
14. Wagner, C. A. & Mohebbi, N. Urinary pH and stone formation. *J. Nephrol.* 23, S165–S169 (2010).
15. Daudon, M. et al. Sex- and age-related composition of 10617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol. Res.* 23, 319–326 (1995).
16. Sakhaee, K., Adams-Huet, B., Moe, O. W. & Pak, C. Y. C. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 62, 971–979 (2002).
17. Halabe, A. & Sperling, O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte Metab.* 20, 424–431 (1994).
18. Ahmed, K., Dasgupta, P. & Khan, M. S. Cystine calculi: challenging group of stones. *Postgrad. Med. J.* 82, 799–801 (2006).
19. Daudon, M. & Jungers, P. in *Urinary Tract Stone Disease* (eds Rao, N. P., Preminger, G. M. & Kavanagh, J. P.) 225–237 (Springer London, 2011).
20. Yarlagadda, S. G. & Perazella, M. A. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin. Drug Saf.* 7, 147–158 (2008).
21. Cohen, T. D. & Preminger, G. M. Struvite calculi. *Semin. Nephrol.* 16, 425–434 (1996).
22. Lerner, S. P., Gleeson, M. J. & Griffith, D. P. Infection stones. *J. Urol.* 141, 753–758 (1989).
23. Singh, M., Chapman, R., Tresidder, G. C. & Blandy, J. The fate of the unoperated staghorn calculus. *BJU Int.* 45, 581–585 (1973).

24. Deutsch, P. G. & Subramonian, K. Conservative management of staghorn calculi: a single-centre experience. *BJU Int.* 118, 444–450 (2016).
25. Knoll, T. et al. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J. Urol.* 185, 1304–1311 (2011).
26. Stasinou, T., Bourdouris, A. & Masood, J. Forming a stone in pelviureteric junction obstruction: cause or effect? *Int. Braz. J. Urol.* 43, 13–19 (2017).
27. Becknell, B. et al. Struvite urolithiasis and chronic urinary tract infection in a murine model of urinary diversion. *Urology* 81, 943–948 (2013).
28. Becknell, B., Mohamed, A. Z., Li, B., Wilhide, M. E. & Ingraham, S. E. Urine stasis predisposes to urinary tract infection by an opportunistic uropathogen in the megabladder (Mgb) mouse. *PLOS ONE* 10, e0139077 (2015).
29. Dorsher, P. T. & McIntosh, P. M. Neurogenic bladder. *Adv. Urol.* 2012, 16 (2012).
30. Stickler, D. J. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done. *J. Int. Med.* 276, 120–129 (2014).
31. Lieske, J. C. et al. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am. J. Kidney Dis.* 48, 897–904 (2006).
32. Flannigan, R. K. et al. Evaluating factors that dictate struvite stone composition: a multi-institutional clinical experience from the EDGE Research Consortium. *Can. Urol. Assoc. J.* 12, 131–136 (2018).
33. Iqbal, M. W. et al. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? *Urolithiasis* 45, 185–192 (2017).
34. Boyce, W. H. Organic matrix of human urinary concretions. *Am. J. Med.* 45, 673–683 (1968).
35. Boonla, C., Youngjermchan, P., Pumpaisanchai, S., Tungsanga, K. & Tosukhowong, P. Lithogenic activity and clinical relevance of lipids extracted from urines and stones of nephrolithiasis patients. *Urol. Res.* 39, 9–19 (2011).
36. Roberts, S. & Resnick, M. Glycosaminoglycans content of stone matrix. *J. Urol.* 135, 1078–1083 (1986).
37. Khan, S. R., Glenton, P. A., Backvov, R. & Talham, D. R. Presence of lipids in urine, crystals and stones: implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int.* 62, 2062–2072 (2002).
38. Iida, S. et al. Analysis of matrix glycosaminoglycans (GAGs) in urinary stones by high-performance liquid chromatography. *Scann. Microsc.* 13, 173–181 (1999).
39. Nishio, S. et al. Matrix glycosaminoglycan in urinary stones. *J. Urol.* 134, 503–505 (1985).
40. Gilbert, P. U. P. A. The organic-mineral interface in biominerals. *Rev. Miner. Geochem.* 59, 157–185 (2005).
41. Chen, L. et al. Seed-mediated synthesis of unusual struvite hierarchical superstructures using bacterium. *Cryst. Growth Des.* 10, 2073–2082 (2010).
42. Prywer, J. & Torzewska, A. Bacterially induced struvite growth from synthetic urine: experimental and theoretical characterization of crystal morphology. *Cryst. Growth Des.* 9, 3538–3543 (2009).
43. Prywer, J. & Torzewska, A. Biomineralization of struvite crystals by *Proteus mirabilis* from artificial urine and their mesoscopic structure. *Cryst. Res. Technol.* 45, 1283–1289 (2010).
44. Prywer, J., Torzewska, A. & Plocinski, T. Unique surface and internal structure of struvite crystals formed by *Proteus mirabilis*. *Urol. Res.* 40, 699–707 (2012).
45. Sadowski, R. R., Prywer, J. & Torzewska, A. Morphology of struvite crystals as an evidence of bacteria mediated growth. *Cryst. Res. Technol.* 49, 478–489 (2014).
46. Sun, J. et al. Synthesis of struvite crystals by using bacteria *Proteus mirabilis*. *Synt. React. Inorg. M.* 42, 445–448 (2012).
47. Li, X. et al. In situ biomineralization and particle deposition distinctively mediate biofilm susceptibility to chlorine. *Appl. Environ. Microbiol.* 82, 2886–2892 (2016).
48. Sutherland, I. W. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology* 147, 3–9 (2001).
49. Tourney, J. & Ngwenya, B. T. The role of bacterial extracellular polymeric substances in geomicrobiology. *Chem. Geol.* 386, 115–132 (2014).
50. Ringdén, I. & Tiselius, H.-G. Composition and clinically determined hardness of urinary tract stones. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 41, 316–323 (2007).
51. Zhong, P., Chuong, C. J. & Preminger, G. M. Characterization of fracture toughness of renal calculi using a microindentation technique. *J. Mat. Sci. Lett.* 12, 1460–1462 (1993).
52. Strakosha, R., Monga, M. & Wong, M. Y. C. The relevance of Randall's plaques. *Indian J. Urol.* 30, 49–54 (2014).
53. Jaeger, C. D. et al. Endoscopic and pathologic characterization of papillary architecture in struvite stone formers. *Urology* 90, 39–44 (2016).
54. Evan, A. P. et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's Plaque. *Anat. Rec.* 290, 1315–1323 (2007).
55. Coe, F. L., Evan, A. P., Worcester, E. M. & Lingeman, J. E. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol. Res.* 38, 147–160 (2010).
56. Frankel, R. B. & Bazylnski, D. A. Biologically induced mineralization by bacteria. *Rev. Miner. Geochem.* 54, 95–114 (2003).
57. Bazylnski, D. A. & Frankel, R. B. Biologically controlled mineralization in prokaryotes. *Rev. Miner. Geochem.* 54, 217–247 (2003).
58. Barr-Bear, E. et al. The Interaction between Enterobacteriaceae and calcium oxalate deposits. *PLOS ONE* 10, e0139575 (2015).
59. Dukic, I. et al. Pd8-04 transmogrifying infection stones: are calcium stones now the commoner infection stones in Pcnl? [abstract PD8-04]. *J. Urol.* 193, e191 (2015).
60. Romanova, Y. M. et al. Microbial communities on kidney stones. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 30, 78–84 (2015).
61. Maier, A. et al. Bacteriological evaluation of the non-struvite nephrolithiasis and its association with urinary tract infections. *Rev. Rom. Med. Lab.* 23, 457–467 (2015).
62. Sohshang, H., Singh, M., Singh, N. & Singh, S. Biochemical and bacteriological study of urinary calculi. *J. Commun. Dis.* 32, 216–221 (2000).

63. Lewi, H. J. E., White, A., Hutchinson, A. G. & Scott, R. The bacteriology of the urine and renal calculi. *Urol. Res.* 12, 107–109 (1984).
64. Thompson, R. & Stamey, T. Bacteriology of infected stones. *Urology* 2, 627–633 (1973).
65. Golechha, S. & Solanki, A. Bacteriology and chemical composition of renal calculi accompanying urinary tract infection. *Indian J. Urol.* 17, 111–117 (2001).
66. O’Kane, D., Kiosoglous, A. & Jones, K. *Candida dubliniensis* encrustation of an obstructing upper renal tract calculus. *BMJ Case Rep.* 2013, bcr2013009087 (2013).
67. Wachsmuth, I. K., Davis, B. R. & Allen, S. D. Ureolytic *Escherichia coli* of human origin: serological, epidemiological, and genetic analysis. *J. Clin. Microbiol.* 10, 897–902 (1979).
68. Parsons, C. L. The role of the glycosaminoglycan layer in bladder defense mechanisms and interstitial cystitis. *Int. Urogynecol. J.* 4, 373–379 (1993).
69. Khan, S. R. Histological aspects of the “fixed-particle” model of stone formation: animal studies. *Urolithiasis* 45, 75–87 (2016).
70. Chen, X. e., Ling, P., Duan, R. & Zhang, T. Effects of heparosan and heparin on the adhesion and biofilm formation of several bacteria *in vitro*. *Carbohydr. Polym.* 88, 1288–1292 (2012).
71. Schaffer, J. N. & Pearson, M. M. *Proteus mirabilis* and urinary tract infections. *Microbiol. Spectr.* <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013> (2015).
72. Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L. T. & Shirtliff, M. E. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 21, 26–59 (2008).
73. Hung, E. W., Darouiche, R. O. & Trautner, B. W. *Proteus* bacteriuria is associated with significant morbidity in spinal cord injury. *Spinal Cord* 45, 616–620 (2007).
74. Armbruster, C. E. & Mobley, H. L. T. Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 743–754 (2012).
75. Coker, C., Poore, C. A., Li, X. & Mobley, H. L. T. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Microb. Infect.* 2, 1497–1505 (2000).
76. Jones, B. D. & Mobley, H. L. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. *Infect. Immun.* 55, 2198–2203 (1987).
77. Jones, B. V., Young, R., Mahenthiralingam, E. & Stickler, D. J. Ultrastructure of *Proteus mirabilis* swarmer cell rafts and role of swarming in catheter-associated urinary tract infection. *Infect. Immun.* 72, 3941–3950 (2004).
78. Mah, T.-F. C. & O’Toole, G. A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 9, 34–39 (2001).
79. Stewart, P. S. & Franklin, M. J. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 199 (2008).
80. Marcus, R. J. et al. Biofilms in nephrology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, 1159–1166 (2008).
81. Tenke, P. et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J. Urol.* 30, 51–57 (2012).
82. Jacobsen, S. M. & Shirtliff, M. E. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence* 2, 460–465 (2011).
83. Flannigan, R., Choy, W. H., Chew, B. & Lange, D. Renal struvite stones — pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat. Rev. Urol.* 11, 333–341 (2014).
84. Flemming, H.-C. & Wingender, J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Micro.* 8, 623–633 (2010).
85. An, Y. H. & Friedman, R. J. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J. Biomed. Mat. Res.* 43, 338–348 (1998).
86. O’Toole, G., Kaplan, H. B. & Kolter, R. Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.* 54, 49–79 (2000).
87. More, T. T., Yadav, J. S. S., Yan, S., Tyagi, R. D. & Surampalli, R. Y. Extracellular polymeric substances of bacteria and their potential environmental applications. *J. Environ. Manage.* 144, 1–25 (2014).
88. O’May, C., Amzallag, O., Bechir, K. & Tufenkji, N. Cranberry derivatives enhance biofilm formation and transiently impair swarming motility of the uropathogen *Proteus mirabilis* HI4320. *Can. J. Microbiol.* 62, 464–474 (2016).
89. Gonzalez, R. D., Whiting, B. M. & Canales, B. K. The history of kidney stone dissolution therapy: 50 years of optimism and frustration with renacidin. *J. Endourol.* 26, 110–118 (2012).
90. Wall, I. & Tiselius, H. G. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol. Int.* 45, 336–341 (1990).
91. Stock, I. Natural antibiotic susceptibility of *Proteus* spp., with special reference to *P. mirabilis* and *P. penneri* strains. *J. Chemother.* 15, 12–26 (2003).
92. Assimos, D. et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part I. *J. Urol.* 196, 1153–1160 (2016).
93. Clatworthy, A. E., Pierson, E. & Hung, D. T. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat. Chem. Biol.* 3, 541–548 (2007).
94. Armbruster, C. E., Hodges, S. A. & Mobley, H. L. T. Initiation of swarming motility by *Proteus mirabilis* occurs in response to specific cues present in urine and requires excess L-glutamine. *J. Bacteriol.* 195, 1305–1319 (2013).
95. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007;34:1-6.
96. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992;303:184-205.
97. McFadyen IR, Eykyn SJ, Gardner NH, Vanier TM, Bennett AE, Mayo ME et al. Bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:385-405.
98. Small F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2007;21:439-50.
99. Eisenstein BI, Jones GW. The spectrum of infections and pathogenic mechanisms of *Escherichia coli*. *Adv Intern Med* 1988;33:231-52.

