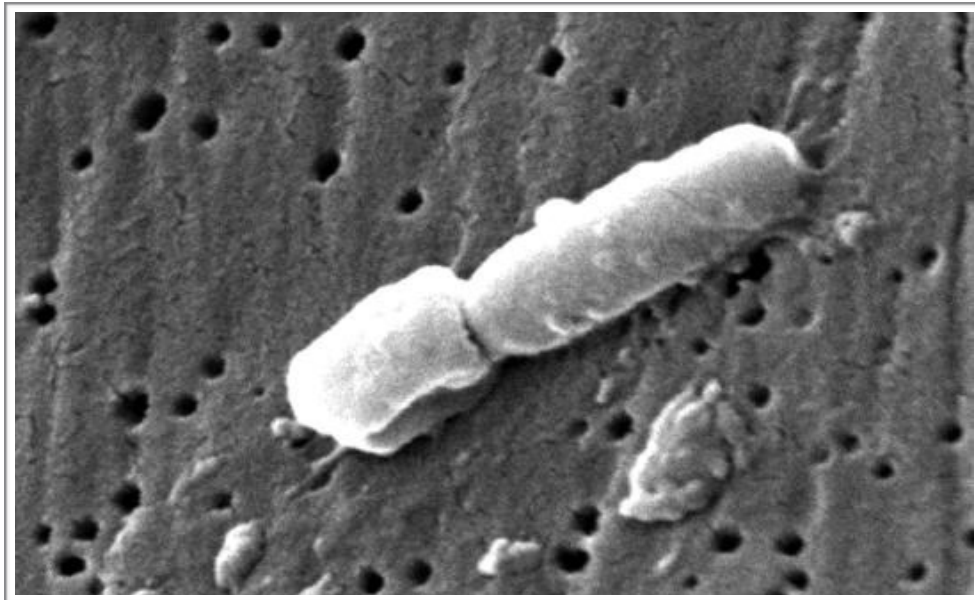


Raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie



*A cura del
comitato Linee Guida della
Società Italiana di Urologia*

Versione 1
Anno 2015

Elenco Autori

Gruppo Linee Guida SIU

Michele Battaglia (Coordinatore) – Università di Bari
Tommaso Cai – Ospedale S. Chiara Trento
Ercole Concia – Università di Verona
Cosimo De Nunzio – Ospedale S. Andrea Università La Sapienza Roma
Teresita Mazzei – Università di Firenze
Federico Pea – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine
Andrea Salonia – IRCCS Ospedale S. Raffaele Milano

Collaboratori

Anna Azzini – Università di Verona
Carlo Bettocchi – Università di Bari
Paolo Capogrosso – Università Vita Salute S. Raffaele Milano
Giulia Castagna – Università Vita Salute S. Raffaele Milano
Domenico De Leo – Università di Verona
Pasquale Ditunno – Università di Bari
Saverio Forte – Università di Bari
Giovanni La Croce – Università Vita Salute S. Raffaele Milano
Giuseppe Lucarelli – Università di Bari
Carlos Miacola - Università di Bari
Silvano Palazzo – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bari
Fabrizio Palumbo – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bari
Nicola Principi – Università di Milano
Fabrizio Presicce – Ospedale S. Andrea Università La Sapienza Roma
Andrea Russo – Università Vita Salute S. Raffaele Milano
Angela Sanrocco – Dirigente di Farmacia ULSS 12 Veneziana

1. INTRODUZIONE	6
2. LA “BUONA PRATICA CLINICA” E LE LINEE GUIDA NELLA INTERPRETAZIONE MEDICO LEGALE DELLA LEGGE BALDUZZI	8
2.1 La Legge Balduzzi: Analisi dell’ART. 3	8
2.2 Definizione di buona pratica clinica	9
2.3 Definizione di linea guida	10
2.4 L’errore	12
2.5 Tassonomia dell’errore nella pratica clinica	13
2.6 Situazione italiana rispetto al tema delle linee guida	14
2.7 Significato dato alle linee guida dalla comunità scientifica internazionale	15
2.8 Utilizzo delle linee guida in ambito giurisprudenziale	15
2.9 Valutazione di sintesi del problema	17
2.10 Bibliografia	19
3. CLASSIFICAZIONE DELLE INFEZIONI URINARIE	21
3.1 Sede anatomica di infezione	21
3.2 Fattori di rischio dell’ospite	23
3.3 Classificazione ORENUC	23
3.4 Grado di severità	24
3.5 Patogeni e opzioni di trattamento antibiotico	24
3.6 Bibliografia	25
4. NUOVE EVIDENZE PER RACCOMANDAZIONI AD UN TRATTAMENTO RAGIONATO: LO SCENARIO ATTUALE	26
4.1 Considerazioni e raccomandazioni	27
4.2 Cosa fare nella pratica di ogni giorno	30
4.3 Il problema ESBL	30
4.4 Il problema KCP	31
4.5 Bibliografia	31
5 INFEZIONI PEDIATRICHE	32
5.1 Le infezioni delle vie urinarie nel bambino	32
5.2 Eziologia	32
5.3 Patogenesi e fattori di rischio	32
5.4 Clinica	33
5.5 Classificazione	33
5.6 Diagnosi	34
5.7 Inquadramento radiologico	36
5.8 Comportamento diagnostico	36
5.9 Terapia	37
5.10 Prevenzione delle ricorrenze	37
5.11 Bibliografia	39
6. INFEZIONI NON COMPLICATE	40
6.1 Definizione	40
6.2 Agenti eziologici	40
6.3 Aspetti microbiologici e modalità di campionamento	40
6.4 Cistite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide	42

6.5 Pielonefrite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide	45
6.6 Cistite cronica (ricorrente) non complicata in donne in età fertile non gravide	48
6.7 IVU nelle donne in postmenopausa	51
6.8 IVU non complicate nel maschio	52
6.9 Batteriuria asintomatica	53
6.10 Bibliografia	53
7. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE COMPLICATE	57
7.1 Sintesi e raccomandazioni	57
7.2 Definizioni e classificazioni	57
7.3 Presentazione clinica delle IVU complicate	59
7.4 IVU complicata associata a calcolosi delle vie urinarie	60
7.5 IVU complicate in pazienti con lesioni del midollo spinale	61
7.6 Infezioni urinarie nel paziente cateterizzato	62
7.7 Principi generali di terapia delle IVU complicate	64
7.8 Bibliografia	67
8. LA UROSEPSI	69
8.1 Definizione e classificazione	69
8.2 Fisiopatologia	70
8.3 Diagnosi	71
8.4 Marcatori sierici	72
8.5 Trattamento	74
8.6 Prevenzione	76
8.7 Conclusioni	77
8.8 Bibliografia	78
9. INFEZIONI URINARIE DA GERMI ANTIBIOTICO-RESISTENTI	80
9.1 Epidemiologia	80
9.2 Trattamento	81
9.3 Bibliografia	85
10. INFEZIONI E TRAPIANTO DI RENE	86
10.1 Introduzione	86
10.2 Patogenesi delle infezioni del tratto urinario nei pazienti trapiantati	87
10.3 Fattori di rischio di IVU nei pazienti trapiantati	88
10.4 Infezione e donatore vivente	88
10.5 Infezione e donatore deceduto	89
10.6 Infezione e ricevente di rene	90
10.7 Profilassi e terapia antibiotica delle IVU nei pazienti trapiantati di rene	90
10.8 Infezioni fungine	93
10.9 Le infezioni nei pazienti immunodepressi	94
10.10 Ruolo della procalcitonina (PCT) come marcatore di infezione	94
10.11 Bibliografia	95
11 INFEZIONI SPECIFICHE	99
11.1 Tubercolosi genitourinaria	99
11.2 Candiduria	100

11.3 Schistosomiasi (Blizariosi)	102
12. PROSTATITI BATTERICHE	104
12.1 Definizione	104
12.2 Agenti eziologici	104
12.3 Prostatite acuta batterica	105
12.4 Prostatite cronica batterica	108
12.5 Uretriti	111
12.6 Epididimiti ed orchiti	113
13 PROFILASSI DELLE INFEZIONI	116
13.1 Profilassi antibiotica perioperatoria in urologia	116
13.2 Fattori di rischio	116
13.3 Principi generali di antibioticoprofilassi in chirurgia	119
13.4 Bibliografia	124
13.5 Antibioticoprofilassi nella biopsia prostatica	125
14.5.3 Bibliografia	127
14 INFEZIONI DEGLI IMPIANTI PROTESICI PENIENI	128
14.1 Bibliografia	130
15. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE IN GRAVIDANZA	132
15.1 Introduzione	132
15.2 Epidemiologia	132
15.3 Eziologia	133
15.4 Trattamento	133
15.5 Bibliografia	136
16. TABELLE	137
Tabella A - Esempi di interazioni farmacologiche note con tacrolimus	137
Tabella B - Esempi di interazioni farmacologiche note con tacrolimus	138
Tabella C - Esempi di interazioni farmacologiche note con micofenolato mofetile	139
Tabella D - Esempi di interazioni farmacologiche note con azatioprina	140
Tabella E - Esempi di interazioni farmacologiche note con sirolimus	141
Tabella F - Esempi di interazioni farmacologiche note con everolimus	142
Tabella G - Aggiustamenti posologici da considerare nei pazienti con insufficienza renale	143
Tabella H - Principali interazioni farmacologiche da considerare	144
Tabella I - Principali considerazioni farmacologico-cliniche per la scelta della dose di antibiotico da utilizzarsi nei pazienti obesi	146
Tabella L - Aggiustamenti posologici da considerare nei pazienti con insufficienza epatica	148

1. INTRODUZIONE

La allarmante e progressiva diffusione di patogeni multi-farmaco resistenti (*multi-drug resistant organisms MDROs*) anche in ambito urologico ha fatto ritenere da parte della Società Italiana di Urologia (SIU) le infezioni una vera e propria emergenza clinica su cui fare il punto con la stesura di queste Raccomandazioni.

Il titolo "**Raccomandazioni**" è stato fortemente voluto dal Comitato Linee Guida – Infezioni Urinarie della SIU, perché gran parte delle novità contenute nel testo non sono state validate da *trials clinici* randomizzati e, quindi, non hanno la dignità dei livelli di evidenza e dei gradi di raccomandazione cui si dovrebbe fare riferimento nella stesura delle Linee Guida. E' pur vero che, almeno in ambito infettivologico, il sempre più massivo e rapido aumento dei germi multiresistenti (*MDROs*) impone, anche in assenza di studi clinici randomizzati, una rivisitazione delle linee guida esistenti che possa essere adeguata a soddisfare le richieste della realtà clinica. In ultima analisi, non si è voluto correre il rischio che, in attesa della pubblicazione dei risultati di *trials* prospettici randomizzati, vengano licenziate Linee Guida non rispondenti alle esigenze di quanti vogliono, oggi, avere risposte alle molte domande su come affrontare il problema dei batteri MDROs.

I punti di forza delle seguenti Raccomandazioni sono:

- Rispondere alla novità del decreto Balduzzi sulla colpa lieve: il loro rispetto da parte del medico lo preserva, in caso di colpa lieve, dalla denuncia penale. Questo, però, passa attraverso diverse tappe: stesura delle linee guida da parte della Società Scientifica nel rispetto della pratica clinica della maggior parte delle realtà urologiche italiane e, soprattutto, loro validazione ed approvazione da parte del governo clinico dove l'urologo opera. Le linee guida vanno sottoposte ed accettate dalle direzioni generali e dalle direzioni sanitarie di ogni singolo Presidio Ospedaliero ove si intenda farle agire;
- Rispettare i principi di fitovigilanza;
- Dedicare particolare attenzione alle profilassi antimicrobiche dei grandi interventi in urologia, tipo: decontaminazione intestinale pre-cistectomia e confezione di neovescica, impianto protesico di vario tipo, ecc.;
- Dare importanza alla diagnostica microbiologica accurata. Questa deve essere fatta in laboratori "certificati" e che obbediscano a standard che vanno richiamati nelle linee guida ed espressamente raccomandati dalle ASL;
- Introdurre la metodologia di lettura degli antibiogrammi;
- Creare una "app" da parte della SIU che potrà essere scaricata gratuitamente sia dai pazienti che dai medici di medicina di base che dagli urologi. Questa "novità" si inserisce nel tentativo anche da parte della SIU di essere all'interno dell'*mHealth* (*mobile health o smart health*) che rappresenta, oggi, il miglior tentativo di rendere sempre più sostenibile il Sistema Sanitario Nazionale. La Telemedicina, attraverso la introduzione e la diffusione della APP potrà meglio rispondere alle esigenze

della Medicina Territoriale riducendo il ricorso alla ospedalizzazione, riservandola ai casi “veramente” complessi in cui non solo l’urologo ma un team multidisciplinare se ne debba fare carico. Da stime fatte si riduce del 30% la spesa sanitaria, centrando gli obiettivi globali della rimodulazione del welfare del mondo occidentale nella direzione della sostenibilità dei futuri Sistemi Sanitari Nazionali e/ o Regionali, che impegnano circa il 60% del PIL.

Le infezioni sostenute da patogeni *MDROs* sono associate ad un importante aumento della mortalità e della morbidità, allungamento dei tempi di degenza oltre che ad una maggiore complessità gestionale del paziente e delle risorse umane con conseguente incremento dei costi. Principali cause di tale diffusione sono l’uso poco razionale degli antibiotici e la trasmissione nosocomiale. Pur se non del tutto azzerabili, entrambi sono controllabili mediante un impiego appropriato degli antibiotici ed una corretta applicazione di misure comportamentali di controllo della diffusione. Tale problematica acquista un valore ancora più rilevante se focalizzata, come si fa nelle presenti Raccomandazioni, su un cluster di pazienti, come quelli sottoposti a trapianto di rene e gli immunosoppressi, che per il loro percorso chirurgico, clinico e terapeutico sono facilmente suscettibili alle infezioni proprio di germi MDROs e, quindi, più esposti al fallimento terapeutico.

La stesura delle presenti Raccomandazioni è stata curata da un team multidisciplinare in cui Urologi, infettivologi e farmacologi, particolarmente impegnati nella diagnosi e cura delle infezioni in ambito urinario, hanno contribuito.

2. LA “BUONA PRATICA CLINICA” E LE LINEE GUIDA NELLA INTERPRETAZIONE MEDICO LEGALE DELLA LEGGE BALDUZZI

2.1 La Legge Balduzzi: Analisi dell’ART. 3

Art.3 comma 1 decreto legge del 13 settembre 2012, n.158, convertito in legge 8 novembre 2012, n.189 (Legge Balduzzi):

“1. L’esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene alle linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l’obbligo di cui all’articolo 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo”.

Affrontando il tema della responsabilità professionale sanitaria, la sopra citata Legge Balduzzi ha richiamato l’attenzione del mondo del diritto civile e penale sulle linee guida e sui protocolli, definite regole cautelari proceduralizzate. E’ stato altresì riportato in auge il concetto di buona pratica clinica.

Numerose ed ampie perplessità sono state sollevate sia in campo medico che giuridico da coloro che sono chiamati all’applicazione pratica di tale norma, fino ad arrivare ad originare dubbi anche in merito all’aderenza di tale legge ai principi costituzionali. Conseguenze sono state rilevate anche sotto il profilo etico: è possibile un appiattimento dell’operatore sanitario sui protocolli e sulle linee guida e una minor valutazione utilizzando la propria esperienza. Esito estremo sembra essere la diffusione epidemica della c.d. “medicina difensiva”, finalizzata a proteggere l’operatore sanitario da possibili interventi da parte dell’autorità giudiziaria.

Sembra doveroso iniziare quindi con un’analisi testuale del sopra citato Art.3:

- Primo periodo: esclusione della responsabilità penale (per colpa lieve) in favore dei sanitari che si attengono alle linee guida e buone pratiche accreditate.
- Secondo periodo: l’esclusione della responsabilità penale non fa venir meno l’obbligo di risarcire il danno.
- Terzo periodo: nella determinazione del risarcimento deve tenersi debitamente conto della condotta conforme alle linee guida e alle buone pratiche.

In conclusione, l’Art.3, comma 1 della legge 189/12 non impone alcun ripensamento dell’attuale inquadramento contrattuale della responsabilità sanitaria ma si limita a determinare un’esimente in ambito penale, far salvo l’obbligo risarcitorio (nel secondo periodo) e a sottolineare (nel terzo periodo) la rilevanza delle linee guida e delle buone pratiche nel concreto accertamento della responsabilità (con portata sostanzialmente ricognitiva degli attuali orientamenti giurisprudenziali).¹

La norma esclude la rilevanza penale delle condotte dei medici connotate da colpa lieve, che si collochino all’interno dell’area segnata da linee guida o da virtuose

pratiche mediche, purché esse siano accreditate dalla comunità scientifica; quindi, in buona sostanza, reintroduce (o se si preferisce introduce) nel diritto penale – sia pure con esclusivo riferimento agli esercenti la professione sanitaria – il concetto di colpa lieve che, secondo la ormai consolidata giurisprudenza della Corte di Cassazione, non avrebbe potuto trovare applicazione nelle ipotesi di colpa professionale, neppure limitatamente ai casi in cui “la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà”, previsti dall’articolo 2236 c.c.. Tale introduzione espressa costituisce un fatto di grande rilevanza giuridica perché ripropone la necessità di rielaborare in maniera moderna i concetti di *culpa levis* e *di culpa lata*, i quali pur facendo parte della nostra più antica tradizione giuridica, sono stati trascurati dalla dottrina penalistica.²

Il disposto, non interviene in maniera diretta sulla normativa codicistica di riferimento ma, in veste di *lex specialis*³, precisa, con riguardo al fulcro della responsabilità professionale, che nell’accertamento della colpa lieve in attività sanitaria il giudice deve (d’ora in avanti) tener conto “dell’osservanza, nel caso concreto, delle linee guida e delle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale ed internazionale”. Infatti, al secondo comma dell’articolo 1176c.c. è già focalizzata, ed in maniera perentoria, l’attenzione dell’interprete sulla natura dell’attività esercitata.

Dunque, già prima della novella legislativa, l’interprete era chiamato a condurre l’analisi del caso concreto rapportando quest’ultimo alle c.d. *leges artis* della relativa professione, ovvero sia a tutto ciò che comunemente va sotto il nome di migliore (in quanto condivisa dalla pressoché totalità della Comunità Scientifica quale espressione di sapere a tutti accessibile e validato sul piano pratico) letteratura scientifica sul punto⁴.

2.2 Definizione di buona pratica clinica

Complessa, contraddittoria e problematica è la definizione di “buona pratica clinica”. Nella normativa italiana la prima, verosimilmente l’unica, definizione di “buona pratica” risale alla fine dello scorso secolo. Nel D.M. 15 luglio 1997 si trova una definizione di “buona pratica clinica” all’allegato 1 dell’articolo 1 (Good clinical practise): la Buona Pratica Clinica “è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono esseri umani”.

Risulta difficile ritenere che il legislatore del 2012 volesse riferirsi a questa specifica definizione di buona pratica. La confusione, infatti, regna sovrana nel momento in cui il documento ministeriale appena citato è denominato “Linee guida di buona pratica clinica”, laddove per “linee guida” verosimilmente si intende qualcosa di simile ad un indirizzo e non a raccomandazioni.

Nel contesto della medicina di laboratorio troviamo la “buona pratica di laboratorio” che viene recepita in un atto avente valore di legge come “il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e

l'ambiente vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati". In questo caso verosimilmente ci si avvicina di più alle intenzioni del legislatore nella parte in cui la buona pratica attiene alla operatività di determinati processi e alla messa in atto di principi clinico-assistenziali calati nella realtà organizzativa. Le buone pratiche si sono affermate negli ultimi anni piuttosto come "pratiche per la sicurezza del paziente", il che è concetto non certo sovrapponibile ad utilità probabile della pratica. Recentemente la "European Union Network for Patient Safety and Quality of Care" (PaSQ) ha definito un modello concettuale per la classificazione delle pratiche per la sicurezza del paziente. I criteri per la classificazione delle pratiche sono stati identificati in:

- Effettiva realizzazione dell'esperienza.
- Valutazione dei risultati con analisi prima – dopo.
- Efficacia in termini di miglioramento della sicurezza dei pazienti.

In accordo con questi criteri le pratiche sono state classificate in 4 categorie:

1. Pratiche Sicure (Safe Practices).
2. Pratiche la cui efficacia non risulta dimostrata (Not proven effective practices).
3. Pratiche potenzialmente sicure (Potentially safe practices).
4. Pratiche non valutate (Not evaluated practices).

Esisterebbe un'altra categoria che non viene riportata nell'elenco suindicato: le pratiche non implementate (Not implemented practice), che probabilmente non forma ancora una vera "pratica" in quanto non passata al vaglio dell'organizzazione e come tale non può beneficiare della definizione di buona pratica. A titolo di esempio, per "buone pratiche" si intendono documenti come: la gestione del dolore, la gestione dei farmaci antitumorali, la prevenzione delle ulcere da pressione, l'adozione dell'indice di deterioramento cardiaco, la prevenzione della distocia di spalla, la prevenzione dell'evento sentinella ecc., sempre che questi eventi abbiano le caratteristiche di cui sopra citato. La materia non è comunque pacifica in quanto, anche recentemente, il Ministero della salute ha emanato delle "raccomandazioni" (ci si domanda a riguardo se esse vadano ricondotte alla categoria delle linee guida o meno) per la "prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici". A livello di Conferenza Stato-Regioni troviamo un recente atto normativo⁵ che demanda all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali il monitoraggio delle "buone pratiche per la sicurezza delle cure". In conclusione, è d'uopo concordare con quegli Autori che, per la definizione di buona pratica, ritengono che essa vada classificata come "pratica per la sicurezza", continuando comunque a rilevare la confusione tra le varie espressioni utilizzate^{6,7}.

2.3 Definizione di linea guida

Le linee guida conoscono numerose e spesso assimilabili definizioni. Una delle più diffuse in letteratura le definisce come "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle

opinioni scientifiche, al fine di aiutare medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”⁸. In pratica, le *guidelines* puntano ad orientare le decisioni del sanitario tra le migliaia di notizie provenienti dalla letteratura biomedica, preselezionando le informazioni utili a impostare una soluzione di una questione clinica con la maggior probabilità di successo e il minor dispendio di risorse possibile. Promuovendo l’uso appropriato degli interventi sanitari, esse sono uno strumento di contenimento di costi inappropriati, ma anche di identificazione di bisogni assistenziali non soddisfatti. L’importanza di integrare le valutazioni cliniche con quelle economiche in una linea guida viene sottolineata in diversi documenti metodologici. Il Committee on Clinical Practice Guidelines statunitense raccomanda che ciascuna LG comprenda informazioni sull’impatto economico degli interventi sanitari e delle loro alternative⁹. Come efficacemente osservato da attenta dottrina, alla domanda di sapere medico le linee guida rispondono allestendo un apparato decisionale che l’operatore sanitario avvinto da un dilemma clinico trova come soluzione *prêt-à-porter*, attestante un autorevole riscontro nella letteratura di settore sulla correttezza dei comportamenti raccomandati. Per comprendere del tutto le potenzialità e i limiti di questa risorsa, è d’uopo sottolineare come le *guidelines* siano figlie di una rivoluzione epocale nella storia della medicina che va sotto il nome di Evidence Based Medicine (EBM). Essa si propone di ridurre lo spazio lasciato alle decisioni basate esclusivamente sull’aneddotica, sul consenso del paziente, sulle opinioni personali. Una definizione operativa di EBM potrebbe essere questa: l’uso cosciente, esplicito e giudizioso della migliore prova di efficacia e tollerabilità prodotta attualmente dalla ricerca clinica, al fine di prendere decisioni inerenti alla cura dei pazienti e all’organizzazione dei sistemi sanitari¹⁰. Le linee guida non integrano ordini categorici e una certa dottrina sostiene che, per esser considerate valide, esse debbano rispondere a tre requisiti:

- Applicabilità
- Riproducibilità
- Validità scientifica¹¹

Esse possono provenire da diverse fonti (circolari, regolamenti, piani sanitari), nondimeno, al di là della veste formale e dell’autorevolezza della fonte, possono sostanziare regole cautelari valide soltanto se riuniscono in sé i requisiti di scientificità, attualità ed efficacia sopra richiamati. La loro produzione consiste in un processo guidato da organismi che godono di credibilità rispetto alla professione medica (Società scientifiche, Istituti di ricerca), che tenta di leggere ed interpretare la complessità delle informazioni scientifiche, di valutare criticamente secondo i principi condivisi entro la professione medica e di distillare, alla fine di tutto, quanto possa essere utile per orientare la pratica clinica modificando conoscenze, abitudini e grado di consapevolezza dei medici¹². In quanto derivanti da fondamenti, seppur scientifici, basati su studi revisionistici, le linee guida non hanno fondamento di

certezza metodologica e clinica ma rappresentano, a differenza del protocollo, dei meri consigli di comportamento in una situazione tipo¹³. Occorre inoltre evidenziare che le migliaia di linee guida prodotte dalle Società scientifiche, dagli ordini professionali, ecc. sono soggette a revisione scientifica-clinica costante e ad applicazione comparata a livello nazionale ed internazionale; inoltre è dato per assunto che gli avanzamenti scientifici-professionali non eliminano immediatamente le precedenti prassi, ma convivono con esse per vario tempo, fino al loro completo superamento: solo dopo questo momento la nuova prassi può significare regola doverosa di condotta. Questo fenomeno di tendenziale standardizzazione delle condotte dei medici, si inserisce in un più ampio processo che interessa le principali attività sociali c.d. rischiose, ove a fronte della velocità del progresso scientifico-tecnologico e della complessità e molteplicità degli interessi sociali coinvolti, si tenta di operare una sempre maggiore standardizzazione delle regole cautelari. E' infatti del tutto comprensibile, in primo luogo per ragioni di certezza giuridica, che l'elevato tecnicismo di molte attività sociali porti ad escludere che l'individuazione delle relative regole cautelari possa essere affidata alla elaborazione spontanea dei soggetti operanti in quelle attività, apparendo perciò preferibile che le regole provengano sempre di più da autorità ed organismi a ciò deputati. Tuttavia, parte della dottrina sottolinea che il descritto fenomeno di standardizzazione delle condotte terapeutiche è guardato con sospetto sia dalla classe medica, sia dalla magistratura: la prima per timore di una certa banalizzazione della propria attività professionale, la seconda per evitare un abbassamento della tutela penale al bene giuridico protetto per eccellenza, la vita e l'incolumità fisica, che potrebbe essere ridotta se si accentuasse l'obbligo di conformarsi alle linee guida o ai protocolli. Pertanto, nel campo medico, medici e giudici penali sono entrambi inclini a sostenere che le regole cautelari debbano essere "aperte" e che quindi la miglior condotta terapeutica vada individuata solo *case by case*. Il risvolto negativo di tale impostazione è molto probabilmente l'aumento del contenzioso (proporzionale alle maggiori incertezze nell'accertamento dei profili di colpa del sanitario), con il rischio aggiuntivo di una dilatazione della responsabilità per colpa professionale, dato che sarà quasi sempre possibile trovare una regola cautelare ulteriore rispetto a quella indicata nelle "linee guida", la cui osservanza avrebbe potuto evitare l'evento avverso¹⁴.