100. Stenqvist K, Sandberg T, Lidin-Janson G, Orskov F, Orskov I, Svanborg-Eden C. Virulence factors of *Escherichia coli* in urinary isolates from pregnant women. *J Infect Dis* 1987;156:870-7.
101. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;1:591-3.
102. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-24.
103. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on urological infections. In: UrologyEA, editor. *European Association of Urology Guidelines*. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands 2014;1-100.
104. Garingalo-Molina FD. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women; Overview of diagnostic approaches. *Phil J Microbial Infect Dis* 2000;29:177-86.
105. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:4.
106. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:385-407.
107. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86:119-23.
108. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
109. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Clinical Guidelines 6. Antenatal Care. Routine care for the healthy pregnant woman*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
110. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57:578-80.
111. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000490.
112. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57:409-13.
113. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23.
114. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000491.
115. Dashe JS, Gilstrap LC 3rd. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:617-29.
116. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003237.
117. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995;86:560-4.
118. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999;94:683-8.
119. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2001;61:2087-96.
120. Semins MJ, Matlaga BR. Management of stone disease in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2010;20:174-7.
121. Zwergel T, Lindenmeier T, Wullich B. Management of acute hydronephrosis in pregnancy by Ureteral stenting. *Eur Urol* 1996;29:2927.
122. Peer A, Strauss S, Witz E, Manor H, Eidelman A et al. Use of percutaneous nephrostomy in hydronephrosis of pregnancy. *Eur J Radiol* 1992;15:220-3.
123. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2009;181:139-43.
124. EAU guidelines 2019
125. Lipsky, B.A., et al. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 1641
126. Tommaso Cai, Paolo Verze, Sandra Mazzoli, Francesca Pisano, Daniele Tiscione, Paolo Gontero, Vincenzo Mirone, Riccardo Bartoletti. Chlamydial infections in urological disease: A challenging management. *World J Clin Urol* 2014 March 24; 3(1): 38-43. ISSN 2219-2816
127. Florian ME Wagenlehner, Kurt G Naber, Thomas Bschiepfer, et al. Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. Mar 2009; 106(11): 175-183
128. Wagenlehner, F.M., et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol*, 2013. 31: 711.
129. Gill, B.C., et al. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*, 2016. 29: 86.
130. Shigemura, K., et al. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Drug Targ*, 2015. 16: 272.
131. Schaeffer, A.J., et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003. 43: 1.
132. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
133. Bjerklund Johansen, T.E., et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol*, 1998. 34: 457.
134. Cai, T., et al. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2010. 32: 39.
135. Skerk, V., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents*, 2004. 24 Suppl 1: S53.
- 1356 Smelov, V., et al. *Chlamydia trachomatis* survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome. *Andrologia*, 2005. 37: 61.

137. Skerk, V., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents*, 2004. 24 Suppl 1: S53.
138. Perletti, G., et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD009071.
139. Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG110] Published date: 31 October 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng110>
140. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 625.
141. Gould, C.V., et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010. 31: 319.
142. Classen, D.C., et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control*, 1991. 19: 136.
143. Maki, D.G., et al. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*, 2001. 7: 342.
144. Jacobsen, S.M., et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*, 2008. 21: 26.
145. Geerlings, S.E., et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. *SWAB Guidelines*, 2013.
146. Cek, M., et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J Urol*, 2014. 32: 1587.
147. Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG113] Published date: 23 November 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng113>
148. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R et al. EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology. Last accessed 2017 June 29 <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
149. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
150. Wagenlehner FME, Lichstenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol* 2013;1-8.
151. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA* 2016;315:762-74.
152. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
153. Riedl, C.R., et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol*, 1999. 36: 53.
154. DeGroot-Kosolcharoen, J., et al. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1988. 9: 72.
155. Howell, M.D., et al. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 2017. 317: 847.
156. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39: 165.
157. Monnet, X., et al. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*, 2016. 6: 111.
158. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004. 32: 858.

Elementi diagnostici e terapeutici

URINOCOLTURA

Fase pre-analitica: raccolta dei campioni

Negli adulti, la maggior parte dei campioni di urina per esami di laboratorio è ottenuta con la tecnica "midstream", sfruttando il getto intermedio nella minzione spontanea. Questa tecnica è ampiamente accettata ed applicata perché semplice, economica, non invasiva e non vi è alcun rischio di complicanze. La conta delle colonie da campioni di urina raccolti con questo metodo si correla ragionevolmente bene con quella di campioni raccolti per aspirazione sovra-pubica o cateterizzazione diretta.¹ Uno svantaggio di questa tecnica è che l'urina può essere contaminata da batteri commensali durante il suo passaggio attraverso l'uretra distale. Semplici procedure per ridurre il tasso di contaminazione includono la pulizia della pelle e delle mucose adiacenti all'orifizio uretrale prima della minzione e della raccolta della parte media/getto medio dell'urina.² Alcuni dati in letteratura suggeriscono che le procedure di pulizia potrebbero non diminuire la percentuale di contaminazione delle urine in modo significativo e, pertanto, può essere non necessario come metodo di routine.^{3,4,5,6,7} La corretta raccolta di campioni con questo metodo può essere problematica nei bambini piccoli, negli anziani e pazienti disabili. L'aspirazione sovra-pubica è il metodo migliore per evitare la contaminazione uretrale, specialmente nei bambini piccoli.⁸ Si tratta tuttavia di un metodo usato raramente perché è invasivo, scomodo e richiede tempo. La raccolta di urina mediante l'uso di un catetere monouso (catetere per cateterismo intermittente-straight catheter technique) è la tecnica migliore per ottenere campioni di urina con rischio

minimo di contaminazione.⁹ Tuttavia, la tecnica non è ampiamente applicata a causa di numerosi svantaggi: è laboriosa, costosa ed invasiva. Con l'inserimento del catetere attraverso l'uretra, i batteri possono essere forzati nella vescica e questo comporta un rischio aumentato di infezione.¹⁰ Poiché le procedure di laboratorio per le colture urinarie dipendono dal tipo di campione di urina, è indispensabile che il metodo di raccolta sia specificato nel modulo di richiesta del laboratorio. Altre informazioni essenziali includono la data e l'ora del prelievo del campione e qualsiasi altro fatto clinico di rilievo (ad es. trattamento antimicrobico, anomalie anatomiche, calcoli o presenza di materiale estraneo).¹¹

Trasporto e conservazione dei campioni

Numerosi studi hanno dimostrato l'effetto negativo del ritardo nel trasporto o dell'inadeguato trattamento dei campioni di urina sui risultati di laboratorio.^{12,13,14,15} In ognuno di questi studi è stato osservato un aumento del numero di unità formanti colonie (CFU) per mL fino a >105 CFU/mL in una parte dei campioni, dovuto ad errori nella fase di trasporto/trattamento, portando quindi a risultati falsi positivi. Le linee guida raccomandano l'inoculazione di campioni di urina entro 2 ore dalla raccolta.¹¹ Se l'urina non può essere consegnata al laboratorio entro 2 ore dalla raccolta, i campioni possono essere conservati fino a 24 ore a 2-8 °C. Un'alternativa è la raccolta di urina in provette con conservanti, come acido borico-glicerolo liofilizzato o acido borico-sodio.¹¹

Limite di replicazione del campione urinario

A volte per la diagnosi è necessario più di un campione di urina, ad esempio in caso di contaminazione uretrale di un primo campione o di un risultato falso negativo a causa dell'eccessiva assunzione di li-

quidi.² Dopo l'inizio del trattamento antimicrobico, i batteri vengono eliminati dalle urine entro 48 h.¹⁶ Campioni ottenuti con la stessa tecnica di raccolta entro 48 h sono considerati dei campioni duplicati e non sono di routine trattenuti per la coltura batterica (tranne in caso di contaminazione). Una cultura per dimostrare l'eradicazione batteriologica non è raccomandata, tranne in caso di fallimento terapeutico.^{2,7}

Diagnosi presuntiva di IVU

Il dipstick urinario (es. rilevazione di nitriti ed esterasi leucocitaria), la conta delle cellule (mediante microscopia, citometria a flusso o image recognition techniques) e la microscopia con colorazione di Gram sono potenziali tecniche di screening per una diagnosi presuntiva di infezioni delle vie urinarie (IVU). I test del dipstick urinario non hanno dimostrato una sufficiente sensibilità per il rilevamento di IVU in studi retrospettivi e prospettici.^{17,18,19} L'aumento dei falsi negativi per il riscontro di nitriti può essere ricondotto ad un tempo di incubazione insufficiente per la conversione di nitrato a nitrito, bassa escrezione urinaria di nitrato, incapacità di alcuni organismi di convertire nitrato in nitrito (come *Enterococcus faecalis*), e diminuzione del pH delle urine (ad es. a causa del succo di mirtillo o di altri alimenti dietetici integratori).²⁰ Va altresì detto che nelle linee guida EAU 2019 lo stick urinario ha una raccomandazione forte per la diagnosi di pielonefrite non complicata ed è raccomandato con forza debole nella prostatite acuta batterica (con valore predittivo positivo del 95% e valore predittivo negativo del 70%) e nella cistite non complicata. Per la citometria a flusso sono riportati in letteratura risultati contrastanti. A seconda del campione, la concentrazione di batteri varia da 40 fino a 1000/μL con sensibilità e specificità che vanno da 74,0 a 100% e dal 41,9 al 98,2%, rispettivamente.^{21,22,23,24,25,26} La microscopia con colo-

razione di Gram può essere usata come tecnica di screening ma richiede intenso lavoro ed esperienza. La sensibilità della tecnica dipende dal fatto che il campione sia centrifugato o meno.⁷ Pertanto non è consigliabile utilizzare il dipstick, la citometria a flusso o la colorazione di Gram di campioni urinari come criteri di selezione per l'urinocoltura nelle IVU.

Processamento del campione

La coltura fornisce informazioni sul numero di CFU/mL e rende disponibili colonie isolate che possono essere utilizzate per l'identificazione e test di suscettibilità. La coltura di campioni raccolti con manovre non invasive dovrebbe consentire il rilevamento di 10^4 o 10^5 CFU/mL. Questo rilevamento viene generalmente eseguito mediante inoculazione di 1 μ L di urina su terreno appropriato²; per campioni raccolti più invasivamente (ad es. aspirazioni sovra-pubiche) o per la coltura di lieviti, si devono coltivare 10 mL di urina su appropriati supporti per raggiungere un limite di rilevazione di 10^2 CFU/mL. L'inoculazione di un campione aggiuntivo di 1 μ L può facilitare l'interpretazione di mezzi di coltura fortemente sviluppati.^{7,11}

I campioni di urina possono essere inoculati mediante diversi metodi.⁷ I conteggi delle colonie sono solo approssimazioni e possono essere distorti, a meno che non vengano utilizzate pipette calibrate.²⁷

Oltre all'agar MacConkey, una varietà di terreni selettivi cromogeni è disponibile per l'identificazione e la differenziazione dei patogeni delle urine. Questi terreni cromogeni possono essere usati per tutti i campioni di urina o quelli che potrebbero essere considerati a maggior rischio di contaminazione (ad es. catetere a permanenza, pedibag).¹¹ Organismi specifici produrranno colonie colorate, a seconda dell'interazione tra gli enzimi che producono ed i substrati incorporati nel mezzo, permettendo l'identificazione diretta del più rilevante patogeno urinario (ad es. *Enterobacteriaceae* o *Enterococchi*). Oltre al terreno di MacConkey, una piastra di agar sangue più universale potrebbe essere utilizzata ed inocolata permettendo il rilevamento di batteri Gram-positivi. Inoltre, un agar colistina acido nalidixico (CNA) o agar alcolico potrebbero essere inoculati per facilitare il rilevamento di

organismi Gram-positivi e sopprimere la crescita dello sciame di *Proteus spp.* e altri bacilli Gram-negativi bacilli che possono invadere il campione.¹¹ Per i campioni di urina ottenuti da pazienti ambulatoriali, l'inoculazione di routine di terreni di coltura selettivi per batteri Gram-positivi sembra superflua, perché la maggior parte delle IVU nei pazienti ambulatoriali è causata da batteri aerobici Gram-negativi.²⁸ Anche nelle popolazioni di pazienti in cui *Stafilococco Saphrophyticus* è una causa comune di IVU, l'uso di media selettivi non risulta necessario. Campioni di urina ottenuti da pazienti ospedalizzati hanno maggiori probabilità di contenere *Enterococchi*.¹⁰ Poiché la maggior parte dei lieviti patogeni cresce bene su piastre di agar sangue, non è necessario in questi casi utilizzare mezzi fungini ultra-selettivi per le colture urinarie. Nei casi in cui esiste un'alta probabilità che si verifichi una UTI causata da un lievito o una muffa e, se richiesto, un ulteriore mezzo selettivo (sabouraud o chromagar) può essere inoculato.