2.4 L'errore

Una definizione del termine errore è rinvenibile nel libro "Human error" di Reason, il quale definisce l'"errore" come termine generico comprendente "**tutte quelle situazioni in cui una sequenza pianificata di atti fisici o mentali manca di conseguire l'obiettivo prefissato, e tale insuccesso non può essere attribuito al caso fortuito**"¹⁵. Tale definizione offre un'imponente resoconto sull'errore, senza far riferimento alcuno al concetto di colpa, il solo che è giuridicamente rilevante. In realtà, si può comprendere l'errore solo facendo riferimento alla volontà di ottenere

un determinato risultato o perseguire un determinato scopo, dovendosi escludere tutti gli atti contrassegnati da automatismo. Tuttavia, è possibile che l'errore compiuto non impedisca il raggiungimento del risultato. In generale, gli errori tendono a ridurre la possibilità di conseguire un determinato risultato e riducono il margine di sicurezza di una determinata attività. Nell'errore il difetto tocca qualche aspetto di un certo progetto o atto che è parte di un processo di conseguimento di un determinato risultato. Affinché possa esser qualificato come errore, questo vizio di progettazione o realizzazione dell'obiettivo deve avere carattere non intenzionale. Nel caso in cui la decisione o l'azione si discosti intenzionalmente dallo standard decisionale od operativo giustamente atteso, allora si dovrebbe definire l'atto in questione come violazione, pur in assenza di qualsivoglia volontà di produrre un danno o di mettere a rischio il conseguimento di un certo obiettivo. L'agente è spesso del tutto inconsapevole al momento in cui l'errore si produce. Quando ci si accinge alla valutazione degli eventi in vista del riconoscimento della colpa bisogna tenere ben presenti tali considerazioni, essendo necessario focalizzare l'attenzione sulle azioni e sui processi cognitivi e non sui loro risultati.

Per tutte queste ragioni sembra preferibile la seguente definizione di errore: "un errore consiste in un difetto non intenzionale nella formulazione di un progetto volto a realizzare un determinato scopo, oppure in una deviazione non intenzionale da una sequenza correttamente programmata di azioni fisiche o mentali, eccetto che tale deviazione sia dovuta a caso fortuito". Questa definizione fa proprio il principio che gli errori non sono assimilabili alle azioni automatiche e che dev'essere riconoscibile qualche elemento dell'azione o del progetto che "non va nel giusto verso", seppure l'errore di per sé non sia intenzionale; inoltre, essa sposta chiaramente l'obiettivo dal risultato di un atto o di un progetto al difetto nell'atto o nel progetto stesso¹⁶.

2.5 Tassonomia dell'errore nella pratica clinica

Esistono differenti modalità di classificazione dell'errore. Nella prospettiva di una valutazione dell'evento ai fini di una possibile attribuzione della colpa, si rivela di grande utilità un approccio basato sui principi di psicologia cognitiva. Secondo tale approccio, gli errori vengono classificati in base al processo cognitivo coinvolto nel momento in cui essi sono stati compiuti. Reason, nel disegnare un "Generic Error Modelling System", si riferisce a tre tipi di errori:

1. Errori di destrezza
2. Errori di regola comportamentale
3. Errori di conoscenza

Gli errori di destrezza interessano le azioni e di solito rappresentano il risultato di una distrazione. Gli errori di regola comportamentale e gli errori di deliberazione si identificano con difetti di soluzione dei problemi o di progettazione e possono essere accomunati sotto il termine di sbagli. L'espressione di errori di deliberazione viene

utilizzata per esprimere lo stesso concetto di errori di conoscenza. Altre due sottoclassi di errore sono di facile riscontro nella pratica: gli errori tecnici e gli errori di giudizio. Due altri concetti costituiscono importanti strumenti di classificazione, anche se più utilizzati per affinare la comprensione delle cause di errore per ciascuna categoria, che per identificare l'errore nella sua propria configurazione: l'assetto mentale, che allude al processo attraverso il quale si può realizzare una scorretta interpretazione degli eventi esterni, fatto questo che può causare e rendere comprensibile un errore (questo processo può giocare un ruolo importante nel determinismo degli errori di ciascuna delle tre principali classi descritte); i vizi di conoscenza, che indicano quelle situazioni in cui il difetto sta nell'informazione che deriva dal patrimonio conoscitivo interno del singolo individuo. Può trattarsi di un vizio di memoria o può riflettere la mancata conoscenza da parte dell'individuo del fatto o del principio in questione. Questo genere di vizio può sottendere qualsiasi tipo di errore e può contribuire alla creazione di un erroneo assetto mentale. Un ulteriore sistema di classificazione dell'errore si basa su ciò che costituisce oggetto di attenzione al momento del prodursi dell'errore. Nell'attività di destrezza, l'attenzione solo di tanto in tanto viene coscientemente rivolta al lavoro od alla sequenza di azioni in corso di svolgimento e ciò avviene di solito all'inizio della sequenza o nei punti chiave della stessa, ove si richiede uno sforzo decisionale. Nella maggior parte degli errori di regola comportamentale e in tutti gli errori di deliberazione l'attenzione è costantemente rivolta al lavoro in atto.

2.6 Situazione italiana rispetto al tema delle linee guida

Nel nostro Paese circolano, in maniera più o meno strutturata, documenti di provenienza diversa che possono essere ricompresi nel grande capitolo delle *clinical practice guidelines*, anche se questo termine viene spesso sostituito nel nostro linguaggio da altri termini più o meno ambigui, addirittura fuorvianti: spesso questi documenti, dalle provenienze più disparate, assumono, anche nel titolo, la forma del "protocollo", "procedura", "raccomandazione", "indicazione operativa", ecc. Si tratta di documenti di provenienza diversa che dimostrano avere, ancora, una penetranza differente nel mondo professionale. In relazione alla provenienza, la fonte delle linee-guida (e dei documenti che assumono questa prospettiva) è ampia, derivando da:

- Organismi governativi o network internazionali e sovranazionali della più svariata costituzione e natura;
- Fonti governative nazionali;
- Organismi regionali;
- Società Scientifiche ed Associazioni che raggruppano professionisti di matrice culturale condivisa o anche diversa, non necessariamente medica (ad esempio l'Associazione italiana di Psicogeriatria che accoglie al suo interno geriatri, psichiatri, neurologi e psicologi impegnati nella diagnosi e nella cura delle patologie dementigene).

Oltre alla provenienza diversa, le linee guida hanno una diffusione ampiamente disomogenea nel tessuto professionale. Questi documenti sembrano, infatti, avere un forte appeal nel management sanitario rispetto all'ambito professionale: ambito, quest'ultimo, che dimostra avere ancora molte (comprensibili) resistenze a proceduralizzare (standardizzare/omogeneizzare) la prassi attesa rispetto a standard predeterminati che il management sanitario strumentalizza, spesso, evidenziandone le sole ricadute in termini di temporalizzazione (minutaggio) prestazionale con l'obiettivo di contenere i costi e razionare la locazione di risorse. Questo pericolo si va ad affiancare ad un'altra temibilissima deriva che la legge Balduzzi si proponeva, almeno a parole, di contrastare: la medicina difensiva, che si realizza all'interno di ampie coordinate spazio-temporali che hanno comunque un minimo comune denominatore. Quello di preconstituire, nella prassi professionale, cause di giustificazione per non avere, per limitare e per contenere i sempre possibili guai giudiziari. Ad essa sembra se ne stia aggiungendo un'altra, altrettanto temibile e pericolosa, forse più subdola: essa si identifica nella c.d. medicina procedurale (o assiomatica) che rischia di ingessare pericolosamente la prassi professionale dentro agli stereotipi dei comportamenti attesi (e proceduralizzati) con l'obiettivo di contenere i costi sostenuti dall'organizzazione sanitaria, di preconstituire cause di giustificazione in quelle attività particolarmente rischiose e di trasformare, non secondariamente, i professionisti della salute in lavatrici (pre)impostate cui non è richiesto di pensare ma la sola messa in atto di azioni progettate e programmate sulla carta da qualcuno, a priori. Tutto ciò emerge, purtroppo, anche in quelle norme emanate dal nostro Paese (l. 23/12/1996, n. 662) che enfatizzano l'utilizzo delle linee guida non già in chiave di miglioramento della qualità degli outcomes del Servizio Sanitario Nazionale ma quale strumento di governo della spesa pubblica prevedendo, addirittura, sanzioni a carico delle Regioni e Province autonome inadempienti.

2.7 Significato dato alle linee guida dalla comunità scientifica internazionale

Classica definizione dell'*Institute of Medicine*: "Le linee guida contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative". Tale definizione identifica il vero scopo delle linee guida nel migliorare l'assistenza ai pazienti, e gli strumenti a ciò orientati individuandoli nella revisione sistematica delle evidenze scientifiche disponibili in un ben dato momento storico.

2.8 Utilizzo delle linee guida in ambito giurisprudenziale

Il loro utilizzo in ambito processualistico per governare il giudizio di *malpractice* del medico e, naturalmente, per caratterizzare assiologicamente la colpa lieve rispetto a quella non lieve (o grave) è qualcosa che il nostro Paese recupera (copia?) dai

Paesi di civil-law ma che confonde gli scopi originari per cui a livello internazionale è stata sviluppata la prospettiva delle linee guida e che rischia, soprattutto, di far perdere ad esse la particolare integrità costitutiva. Integrità che è e resta quella di sviluppare, armonicamente e teleologicamente, le evidenze scientifiche in modo da permettere, non solo ai medici ma anche ai pazienti ed alle organizzazioni sanitarie, di **selezionare dal vaso di Pandora della sterminata produzione bibliografica quella che offre sufficienti livelli di evidence, di non falsificabilità e di riproducibilità statistica**. Spesso le linee guida, che pur esistono, non soddisfano quei livelli di qualità richiesti sul piano del rigore metodologico esplicitati da numerose organizzazioni internazionali e governative, pur senza aver ancora trovato un consenso univoco all'interno della comunità scientifica per ragioni che sembrano essere di tutta evidenza: tra di esse l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Su questa problematica è tornato di recente il Guidelines International Network, un'importante network internazionale di cui fanno parte 93 organizzazioni che elaborano linee guida e 89 membri individuali a rappresentanza di 46 Paesi diversi nella cui biblioteca on line sono raccolti 7400 documenti, 3636 dei quali costituiti da linee guida. La lista che è stata al riguardo predisposta si compone di 11 requisiti strutturali che il network internazionale ha individuato quali criteri minimi fondamentali di una linea guida affidabile e di elevata qualità. Nel dettaglio:

1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida o Guideline Development Group (10-20 componenti guidati da un coordinatore efficiente e neutrale con stake-holders rappresentativi delle professioni sanitarie, di esperti sul tema, di metodologi con competenze nella valutazione e sintesi delle evidenze, di economisti sanitari, di cittadini e di pazienti);
2. Trasparenza riguardo al processo utilizzato per raggiungere il consenso formale tra i componenti del gruppo (tecnica del gruppo nominale, metodo Delphi o valutazione formale);
3. Policy strutturata per la dichiarazione/gestione del conflitto di interessi finanziario, non finanziario o professionale;
4. Chiarezza riguardo agli obiettivi ed ai principali problemi affrontati;
5. Descrizione del metodo di sviluppo della linea guida;
6. Sviluppo di modelli specifici per la revisione delle evidenze scientifiche tratte dalla letteratura;
7. Raccomandazioni espresse in maniera chiara, basate su evidenze relative ai rischi, ai benefici e, se possibile, ai costi;
8. Predisposizione di un sistema di rating per classificare e comunicare sia la qualità e l'affidabilità delle evidenze sia la forza delle raccomandazioni;
9. Revisione della linea guida prima della sua pubblicazione da parte di stake-holders esterni, opportunamente selezionati;
10. Termine di validità e strategia di aggiornamento della linea guida;

11. Trasparenza sui finanziamenti ricevuti sia per la revisione delle evidenze sia per la formulazione delle raccomandazioni in essa contenute.

Questa lista di criteri è una check-list che identifica gli standard minimi di buona qualità nel metodo di produzione delle linee guida. E' evidente la grande attenzione riservata non solo alla trasparenza procedurale, ma soprattutto all'identificazione degli strumenti utilizzati per raggiungere il consenso formale riguardo alle evidenze scientifiche ed alle politiche di individuazione/gestione dei conflitti di interesse, visto e considerato che i percorsi di diagnosi e di cura di cui si occupano le linee guida toccano sempre e comunque gli interessi dell'industria farmaceutica; industria che sovvenziona di regola (la sola eccezione riguarda gli studi c.d. "compassionevoli") quegli studi clinici con cui esse testano il grado di evidenza scientifica di un farmaco, di una procedura o di una tecnologia. Non solo: questi criteri minimi devono aiutare a sostenere anche gli utilizzatori delle linee guida per valutare i limiti ed i punti di forza delle medesime e, quando usate nell'ambito della malpractice, per caratterizzare la regola cautelare omessa in termini chiari e non equivoci.

Alla luce di quanto espresso nei contenuti della legge Balduzzi si possono rilevare fortissimi elementi di criticità: voler riconoscere alle clinical practice guidelines un valore taumaturgico che esse non hanno; aver fatto riferimento all'evidence-based per contenere, prioritariamente, il risarcimento del danno dovuto comunque, anche nell'ipotesi in cui il comportamento professionale sia stato conforme con gli standard di diligenza e con le regole cautelari attese in una situazione non già astratta ma concreta; stereotipizzare, ancora una volta, la relazione di cura non solo sulle linee guida ma su tutto quell'insieme di evidence-based.¹⁷

2.9 Valutazione di sintesi del problema

L'interesse medico legale in tema di linee guida è sempre attuale e di grande rilievo per il suo stretto collegamento al tema della colpa professionale, in particolar modo anche a seguito della legge Balduzzi. Ci si domanda se le linee guida, i protocolli, le raccomandazioni ed i percorsi assistenziali garantiscano in assoluto il professionista dai risvolti di un'eventuale responsabilità (penale, civile, disciplinare). Le linee guida rappresentano sicuramente uno strumento per la qualità perché facilitano il governo clinico, il risk management e l'adeguamento della pratica clinica ai risultati della ricerca, riducono la variabilità dei comportamenti degli operatori, promuovono l'integrazione operativa tra professionalità diverse, influenzano il rischio clinico. Inoltre, esse rappresentano un utile ed importante strumento volto a superare prassi arbitrarie ed obsolete e nel contempo a garantire omogeneità di procedure e governabilità del sistema sanitario. Allo stesso tempo, però, ogni professionista che utilizza le linee guida, accertata la loro qualità, deve tener presente che nel trasferirle alla pratica clinica sui singoli pazienti ***deve interpretarle con la flessibilità richiesta dalle caratteristiche individuali del paziente***, perché esse in generale sono dirette a guidare gli interventi su classi di malattie, rimandando alla capacità

adattativa del professionista la loro utilità nelle specifiche applicazioni. L'adeguamento del professionista alle disposizioni dettate dalle linee guida può certamente dimostrare che egli ha compiuto un atto sanitario in maniera conforme agli standard riconosciuti dalla professione, ma ciò non lo garantisce in assoluto dai risultati di un'eventuale responsabilità (civile, penale, disciplinare). Alcune volte, le linee guida possono essere non adeguate alle peculiari caratteristiche del caso concreto in esame ed il medico che si discosti dai loro dettami, nonostante queste peculiarità, può rischiare di esser ritenuto responsabile per la relativa inosservanza. Lo strumento delle linee guida dev'essere, in ogni caso, considerato alla luce del relativo valore del sistema di conoscenza legato al momento storico della loro elaborazione e del fatto che la scienza (arte) medica, le leggi esplicative hanno prevalentemente carattere statistico e solo raramente universale. Nel caso di linee guida tra loro contrastanti la scelta riguardo a quella più affidabile per la valutazione di eventuali responsabilità dev'essere improntata sulla base del loro diverso grado di evidenza scientifica, evidenza scientifica che rappresenta la rispondenza con appropriatezza e buona pratica ai bisogni sempre crescenti di salute della popolazione. Per appropriatezza s'intende l'utilizzo di specifici interventi preventivi, diagnostici, terapeutici e riabilitativi solo nei pazienti che, per le loro specifiche caratteristiche cliniche, ne possono effettivamente trarre beneficio. Per buona pratica clinica s'intende quello standard internazionale di etica e qualità scientifica valido a progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici. L'aderenza agli standard di buona pratica clinica (GPC, Good Clinical Practise) garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della scienza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio clinico, in conformità con i principi stabiliti con la Dichiarazione di Helsinki¹⁸, ma anche l'attendibilità dei dati relativi. Le caratteristiche della metodologia con cui vengono prodotte le linee guida, i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni su cui si fondano, condizionano il loro uso nella pratica clinica: sulla base di tutto ciò alcune sono poi adattate più facilmente di altre. La loro qualità per renderle applicabili dev'essere, infatti, supportata dall'utilizzo di criteri validi a livello internazionale che ne garantiscano una metodologia di produzione oggettiva, condivisa e facilmente riproducibile. Non è superfluo sottolineare il dato di fatto dell'impossibilità di azzerare l'errore in medicina: da ciò deriva che il medico più bravo è quello che sbaglia di meno. Di fronte al sempre maggior rischio, rispetto al passato, di esser chiamati in giudizio a causa di una indebolita considerazione della gente nei confronti della figura del medico, associata alla consapevolezza di un pluralismo di opzioni diagnostico-terapeutiche, è nell'interesse sia dei medici che dei pazienti adottare scelte riconosciute dalla comunità scientifica, ufficialmente esplicitate e condivise, piuttosto che assumere decisioni affidate al solo dato autoreferenziale. E' necessario, però, ribadire il carattere d'orientamento e non tassativo delle linee guida: in questo contesto va applicato il principio della personalizzazione dei trattamenti medico-chirurgici (di recente codificato in dottrina

medico legale come “medicina della scelta”). Indipendentemente dall’applicazione o meno di una linea guida, la condotta del medico dev’essere caratterizzata da idonea perizia, prudenza e diligenza; il sanitario deve tendere alla tutela della salute dell’assistito nel rispetto dei diritti fondamentali della persona (posizione di garanzia). Sotto il profilo giuridico, è innegabile che l’autorità giudiziaria, inquirente e/o giudicante, nell’analisi retrospettiva della condotta del sanitario ponga la richiesta di verificare se questa sia stata conforme ai criteri di miglior scienza ed esperienza del momento storico, come può esserlo la corretta applicazione di una linea guida consolidata dalla scienza medica. Ma, allo stesso tempo dev’esser tenuta presente la componente soggettiva del singolo caso! Solo in questi termini dev’essere interpretata la natura delle *leges artis* delle conoscenze e della prassi medica (EBM, Evidence Based Medicine), intendendosi così per *leges artis* non delle vere e proprie leggi da cui desumere inderogabili norme di condotta, bensì orientamenti dotati di vario grado di validità in accordo con l’autentica natura dell’arte medica¹⁹. Rilevante appare la sentenza della Corte Costituzionale n. 282 del 26 giugno 2002, la quale afferma: «salvo che entrino in gioco diritti o doveri costituzionali non è di norma il legislatore a dover stabilire direttamente o specificamente quali siano le pratiche terapeutiche ammesse, con quali limiti ed a quali condizioni [...] poiché la pratica dell’arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dall’autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione». Viene qui in evidenza la necessità di un più stretto rapporto medico-paziente che può condurre, nel caso di conflitti, alla prospettiva di una soluzione nell’affermarsi delle pratiche di conciliazione e mediazione, che probabilmente andrebbero a definire una narrazione della vicenda clinica, che veda il paziente portatore di un danno causalmente riconducibile in termini almeno probabilistici al trattamento sanitario, più prossima alla verità fattuale di quanto purtroppo non si avverta in sede giudiziale, per il dominante richiamo a regole processuali di fronte alle quali il medico è presuntivamente soccombente. Il diritto, in alcuni ambiti e di fronte a delicate questioni, dev’essere disponibile a fare un passo indietro ed affidarsi al tecnico, posto che la qualità dei trattamenti medici è prioritariamente, negli oggettivi contenuti, è questione prioritariamente ed essenzialmente medico legale (e dunque medica).

2.10 Bibliografia

1. “DECRETO BALDUZZI: PRIME BUONE APPLICAZIONI” - Trib. Arezzo 14.2.13- Chiara PARZIANELLO- Persona e Danno
2. La responsabilità medica alla luce della legge Balduzzi – Articolo di Pietro A. Sirena 23.05.2013
3. La rubrica dell’art.3 d.l. n.158/12 recita invero: “Responsabilità professionale dell’esercente le professioni sanitarie”.

4. MARCO DE LUCA : La nuova responsabilità del medico dopo la Legge Balduzzi – DIKE Giuridica Editrice,S.r.l. Roma, dicembre 2012
5. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente la gestione del rischio e la sicurezza dei pazienti e delle cure. (SALUTE) Codice sito 4.10/2008/55 Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131.
6. In tal senso BENCI, La responsabilità professionale dopo la riforma Balduzzi : il concetto di linee guida e buone pratiche, disponibile sul sito www.lucabenci.it.
7. La responsabilità penale del medico dopo la riforma Balduzzi – Articolo 08.10.2013 (GIACOMO FERRANDO)
8. La responsabilità degli esercenti le professioni sanitarie dopo la riforma Balduzzi: concetto di linee guida e buone pratiche – Articolo del 9 marzo 2013 (LUCA BENCI)
9. MANUALE METODOLOGICO: Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica, PNLG (Programma Nazionale per le linee guida), ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', maggio 2002 (angela.pegghetti@aosp.bo.it)
10. BARNI, Evidence Based Medicine e medicina legale, in Riv.it.Med.Leg., 1998, 3 ss.
11. BONA-IADECOLA, La responsabilità dei medici e delle strutture sanitarie, Milano, 2009.
12. La responsabilità penale del medico dopo la riforma Balduzzi – Articolo 08.10.2013 (GIACOMO FERRANDO)
13. I SAGGI di Responsabilità Sanitaria, U.Genovese: Glossario giuridico, assicurativo e medico-legale della responsabilità sanitaria – Maggioli Editore, 2012
14. La responsabilità penale del medico dopo la riforma Balduzzi – Articolo 08.10.2013 (GIACOMO FERRANDO)
15. Reason J.,Human error, Cambridge University Press, October 1990
16. Alan Merry, L'errore, la medicina e la legge, Giuffrè editore,S.p.A Milano – 2004
17. Fabio Cembrani: LA 'LEGGE BALDUZZI' E LE PERICOLOSE DERIVE DI UN DRAFTING NORMATIVO CHE (FORSE) CAMBIA L'ABITO ALLA RESPONSABILITA' GIURIDICA DEL PROFESSIONISTA DELLA SALUTE - Riv. It. Med. Leg. 02/2013.
18. Dichiarazione di Helsinki sviluppata dalla World Medical Association (WMA), Helsinki giugno 1964
19. Michele Zagra, A. Argo, B. Madea: MEDICINA LEGALE ORIENTATA PER PROBLEMI, 1st Edition , Elsevier- Masson 05/2011

3. CLASSIFICAZIONE DELLE INFEZIONI URINARIE

La classificazione delle infezioni del tratto urinario (IVU) più utilizzata nel tempo è stata quella sviluppata dal *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*² in America e risalente al 1988 e successivamente aggiornata nel 2008³. Questa classificazione prevede una distinzione tra IVU sintomatiche, batteriuria asintomatica (BAS) e altre infezioni del tratto urinario. Nello specifico, per IVU sintomatica veniva definita la presenza di sintomi clinici associati alla certificazione microbiologica della presenza di un patogeno nelle urine, verificata con esame colturale, microscopia, stick urinario o tecnica PCR, o in alternativa in seguito a una diagnosi medica. La diagnosi di BAS, richiede, invece, in pazienti non portatori di catetere vescicale la presenza di due referti colturali positivi. Tale classificazione è stata poi ulteriormente arricchita da categorie sviluppate dall'*Infectious Disease Society of America/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (IDSA/ESCMID)* nel 1992⁴ e nel 1993⁵ grazie alla introduzione del concetto di IVU “complicate” e “non-complicate”. Con il termine “non-complicate” si definiva una situazione clinica in cui il paziente non è portatore di alcun fattore di rischio che lo renda suscettibile allo sviluppo di una IVU. Per IVU “complicata” si intendeva invece una situazione clinica caratterizzata dalla presenza di un fattore di rischio predisponente, legato ad alterazione del tratto urinario (ostruzione anatomica o di altra tipologia, calcolosi, derivazioni urinarie, cateterizzazione), a patologie renali o comorbidità sistemiche (diabete mellito, neoplasie o malattie condizionanti immunodepressione). Si considerava inoltre IVU “complicata” una situazione ad elevato rischio di sviluppo di complicanze se non propriamente trattata, come la gravidanza e l’età pediatrica. La maggior parte delle attuali linee guida in termini di IVU si basano sulle classificazioni IDSA/ESCMID con alcune modifiche dei concetti di IVU “complicata”. Il modello classificativo qui proposto vuole rappresentare un pratico strumento di lavoro fruibile nella gestione clinica quotidiana e in ambito di ricerca clinica⁷ (Tabella 1).

Queste linee guida suggeriscono una classificazione delle IVU basata sui seguenti criteri:

- Sede anatomica di infezione
- Grado di severità della infezione
- Presenza di fattori di rischio
- Evidenze microbiologiche

3.1 Sede anatomica di infezione

Sintomi e segni clinici, permettono di caratterizzare topograficamente l’infezione in:

- Uretra: uretrite (UR)
- Vescica: cistite (CY)
- Rene: pielonefrite (PN)
- Infezione ematogena (a carico del sangue circolante): sepsi (US)

<i>Severità</i>	Grado di severità della 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-1	PN-2	PN-3	Sepsi-4	Sepsi-5	Sepsi-6
<i>Indagini</i>	Stick urine + urinocoltu ra 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 (10-14 gg) Combinazione di 2 antibiotici	
	Drenaggio / Chirurgia richiesta						

*Eccezioni: gravidanza e pregressa chirurgia urologica

Tabella 1 Rivisitazione della classificazione delle IVU, come da proposta della EAU European Section of Infection in Urology (ESIU)

- Batteriuria asintomatica (BAS): necessita di essere considerata una entità specifica poiché anatomicamente può essere pertinente al basso come all'alto apparato urinario, benchè non richieda trattamento se non in pazienti soggetti a chirurgia urologica, nei pazienti immunodepressi e nelle donne in gravidanza. Recentemente è stato chiarito il fatto che non vi sia una conta batterica quantitativamente predefinita che si possa ritenere indicativa di batteriuria significativa, che possa poi essere applicata a tutti i tipi di IVU e in tutte le circostanze. 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
- Testicoli, epididimi e ghiandole accessorie maschili: orchiti, epididimiti, prostatiti ecc. (non attualmente incluse in questa classificazione).

3.2 Fattori di rischio dell'ospite

I fattori di rischio che permettono di classificare le IVU vanno considerate e ponderate in base al loro potenziale impatto sulla prognosi del paziente. I fattori di rischio vengono pertanto classificati in base ad alcune variabili quali il sesso, il tipo di patogeno e la carica batterica, la possibilità di trattamento, lo stato di salute e la sintomatologia a livello dell'apparato urinario.