Per migliorare la crescita di batteri gram-positivi, i terreni contenenti agar sangue devono essere incubati in atmosfera aerobica con il 5-10% di CO₂. Piastre Biplate (cioè piastre composte da un agar selettivo da una parte e agar sangue dall'altra) possono inizialmente essere incubate in aria ambiente e incubato poi per altre 18 ore in atmosfera aerobica con il 5% di CO₂. Campioni di urinocoltura di pazienti ambulatoriali di età pari o superiore a 65 anni, di pazienti ospedalizzati e di pazienti con un catetere a permanenza vengono incubati per almeno 36 ore⁷. Campioni di urina prelevati con metodi invasivi (vale a dire campioni da aspirazione sovra-pubica), campioni di pazienti con sospetta micosi e piastre con colonie scarse che sono appena percettibili, vengono incubati per 42 a 48 ore.^{11,29,30,31} Non vi è alcun vantaggio dell'incubazione colture urinarie di routine per > 48 h.

Interpretazione delle colture

Interpretazione della piuria

La piuria è indicativa di una IVU-batterica, ma non è sempre presente, specialmente nelle infezioni associate al catetere, nelle infezioni negli uomini e negli uomini neu-

tropenici.³² In pazienti realmente infetti, in genere dovrebbe essere presente un numero significativo di globuli bianchi.¹

La piuria non è un predittore affidabile di infezione se viene utilizzata come unico indicatore. Quando sono presenti sia piuria che batteriuria, la probabilità di una IVU è nettamente superiore.³³

Il metodo più accurato per la quantificazione dei globuli bianchi (WBC) nelle urine è il conteggio microscopico manuale. Un cut-off ≥ 10 WBC/ μ L di piuria ha una specificità per IVU catetere associata (≥ 105 CFU / mL) del 90% ma una sensibilità solo del 37%.³⁴ Nella maggior parte dei laboratori clinici sono stati introdotti sistemi automatizzati di analisi (basata ad es. sulla citometria a flusso). Per questi metodi, cut-off specifici vanno da 10 a 25 WBC/ μ L.³⁵

Interpretazione del numero di uropatogeni

I laboratori clinici devono interpretare la rilevanza microbiologica della crescita su piastre per determinare se vi è la necessità di ulteriore identificazione ed esecuzione di test di sensibilità antimicrobica. Il tipo, il numero di microrganismi, presenza di piuria, tipo di campione e la presenza di sintomi clinici, devono essere presi in considerazione prima di poter effettuare una diagnosi di IVU.

La maggior parte dei risultati della coltura è interpretato prontamente e velocemente; assenza di crescita e contaminazione sono entrambi risultati inequivocabili. Il criterio più comunemente usato per la definizione di batteriuria significativa è la presenza di $\geq 10^5$ CFU/mL.^{1,36,37} Nonostante questo criterio sia stato stabilito per le donne con pielonefrite acuta o donne asintomatiche ma con colture multiple che hanno prodotto questo numero di batteri, questo criterio è anche frequente applicato ad altre popolazioni di pazienti. Tuttavia, il 30-50% dei pazienti con sindrome uretrale acuta avrà conteggi delle colonie $< 10^5$ CFU/mL.¹ Nelle donne sintomatiche con piuria, una conta inferiore nel getto intermedio (cioè $\geq 10^2$ /mL) è stata associata alla presenza di batteriuria.³⁸ Una conta batterica inferiore indicativa di infezione si può osservare anche negli uomini, nei pazienti in trattamento con antimicrobici e con organismi diversi da *E. coli* e *Proteus*

spp. D'altra parte, l'interpretazione delle colture urinarie che producono flora mista ed in quantità variabile può essere difficile. Per aumentare la sensibilità delle colture urinarie nei campioni che crescono più di 2 uropatogeni, è consigliabile utilizzare 10^4 CFU/mL come cut-off.

Nei prelievi da getto intermedio della minzione spontanea ed in quelli da catetere monouso che evidenziano una crescita $\geq 10^4$ CFU/mL viene eseguita una ulteriore elaborazione (identificazione dell'uropatogeno e test di suscettibilità agli antimicrobici). Nei campioni che mostrano una crescita $< 10^4$ CFU/mL si esegue solo l'identificazione eccetto in caso di piuria dove anche la suscettibilità agli antibiotici deve essere eseguita. Lo stesso vale per i cateteri a dimora, per i sondaggi sovra-pubici e i campioni da stomia urinaria.^{7,11} In campioni (tutti i tipi di campioni tranne le aspirazioni sovra-pubiche) dove sono isolati 3 uropatogeni, si consiglia di processare il patogeno predominante ($\geq 10^5$ CFU/mL) (cioè identificazione e test di suscettibilità). Per altri uropatogeni in questi tipi di campioni, con concentrazioni $< 10^4$ CFU/mL, è sufficiente eseguire solo un'identificazione.⁷ In tutti gli altri casi, il medico deve essere informato che 3 o più diversi tipi di patogeni sono stati isolati, fatto che probabilmente potrebbe indicare una contaminazione. Se clinicamente pertinente, un campione di controllo deve essere inviato al laboratorio.

Va chiarito che non esiste una conta batterica predefinita indicativa di batteriuria significativa, valida in tutte le circostanze, ma bisogna correlare la conta batterica alle esigenze cliniche del paziente.

In linea di massima, può essere utile seguire il seguente schema semplificato orientativo:

- $< 10^3$ CFU/mL, probabile contaminazione, soprattutto se la popolazione batterica è polimicrobica (tranne che nei cateterizzati)
- $10^3 \leq x \leq 10^5$ CFU/mL, possibile (33%) infezione (valutare la presenza di sintomatologia e ripetere l'esame)
- $> 10^5$ CFU/mL, probabile (95%) infezione

La diluizione delle urine prima dell'esame colturale è un aspetto da considerare: in base alle caratteristiche cliniche vanno richieste diluizioni inferiori rispetto allo standard di laboratorio (1:10.000).

Le seguenti conte batteriche sono ritenute clinicamente rilevanti:

- $\geq 10^3$ UFC/mL di uropatogeni nelle urine da mitto intermedio (MSU) in cistiti acute non complicate della donna
- $\geq 10^4$ UFC/mL di uropatogeni in MSU in pielonefriti acute non complicate della donna
- $\geq 10^5$ UFC/mL di uropatogeni in MSU nella donna, o $\geq 10^4$ UFC/mL di uropatogeni in MSU nell'uomo, o da catetere nella donna, o in una IVU complicata

È comunque sempre il giudizio clinico che deve far decidere se trattare o no un paziente con antibiotici, non un esame strumentale o di laboratorio.

Quando richiedere una urinocoltura

Nel paziente adulto sintomatico: in base alla valutazione clinica ma sempre nel caso di infezioni recidivanti, di non risposta alla terapia, di paziente a rischio di complicanze. La presenza di una sintomatologia evocatrice di IVU potrà orientare la diagnosi verso la sede anatomica del processo infettivo: febbre elevata, brividi, dolore in sede lombare, disuria ed interessamento renale all'esame obiettivo sono indicativi di pielonefrite acuta; disuria e pollachiuria sono molto comuni nelle cistiti, e possono indicare uretrite acuta della donna.

Neonati e bambini < 2 anni: nei bambini, in presenza di febbre non spiegabile altrimenti, spesso accompagnata da atteggiamento lamentoso, dolori addominali, astenia, urine maleodoranti e talora enuresi; neonati < 1 mese, i sintomi possono essere vaghi (arresto ponderale od inappetenza).

Pazienti cateterizzati: solo in caso di sintomatologia evidente (febbre, dolori al fianco, cistite emorragica, etc.)

Screening per pazienti a rischio o con batteriuria asintomatica, da non sottovalutare potendo essere, se non trattata, causa di sequele pielonefritiche: gravide, bambini con reflusso vescico-ureterale, trapiantati, pazienti da sottoporre a interventi urologici. Sintomi variabili od assenti.

ANTIBIOGRAMMA

Come interpretare i risultati: MIC e breakpoints

L'antibiogramma è una tecnica in vitro

relativamente semplice e per eseguirlo, a determinate condizioni standardizzate, i microrganismi sono esposti a un antimicrobico e viene osservato l'effetto dopo un periodo di incubazione. I risultati ottenuti possono variare considerevolmente, secondo le condizioni sperimentali, e qualsiasi esse siano, saranno comunque lontane da quelle in vivo, nel focolaio infettivo. Tuttavia, l'antibiogramma fornisce dati molto utili, cumulativi e facilmente confrontabili.³⁹ La conoscenza della concentrazione minima di un antibiotico necessaria per inibire (concentrazione minima inibente) [MIC] o uccidere (concentrazione battericida minima) un determinato inoculo batterico, in condizioni rigorose di standardizzazione, ha un grande interesse ed una importante utilità microbiologica.⁴⁰ Inoltre, il monitoraggio della sensibilità nel tempo ha anche un interesse epidemiologico, come osservato, ad esempio, nell'evoluzione della sensibilità dello *Streptococcus Pneumoniae* agli antimicrobici.

L'antibiogramma deve essere eseguito in laboratorio per l'interpretazione.

Una delle variabili più importanti nella realizzazione di un antibiogramma è scegliere la dimensione dell'inoculo da esporre all'agente antimicrobico. I valori MIC possono variare considerevolmente in base alla densità dell'inoculo, all'antibiotico e al microrganismo esposto⁴¹⁻⁵⁰. Anche se alcuni autori⁵¹ hanno considerato l'effetto dell'inoculo come un artefatto in vitro con poche conseguenze cliniche, altri hanno mostrato la sua rilevanza in animali sperimentali^{41,45-47,52} e sono state persino realizzate proposte terapeutiche basate su questo fenomeno.^{41,42,45,47,53-55}

Una volta eseguito l'antibiogramma e la MIC di un determinato antibiotico contro un patogeno isolato è importante interpretare questa MIC in termini di sensibilità o resistenza attraverso i cosiddetti breakpoints.

I breakpoints sono valori soglia fissati in funzione di un complesso insieme di parametri:

microbiologici
farmacologici (farmacodinamici)
clinici⁵⁶

1. Criterio microbiologico (breakpoint epidemiologico o di tipo wild)

Basato sullo studio di un gran numero

di isolati e descrive il punto limite di MIC (cut off epidemiologico o ECOFF) che separa la popolazione che non mostra meccanismi di resistenza acquisiti o selezionati ad un determinato antibiotico o ad antimicrobici con lo stesso meccanismo/sito di azione (popolazione wild) dal resto della popolazione. I ceppi con MIC sotto ECOFF hanno bassissima probabilità di sviluppare la resistenza in corso di trattamento con quel dato antibiotico.⁵⁷

2. Criterio farmacodinamico (breakpoint farmacodinamico)

I dati ottenuti utilizzando questo criterio si basano su studi di laboratorio, compresi i modelli di infezione animale, che sono estrapolati per gli umani attraverso l'uso di tecniche matematiche o statistiche. Viene scelto il breakpoint tenendo conto delle concentrazioni dell'antimicrobico calcolate attraverso gli indici farmacodinamici di efficacia in vivo.

3. Criterio clinico (breakpoint clinico)

I breakpoints sono derivati da studi clinici prospettici sull'uomo dove si confronta l'evoluzione con la MIC dell'agente patogeno. Questo breakpoint separerebbe i ceppi in 2 grandi gruppi: quelli dove ci sarebbe un'alta probabilità di successo terapeutico e quelli in cui sarebbe più probabile che si osservasse un fallimento. A causa delle molte limitazioni degli studi clinici, si ritiene che tali criteri dovrebbero servire maggiormente a confermare o non confermare i breakpoints stabiliti, tenendo conto dei criteri microbiologici e farmacodinamici. Se i tassi di fallimento terapeutico risultassero superiori a quelli previsti con i dati microbiologici e farmacodinamici, questi dovrebbero essere obbligatoriamente rivisti.

Il breakpoint selezionato per ciascuna combinazione di microrganismo-antibiotico deve essere basato sull'uso corretto dei 3 criteri sopra definiti.^{56,58}

Utilizzando criteri farmacodinamici e clinici è possibile classificare un isolato batterico come:

1) *sensibile*, il ceppo è inibito a causa di una concentrazione antimicrobica associata con un'alta probabilità di successo terapeutico;

2) *intermedio*, il ceppo è inibito da una concentrazione di antimicrobico associata a un effetto terapeutico incerto;

3) *resistente*, il ceppo batterico è inibito da una concentrazione di antimicrobico associata ad un'alta probabilità di fallimento terapeutico.⁵⁶

La categoria sensibile implica che l'isolato è inibito dalla concentrazione solitamente raggiunta dal farmaco quando somministrato alla dose abituale.

L'intermedio include quegli isolati le cui MIC sono vicine alle concentrazioni generalmente raggiunte nel sangue e nei tessuti, ma la cui risposta terapeutica può essere inferiore a quella presentata da ceppi sensibili. Questa categoria implica che si potrebbe ottenere una efficacia clinica maggiore nelle sedi dell'organismo in cui i farmaci sono concentrati (urina, bile, ecc.) o quando sia possibile utilizzare una dose più alta del solito.