I fattori di rischio sono stati classificati in base a queste variabili in 6 gruppi.

3.3 Classificazione ORENUC

(Vedi Tabella 2)

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 2. Fattori di rischio nelle infezioni delle vie urinarie, criterio ORENUC, rielaborato da EAU European Section of Infection in Urology (ESIU)

3.4 Grado di severità

La severità delle infezioni delle vie urinarie viene declinata in 6 gradi progressivi, che sono relativi al rischio di eventi fatali (Tabella 1 e Tabella 3). E' clinicamente importante sottolineare come in termini di severità delle IVU, una PN sia sempre considerata più grave di una CY e una US più grave di entrambe. Inoltre, la PN può essere distinta distinguersi in lieve-moderata (ovvero, gestibile ambulatorialmente) oppure grave, con sintomi di carattere sistemico (e tali da necessitare una ospedalizzazione).

Quindi, per fattore sommatorio dei vari parametri, una IVU potrà essere classificata per es.:

- CY-1R: E. coli: cistite semplice ma ricorrente, con sensibilità nei confronti della terapia antibiotica standard
- UC-5C: Enterococcus sp.: urosepsi severa con un Enterococcus sp. Sensibile alla terapia antibiotica in un paziente portatore di catetere a permanenza

Presentazione clinica			
UR: uretriti CY: cistiti PN: pielonefriti US: urosepsi MA: ghiandole genitali maschili	Grado di severità		
	1: basso, CY 2: moderato, PN 3: severo, PN 4: SIRS, US 5: disfunzione d'organo, US 6: insufficienza d'organo, US	ORENUC	
	O: nessun fattore R: IVU ricorrenti E: extra-genitali N: nefropatie U: fattori urologici C: fattori legati al catetere		Specie Grado di sensibilità • Sensibilità • Ridotta sensibilità • Multi-resistente

Tabella 3. Parametri additivi di classificazione delle IVU, secondo criterio di severità, rielaborato da EAU European Section of Infection in Urology (ESIU)

3.5 Patogeni e opzioni di trattamento antibiotico

La urinocoltura permette usualmente di identificare l'uropatogeno responsabile ($\geq 10^4$ UFC/mL) e la suscettibilità alla terapia antibiotica. Tanto il patogeno quanto la sensibilità del medesimo all'antibiototerapia [definito da grado (a, sensibile) a grado (c, resistente)] possono essere inserite nella classificazione finale dello stadio clinico della infezione.

In conclusione un episodio di IVU deve essere valutato in base alla presentazione clinica, la categoria di rischio del paziente, il grado di severità dell'infezione, il patogeno o i patogeni coinvolti e la disponibilità di antibiotici adeguati.

3.6 Bibliografia

1. Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. *Internat J Antimicrob Agents* 2011 Dec;38S:64-70.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
4. Rubin USE, Andriole VT, Davis RJ, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. *Clin Infect Dis* 1992; 15:216.
5. Rubin UH SE, Andriole VT, Davis RJ, et al, with a modification by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *The European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases, Taukirchen, Germany, 1993, p. 240-310.*
6. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:189-96
7. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>: Urological infections

4. NUOVE EVIDENZE PER RACCOMANDAZIONI AD UN TRATTAMENTO RAGIONATO: LO SCENARIO ATTUALE

L'antibiotico resistenza è un problema molto diffuso ed attuale. Poiché molti studi supportano il nesso tra la quantità di antibiotici utilizzati e la comparsa di resistenze, diventa, quindi, estremamente necessario fare degli antibiotici un uso contenuto e razionale. Inoltre, l'emergenza di ceppi multiresistenti aumenta i costi sia in modo diretto, legati all'ospedalizzazione ed all'uso di antibiotici molto costosi che, indirettamente, per il prolungarsi dei tempi di guarigione e per le morbidità. L'utilizzo smoderato di antibiotici ad ampio spettro come i fluorochinoloni, le cefalosporine e gli aminoglicosidi ha creato un tasso di resistenze elevate che ad oggi risulta davvero preoccupante. Sebbene nelle infezioni delle vie urinarie non complicate questo fenomeno sia minore rispetto ad altri quadri clinici, stiamo assistendo ad un aumento preoccupante di isolamento di *Escherichia coli* produttori di beta lattamasi a largo spettro (ESBL) anche nelle infezioni comunitarie (non sono stati riportati, infatti, tassi di resistenze al trimethoprim del 48% in ceppi di *E. coli*, già resistenti ai fluorochinoloni e tassi del 25% di resistenza ai fluorochinoloni in ceppi già resistenti al trimethoprim¹. Quindi, si rende assolutamente necessaria una riflessione sull'utilizzo ragionato ed appropriato della terapia antibiotica delle cistiti non complicate. Una corretta politica per un buon utilizzo degli antibiotici dovrebbe dunque identificare delle strategie di prescrizione al fine di ottimizzare:

- indicazione
- scelta dell'antibiotico
- dose
- via di somministrazione
- durata del trattamento

Un'altra riflessione importante deve essere fatta considerando che negli ultimi 40 anni le industrie farmaceutiche hanno prodotto antibiotici in modo costante e con meccanismi di azione sempre diversi, rifornendo continuamente l'armamentarium a nostra disposizione. Tale situazione, ad oggi, si è totalmente invertita, poiché sono poche le industrie che stanno realizzando nuovi antibiotici.

La riflessione sull'uso dell'antibiotico-terapia deve basarsi sulle conoscenze di:

- farmacologia dell'antibiotico che pensiamo di utilizzare
- caratteristiche del patogeno che vogliamo trattare
- interazioni tra i due

Per riassumere queste interazioni e per far capire l'importanza di questi parametri al fine della scelta di una corretta terapia antibiotica è stata creata la "piramide delle malattie infettive" (Figura 1). Questa piramide sottolinea come l'efficacia di un trattamento antibiotico prevede una valutazione del **patogeno responsabile**, del **farmaco** da utilizzare e della **flora commensale** nel sito di infezione. Inoltre, tale piramide sottolinea il fatto come la flora commensale può essere determinante per lo

sviluppo di resistenza ad antibiotici. Infatti, i germi patogeni possono acquisire materiale genetico per creare meccanismi di resistenza a quel determinato antibiotico anche dalla flora commensale.

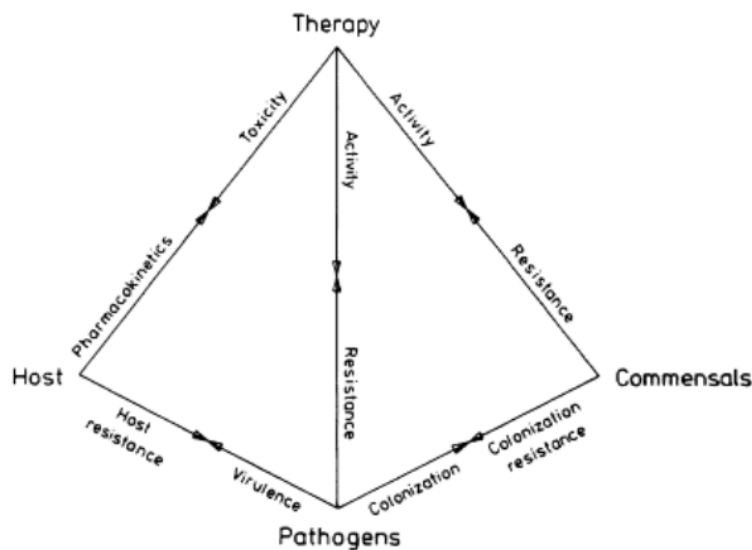


Figura 1. Piramide delle malattie infettive (Tratto da Chris J. van Boxtel, Budiono)

4.1 Considerazioni e raccomandazioni

Per facilitare l'applicazione nella pratica clinica delle raccomandazioni finalizzate alla riduzione dell'uso improprio degli antibiotici nei pazienti con sospetto clinico di IVU, possiamo orientarci tenendo ben presenti alcune domande:

- *La sintomatologia è da riferirsi alla presenza di patogeni responsabili delle infezioni delle vie urinarie?* La storia clinica e l'anamnesi, come precedentemente descritto, è dirimente nel rispondere a questa domanda e spesso una terapia empirica può essere iniziata senza la necessità di urinocoltura. Come detto, però in zone in cui la prevalenza di E. coli multiresistenti è elevata e quando la clinica non è chiara, allora si rende necessario un prelievo microbiologico prima della terapia ragionata. Chiaramente una terapia empirica può essere iniziata pur tenendo ben in considerazione alcuni aspetti che verranno descritti più avanti. Patogeni maggiormente responsabili
 - ~ E. coli e S. saprophyticus (prevalentemente)
 - ~ E. faecalis, S. agalactiae, K. pneumoniae (normalmente non presenti nella flora periuretrale ma che occasionalmente si trovano nelle UTI non complicate)
 - ~ Stafilococchi Coagulasi Negativi, Corinebatteri e Streptococchi viridanti (di dubbio significato)
- *Quali sono i dati di resistenza nella mia zona? Quali sono i dati di resistenza riportati per questo determinato tipo di paziente?* Come già accennato i tassi di resistenza dei ceppi responsabili delle IVU possono variare da zona a zona, specialmente per quanto riguarda E. coli e K. pneumoniae. In uno studio olandese

effettuato sui tassi di resistenza di E. coli nei dipartimenti di urologia, sono stati riportati tassi di resistenza ai fluorochinoloni che variavano dal 15% di alcune zone al 5-10% di altre². La conoscenza dei dati di resistenza nella propria zona è di estrema importanza, quindi, per la scelta della terapia empirica.

- *La paziente è già stata sottoposta a terapia antibiotica? Abbiamo i dati di un precedente antibiogramma?* Avere a disposizione i dati di sensibilità di una precedente urinocoltura può essere di estrema importanza per valutare la presenza di ceppi multi resistenti e per indirizzare la terapia empirica. Inoltre, molti studi hanno dimostrato come il precedente trattamento antibiotico può determinare resistenze. Un recente studio ha dimostrato come la resistenza agli antibiotici espressa da ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* è fortemente correlata con il pregresso uso di antibiotici e con la durata dell'esposizione al trattamento³. Inoltre, è stato dimostrato come l'uso pregresso di trimethoprim è correlato con un aumento della frequenza di resistenza a tale antibiotico⁴.
- *L'antibiotico che sto per scegliere ha caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche idonee per risolvere la sospetta infezione?* Spesso nella pratica clinica osserviamo fallimenti terapeutici non causati dal fatto che il patogeno è resistente all'antibiotico usato ma perché l'antibiotico scelto non aveva le caratteristiche farmacologiche adatte per raggiungere la sede d'infezione. Per fare alcuni esempi, l'utilizzo di antibiotici per via orale in caso di vomito o alterazione dell'alvo può determinare un ridotto assorbimento e, quindi, una ridotta biodisponibilità. Ancora, l'utilizzo di antibiotici che non hanno penetrabilità cellulare in caso di sospetta infezione da germi intracellulari, può determinare il fallimento della terapia stessa. Inoltre, deve essere ben tenuta presenza la via principale di eliminazione del farmaco al fine di raggiungere elevate concentrazioni urinarie. Se prendiamo come esempio i flurochinoloni, la levofloxacin è quasi completamente assorbita; per questo farmaco si ottengono pressoché le stesse concentrazioni, qualsiasi sia la via di somministrazione. Infatti la dose orale è identica a quella parenterale; questo fatto è estremamente utile sul piano clinico in quanto consente di passare dalla via parenterale alla via orale senza nessuna variazione in termini di farmacocinetica e farmacodinamica. Altro aspetto importante è la valutazione dell'emivita dell'antibiotico scelto che deve essere comparata con le caratteristiche replicative del patogeno e deve servire per impostare lo schema di somministrazione del farmaco.
- *Quanto deve durare una terapia antibiotica?* L'attività dell'antibiotico nei confronti dei patogeni è determinata dalla concentrazione del farmaco e dal tempo di esposizione. Per determinare queste caratteristiche è necessario considerare un aspetto specifico della farmacocinetica: la curva concentrazione-tempo (figura 2). Le caratteristiche importanti di questa curva sono:
 - ~ Il picco di concentrazione (C_{max})
 - ~ L'area sotto la curva (AUC)

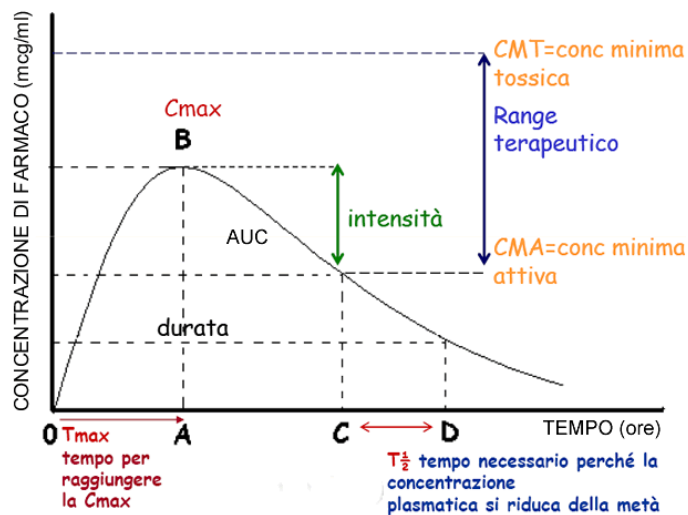


Figura 2. Curva Concentrazione tempo.

Questi parametri, detti parametri farmacocinetici sono determinanti per valutare la **biodisponibilità** dell'antibiotico e dipendono dall'assorbimento, dalla distribuzione, dal metabolismo e dall'eliminazione del farmaco stesso. Conoscere la farmacologia dell'antibiotico che vogliamo utilizzare è importante poiché ci serve per capire quanto è il tempo che impiega per essere assorbito e distribuirsi nella sede di infezione e quanto è il tempo necessario perché venga eliminato. Questo ci permette, quindi, di stabilire la relazione tra dose e concentrazione di antibiotico nei vari siti. Dal punto di vista dell'attività antibatterica tutti gli antibiotici si possono dividere in:

- ~ Antibiotici concentrazione dipendenti (farmaci che mostrano un effetto battericida dipendente dalla concentrazione, cioè aumentando la concentrazione aumenta l'effetto battericida – la loro risposta clinica e microbiologica è influenzata dall'entità delle concentrazioni ed è scarsamente influenzata dal tempo di esposizione del batterio all'antibiotico). Quando si utilizzano questi antibiotici dobbiamo utilizzare un regime terapeutico tendente ad ottimizzare e massimizzare le concentrazioni, poiché più le concentrazioni sono alte più rapida ed estesa è la loro attività antimicrobica. Esempio: *Aminoglicosidi; Daptomicina; Fluorochinoloni; Fosfomicina.*
- ~ Antibiotici tempo dipendenti (farmaci che mostrano effetto battericida scarsamente dipendente dalla concentrazione - la loro risposta clinica e microbiologica dipende da quanto tempo l'antibiotico permane nel sangue al di sopra delle MIC ed è scarsamente influenzata dall'entità delle concentrazioni). Quando si utilizzano questi antibiotici dobbiamo utilizzare un regime terapeutico tendente ad ottimizzare e massimizzare la durata di esposizione del patogeno al farmaco. Esempio: *Carbapenemi; Cefalosporine; Eritromicina; Linezolid; Penicilline.*

Alcuni antibiotici come l'azitromicina, la clindamicina o la vancomicina hanno caratteristiche specifiche ed ibride tra le due classi. Infatti, quando utilizziamo questi antibiotici dobbiamo usare un regime terapeutico tendente ad ottimizzare e

massimizzare la quantità di farmaco somministrato. Questi antibiotici presentano, inoltre, effetti persistenti e prolungati nel tempo.

• *Quali parametri devo conoscere ed utilizzare? CMI (Concentrazione Minima Inibente):* è la concentrazione più bassa dell'agente antimicrobico richiesta per prevenire la crescita di un microrganismo in condizioni sperimentali definite e fornisce una misura quantitativa della sensibilità batterica. Nella pratica clinica si è reso necessario comparare questi dati in vitro con la reale efficacia clinica del farmaco e creare dei valori soglia detti breakpoint che vengono fissati in funzione di un complesso insieme di parametri:

- ~ Microbiologici (es. distribuzione delle MIC o degli aloni di inibizione dei ceppi selvaggi, cioè privi di meccanismi di resistenza acquisiti)
- ~ Farmacologici (es. dosaggio del farmaco terapeuticamente utilizzabile e concentrazioni sieriche ottenibili)
- ~ Clinici (es. studi di efficacia clinica).

Lo stabilire questi valori soglia è determinate poiché la valutazione della sola MIC non è l'espressione di un'efficacia clinica certa. Infatti, gli stessi valori di MIC per due farmaci diversi per uno stesso patogeno possono essere interpretati clinicamente in modo diverso dato che possiedono breakpoints completamente diversi. In base a questa classificazione i microrganismi vengono raggruppati in tre diverse categorie:

- ~ *Sensibili (S)* – l'infezione può essere trattata in modo appropriato con i dosaggi standard.
- ~ *Intermedio (I)* – l'infezione può essere trattata con successo se il farmaco è fisiologicamente concentrato nel sito dell'infezione o se vengono somministrate dosi più elevate di quelle standard.
- ~ *Resistente (R)* – il paziente non risponde alla terapia con quel determinato farmaco.

4.2 Cosa fare nella pratica di ogni giorno

L'utilizzo di un **trattamento empirico** è ancora oggi consigliato e vantaggioso ma deve essere tenuto ben presente il fatto che ci sono aree geografiche o gruppi di popolazioni in cui i tassi di ESBL sono alti e l'esecuzione di un prelievo di urine per l'analisi microbiologica è assolutamente consigliato. Quando si rende necessario un prelievo colturale delle urine non ci dobbiamo limitare ad impostare una **terapia mirata**, cioè in base alla sensibilità emersa dall'antibiogramma, ma dobbiamo impostare una **terapia ragionata**, che prende, quindi, in considerazione le caratteristiche di sensibilità dell'antibiogramma, i breakpoints, le caratteristiche del farmaco e del paziente.

4.3 Il problema ESBL

Nel 1983 è stata descritto il primo caso di resistenza mediata da plasmidi di ceppi produttori di beta lattamasi a largo spettro (ESBL)⁵⁻⁶. I ceppi produttori di beta-

lattamasi sono prevalentemente Gram negativi e negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento della loro prevalenza, anche nelle infezioni non complicate. Recentemente, al problema dei ceppi ESBL si sono aggiunti altri ceppi multi resistenti con resistenze crociate a varie beta-lattamasi (ESBLs, metallo- β -lactamases o Class C β -lactamases), ai fluorochinoloni ed agli amino glucosidi. Nelle divisioni ospedaliere di Urologia la loro prevalenza è aumentata dal 3.6% nel 1990 al 21.8% nel 1993⁷⁻⁸. Queste survey microbiologiche hanno evidenziato un fattore molto importante in relazione al tasso di resistenze: la resistenza alla fosfomicina ed ai carbapenemi è rimasta invariata. Questo dato è di estrema importanza al fine di impostare un terapia ragionata ed efficace nelle infezioni urinarie anche in caso di ESBL.i patogeni maggiormente responsabili delle IVU non complicate

4.4 Il problema KCP

(Vedi capitolo infezioni urinarie da germi antibiotico-resistenti).

4.5 Bibliografia

1. Wimmerstedt A and Kahlmeter G, Associated antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Clin Microbiol Infect*, 2008. 14(4): 315–21.
2. NethMap, Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB Dutch Working Party on Antibiotic Policy, Editor. 2009: The Netherlands.
3. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, and Fishman NO, Imipenem resistance among *pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. 27(9): 893–900.
4. Donnan PT, Wei L, Steinke DT, Phillips G, Clarke R, Noone A, Sullivan FM, MacDonald TM, and Davey PG, Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data. *BMJ*, 2004. 328(7451): 1297.
5. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, and Mitsuhashi S, Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, 1983. 11(6): 315–7.
6. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, and Wiedemann B, Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985. 28(2): 302–7.
7. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, and Legakis N, Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*, 2001. 32 Suppl 2: S94–103.
8. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, and Weinstein RA, Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis*, 1996. 23(4): 779–84.

5 INFEZIONI PEDIATRICHE

5.1 Le infezioni delle vie urinarie nel bambino

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono una patologia estremamente comune in pediatria: si è calcolato che all'età di 6 anni il 2% dei maschi e l'8% delle femmine ha sofferto di almeno un episodio di IVU. Una parte rilevante dei casi viene diagnosticata già nei primi 2 anni di vita, soprattutto nei maschi nei primi 6 mesi e nelle femmine successivamente. La diversa distribuzione temporale nei 2 sessi è legata al fatto che nei maschi sono nettamente più frequenti le malformazioni o i disturbi funzionali delle vie urinarie che, causando stasi, favoriscono una precoce insorgenza delle infezioni. Le forme secondarie a malformazioni o a disturbi funzionali hanno elevata tendenza a recidivare e, se non opportunamente trattate, anche con la rimozione o dell'alterazione anatomico-funzionale, possono causare danni renali irreversibili. Una parte degli adulti che debbono ricorrere alla dialisi e/o al trapianto sono, infatti, soggetti, con IVU recidivante non adeguatamente affrontata in pediatria. Ciò spiega la particolare attenzione che i pediatri rivolgono al problema e la complessità dei protocolli diagnostico-terapeutici utilizzati nel bambino con sospetta o documentata IVU. Un discorso a parte meritano le cosiddette batteriurie asintomatiche, vale a dire le condizioni caratterizzate dalla presenza nelle urine di batteri, ancora una volta soprattutto *E. coli*, senza piuria e senza altra sintomatologia associata. Presenti nell'1% circa dei soggetti di età scolare, specie se di sesso femminile, sono assolutamente benigne e non richiedono alcun trattamento.

5.2 Eziologia

Oltre il 95% delle IVU del bambino sono legate a Gram negativi. Tra questi il più comune è *E. coli*, seguito da *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp. Altri Gram negativi possono essere isolati nei soggetti con malformazioni o disturbi funzionali o in quelli che hanno ricevuto multipli cicli di antibiotico-terapia. Le forme da Gram positivi, principalmente *Enterococcus* spp and *S. aureus* sono rare e, anch'esse, limitate ai casi secondari ad alterazioni delle vie urinarie ripetutamente trattate. Le forme virali sono eccezionali, di solito dovute ad Adenovirus e, in genere, limitate alla vescica ed espresse clinicamente da macroematuria.

5.3 Patogenesi e fattori di rischio

La grande maggioranza delle IVU ha origine ascendente deriva, cioè, dalla risalita dei germi dal perineo nelle vie urinarie. Proprio questo meccanismo spiega la maggiore frequenza assoluta delle IVU nelle bambine. Quando non esistono malformazioni che possono spostare la frequenza a favore dei maschi, la fisiologica strutturazione dell'uretra femminile facilita la risalita dei batteri. L'uretra femminile è, infatti, più corta e più rettilinea di quella del maschio così da rendere più semplice il passaggio dei germi all'interno delle vie urinarie. Lo stesso meccanismo

patogenetico rende ragione della maggiore frequenza delle IVU basse (cistiti) rispetto alle alte (pielonefriti). Perché queste si determinino è, infatti, necessario che i germi superino i fisiologici meccanismi antireflusso vescicale e di contenimento del reflusso entro le papille renali. Non sono, comunque, eccezionali le IVU che nascono per via ematogena, specie nel neonato e nel piccolo lattante. Oltre che dalla stipsi cronica, le IVU sono favorite dalla presenza di malformazioni urinarie che determinino una alterazione al regolare deflusso delle urine. Tra queste le più comuni sono le valvole uretrali e le stenosi del giunto uretero-pelvico. Importanti fattori di rischio sono anche tutti disturbi dello svuotamento vescicale a causa di problemi neurologici (spina bifida, dissinergia sfinterica). La più comune causa di IVU resta, comunque, il reflusso vescico-ureterale (RVU). E' questa una condizione che dipende in alcuni casi da una vera malformazione del giunto uretero-vescicale e, in altri, da un semplice difetto di maturazione del giunto stesso. Il rischio di danno renale è alto nel primo caso e assai meno consistente nel secondo.

5.4 Clinica

La sintomatologia clinica delle IVU nel bambino varia in modo sensibile sia in funzione della sede dell'infezione, sia, soprattutto con l'età del soggetto. Le infezioni delle vie urinarie inferiori (cistiti) hanno sintomatologia sovrapponibile a quella riscontrata nell'adulto nel bambino grande capace di riferire stranguria, disuria e pollachiuria. Nel piccolo non collaborante, questi segni e sintomi non possono essere rilevati e la diagnosi è molto più difficile e quasi impossibile nei casi non accompagnati da febbre e, se recidivanti, da sintomi del tutto aspecifici, come alterazione della crescita, diarrea, vomito. Le forme a localizzazione alta (pielonefriti) sono pressochè costantemente accompagnate da febbre anche molto elevata e, nel bambino grande, dal classico dolore lombare, talora associato a nausea, vomito e malessere generale. Specie nel bambino piccolo la febbre è l'unico elemento clinico di rilievo. In pratica, nei primi mesi di vita, oltre il 95% dei casi di febbre elevata senza apparente causa sono espressione di una IVU.

5.5 Classificazione

Le IVU possono essere classificate come primo episodio o come forme ricorrenti. All'interno dei 2 gruppi, possono, poi, essere identificate forme lievi e forme gravi a seconda dell'entità della sintomatologia. Nella tabella 4 sono riportati segni e sintomi che, isolatamente o nell'insieme, caratterizzano le 2 forme. Una precisa valutazione della gravità è essenziale nell'inquadramento di ogni caso di IVU del bambino perché, di fatto, rappresenta uno degli elementi che indicano l'urgenza e la necessità di determinate scelte diagnostico-terapeutiche.