La categoria resistente implica che l'isolato non è inibito dalle concentrazioni generalmente raggiungibili con l'uso di dosi regolari del farmaco o la cui MIC rientra nell'intervallo per il quale sono stati descritti meccanismi di resistenza specifici e per i quali l'efficacia clinica contro l'isolato non è stata dimostrata in modo affidabile in studi terapeutici.⁵⁶

Da un punto di vista pratico, per una scelta mirata di un antibiotico vanno conosciuti:

- la concentrazione minima inibente (MIC) del farmaco
- i relativi breakpoints

Gli stessi valori di MIC per due farmaci differenti attivi verso uno stesso patogeno possono essere interpretati diversamente alla luce dei rispettivi breakpoints. Non si dovrebbero mai confrontare le MIC in senso verticale, poiché ogni MIC dovrebbe idealmente essere confrontata con la sua concentrazione al di sopra della quale quella determinata specie è resistente (breakpoint).⁵⁷

L'antibiogramma dovrebbe quindi essere interpretato in senso orizzontale, valutando i valori di MIC rispetto al proprio breakpoint. Se ad esempio l'antibiotico X ha una MIC di 0,5 mg/L e il breakpoint è 2 mg/L e l'antibiotico Y ha una MIC di 2 mg/L ma breakpoint di 16 mg/L, il farmaco con una MIC più favorevole è l'antibiotico Y, anche se la sua MIC è maggiore di quella dell'antibiotico X.⁵⁷

Più il breakpoint si discosta dal valore di MIC minore è la probabilità di insorgenza di resistenza.⁵⁷

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DEGLI ANTIBIOTICI

Farmacocinetica

La farmacocinetica è la scienza che studia assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci. Si tratta del movimento del farmaco attraverso il nostro organismo.^{39,40,59} Tanto la farmacocinetica come la farmacodinamica richiedono concetti ben definiti e terminologia standardizzata.⁶⁰

Per gli antibiotici somministrati per via orale è importante conoscere la biodisponibilità assoluta e la variabilità di assorbimento digestivo. Solo la frazione libera del farmaco (free) è microbiologicamente attiva, quindi si consiglia di utilizzare questo valore (con il prefisso f) nei calcoli farmacocinetici. Conoscere la distribuzione del farmaco significa determinare la concentrazione sierica massima (C_{max}) dopo la somministrazione di una determinata dose, il tempo necessario per raggiungere questa concentrazione, l'emivita sierica, il tasso di unione a proteine e la capacità di diffusione a diversi tessuti, umori (fluido interstiziale) e persino la diffusione intracellulare. È importante sottolineare la necessità di specificare se i parametri farmacocinetici di un farmaco sono stati ottenuti durante lo stato stazionario (ss) o dopo la somministrazione di una singola dose.^{59,60} Nel caso in cui vengano utilizzate multiple dosi di un antibiotico è preferibile utilizzare i parametri farmacocinetici ottenuti durante lo "ss".

Integrando le concentrazioni sieriche del farmaco libero in relazione al tempo, può essere calcolata l'area sotto la curva (AUC) che di solito è espressa in mg x h/l. L'AUC ottenuta dipende non solo dalla dose somministrata, ma anche dalla via di somministrazione, e c'è una chiara relazione tra questo parametro e la biodisponibilità (biodisponibilità assoluta = AUC_{via}/AUC i.v.). Una volta raggiunta la C_{max}, si producono 2 processi che portano a una riduzione della concentrazione con successiva limitazione del farmaco. Il primo processo è dovuto alla diluizione

del farmaco nel sistema circolatorio e alla distribuzione ai tessuti facilmente accessibili (fase a). Il secondo processo (fase b) è conseguenza dell'eliminazione. La distribuzione dei farmaci dal compartimento vascolare allo spazio extracellulare (dove occorrono la maggior parte delle infezioni) dipende dalle caratteristiche di questi (peso molecolare, unione proteica, lipofilia o idrofilia) e si può quantificare determinando il volume di distribuzione (Vd). Questo è un fattore che collega la quantità di farmaco nell'organismo con la concentrazione sierica determinata nello spazio stazionario e si esprime con l/Kg.⁵⁹ Alcuni antibiotici (aminoglicosidi o vancomicina) non subiscono un'alterazione dell'organismo e sono eliminati praticamente invariati attraverso la via renale. Altri antibiotici invece sono metabolizzati, di solito nel fegato, dove vi è una capacità limitata e quindi saturabile. Se le concentrazioni non sono eccessive, il farmaco viene metabolizzato e la farmacocinetica segue un modello lineare.

Tuttavia, se le concentrazioni superano la capacità metabolica del fegato, il farmaco si accumula portando a concentrazioni sieriche e tissutali molto elevate che a loro volta possono provocare effetti tossici.⁵⁹ Altre volte, invece di una clearance epatica (CL), si verifica un clearance biliare (ceftriaxone) o intestinale (azitromicina). Il metabolismo dell'antibiotico può portare a trasformazioni del farmaco (reazione di fase I) o una sua coniugazione con altre molecole dell'ospite (fase di reazione II). Nel primo caso si può verificare una inattivazione, attivazione o conversione in un'altra sostanza con attività maggiore, minore o uguale a quella del composto originale.⁵⁹ Queste reazioni generalmente si verificano sotto il controllo del sistema del citocromo P-450 che a sua volta può essere attivato da alcuni antibiotici (rifampicina) e può provocare un aumento del metabolismo di altri farmaci, antibiotici o altri tipi di farmaco, come gli estrogeni (incluso i contraccettivi). Le reazioni di fase II in generale inattivano il farmaco, anche se occasionalmente possono aumentare la sua attività. Quando un farmaco coniugato viene escreto nell'intestino può verificarsi un ricircolo enteroepatico con successivo rilascio e assorbimento del composto originale.⁵⁹

L'eliminazione dei farmaci può obbedire ad una cinetica di primo ordine, che implica che il tasso di eliminazione sia proporzionale alla concentrazione sierica e, pertanto, sia in continua evoluzione. La concentrazione sierica di antibiotici che vengono eliminati in questo modo, che sono la maggioranza, diminuisce in modo esponenziale rispetto al tempo. La CL di questi antibiotici è definita come il risultato del rapporto fra tasso di eliminazione e concentrazione sierica: $CL (l/h) = \text{tasso di eliminazione} / \text{concentrazione sierica del farmaco}$.⁵⁹

Altri farmaci possono essere rimossi usando una cinetica di ordine 0 che implica un'eliminazione a tasso costante, indipendentemente dalla concentrazione. Alcuni farmaci possono saturare i loro meccanismi di eliminazione, anche a concentrazioni basse e di conseguenza, la concentrazione sierica diminuisce linearmente in relazione al tempo.⁵⁹

La CL si relaziona tanto al Vd quanto alla vita media ($CL = 0,693 \times Vd / \text{emivita sierica}$). Pertanto, un farmaco impiegherà più tempo per essere eliminato quando è distribuito in un grande volume o quando presenta una lunga emivita.⁵⁹

L'eliminazione renale può avvenire mediante filtrazione glomerulare, secrezione tubolare o diffusione passiva. Quando è presente un grado di insufficienza renale, sarà necessario prendere in considerazione la via preferenziale di eliminazione del farmaco per effettuare, se richiesto, un aggiustamento della dose, per evitare l'accumulo.⁵⁹

In conclusione, dal punto di vista farmacocinetico, dobbiamo tenere in conto che la dose ed il Vd determinano la C_{max}, la dose, l'assorbimento e l'eliminazione, l'AUC e la C_{max}; mentre l'eliminazione è correlata al tempo durante il quale si mantengono le concentrazioni sieriche.

La conoscenza dei diversi aspetti farmacocinetici di ciascun antimicrobico è essenziale per ottenere ed aumentare la possibilità che un determinato antibiotico giunga al focolaio infettivo. In questo focolaio, l'antibiotico incontrerà una serie di condizioni ambientali (pH, potenziali di ossidoriduzione, quantità e stato metabolico del microorganismo, presenza di sostanze inattivanti ai farmaci, ecc.) che potranno condizionare la sua attività.⁵⁹

Farmacodinamica

La farmacodinamica studia l'interazione dei farmaci con l'ospite, la "forza dei farmaci". Nel caso degli antibiotici, la farmacodinamica studia il loro effetto sui microrganismi (bersaglio), oltre a quello sulle cellule dell'ospite (tossicità).^{39,40,59} È importante notare che questa interazione è stabilita o può essere stabilita, tra l'antimicrobico ed il microorganismo che causa il quadro infettivo, ma inesorabilmente si stabilirà anche tra l'antibiotico e la flora saprofitica di ogni individuo. Questo spiega sia il significato della disbatteriosi come della selezione di mutanti resistenti nella flora saprofitica.

Gli antibiotici possono inibire la crescita e la moltiplicazione dei microrganismi (effetto batteriostatico) oppure possono distruggerli (effetto battericida). La differenza di attività è di solito collegata al meccanismo d'azione dell'antimicrobico ma anche alla concentrazione.⁴⁰ È importante evidenziare come molti antibiotici esercitino attività antimicrobica quando dopo una breve esposizione al patogeno, la concentrazione di quest'ultimo scompare o diminuisce a causa di una inattivazione o di una eliminazione (effetto postantibiotico [EPA]).⁴⁰ Tutti gli antibiotici producono EPA in vitro quando si confrontano con batteri gram-positivi sensibili, come stafilococchi e streptococchi. I bacilli Gram negativi possono avere un EPA prolungato se esposti ad antibiotici che inibiscono sintesi di proteine o acidi nucleici, come aminoglicosidi, fluorochinoloni, tetracicline, macrolidi, cloramfenicolo e rifampicina.⁴⁰ Al contrario, i bacilli gram negativi mostrano un EPA corto o assente quando esposti a antibiotici betalattamici.⁴⁰ L'unica eccezione sono i carbapenemi che producono un EPA prolungato contro lo *Pseudomonas aeruginosa*.^{40,61}

L'attività di un antimicrobico può essere funzione tanto della concentrazione come del tempo di attuazione sul microorganismo. Sulla base di queste caratteristiche gli antibiotici sono stati classificati in 2 gruppi: 1) antimicrobici con attività dipendente dal tempo e 2) antimicrobici con attività dipendente dalla concentrazione (tabella 5).

Antibiotici tempo-dipendenti

Questo gruppo include quegli antimicro-

Antibiotici concentrazione-dipendenti

- Aminoglicosidi
- Fluorochinoloni
- Metrinidazolo
- Tetracicline
- Daptomicina
- Colistina

Antibiotici concentrazione-dipendenti

- β-lattamici
 - Penicilline
 - Cefalosporine
 - Carbapenemi
 - Monobattamici
- Glico peptidi
- Clindamicina
- Macrolini
- Linezolid

Tabella 5
Classificazione degli antibiotici secondo l'effetto antibatterico.

bici che mostrano una capacità battericida saturabile e limitata al tempo di esposizione. L'effetto battericida può verificarsi a concentrazioni leggermente superiori alla MIC del patogeno frequentemente circa 4-5 volte la MIC, senza che questa attività migliori sostanzialmente con l'aumentare delle concentrazioni.⁴⁰ In questo gruppo sono inclusi anche molti antibiotici che hanno un effetto prevalentemente batteriostatico.

Antibiotici concentrazione-dipendenti

Questo gruppo è costituito da quegli antibiotici il cui effetto battericida si manifesta a concentrazioni superiori a quelle della MIC del microrganismo, tanto più quanto maggiore è la concentrazione.⁴⁰ Molti di questi antibiotici hanno anche un importante effetto EPA che gli conferisce importanti vantaggi farmacodinamici.

Principali indici farmacodinamici correlati all'efficacia terapeutica

Rapporto C_{max}/MIC

Questo indice è stato validato nel trattamento con antibiotici ad azione battericida dipendenti dalla concentrazione, come aminoglicosidi e fluorochinoloni.^{40,62} Nel caso di gentamicina, i rapporti maggiori o uguali a 10 sono stati efficacemente correlati al trattamento della polmonite nosocomiale⁶³ e rapporti maggiori o

uguali a 8 sono stati efficacemente correlati al trattamento della batteriemia da *P. aeruginosa* trattata con gentamicina e tobramicina.⁶⁴

Allo stesso modo, è stata ottenuta una buona correlazione tra trattamento con ciprofloxacina e batteriemia da *P. aeruginosa* quando il rapporto era maggiore o uguale a 8⁶⁴, così come nelle gravi infezioni acquisite in comunità trattate con levofloxacina con rapporti maggiori o uguali a 12,2.⁶⁵ L'ottenimento di rapporti ottimali non è solo correlato con l'efficacia terapeutica, ma anche con un rischio inferiore di selezione di mutanti resistenti ed una diminuzione della tossicità.^{59,66}

Rapporto AUC/MIC

Anche questo è correlato all'attività battericida di antibiotici dipendenti dalla concentrazione.⁴⁰ Ci sono dati clinici a supporto della necessità di rapporti AUC/MIC maggiori o uguali a 125 (o f AUC/MIC > 75) in polmoniti gravi da bacilli Gram negativi trattate con ciprofloxacina.⁶⁷ Anche in pazienti con polmonite acquisita in ospedale trattata con levofloxacina, è stato osservato che un rapporto AUC/MIC più alto o uguale a 87 (o f AUC / MIC >62) correlava con efficacia terapeutica.⁶⁸ Rapporti simili sono stati anche associati ad altri fluorochinoloni per il trattamento delle esacerbazioni della bronchite cronica.^{69,70}

Studi in vitro su animali e dati clinici sperimentali indicano che i rapporti AUC/MIC di 25-34 sono predittivi di eradicazione batterica nella polmonite pneumococcica acquisita in comunità⁷¹⁻⁷⁷ e rapporti di AUC/MIC di 100-120 sembrano associarsi ad un rischio ridotto di selezione di mutanti resistenti al fluorochinolone.⁷² Nel trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da *Staphylococcus aureus* trattato con vancomicina, rapporti AUC/MIC superiori a 350 sono stati descritti come correlati efficacemente alla terapia.⁷⁸

Altri antibiotici la cui efficacia è correlata a questo indice sono azitromicina, telitromicina, tetracicline, glucopeptidi, quinupristina / dalfopristina e linezolid.^{79,80}

Un aspetto pratico degli antibiotici dipendenti dalla concentrazione è che possono essere somministrati in dosi elevate e

lunghi intervalli (ogni 12 o 24 ore) poiché molti di questi hanno un marcato effetto EPA. Questo tipo dosaggio non è correlato solo con efficacia terapeutica ma, come nel caso di aminoglicosidi, anche a minore tossicità.⁶⁸

Tempo al di sopra della MIC (f T>MIC)

Questo indice è quello che più si correla con l'efficacia di antibiotici la cui attività battericida è più dipendente dal tempo. Per gli antibiotici betalattamici si considera desiderabile il raggiungimento di un tempo che superi la MIC dell'agente patogeno tra il 20-50% dell'intervallo di dosaggio; si richiedono valori più alti per le cefalosporine e più bassi per carbapenemi.^{40,56,81}

Sebbene un certo microrganismo possa presentare una MIC superiore alla popolazione "wild" nel trattamento con i betalattamici, è possibile raggiungere il successo terapeutico aumentando la dose in modo che il tempo sopra la MIC possa essere ulteriormente prolungato (T> MIC). Questo è il caso del trattamento di infezioni da *pneumococco* con ridotta sensibilità ai betalattamici ma che possono rispondere al trattamento con una dose più alta di antimicrobico.

Nel trattamento dell'otite media acuta con betalattamici, macrolidi e cotrimoxazolo si è dimostrata una efficacia >80% quando il f T> MIC era maggiore del 40-60% dell'intervallo di dosaggio.^{40,82,83} Questo parametro è stato correlato con l'efficacia anche di altri antibiotici, come monobactam, macrolidi e clindamicina.^{84,85}

Il tipo di microrganismo infettante è una variabile importante per l'analisi farmacodinamica. Ad esempio, alcune infezioni da stafilococco possono rispondere agli antibiotici betalattamici con parametri T>MIC meno favorevoli.⁴⁰ Questo fatto sembra essere dovuto all'EPA dimostrato da questi antibiotici contro tali agenti patogeni.

T>MIC non è sempre un indice indipendente dagli altri indici menzionati. Quando viene somministrato un antibiotico i.v. e di forma intermittente (bolo) gli indici farmacodinamici di T>MIC, AUC/MIC e C_{max}/MIC mostrano correlazione. All'aumentare di T>MIC, aumentano anche AUC/MIC ed il rapporto C_{max}/MIC.

Sebbene la farmacodinamica sia uno strumento estremamente prezioso, richiede conoscenze cliniche, microbiologiche e conoscenza dei meccanismi di resistenza microbica per modulare la migliore alternativa terapeutica.

TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA NELLE IVU COMPLICATE

Premesso che nelle IVU complicate è indispensabile la gestione appropriata dell'anomalia urologica o del fattore complicante sottostante, la terapia antimicrobica ottimale dipende dalla gravità della malattia al momento della presentazione, nonché da modelli di resistenza locale e fattori specifici dell'ospite (come le allergie).⁸⁶ La terapia deve basarsi sui risultati di urinocoltura e test di suscettibilità.⁸⁶

La terapia empirica iniziale deve quindi essere adattata e seguita dalla somministrazione (orale) di un agente antimicrobico appropriato sulla base dell'uropatogeno isolato.⁸⁶

Una terapia empirica ragionata deve essere impostata tenendo in considerazione alcuni aspetti quali⁸⁷:

- spettro di suscettibilità dei probabili agenti eziologici coinvolti e maggiormente isolati in quella comunità (importanza dei dati locali sulle resistenze antibiotiche)
- efficacia del singolo antibiotico negli studi clinici su popolazioni con caratteristiche comparabili con quelle dei pazienti da trattare
- profilo di farmacocinetica dell'antibiotico da utilizzare: alte concentrazioni urinarie ed efficacia in singola somministrazione o in doppia
- tollerabilità, reazioni avverse e allergie riferite
- pregresse terapie antibiotiche e pregresse urinocolture
- rapporto costo-benefici
- disponibilità del singolo antibiotico

In base a queste considerazioni, ai fini della prescrizione di una terapia antibiotica nella pratica clinica di ogni giorno è necessario⁸⁷:

- conoscere i dati locali sulle resistenze batteriche
- eseguire un'accurata valutazione dei fattori di rischio del paziente e in particolare sulla storia di pregresse infezioni o pregressi trattamenti antibiotici

- considerare come prima scelta gli antibiotici che abbiano un'elevata escrezione urinaria e che raggiungano concentrazioni urinarie elevate superiori alle MIC dei comuni uropatogeni
- considerare in prima scelta antibiotici che hanno profili di farmacocinetica tali da ridurre al minimo il rischio di resistenze

È importante conoscere il tasso di resistenza perché esistono differenze rilevanti tra territorio e ospedale: per i fluorochinoloni per esempio le resistenze sono intorno al 10% a livello di comunità⁸⁸, ma superano il 50% in terapia intensiva.⁸⁹

Le ultime linee guida EAU⁸⁶ riassumono le evidenze disponibili sul trattamento delle IVU complicate e indicano raccomandazioni per la terapia come mostrato nelle **tabelle 6 e 7**. Le linee guida SIU-UTI⁹⁰ propongono uno schema differente per la terapia empirica iniziale della IVU complicate come mostrato in **tabella 8**.

Un aspetto importante riguarda la necessità di switch da un antibiotico a un altro. Uno studio norvegese ha valutato in pazienti maschi con IVU trattati in setting di

cure primarie la percentuale di passaggio ad altra terapia antibiotica entro 14 giorni dall'iniziale scelta terapeutica analizzando il database nazionale delle prescrizioni relative al periodo 2008-2018.⁹¹ Gli autori hanno esaminato 726.096 prescrizioni fatte a 429.807 uomini con episodi di IVU. I farmaci prevalentemente prescritti erano fluorochinoloni, pivmecillinam e cotrimossazolo. Uno switch ad altro antibiotico è stato prescritto in 49.531 (6,8%) dei pazienti. Il rischio di switch terapeutico si correlava a una durata del trattamento ≥7 giorni e a un'età ≥50 anni.

Fluorochinoloni e cefalexina si sono associati a minori tassi di switch di terapia antibiotica rispetto ad altri antibiotici raccomandati per le IVU, come pivmecillinam, nitrofurantoina e trimethoprim.

Il ruolo dei fluorochinoloni emerge anche nella gestione in telemedicina di pazienti con problematiche uro-ginecologiche durante COVID-19. Un documento di guida elaborato sulla base della revisione della letteratura (60 articoli) e del consenso di esperti fornisce alcune raccomandazioni nell'uso della telemedicina in tempo di

Riassunto delle evidenze	LE
I pazienti con una IVU con sintomi sistemici che richiedono il ricovero in ospedale devono essere inizialmente trattati con un regime antimicrobico endovenoso scelto in base ai dati di resistenza locali e ai precedenti risultati di urinocolture del paziente, se disponibili. Il regime deve essere personalizzato sulla base del risultato di suscettibilità.	1b
Se si ritiene che la prevalenza della resistenza ai fluorochinoloni sia <10% e il paziente abbia controindicazione per cefalosporine di terza generazione o un aminoglicoside, la ciprofloxacina può essere prescritta come trattamento empirico nelle donne con pielonefrite complicata	2
In caso di ipersensibilità alla penicillina è ancora possibile prescrivere una cefalosporina, a meno che in passato il paziente non abbia avuto anafilassi sistemica.	2
Nei pazienti con una IVU complicata con sintomi sistemici, il trattamento empirico dovrebbe coprire gli organismi produttori di ESBL se vi è una maggiore probabilità di infezione da ESBL basata sulla prevalenza nella comunità, colture precedentemente raccolte e precedente esposizione antimicrobica del paziente.	2
Levofloxacina endovenosa 750 mg una volta al giorno per cinque giorni, non è inferiore a un regime da 7 a 14 giorni di levofloxacina 500 mg una volta al giorno iniziata per via endovenosa e passata a un regime orale (basato sulla riduzione dei sintomi clinici).	2

Tabella 6
Riassunto delle evidenze e livello di evidenze per il trattamento delle IVU complicate secondo le linee guida EAU 2019

Raccomandazione	Forza di raccomandazione
Usare una combinazione di: amoxicillina più un aminoglicoside una cefalosporina di seconda generazione più un aminoglicoside una cefalosporina di terza generazione endovena come trattamento empirico delle IVU complicate con sintomi sistemici	Forte
Utilizzare ciprofloxacina se le resistenze locali sono inferiori al >10%: quando il trattamento è dato interamente per via orale; il paziente non richiede ospedalizzazione; il paziente presenta anafilassi per antibiotici beta-lattamici	Forte
Non usare ciprofloxacina e altri fluorochinoloni se il trattamento empirico dell'IVU complicata è effettuato in pazienti provenienti da reparti urologici o se i pazienti hanno usato fluorochinoloni/fluoroquinolones negli ultimi sei mesi	Forte
Trattare le anomalie urologiche e/o fattori di complicazione sottostanti	Forte

Tabella 7
Raccomandazioni EAU per la terapia delle IVU complicate

Antibiotici raccomandati per la terapia antibiotica iniziale	Fluorochinoloni Aminopenicilline con inibitore di betalattamasi Cefalosporine di III generazione Aminoglicosidi
Antibiotici raccomandati per la terapia antibiotica iniziale, in caso di fallimento o per casi gravi	Fluorochinoloni (se non usati come terapia iniziale) Uredopenicilline (piperacillina) con inibitore di betalattamasi Cefalosporine di III generazione Carbapenemici Terapia di combinazione: Aminoglicosidi +
Antibiotici non raccomandati per l'uso empirico	Aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina) Trimethoprim-sulphamethossazolo (solo se è nota la sensibilità del patogeno) Fosfomicina

Tabella 8
Antibiotico terapia empirica per IVU complicate secondo le linee guida SIU-UTI

WATCH GROUP	
Azitromicina	Ciprofloxacina
Cefixime	Claritromicina
Cefotaxime	Meropenem
Ceftazidime	Piperacillina + Tazobactam
Ceftriaxone	Vancomicina
Cefuroxime	

Tabella 9
Antibiotici inclusi nell'elenco Watch Group dall'OMS nel 2019

COVID-19 in uroginecologia.⁹² In particolare Grimes e colleghi evidenziano che:

- la telemedicina ai fini della terapia antibiotica empirica è efficace e riduce i costi, ma comporta una maggiore prescrizione e pertanto può avere un impatto negativo sulla resistenza agli antibiotici
- i sintomi di disuria, peggioramento della frequenza o urgenza, ematuria grave e mancanza di sintomi vaginali sono significativamente predittivi della presenza di una IVU
- i risultati di colture precedenti eseguite nell'ultimo anno corrispondono correttamente alle colture e alle sensibilità successive e quindi dovrebbero essere usati per guidare la terapia empirica, anche nei pazienti con vescica neurologica
- fattori correlati al paziente come età (> 65 anni), immunosoppressione, diabete mellito, cateterizzazione, IVU nell'ultimo anno e recente esposizione agli antibiotici devono essere valutati durante le visite in telemedicina poiché permettono di prevedere una resistenza agli antibiotici di prima linea. La febbre e il diabete sono fattori di rischio per infezioni più gravi o batteriemia e possono guidare le decisioni terapeutiche sul triage di persona. I medici dovrebbero tenere presente che la febbre e vari sintomi atipici possono anche indicare un'infezione da COVID-19
- le IVU complicate nell'attuale scenario pandemico meritano un trattamento empirico con fluorochinoloni a spettro sistemico più ampio per ridurre i ricoveri ospedalieri, con protocolli per procedere al ricovero con somministrazione di antibiotici parenterali se si verificano sintomi gravi o in mancanza di risposta agli antibiotici orali (ad es. intolleranza all'assunzione orale, febbre alta, dolore grave, disorientamento)
- nei soggetti anziani e nei diabetici dovrebbero essere prescritti antibiotici ad ampio spettro (ad es. cefalosporine o fluorochinoloni) per periodi più lunghi.