Forme Lievi	Forme Gravi
Assenza di febbre o febbre moderata	Febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Assenza di vomito	Vomito persistente
Assente o lieve disidratazione	disidratazione significativa
Adeguata aderenza al trattamento	scarsa aderenza al trattamento

Tabella 4. Classificazione delle IVU del bambino in funzione della gravità clinica

5.6 Diagnosi

La diagnosi di IVU si basa esclusivamente sulla dimostrazione della presenza di batteri nelle urine con urinocoltura. L'esame delle urine da solo non è dirimente perché vi sono diverse condizioni che possono giustificare la presenza di globuli bianchi o rossi nelle urine in assenza di infezione e, egualmente, in alcuni casi malgrado l'infezione non sono presenti cellule. In particolare, piuria senza batteriuria può essere evidenziata nelle: a) infezioni causata da *M. tuberculosis* and *C.trachomatis* ,b) urolitiasi e presenza di corpi estranei. Al contrario batteriuria senza piuria può aversi in: a) contaminazione batterica, b) colonizzazioni (batteriuria asintomatica, c) raccolta molto precoce delle urine, precedente all'inizio della reazione infiammatoria. Le urine per urinocoltura debbono essere raccolte sterilmente. Quattro sono le modalità possibili:

1. Raccolta con sacchetto sterile adeso ai genitali esterni. E' la metodica più diffusa nel bambino non collaborante ma è anche quella che più espone al rischio di falsi positivi per inquinamento. Il sacchetto va applicato dopo adeguata pulizia dei genitali, mantenuto in sede per non più di 20 minuti e, se il piccolo non ha ancora urinato, cambiato con un nuovo sacchetto sterile. Malgrado ciò, non si è mai certi del risultato, a meno che questo non sia negativo. Il rischio di inquinamento può arrivare anche al 90%.
2. Flusso intermedio. Come nell'adulto, consiste nella raccolta, dopo accurata pulizia dei genitali, della seconda parte del flusso urinario. In pratica, si fa urinare il piccolo, raccogliendo nel contenitore una piccola quantità di urine dopo che una parte è già stata emessa. E' una metodica affidabile ma presuppone la collaborazione del bambino ed è, quindi, poco utilizzabile sotto i 4 anni.
3. Puntura sovrapubica. Metodica invasiva ma in grado di dare risultati assolutamente certi. Consiste nell'aspirare le urine con una siringa il cui ago viene inserito perpendicolarmente sulla linea media a pochi centimetri sopra la sinfisi pubica. Presuppone la vescica piena e può essere praticata con sicurezza solo nel bambino < 3 mesi, per la posizione extrapelvica della vescica in questa età.
4. Cateterismo vescicale. Metodo invasive da utilizzare quando nessuno dei precedenti è possibile o quando i metodi precedenti abbiano dato risultati dubbi.

La valutazione dei risultati dell'urinocoltura e, quindi, la diagnosi di IVU, sono commisurati al quantitativo di batteri rilevati e alle specie presenti. Il riscontro di 2 o più specie batteriche è indicativo di inquinamento, a meno che l'urinocoltura non sia riferita ad un soggetto che sia stato più volte trattato con antibiotici e/o che abbia situazioni che possano spiegare il fenomeno (stomie cutanee dopo intervento sulle vie urinarie). La tabella 5 riporta i criteri quantitativi da utilizzare per la diagnosi di IVU nei casi positivi per un unico batterio.

sacchetto sterile	flusso intermedio	puntura sovrapubica	cateterismo vescicale
$\geq 10^5$	$\geq 10^4$ se presenti sintomi $\geq 10^5$ se assenti sintomi	Qualsiasi numero	$\geq 1.000 - 50.000$

Tabella 5. Numero di unità batteriche formanti colonia/mL ritenuto necessario per considerare positive una urinocoltura nel bambino

La presenza nelle urine di particolari sostanze può essere utile ad identificare i casi da sottoporre ad urinocoltura per la conferma diagnostica o per sostanziare la diagnosi in caso di urinocoltura dubbia. Inoltre, l'evidenziazione di batteri all'esame microscopico diretto delle urine può ulteriormente contribuire a confortare la diagnosi. Per quanto riguarda la ricerca di specifiche sostanze, le classiche strisce reattive utilizzate per l'esame fisico-chimico delle urine permettono di identificare alcune sostanze che, assenti nelle urine normali, sono, al contrario, spesso presenti nelle urine di soggetti con IVU. In particolare, possono essere indicativi di IVU la presenza di:

- Nitriti: queste sostanze derivano dalla degradazione dei nitrati eliminati con le urine da parte dei batteri. I nitriti possono, tuttavia, mancare, pur in caso di IVU, se: a) sono in gioco batteri Gram positivi o *P. aeruginosa*, b) il test è eseguito in soggetti che hanno limitata eliminazione di nitrati (neonati), c) il test è eseguito su urine fortemente diluite. Di fatto il test dei nitriti ha una sensibilità di circa il 60% e una specificità di circa il 90%.
- Esterasi leucocitaria: l'enzima deriva dalla presenza di leucociti ed è, quindi, espressione di piuria. Ha una sensibilità del 70% e una specificità simile. Se si considera insieme al test dei nitriti i valori di sensibilità e specificità aumentano senza raggiungere, tuttavia, il 100%.
- N-acetil- β -glucosaminidasi: questo enzima è contenuto nelle cellule dei tubuli e la sua presenza indica un danno renale.

Alcuni esami ematici possono essere utili, più che a porre diagnosi di IVU, a distinguere le forme cistiche dalle pielonefriti. Tra questi:

- Proteina C reattiva. Sembrerebbe identificare la pielonefrite se $> 20\mu\text{g/mL}$.
- Procalcitonina. I casi con danno renale presentano valori superiori a $2\mu\text{g/mL}$.

5.7 Inquadramento radiologico

L'inquadramento radiologico rappresenta l'unico mezzo per differenziare le forme di IVU isolate da quelle che sono secondarie a malformazioni o anomalie funzionali. Tale differenziazione è molto importante perché ritardi di riconoscimento o di intervento possono favorire l'instaurarsi del danno renale e la progressione verso l'insufficienza renale cronica.

L'ecografia renale è la forma di diagnostica per immagini più semplice, veloce e sicura. Può permettere di valutare forme e dimensioni del rene e del sistema collettore. Tuttavia, è strettamente operatore dipendente e, pur permettendo di visualizzare eventuali alterazioni renali da infezione, è meno sensibile delle metodiche di medicina nucleare. Queste ultime, specie quelle legate all'uso del Tc-99, permettono di avere sia una valutazione della entità della massa renale realmente funzionante, sia di verificare l'eventuale presenza di alterazioni da danno renale. Sono, quindi utili, anche a differenziare le pielonefriti acute da danno renale già stabilito ed irreversibile. Di fatto ha sostituito la vecchia urografia.

Cistografia minzionale: è il mezzo ideale per l'evidenziazione del reflusso vescico-ureterale. Presuppone la cateterizzazione vescicale, il riempimento della vescica con mezzo di contrasto e, a vescica piena, la valutazione dello svuotamento di questa durante la minzione. Per evitare l'esposizione alle radiazioni, può essere sostituita dalla cistosonografia o dalla cistografia con radionuclidi. Entrambe queste metodiche hanno, tuttavia, minore sensibilità e specificità.

Valutazioni urodinamiche diventano tassative in presenza di IVU che si presume derivino da alterazioni neurologiche.

5.8 Comportamento diagnostico

Fatta diagnosi di IVU, si deve escludere la presenza di una situazione di rischio anatomica o funzionale. Non esiste uniformità di atteggiamento diagnostico perché alcuni esperti indicano di procedere con gli esami radiologici già dopo il primo episodio di IVU indipendentemente dall'età e dal sesso, altri sono meno aggressivi ed attendono, almeno nelle femmine, il secondo episodio, altri ancora preferiscono graduare l'intervento in funzione dell'età. Tutti sono d'accordo che l'ecografia rappresenta il primo esame mentre l'esecuzione degli altri è funzione di quanto documentato dall'ecografia. La tabella 5 riporta uno dei possibili atteggiamenti, con aggressività inversamente proporzionale all'età e, quindi, al rischio che un soggetto sia portatore di malformazioni o anomalie funzionali.

Età < 1 anno	1-5 anni	> 5 anni
↓	↓	↓
Ecografia + cistografia	Ecografia + scintigrafia	Ecografia
↓	↓	↓
Scintigrafia se esami patologici	Cistografia se esami alterati	Cistografia + scintigrafia se ecografia patologica

Tabella 5. Valutazione radiologica dopo il primo episodio di IVU

5.9 Terapia

La terapia delle IVU mira a eliminare i segni e sintomi della malattia attraverso l'eradicazione dell'infezione batterica, riducendo allo stesso tempo il rischi di formazione di danni renali. Per questo si basa essenzialmente sull'uso di antibiotici. La scelta della via orale o parenterale dipende soprattutto dalla gravità della forma e dalla possibilità del soggetto di assumere farmaci per bocca. Nei primi mesi di vita la somministrazione endovenosa è una regola sia perché le forme sono, in genere, più gravi, sia perché il rischio di bassa aderenza alla terapia orale è molto elevato. Nel bambino più grande questa scelta è soprattutto utile in caso di vomito perché anche le forme gravi possono essere affrontate senza rischio per via orale. In ogni caso, appena possibile, è ragionevole passare all'utilizzo della via orale. La durata ottimale della terapia non è stabilita da studi controllati, randomizzati e in doppio cieco. E', tuttavia, codificato che le forme basse possano avere un trattamento di durata limitata mentre le pielonefriti abbiano un trattamento più prolungato. In tabella 6 e 7 sono riportati i farmaci da utilizzare nelle diverse situazioni

5.10 Prevenzione delle ricorrenze

Nei soggetti senza malformazioni o anomalie funzionali è buona norma eliminare, se presente, la stipsi, assicurare abbondante apporto liquido in modo da tenere elevata la diuresi e insegnare a svuotare frequentemente la vescica. La profilassi antibiotica non serve. In presenza di malformazioni o di anomalie funzionali è indicato valutare caso per caso l'assunzione di antibiotici, ricordando che, in molti casi, l'uso di questi farmaci non porta reali vantaggi e può essere addirittura controproducente. Tipico è il caso della vescica neurologica per la quale la cateterizzazione intermittente è sicuramente un mezzo utile mentre la contemporanea assunzione di antibiotici peggiora il rischio di nuovi episodi infettivi. Lo stesso vale per molte malformazioni inoperabili o in attesa di intervento per le quali gli antibiotici possono creare problemi attraverso la selezione intestinale di patogeni resistenti che possono diventare agenti eziologici intrattabili in caso di nuovi episodi infettivi. Un problema a parte rappresenta il RVU. In passato i soggetti con questa situazione venivano regolarmente profilassati per lunghi anni indipendentemente dal grado del difetto in

attesa di una sua regressione spontanea o dell'intervento riparatore. Oggi questo atteggiamento si è di molto modificato perchè numerosi studi hanno dimostrato che i vantaggi della profilassi nelle forme di RVU di I o II grado è estremamente basso o addirittura nullo. Diverso è l'atteggiamento per il RVU di III o IV grado per il quale può essere prevista la profilassi a lungo termine. Uno studio recente sembra indicare una maggiore efficacia della profilassi nelle femmine, ma questo dato merita ulteriori controlli. Se la profilassi viene attuata, devono essere somministrati bassi dosaggi di farmaci attivi sulla flora delle IVU somministrati in dose unica serale. La scelta può andare dalla nitrofurantoina (1 mg/kg) al trimethoprim (0,5-2 mg/kg) al cotrimossazolo (=,5-2 mg/kg come trimethoprim). La preferenza andrebbe al primo di questi per la minore tendenza a selezionare la flora enterica favorendo l'emergenza di patogeni resistenti.

Infezione	Farmaco
Bassa	Amoxicillina-acido clavulanico* <ul style="list-style-type: none"> • < 3 mesi: 30 mg/kg/die in 2 dosi • ≥ 3 mesi: 50 mg/kg/die in 2 dosi • Adolescenti 1 g/die in 2 dosi Per 3-7 giorni
	Cefixime <ul style="list-style-type: none"> • 16 mg/kg/die il primo giorno in dose singola, poi 8 mg/kg/die per 3-7 giorni
	Co-trimossazolo** <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 mesi: 8-10 mg/kg/die in 2 dosi • Adolescenti: 160 mg 2 volte al giorno per 3-7 giorni
Alta	Stessi farmaci usati per le forme basse con terapia prolungata a 10 giorni

Tabella 6. Terapia orale delle IVU del bambino

* Il dosaggio è quello dell'amoxicillina; ** Il dosaggio è quello del trimethoprim

Farmaco	Dosaggio
Ampicillina + Gentamicina	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicillina 100-200 mg/kg/die in 4 dosi (massimo 4 g) • Gentamicina 5-7 mg/Kg/die in dose unica per 10-14 giorni
Cefepime**	<ul style="list-style-type: none"> • Neonati < 14 giorni: 60 mg/kg/die in 2 dosi • Lattanti e Bambini: 100 mg/kg/die in 2 dosi (massimo 4 g) • Adolescenti: 3-6 g/die in 3 dosi per 10-14 giorni
Cefotaxime	<ul style="list-style-type: none"> • Neonati < 28 giorni: 100-150 mg/kg/die in 2 dosi • Lattanti e Bambini: 100-200 mg/kg/die in 3-4 dosi (massimo 4 g) • Adolescenti: 4-8 g/die in 4 dosi per 10-14 giorni
Ceftriaxone*	<ul style="list-style-type: none"> • Lattanti e Bambini: 50 mg/kg/die una volta al giorno • Adolescenti: 1-2 g/die una volta al giorno per 10 -14 giorni

Tabella 7. Terapia parenterale delle IVU del bambino

*Il ceftriaxone è controindicato nel neonato

** Potenziale rischio di nefrotossicità

5.11 Bibliografia

1. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009;29:349–59.
2. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology.* Berlin: Springer-Verlag; 2009. pp. 1299–310.
3. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010; 184:292–297
4. Brandström P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun 7. [Epub ahead of print
5. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 1829–934.
6. Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66:232–234
7. Megged O. *Staphylococcus aureus* urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:269–272. See comment in PubMed Commons below
8. Mishra OP, Abhinay A, Prasad R Urinary infections in children. *Indian J Pediatr.* 2013 Oct;80(10): 838-43. doi: 10.1007/s12098-013-1118-4. Epub 2013 Jul 24.
9. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370:2367-2376.
10. Schroeder AR, Ralston SL. Intravenous antibiotic durations for common bacterial infections in children: When is enough enough? *J Hosp Med.* 2014;9:604-609
11. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 28;7:CD003772

6. INFEZIONI NON COMPLICATE

6.1 Definizione

Con il termine infezione delle vie urinarie (IVU) non complicate identifichiamo le infezioni del basso ed alto apparato urinario maschile e femminile, in soggetti altrimenti sani. Inoltre, dobbiamo considerare come non complicate tutte quelle infezioni sostenute da germi non-multiresistenti. Infatti, nel caso di IVU in soggetti altrimenti sani sostenute da germi multiresistenti devono essere considerate non complicate. Distinguiamo, quindi, le IVU non complicate in *cistiti* e *pielonefriti*. Tale distinzione ha importanti risvolti in termini di diagnostica, di trattamento e di profilassi delle recidive. Queste IVU sono presenti in soggetti che non hanno nessun fattore di rischio per complicanze come anomalie congenite o acquisite delle vie urinarie, patologie mediche del rene o altri tipi di comorbidità¹⁻². In relazione all'insorgenza ed al decorso clinico dobbiamo distinguere tale IVU in acute e croniche; tale suddivisione si rende necessaria anche per la programmazione del follow-up e della pianificazione del trattamento in profilassi, dove indicato, al fine di ridurre l'utilizzo di terapia antibiotica e limitarla ai casi selezionati³.