In merito ai fluorochinoloni, una recentissima review sistematica e metanalisi di 111 studi ha recentemente ribadito l'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento di IVU complicate dell'adulto⁹³; inoltre, la ciprofloxacina, unico fluorochinolone ad annoverare tra le sue indicazioni il trattamento di IVU complicate e pielonefriti acute in bambini e adolescenti, può essere un'alternativa

per la gestione terapeutica di infezioni gravi in questa tipologia di pazienti.⁹⁴ Infine, nel 22° Report del comitato di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2019 sulla selezione e uso dei farmaci essenziali ciprofloxacina è l'unico fluorochinolone ad essere indicato tra i cosiddetti Critically Important Antimicrobials (CIA) for Human Medicine inseriti nel watch group (**tabella 9**), elenco che raggruppa antibiotici raccomandati come prima o seconda scelta per il trattamento empirico di specifiche infezioni, in funzione delle resistenze.⁹⁵

Conclusioni

Le IVU complicate rappresentano una problematica medica che necessita di una gestione attenta. La presentazione clinica può infatti variare dalla grave pielonefrite acuta ostruttiva con urosepsi imminente a una IVU del periodo postoperatorio associata alla presenza di un catetere trans-uretrale a permanenza, che potrebbe risolversi spontaneamente alla rimozione dello stesso presidio protesico. Bisogna anche sottolineare come i sintomi - in particolare quelli delle basse vie urinarie possano essere causati non

solo da IVU, ma anche da altre malattie/trattamenti urologici, come l'iperplasia prostatica benigna o gli esiti di una resezione transuretrale della prostata.

Nell'impostazione di un trattamento antibiotico oltre alle caratteristiche del paziente, vanno tenute in considerazione altri elementi, quali il tasso di resistenza locale ai diversi antimicrobici, l'efficacia dei singoli antibiotici e le raccomandazioni emanate dalle diverse società scientifiche e istituzioni sanitarie.

Il ragionamento clinico resta comunque essere sempre il faro che deve guidare la scelta di ogni atto medico.

Bibliografia

1. Stamm, W.E., Counts, G.W., Running, K.R., Fihn, S., Turck, M., Holmees, K.K., 1982. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N. Engl. J. Med.* 307,463-468.
2. Sharp, S.E., 2009. *Cumitech 2C: Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections*, 3th ed. American Society of Microbiology
3. Morris, R.W., Watts, M.R., Reeves, D.S., 1979. Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual? *Lancet* 2, 158-159.
4. Leisure, M.L., Dudley, S.M., Donowitz, L.G., 1993. Does a clean-catch urine sample reduce bacterial contamination? *N. Engl. J. Med.* 328, 289-290.
5. Lohr, J.A., Donowitz, L.G., Dudley, S.M., 1986. Bacterial contamination rates for non-catch and clean-catch midstream urine collections in boys. *J. Pediatr.* 109,659-660.
6. Lohr, J.A., Donowitz, L.G., Dudley, S.M., 1989. Bacterial contamination rates in voided urine collections in girls. *J. Pediatr.* 114, 91-93.
7. Jorgensen, J.H., Pfaller, M.A., Carroll, K.C., et al., 2015. *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. American Society of Microbiology.
8. Tosif, S., Baker, A., Oakley, E., Donath, S., Babl, F.E., 2012. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J. Paediatr. Child Health* 48, 659-664.
9. Wingerter, S., Bachur, R., 2011. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr. Emerg. Care* 27, 1-4.
10. Wilson, M.L., Gaido, L., 2004. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1150-1158.
11. Leber, M., 2016. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 4th ed. American Society of Microbiology.
12. Jefferson, H., Dalton, H.P., Escobar, M.R., Allison, M.J., 1975. Transportation delay and the microbiological quality of clinical specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 64, 689-693.
13. Hindman, R., Tronic, B., Bartlett, R., 1976. Effect of delay on culture of urine. *J. Clin. Microbiol.* 4, 102-103.
14. Wheldon, D.B., Slack, M., 1977. Multiplication of contaminant bacteria in urine and interpretation of delayed culture. *J. Clin. Pathol.* 30, 615-619.
15. Delanghe, J.R., Speeckaert, M.M., 2016. Pre-analytics in urinalysis. *Clin. Biochem.* 49, 1346-1350.
16. Sobel, J.D., Kaye, D., 2009. Urinary tract infections. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc., Philadelphia, pp. 957-985.
17. Baily Jr., B.L., 1995. Urinalysis predictive of urine culture results. *J. Fam. Pract.* 40, 45-50.
18. Blum, R.N., Wright, R.A., 1992. Detection of pyuria and bacteriuria in symptomatic ambulatory women. *J. Gen. Intern. Med.* 7, 140-144.
19. Sultana, R.V., Zalstein, S., Cameron, P., Campbell, D., 2001. Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection. *J. Emerg. Med.* 20, 13-19.
20. Williams, G.J., Macaskill, P., Chan, S.F., Turner, R.M., Hodson, E., Craig, J.C., 2010. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 10, 240-250.
21. De Rosa, R., Grosso, S., Bruschetta, G., Avolio, M., Stano, P., Modolo, M.L., et al., 2010. Evaluation of the Sysmex UF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection. *Clin. Chim. Acta* 411, 1137-1142.
22. Broeren, M.A., Bahçeci, S., Vader, H.L., Arents, N.L., 2011. Screening for urinary tract infection with the Sysmex UF-1000i urine flow cytometer. *J. Clin. Microbiol.* 49, 1025-1029.
23. Brilha, S., Proença, H., Cristino, J.M., Hãnscheid, T., 2010. Use of flow cytometry (Sysmex UF-100) to screen for positive urine cultures: in search for the ideal cut-off. *Clin. Chem. Lab. Med.* 48, 289-292.
24. Pieretti, B., Brunati, P., Pini, B., Colzani, C., Congedo, P., Rocchi, M., et al., 2010. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. *J. Clin. Microbiol.* 48, 3990-3996.
25. Zaman, Z., Roggeman, S., Verhaegen, J., 2001. Unsatisfactory performance of flow cytometer UF-100 and urine strips in predicting outcome of urine cultures. *J. Clin. Microbiol.* 39, 4169-4171.
26. Jolkkonen, S., Paattiniemi, E.L., Kärpänöja, P., Sarkkinen, H., 2010. Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture. *J. Clin. Microbiol.* 48, 3117-3121.
27. Albers, A.C., Fletcher, R.D., 1983. Accuracy of calibrated-loop transfer. *J. Clin. Microbiol.* 18, 40-42.
28. Bale, M.J., Matsen, J.M., 1981. Evidence against the practicality and cost-effectiveness of a gram-positive coccal selective plate for routine

- urine cultures. *J. Clin. Microbiol.* 14, 617–619.
29. Joho, K.L., Soliman, H., Weinstein, M.P., 1995. Comparison of one-day versus two-day incubation of urine cultures. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 21, 55–56.
 30. Murray, P., Traynor, P., Hopson, D., 1992. Evaluation of microbiological processing of urine specimens: comparison of overnight versus two-day incubation. *J. Clin. Microbiol.* 30, 1600–1601.
 31. Aspeval, O., Osterman, B., Dittmer, R., Stén, L., Lindbäck, E., Forsum, U., 2002. Performance of four chromogenic urine culture media after one or two days of incubation compared with reference media. *J. Clin. Microbiol.* 40, 1500–1503.
 32. Nicolle, L.E., Bradly, S., Colgan, R., Rice, J.C., Schaeffer, A., Hooton, T.M., 2005. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.* 40, 643–654.
 33. National guideline Clearinghouse, 2012. Guideline Synthesis: Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infection. <http://www.guideline.gov>, Accessed date: 1 December 2017.
 34. Tambyah, P.A., Maki, D.G., 2000. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch. Intern. Med.* 160, 673–677.
 35. Roggeman, S., Zaman, Z., 2001. Safely reducing manual urine microscopy analyses by combining urine flow cytometer and strip results. *Am. J. Clin. Pathol.* 116, 872–878.
 36. Kass, E.H., 1956. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 69, 56–63.
 37. Kass, E.H., 1957. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 100, 709–714.
 38. Nitzan, O., Mazen, E., Chazan, B., Saliba, W., 2015. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8, 129–136.
 39. Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada de l'antibiograma . *EnfermInfeccMicrobiol-Clin.*2002;20: 402–7.
 40. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1–12.
 41. Soriano F, Santamaria M, Ponte C, Castilla C, Fernandez Roblas R. In vivo significance of the inoculum effect of antibiotics on *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988;7:410–2.
 42. Soriano F, Ponte C, Santamaria M, Jimenez-Arriero M. Relevance of the inoculum effect of antibiotics in the outcome of experimental infections caused by *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25: 621–7.
 43. Goldstein EJ, Citron DM, Cherubin CE. Comparison of the inoculums effect of cefoxitin and other cephalosporins and of b-lactamase inhibitors and their penicillin-derived components on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1868–74.
 44. Soriano F. Optimal dosage of b-lactam antibiotics: Time above the MIC and inoculum effect. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30:566–9.
 45. Soriano F, Garcia-Corbeira P, Ponte C, Fernandez-Roblas R, Gadeal. Correlation of pharmacodynamic parameters of b-lactam antibiotics with therapeutic efficacies in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40: 2686–90.
 46. Stearne LET, Buijk SL, Mouton JW, Gyssens IC. Effect of a single percutaneous abscess drainage puncture and imipenem therapy, alone or in combination, in treatment of mixed-infection abscesses in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3712–8.
 47. Burgess DS, Hall RG II. In vitro killing of parenteral b-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum b-lactamase and non-ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:41–6.
 48. Tam VH, Ledesma KR, Chang K-T, Wang T Y, Quinn JP. Killing of *Escherichia coli* by b-lactams at different inocula. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64: 166–71.
 49. Udekwi KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between cell density and the efficacy of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:745–57.
 50. Soriano F, Ponte C. Comments on: Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63: 1301.
 51. Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG. The inoculums effect: Factor artifact? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50:229–30.
 52. Stearne LET, Van Boxtel D, Lemmens N, Goessens WHF, Mouton JW, Gyssens IC. Comparative study of the effects of ceftizoxime, piperacillin, and piperacillin-tazobactam concentrations on antibacterial activity and selection of antibiotic-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Bacteroides fragilis* in vitro and in vivo in mixed-infection abscesses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004
 53. Bedenic B, Beader N, Zagar Z. Effect of inoculum size on the antibacterial activity of ceftipime and cefepime against *Klebsiella pneumoniae* strains producing SHV extended-spectrum b-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2001
 54. Queenan AM, Folen B, Gownley C, Wira E, Bush K. Effect of inoculum and b-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol.* 2004
 55. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum b-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3548–54.
 56. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:391–408.
 57. Tascini C. Antibiotic stewardship: ripartiamo dalla pratica clinica *Urologia Journal* 2018, Vol. 85(1S) S20–S23
 58. Kahlmeter G, Brown DF, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Osterlund A, et al. European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:145–8.
 59. Soriano F. Fundamentos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Capítulo 2. En: *Uso adecuado de antimicrobianos en atención primaria*. A Guerrero, editor. Science Tools, S.L. 2006; p.52–81.
 60. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:601–7.
 61. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 2007;44:79–86.

62. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimum inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155:93–9.
63. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:623–9.
64. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: An antibiotic pharmacodynamic analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;52:668–74.
65. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamic of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA.* 1998;279:125–9.
66. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: Using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis.* 2007;45:753–60.
67. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1073–81.
68. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis.* 2004;189:1590–7.
69. Ambrose PG, Quintilliani R. Limitations of single point pharmacodynamic analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:769.
70. Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:45–57.
71. Ambrose Jr PG, Owens RC, Grasela D. Antimicrobial pharmacodynamics. *Med Clin North Am.* 2000;84:1431–46.
72. Ambrose PG, Grasela DM. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: Fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;38:151–7.
73. Hershberger E, Rybak MJ. Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin against penicillin-resistant *Strep-tococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:598–601.
74. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarelli J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2793–7.
75. Zhanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: Focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:459–63.
76. Lister PD. Pharmacodynamics of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacokinetic model: Impact of area under the curve/MIC ratios on eradication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:69–74.
77. Bhavnani SM, Forrest A, Hammel JP, Drusano GL, Rubino CM, Ambrose PG. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:99–101.
78. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 2000
79. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001;33:233–7.
80. Lodise TP, Preston S, Bhargava V, Bryskier A, Nusrat R, Chapel S, et al. Pharmacodynamic of an 800-mg dose of telithromycin in patients with community-acquired pneumonia caused by extracellular pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52:45–52.
81. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis.* 2007;45:S89–95.
82. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:255–9.
83. Dagan R. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetic / pharmacodynamic principles. *Int J Infect Dis.* 2003;7:21–6.
84. Craig WA. Pharmacokinetics of antibiotics with special emphasis on cephalosporins. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:46–9.
85. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother.* 1997;9:S38–44.
86. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
87. Cai T. Trattamento antibiotico empirico, mirato o ragionato? Dalla pratica clinica alle Linee Guida EAU 2017 *Urologia Journal* 2018, Vol. 85(1S) S14–S19.
88. Smith SC, Bazzoli C, Chung I, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in uncomplicated cystitis in the emergency departments: is the hospital antibiogram an effective treatment guide? *Acad Emerg Med* 2015; 22: 998–1000.
89. Rotschafer JC, Ullman MA, Sullivan CJ. Optimal Use of Fluoroquinolones in the Intensive Care Unit Setting. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):95–106. doi: 10.1016/j.ccc.2010.11.005.
90. Battaglia M, Cai T, Concia E et al. Comitato Linee Guida Società Italiana di Urologia. Raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie. versione 1, anno 2015. <https://www.siu.it/linee-guida/raccomandazioni-siu/2015-raccomandazioni-siu/raccomandazioni-in-tema-di-infezioni-delle-vie-urinarie>.
91. Marius A. H. Skow, Ingvald Vik & Sigurd Høye (2020) Antibiotic switch after treatment with UTI antibiotics in male patients, *Infectious Diseases*, 2020;52(6):405–412 DOI: 10.1080/23744235.2020.1736329
92. Grimes, C.L., Balk, E.M., Crisp, C.C. et al. A guide for urogynecologic patient care utilizing telemedicine during the COVID-19 pandemic: review of existing evidence. *Int Urogynecol J* 2020;31:1063–1089. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04314-4>.
93. Gutiérrez-Castrellón P, Díaz-García L, de Colsa-Ranero A et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract. *Gac Med Mex.* 2015;151:210–28.
94. Masoumi B, Eslami G, Alizadeh-Navaei R, et al. Safety Profile of Using Ciprofloxacin in Paediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics Review.* 2019; 7(3):129–140. <http://dx.doi.org/10.32598/jpr.7.3.129>.
95. Executive Summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2019. Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 1–5 April 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.

Questionario ECM

Per ottenere i crediti ECM il questionario dovrà essere compilato direttamente online collegandosi al sito **unannoinsieme.it** e dopo aver visionato i moduli formativi obbligatori

Cosa si intende per "Team delle Cure Primarie"?

- Un gruppo di soli Medici di Medicina Generale
- Un gruppo di soli Specialisti Territoriali
- Una équipe multidisciplinare territoriale (Medici e Infermieri) inclusa l'integrazione, anche solo funzionale, con gli operatori del Servizio Sociale e del Dipartimento Sociosanitario
- Un gruppo di soli Laureati in Scienze Infermieristiche

Quale di queste affermazioni sulle infezioni delle vie urinarie (IVU) è FALSA?

- Sono un gruppo eterogeneo di condizioni.
- Sono associate a sintomi clinici variabili.
- Sono accomunate dalla presenza di batteri nel tratto urinario.
- Sono caratterizzate da un processo infiammatorio che coinvolge tutto l'apparato urinario.

Le IVU non complicate si presentano in pazienti:

- Con alterazioni funzionali anatomiche delle vie urinarie.
- Con calcoli renali.
- Con vie urinarie strutturalmente e funzionalmente integre.
- Con alterazioni del sistema immunitario a causa di patologie immunologiche o metaboliche.

Quale di questi non è un fattore di classificazione delle IVU secondo la classificazione ESIU (European Section of Infection in Urology)?

- Sede anatomica dell'infezione.
- Severità dell'infezione.
- Durata dell'infezione.
- Evidenze microbiologiche.

Quale di queste affermazioni sui criteri ORENUC è FALSA?

- La presenza di catetere urinario a permanenza rientra nella categoria di rischio "C".
- La lettera "N" si riferisce alla categoria di rischio "Nefropatia con rischio di prognosi severa".
- La gravidanza e il sesso maschile fanno parte dei fattori di rischio per IVU ricorrenti, categoria "R".
- Le donne in premenopausa in salute rientrano nella categoria con zero fattori di rischio conosciuti, categoria "O".

Quale di queste affermazioni sulla classificazione delle IVU è VERA?

- Le IVU classificate come HAUTI sono quelle acquisite in comunità.
- Le IVU acute sono generalmente provocate da microrganismi contratti in ospedale.
- Le IVU sono definite isolate/occasionali se si verificano a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra.
- Le IVU da superinfezione sono caratterizzate dalla presenza di un microrganismo nuovo che si sovrappone al precedente.

Le infezioni HAUTI (healthcare-associated urinary tract infection):

- Hanno una prevalenza maggiore in USA rispetto all'Europa.
- Sono più diffuse tra le donne nel periodo adolescenziale.
- Sono una delle cause più frequenti di infezione nosocomiale nei centri

di riabilitazione psichiatrica o geriatrica.

- Hanno una frequenza del 55% nei paesi in via di sviluppo.

Uno studio statunitense ha raccolto informazioni sulle IVU tra 29.754 donne intervistate telefonicamente. Quale di queste osservazioni emerse dallo studio è FALSA?

- Lo stile di vita e le abitudini sessuali influenzano l'incidenza delle IVU.
- La maggior parte delle donne con IVU ha un'età compresa tra i 30 e i 40 anni.
- La maggior parte delle donne intervistate ha riferito ≥ 2 episodi di IVU nei 12 mesi precedenti.
- L'incidenza delle IVU è maggiore tra le donne divorziate rispetto alle donne vedove.

A livello fisiopatologico quale di queste affermazioni sulla via di infezione ascendente è FALSA?

- Può essere provocata da manovre strumentali che provocano lesioni nella sottomucosa.
- Viene chiamata anche via canalicolare.
- È la via di infezione più comune.
- Si verifica quando i batteri di derivazione fecale risalgono dall'uretra alla vescica.

Un'infezione urinaria tubercolare con flogosi vescicale secondaria alla propagazione del microrganismo è un esempio caratteristico di sviluppo di IVU per via:

- Ascendente.
- Discendente.
- Linfatica.
- Di continuità.

Quale di questi NON è un meccanismo di difesa delle vie urinarie contro le IVU?

- Presenza di urea nelle urine.
- Peristalsi uretrale.
- Presenza di recettori TLR-4 sulla superficie dell'uroepitelio.
- PH urinario elevato.

Quale di questi batteri è il più comune microrganismo responsabile delle IVU non complicate?

- Escherichia coli.
- Enterococcus faecalis
- Staphylococcus epidermidis
- Proteus Mirabilis.

Quale di queste affermazioni sui microrganismi responsabili delle IVU è FALSA?

- Nelle infezioni comunitarie non complicate si possono riscontrare sia batteri Gram-negativi che Gram-positivi.
- I batteri Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, Staphylococcus saprofiticus e Klebsiella sono implicati in meno del 5% delle IVU non complicate.
- Lo spettro batterico differisce notevolmente tra infezioni nosocomiali e infezioni comunitarie.

- La prevalenza di IVU da *Enterococcus faecalis* è in aumento tra le giovani donne con infezioni croniche del basso tratto urinario.

Quale di queste non è una presentazione clinica classica delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate?

- Dolore agli arti inferiori.
- Febbre.
- Disuria.
- Letargia/stato confusionale.

Quale di queste affermazioni su IVU complicate e pielonefrite è FALSA?

- La sintomatologia delle IVU complicate dipende dalla sede di infezione.
- Le IVU complicate possono presentarsi con sintomi atipici quali vescica neurologica.
- La pielonefrite acuta ostruttiva è un esempio di IVU complicata.
- Negli anziani in terapia con FANS la pielonefrite si riconosce per presenza di brividi e iperpiressia.

I calcoli delle vie urinarie:

- Sono aggregati semplici di cristalli inorganici che non contengono composti organici.
- I calcoli farmaco-indotti sono spesso chiamati "calcoli infetti".
- I calcoli di struvite sono caratteristici delle IVU nella popolazione maschile.
- Possono formarsi sia nel tratto urinario che nella vescica.

Quale di questi è un fattore di rischio per lo sviluppo di IVU associata a calcolosi delle vie urinarie?

- Sesso maschile.
- Obesità.
- Diabete.
- Eccessivo consumo di alcool.

Quale di queste NON è un'opzione di trattamento delle IVU associate a calcolosi delle vie urinarie?

- Antibiototerapia.
- Frammentazione dei calcoli e rimozione dei residui litiasici.
- Terapia di basificazione delle urine.
- Trattamento farmacologico con inibitori di ureasi.

Quali di questi principi generali sull'utilizzo dell'antibiotico terapia per il trattamento delle IVU associate a calcolosi delle vie urinarie NON è corretto?

- L'antibiotico terapia deve portare all'eliminazione di tutti i batteri, in particolare in presenza di frammenti litiasici che possono provocare reinfezione e ricorrenza della IVU.
- La farmacoresistenza multipla di molti uropatogeni complica l'approccio farmacologico dell'antibiotico terapia.
- Nelle IVU complicate si consiglia di iniziare la terapia empirica con amoxicillina, co-amoxiclav, trimetoprim, trimetoprim-sulfametossazolo, ciprofloxacina o altri fluorochinoloni.
- È fondamentale valutare la prevalenza e il pattern locale di resistenza prima di impostare la terapia antibiotica.

Quale di queste affermazioni sulle IVU in gravidanza è FALSA?

- Le IVU in gravidanza possono essere associate a nascita pretermine.
- Le IVU sono le infezioni batteriche più frequenti in gravidanza.
- Le donne in gravidanza con batteriuria asintomatica hanno un rischio ridotto di sviluppare IVU complicate.
- L'aumento della capacità vescicale in gravidanza può far aumentare il rischio di contrarre IVU.

La batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza viene diagnosticata in caso di:

- 2 urinocolture consecutive positive da minzione spontanea, con carica batterica $\geq 10^5$ CFU/mL.
- 2 urinocolture consecutive positive da minzione spontanea, con carica batterica $\geq 10^2$ CFU/mL.
- 1 urinocoltura positiva da catetere, con carica batterica ≥ 10 CFU/mL.
- 1 urinocoltura positiva da minzione spontanea con carica batterica $\geq 10^5$ CFU/mL.

Quale di questi antibiotici dovrebbe essere escluso a priori per il

trattamento delle IVU nelle donne in gravidanza?

- Fluorochinoloni.
- Cefalosporine.
- Macrolidi.
- Sulfamidici.

Quale di queste affermazioni sulla prostatite batterica è FALSA?

- La prostatite batterica viene definita cronica quando i sintomi persistono per almeno 2 mesi.
- La prostatite batterica acuta è causata principalmente da Enterobatteriacee.
- Secondo alcuni studi, batteri come *C. trachomatis* hanno un ruolo di patogeno causale nella prostatite batterica cronica.
- La stranguria può essere un sintomo di prostatite batterica acuta.

Quale di questi NON è un sintomo caratteristico della prostatite batterica acuta?

- Febbre.
- Pollachiuria.
- Tenesmo vescicale.
- Ematuria.

I farmaci di prima scelta per il trattamento della prostatite batterica sono:

- Fluorochinoloni.
- Cefalosporine.
- Macrolidi.
- Tetracicline.

Quale di queste affermazioni sulle IVU nel paziente cateterizzato è FALSA?

- Le IVU catetere-associate sono la causa principale di batteriemia secondaria nel setting nosocomiale.
- La durata del cateterismo è il fattore di rischio principale per lo sviluppo di IVU nel paziente cateterizzato.
- La presenza del catetere può favorire lo sviluppo di batteriemia interferendo con i meccanismi di difesa dell'ospite e facilitando la colonizzazione batterica.
- Le IVU catetere-associate si riferiscono a IVU che si sviluppano in un paziente che è stato cateterizzato nelle ultime 72 ore.

Qual è l'elemento patogenico più rilevante delle IVU nel paziente cateterizzato?

- La formazione di biofilm batterico.
- La via attraverso la quale i batteri raggiungono la vescica (intraluminal o extraluminal).
- La presenza di batteri della specie *P. aeruginosa*.
- La presenza di batteriuria polimicrobica.

Quale di queste affermazioni sul trattamento delle IVU nel paziente cateterizzato è FALSA?

- In presenza di sintomi devono essere trattate secondo le raccomandazioni per le IVU complicate.
- I principali microrganismi responsabili sono comparabili a quelli presenti in altre IVU complicate.
- Secondo le linee guida NICE la cefalexina è uno degli antibiotici di prima scelta da utilizzare nel caso di sintomi del tratto urinario superiore.
- L'antibiototerapia deve essere continuata per un minimo di 14 giorni indipendentemente dalla sintomatologia del paziente.

Secondo le raccomandazioni EAU in quali casi è possibile somministrare ciprofloxacina in un paziente con IVU complicata e resistenze locali <10%?

- Quando il trattamento è somministrato interamente per via endovenosa.
- Quando il paziente è ospedalizzato.
- Quando il paziente non può essere trattato con antibiotici beta-lattamici per possibile anafilassi.
- Quando il paziente è già stato trattato con fluorochinoloni negli ultimi 6 mesi.

Quale di queste affermazioni sulla urosepsi è FALSA?

- Può svilupparsi quale complicanza di interventi del tratto urogenitale.
- Si presenta con febbre, brividi, ipotensione, alterazione dello stato mentale e dolore al fianco nella quasi totalità dei pazienti.
- È causata principalmente da batteri Gram-negativi.

- I pazienti anziani, diabetici e immunosoppressi hanno un rischio maggiore di sviluppare urosepsi.

Quale di queste non è una presentazione clinica classica delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate?

- Dolore agli arti inferiori.
- Febbre.
- Disuria.
- Letargia/stato confusionale.

Quale di queste affermazioni su IVU complicate e pielonefrite è FALSA?

- La sintomatologia delle IVU complicate dipende dalla sede di infezione.
- Le IVU complicate possono presentarsi con sintomi atipici quali vescica neurologica.
- La pielonefrite acuta ostruttiva è un esempio di IVU complicata.
- Negli anziani in terapia con FANS la pielonefrite si riconosce per presenza di brividi e ipertensione.

I calcoli delle vie urinarie:

- Sono aggregati semplici di cristalli inorganici che non contengono composti organici.
- I calcoli farmaco-indotti sono spesso chiamati "calcoli infetti".
- I calcoli di struvite sono caratteristici delle IVU nella popolazione maschile.
- Possono formarsi sia nel tratto urinario che nella vescica.

Quale di questi è un fattore di rischio per lo sviluppo di IVU associata a calcolosi delle vie urinarie?

- Sesso maschile.
- Obesità.
- Diabete.
- Eccessivo consumo di alcool.

Quale di queste NON è un'opzione di trattamento delle IVU associate a calcolosi delle vie urinarie?

- Antibiototerapia.
- Frammentazione dei calcoli e rimozione dei residui litiasici.
- Terapia di basificazione delle urine.
- Trattamento farmacologico con inibitori di ureasi.

Quali di questi principi generali sull'utilizzo dell'antibiotico terapia per il trattamento delle IVU associate a calcolosi delle vie urinarie NON è corretto?

- L'antibiotico terapia deve portare all'eliminazione di tutti i batteri, in particolare in presenza di frammenti litiasici che possono provocare reinfezione e ricorrenza della IVU.
- La farmacoresistenza multipla di molti uropatogeni complica l'approccio farmacologico dell'antibiotico terapia.
- Nelle IVU complicate si consiglia di iniziare la terapia empirica con amoxicillina, co-amoxiclav, trimetoprim, trimetoprim-sulfametossazolo, ciprofloxacina o altri fluorochinoloni.
- È fondamentale valutare la prevalenza e il pattern locale di resistenza prima di impostare la terapia antibiotica.

Quale di queste affermazioni sulle IVU in gravidanza è FALSA?

- Le IVU in gravidanza possono essere associate a nascita pretermine.
- Le IVU sono le infezioni batteriche più frequenti in gravidanza.
- Le donne in gravidanza con batteriuria asintomatica hanno un rischio ridotto di sviluppare IVU complicate.
- L'aumento della capacità vescicale in gravidanza può far aumentare il rischio di contrarre IVU.

La batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza viene diagnosticata in caso di:

- 2 urinocolture consecutive positive da minzione spontanea, con carica batterica $\geq 10^5$ CFU/mL.
- 2 urinocolture consecutive positive da minzione spontanea, con carica batterica $\geq 10^2$ CFU/mL.
- 1 urinocoltura positiva da catetere, con carica batterica ≥ 10 CFU/mL.
- 1 urinocoltura positiva da minzione spontanea con carica batterica $\geq 10^5$ CFU/mL.

Quale di questi antibiotici dovrebbe essere escluso a priori per il

trattamento delle IVU nelle donne in gravidanza?

- Fluorochinoloni.
- Cefalosporine.
- Macrolidi.
- Sulfamidici.

Quale di queste affermazioni sulla prostatite batterica è FALSA?

- La prostatite batterica viene definita cronica quando i sintomi persistono per almeno 2 mesi.
- La prostatite batterica acuta è causata principalmente da Enterobatteriacee.
- Secondo alcuni studi, batteri come *C. trachomatis* hanno un ruolo di patogeno causale nella prostatite batterica cronica.
- La stranguria può essere un sintomo di prostatite batterica acuta.

Quale di questi NON è un sintomo caratteristico della prostatite batterica acuta?

- Febbre.
- Pollachiuria.
- Tenesmo vescicale.
- Ematuria.

I farmaci di prima scelta per il trattamento della prostatite batterica sono:

- Fluorochinoloni.
- Cefalosporine.
- Macrolidi.
- Tetracicline.

Quale di queste affermazioni sulle IVU nel paziente cateterizzato è FALSA?

- Le IVU catetere-associate sono la causa principale di batteriemia secondaria nel setting nosocomiale.
- La durata del cateterismo è il fattore di rischio principale per lo sviluppo di IVU nel paziente cateterizzato.
- La presenza del catetere può favorire lo sviluppo di batteriemia interferendo con i meccanismi di difesa dell'ospite e facilitando la colonizzazione batterica.
- Le IVU catetere-associate si riferiscono a IVU che si sviluppano in un paziente che è stato cateterizzato nelle ultime 72 ore.

Qual è l'elemento patogenico più rilevante delle IVU nel paziente cateterizzato?

- La formazione di biofilm batterico.
- La via attraverso la quale i batteri raggiungono la vescica (intraluminal o extraluminal).
- La presenza di batteri della specie *P. aeruginosa*.
- La presenza di batteriuria polimicrobica.

Quale di queste affermazioni sul trattamento delle IVU nel paziente cateterizzato è FALSA?

- In presenza di sintomi devono essere trattate secondo le raccomandazioni per le IVU complicate.
- I principali microrganismi responsabili sono comparabili a quelli presenti in altre IVU complicate.
- Secondo le linee guida NICE la cefalexina è uno degli antibiotici di prima scelta da utilizzare nel caso di sintomi del tratto urinario superiore.
- L'antibiototerapia deve essere continuata per un minimo di 14 giorni indipendentemente dalla sintomatologia del paziente.

Secondo le raccomandazioni EAU in quali casi è possibile somministrare ciprofloxacina in un paziente con IVU complicata e resistenze locali <10%?

- Quando il trattamento è somministrato interamente per via endovenosa.
- Quando il paziente è ospedalizzato.
- Quando il paziente non può essere trattato con antibiotici beta-lattamici per possibile anafilassi.
- Quando il paziente è già stato trattato con fluorochinoloni negli ultimi 6 mesi.

Quale di queste affermazioni sulla urosepsi è FALSA?

- Può svilupparsi quale complicanza di interventi del tratto urogenitale.
- Si presenta con febbre, brividi, ipotensione, alterazione dello stato mentale e dolore al fianco nella quasi totalità dei pazienti.

- È causata principalmente da batteri Gram-negativi.
- I pazienti anziani, diabetici e immunosoppressi hanno un rischio maggiore di sviluppare urosepsi.

Quale di queste NON è una tipologia di analisi utilizzata per diagnosticare le IVU?

- Urinocoltura.
- Analisi del secreto cervicale.
- Risposta anticorpale sierica.
- Biopsia uretrale.

L'urinocoltura può essere utilizzata come screening nei pazienti a rischio o con batteriuria asintomatica. Quale di queste NON è una categoria di pazienti per cui si raccomanda screening tramite urinocoltura?

- Pazienti cateterizzati, anche in assenza di sintomatologia evidente.
- Donne in gravidanza.
- Bambini con reflusso vescico-uretrale.
- Pazienti da sottoporre a interventi urologici.

Quale di questi NON è un sintomo indicativo di pielonefrite acuta?

- Febbre elevata.
- Brividi.
- Dolore in sede lombare.
- Pollachiuria.

Per quale di questi batteri è necessario fare una richiesta di ricerca "mirata" all'urinocoltura?

- Bacilli Gram-negativi non fermentanti.
- Streptococcus spp.
- Lieviti.
- Mycoplasma.

Quale di questi terreni utilizzato per l'urinocoltura è selettivo per i batteri Gram-negativi?

- Mannitol Salt agar.
- MacConkey agar.
- Chocolate agar.
- Colistin Nalidixic Acid agar.

Quale di queste affermazioni su infezione e contaminazione uretrale è VERA?

- L'infezione può essere distinta dalla contaminazione uretrale tramite esame qualitativo delle urine delle 24h.
- Secondo il criterio di Kass si parla di infezione se la carica batterica complessiva delle diverse specie identificate all'urinocoltura è >105 CFU/mL.
- Si parla di probabile contaminazione uretrale quando la carica batterica complessiva è < 103 CFU/mL, soprattutto in presenza di microrganismi diversi.
- Secondo il criterio di Kass si parla di infezione se la carica batterica di una singola specie identificata all'urinocoltura è >102 CFU/mL.

Quale di queste affermazioni relative al polimicrobismo è FALSA?

- Il polimicrobismo è generalmente considerato indicativo di una contaminazione uretrale, anche in presenza di cariche batteriche significative.
- Il polimicrobismo è generalmente considerato indicativo di una contaminazione uretrale, a meno che non siano presenti lattobacilli e/o differoidi nelle donne.
- Il polimicrobismo di specie di origine cutanea in assenza di leucocituria è indicativo di una contaminazione uretrale.
- Il polimicrobismo è indicativo di probabile infezione nei pazienti cateterizzati.

Quale di queste affermazioni sulla refertazione dell'urinocoltura è VERA?

- Nel caso di uropatogeni il referto deve riportare l'identificazione microbica minima (a livello di genere) più l'antibiogramma.
- Nel caso di ≥3 specie uropatogene presenti il referto deve riportare un commento con raccomandazione di nuova urinocoltura prelevata in modo appropriato.
- Nel caso di 2 specie uropatogene presenti, l'identificazione definitiva (a livello di specie) è necessaria solo per i ceppi con

carica batterica ≥ 103 CFU/mL.

- La refertazione dei campioni negativi richiede 2-4 giorni.

Quale di queste affermazioni sui breakpoint clinici è FALSA?

- I breakpoint clinici rientrano nell'approccio fenotipico dell'antibiogramma.
- I breakpoint clinici sono definiti da comitati specifici.
- I breakpoint clinici della resistenza dividono i ceppi in wild-type e non wild-type.
- La definizione dei breakpoint clinici dipende da aspetti clinici, epidemiologici e metodologici.

Secondo i breakpoint clinici e i cut-off epidemiologici EUCAST:

- Un microrganismo intermedio potrebbe rispondere all'antibiotico in questione utilizzando alti dosaggi.
- Un microrganismo wild-type risponderà sempre al trattamento con l'antibiotico in questione.
- Un microrganismo non wild-type ha acquisito meccanismi di resistenza per l'antibiotico in questione.
- Un microrganismo resistente ha un'alta probabilità di fallimento terapeutico per l'antibiotico in questione.

Nell'interpretazione dell'antibiogramma quale di queste affermazioni su breakpoint clinici e concentrazione minima inibitoria (MIC) è VERA?

- Più il breakpoint è lontano dal valore di MIC minore è la possibilità che insorga una resistenza.
- Più il breakpoint è vicino al valore di MIC minore è la possibilità che insorga una resistenza.
- Più il breakpoint è lontano al valore di MIC maggiore è la possibilità che insorga una resistenza.
- Il breakpoint e la MIC devono essere valutati separatamente per scegliere correttamente l'antibiotico da utilizzare.

Gli antibiotici lipofili:

- Hanno un volume di distribuzione limitato.
- Sono attivi sui patogeni intracellulari.
- Sono eliminati principalmente per via renale.
- Fanno parte di questa classe i betalattamici.

Quale di queste affermazioni sugli antibiotici tempo-dipendenti è FALSA?

- La loro efficacia è determinata dal tempo in cui le concentrazioni plasmatiche del farmaco sono al di sopra della MIC del patogeno.
- I glicopeptidi fanno parte di questa classe.
- La loro efficacia è determinata dal tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima dopo somministrazione.
- Per ottimizzare la loro efficacia devono essere somministrati in maniera continua o a brevi intervalli.

Quale di queste affermazioni sugli antibiotici concentrazione-dipendenti è FALSA?

- La loro efficacia è determinata da quanto la concentrazione massima è superiore alla MIC del patogeno.
- I beta-lattamici fanno parte di questa classe.
- Hanno un'elevata efficacia terapeutica se il rapporto tra Cmax e MIC è di 10-12.
- Per ottimizzare la loro efficacia devono essere somministrati ad alte dosi per lunghi intervalli.

Quale di queste considerazioni sulla terapia empirica ragionata è VERA?

- L'urinocoltura è sempre necessaria per impostare la terapia empirica.
- Nel caso di pazienti ospedalizzati nell'80% dei casi il patogeno responsabile dell'infezione è E. coli.
- È importante conoscere l'epidemiologia locale e i dati locali su resistenze batteriche per impostare la terapia empirica.
- Come prima scelta bisognerebbe sempre considerare antibiotici a bassa escrezione urinaria.

Quale di questi antibiotici è raccomandato dalle linee guida EU per la terapia iniziale di IVU complicate?

- Fosfomicina.
- Aminopenicilline con inibitore di betalattamasi.
- Carbapenemici.
- Trimetoprim-sulfametossazolo.

Come ottenere i crediti ECM

Il corso FAD è fruibile sul sito www.unannoinsieme.it.

Una volta visionati i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari di valutazione e gradimento direttamente sul sito e scaricare poi l'attestato ECM.

Per eventuali informazioni contattare Axenso, il provider ECM, al n. 02 36692 890

Progetto realizzato da Axenso con il contributo non condizionante di