IVU acuta: Con questo termine identifichiamo una specifica entità clinica caratterizzata da un episodio acuto, limitato nel tempo, non ricorrente, di IVU non complicata causata da germi non ospedalieri².

IVU cronica: Con questo termine identifichiamo una specifica entità clinica caratterizzata da due o più episodi di IVU non complicata causata da germi non ospedalieri in 6 mesi o 3 o più episodi nel corso degli ultimi 12 mesi⁴.

6.2 Agenti eziologici

I patogeni maggiormente responsabili delle IVU non complicate sono E.coli nel 70-95% ed occasionalmente altre patogeni a frequenza minore come *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%), altri enterobatteri e raramente *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.⁵. Recenti studi hanno posto in evidenza un aumento della prevalenza delle IVU del basso apparato urinario causate da *Enterococcus faecalis* in particolar modo nelle IVU croniche delle giovani donne⁶. Non è stata riportata alcuna differenza in termini di prevalenza dei germi patogeni eziopatologici tra le IVU del basso ed alto apparato urinario⁵.

6.3 Aspetti microbiologici e modalità di campionamento

La presenza di $>10^3$ cfu/mL di uropatogeni in una donna con sintomi patognomici per IVU deve essere considerata clinicamente significativa¹³. Con il termine di uropatogeni si identificano i seguenti patogeni: enterobatteriacee, enterococchi, *Staphylococcus saprophyticus* e streptococchi gruppo B¹⁴. La presenza di altri patogeni deve essere considerata con molta attenzione e la possibilità di ripetere la coltura deve essere presa in considerazione.

6.3.1 Raccomandazioni per il corretto prelievo dell'urinocoltura e della spermocoltura

L'utilizzo di corrette modalità per la raccolta e conservazione dei campioni per esami microbiologici è condizione indispensabile per l'ottenimento di corretti risultati e dunque anche per poter ricavare informazioni al fine della terapia. Spesso una non corretta esecuzione del campionamento delle urine può determinare risultati errati che inficiano l'efficacia della terapia.

Sequenza per la raccolta del primo mitto:

1. Procurarsi in farmacia un barattolo sterile ad imboccatura larga "per urinocoltura" (evitare provette piccole)
2. Lavare accuratamente mani e genitali esterni con acqua e sapone
3. Utilizzare le urine della prima minzione del mattino per il primo getto, raccogliendo una minima quantità di urina
4. Non toccare con le mani o i genitali i bordi o l'interno del contenitore e richiudere accuratamente il contenitore
5. Consegnare il contenitore al laboratorio in tempo breve (se non è possibile consegnarlo subito, esso deve essere conservato a temperatura di circa 4°C in frigo massimo per 2 ore).

Sequenza per la raccolta del secondo mitto:

1. Procurarsi in farmacia un barattolo sterile ad imboccatura larga "per urinocoltura" (evitare provette piccole)
2. Lavare accuratamente mani e genitali esterni con acqua e sapone
3. Urinare scartando il primo getto e raccogliendo parte di quello successivo direttamente nel contenitore sterile, possibilmente senza interrompere la minzione
4. Non toccare con le mani o i genitali i bordi o l'interno del contenitore e richiudere accuratamente il contenitore
5. Consegnare il contenitore al laboratorio in tempo breve (se non è possibile consegnarlo subito, esso deve essere conservato a temperatura di circa 4°C in frigo massimo per 2 ore).

Nel caso di richiesta di raccolta del primo e secondo mitto si deve utilizzare la prima urina della mattina al risveglio per il primo mitto ed utilizzare quella successiva per il secondo mitto. Non è preferibile utilizzare l'urina del mattino al risveglio per il secondo mitto visto il rischio per falsi positivi dovuti al fatto che durante la notte, in assenza di minzione, si possono sviluppare ceppi di batteri non patogeni in carica elevata.

Sequenza per la raccolta della spermocoltura:

1. Procurarsi un barattolo sterile ad imboccatura larga "per urinocoltura"
2. Effettuare la raccolta al mattino del giorno in cui verrà consegnato il campione avendo osservato astinenza dai rapporti sessuali per i tre giorni precedenti

3. Dopo avere urinato lavare accuratamente le mani e il pene (retraendo la cute del glande) con acqua e sapone
4. Raccogliere il liquido seminale direttamente nel contenitore avendo cura di non toccare con le mani o i genitali i bordi e l'interno dello stesso e richiudere accuratamente il barattolo
5. Consegnare il contenitore al laboratorio in tempo breve (se non è possibile consegnarlo subito, esso deve essere conservato a temperatura di circa 4°C in frigo massimo per 2 ore).

Nel caso in cui sia richiesta anche l'urinocoltura, questa deve essere raccolta prima della spermocoltura.

Raccolta dell'urinocoltura da catetere:

1. Lavarsi accuratamente le mani ed indossare guanti monouso
2. Chiudere il sistema di raccolta delle urine con il morsetto o una pinza autostatica pulita per il tempo necessario a consentire la raccolta dell'urina nel catetere a monte del morsetto.
3. Disinfettare il diaframma perforabile del sistema di raccolta delle urine.
4. Pungere il diaframma perforabile con la siringa sterile o con il sistema di prelievo sottovuoto tipo Vacuette®/Vacutainer®
5. Aspirare la quantità di urine necessaria con la siringa o lasciare riempire la provetta sottovuoto per depressione.
6. Trasferire il campione di urina nel contenitore sterile senza contaminarlo e chiuderlo ermeticamente.
7. Aprire il morsetto o rimuovere la pinza autostatica dal sistema di raccolta verificando il deflusso dell'urina
8. Consegnare il contenitore al laboratorio in tempo breve (se non è possibile consegnarlo subito, esso deve essere conservato a temperatura di circa 4°C in frigo massimo per 2 ore).

Assolutamente importante: non prelevare le urine dal sacchetto di raccolta o sconnettendo il catetere.

6.4 Cistite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide

6.4.1 Diagnosi

Anamnesi ed esame obiettivo

La diagnosi può essere fatta sulla base della raccolta anamnestica e basandosi su alcuni segni clinici che possono essere patognomici, come la disuria, la frequenza, l'urgenza e la pollachiuria. Generalmente, queste donne non hanno fattori di rischio per le IVU complicate. In tali donne non sono presenti perdite vaginali o segni clinici di uretrite, né dispareunia. Se presenti tali segni devono essere indagati e valutati al fine di escludere patologie ginecologiche. Un esame obiettivo pelvico è indicato se è presente qualcuno dei fattori sopra indicati suggestivi per uretriti o vaginiti o se sussiste un dubbio diagnostico. Un esame della pelvi dovrebbe includere una attenta

ricerca di segni di vaginite, secrezione uretrale o ulcerazioni da herpes, un esame della cervice per segni di cervicite e colture cervicali ed uretrali per *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria Gonorrhoeae*.

Score sintomatologici

Ad oggi non esiste uno score sintomatologico validato in lingua italiana per la diagnostica delle IVU acute non complicate del basso apparato urinario. Sono presenti alcuni questionari in lingua inglese che hanno dimostrato una buona accuratezza e riproducibilità utili nella diagnosi e nel monitoraggio del trattamento di queste patologie. In particolare il questionario ACSS (Acute Cystitis Symptom Score), composto da 18 domande, sei sui sintomi classici della cistite, 4 sulle diagnosi differenziali, 3 sulla qualità di vita e 5 su condizioni aggiuntive che possono influenzare la terapia, si è dimostrato utile e di rapida compilazione. Chiaramente, tali questionari hanno una maggiore valenza negli studi clinici, rispetto alla pratica clinica quotidiana. Comunque, il loro impiego, una volta validati in lingua italiana, dovrà essere stimolato⁷⁻⁸.

Esami di laboratorio

Sebbene l'urinocoltura solitamente non è necessaria, perché gli organismi patogeni ed il loro profilo di suscettibilità agli anticorpi sono prevedibili, è, comunque, consigliato eseguire un dipstick sulle urine al fine di confermare la presenza di micromeaturia, piuria e presenza di nitriti. Tale esame è sufficiente per iniziare una terapia antibiotica. L'urinocoltura è, però, raccomandata nelle seguenti situazioni: sospetto di pielonefrite, sintomi che persistono per 2 settimane, sintomi atipici ed inusuali. Il laboratorio dovrebbe essere indirizzato a cercare basse cariche microbiche, specialmente in casi di un evento acuto con caratteristiche atipiche⁹⁻¹¹. L'utilizzo del tampone vaginale è da sconsigliare data la scarsa accuratezza diagnostica e l'assenza di evidenze di beneficio¹². Nel caso di sospetto di patologie a trasmissione sessuale e nel caso di presenza di sintomi atipici è necessaria l'esecuzione della ricerca di germi atipici come *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria Gonorrhoeae* e Micoplasmi. Tale atteggiamento diagnostico è necessario al fine di impostare un trattamento antibiotico adeguato per evitare recidive precoci e la mancata risoluzione dei sintomi legata ad un trattamento errato.

6.4.2 Considerazioni terapeutiche

Sebbene in letteratura siano riportate evidenze di remissioni spontanee e che la frequenza di IVU del basso apparato urinario non siano un fattore di rischio per lo sviluppo di pielonefriti e di conseguenze a lungo termine, alti livelli di evidenza e gradi di raccomandazione, suggeriscono che la terapia antibiotica è raccomandata, efficace e migliora la qualità di vita¹⁵. La terapia antibiotica, seppur empirica e non basata sui dati microbiologici dell'urinocoltura, deve essere ragionata e basata sui seguenti aspetti:

- Spettro di suscettibilità dei probabili agenti etiologici coinvolti e maggiormente isolati in quella comunità
- Efficacia del singolo antibiotico negli studi clinici su popolazioni con caratteristiche comparabili con quelle dei pazienti da trattare
- Tollerabilità, reazioni avverse ed allergie riferite
- Pregresse terapie antibiotiche e pregresse urinocolture
- Rapporto costo / beneficio
- Disponibilità del singolo antibiotico

In relazione ai tassi di resistenza dei patogeni isolati, si suggerisce di iniziare la terapia empirica con uno dei seguenti schemi di trattamento, ove non controindicato¹⁶⁻¹⁷:

- Fosfomicina trometamolo 3 g in singola dosi
- Nitrofurantoina 50-100 mg 4 volte al dì per 5 gg (da considerare 100 mg se peso >80 kg)

Inoltre, basandosi sull'epidemiologia locale delle resistenze batteriche, si possono seguire anche i seguenti schemi di trattamento:

- Co-trimoxazolo (160/800 mg due volte al giorno per 3 giorni)
- Levofloxacina 500 mg 1 volta al dì per 3 giorni
- Ciprofloxacina 500 mg 2 volte al dì oppure 1000 mg RM 1 volta al dì per 3 giorni

Inoltre, in Italia è disponibile prulifloxacina alla seguente posologia:

- Prulifloxacina 600 mg volta al dì per 3 giorni¹⁸

L'utilizzo in generale dei fluorochinoloni dovrebbe essere limitato e considerato con molta attenzione visti i recenti incrementi di tassi di resistenza dei E. coli a tale antibiotici. Le aminopenicilline anche in combinazione con inibitori delle betalattamasi (ex. Amoxicillina/Acido Clavulanico) oppure le cefalosporine non dovrebbero essere utilizzate nel trattamento short term¹⁹. Cicli brevi di antibiotici sono molto efficaci nel trattamento delle cistiti acute non complicate nelle donne in età fertile e sono da preferire per la migliore compliance, il loro basso costo e la bassa frequenza di effetti indesiderati. La fosfomicina trometamolo ha riportato alti tassi di eradicazione microbiologica con alti livelli di remissione completa della sintomatologia²⁰⁻²¹. Tali dati fanno ritenere questo antibiotico come prima scelta nelle cistiti acute non complicate delle donne in età fertile, non gravide.

6.4.3 Follow-up

Nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicata l'esecuzione successiva di urinocoltura o esami urine. Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva entro 2 settimane, si rende necessaria l'esecuzione di una nuova urinocoltura e l'impostazione di un trattamento in base ai risultati microbiologici. In caso di persistenza del patogeno con una concentrazione significativa (>10³ in

presenza di sintomi) è indicato un trattamento antibiotico della durata di una settimana con un principio attivo diverso da quello precedentemente utilizzato²².

6.5 Pielonefrite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide

6.5.1 Diagnosi

Anamnesi ed esame obiettivo

La diagnosi di pielonefrite acuta è suggerita da dolore al fianco, nausea e vomito, febbre (>38°C) o fastidio all'angolo costo-vertebrale, e può presentarsi con o senza sintomi riferibili a UTI del basso apparato urinario. La presentazione di una pielonefrite acuta non complicata solitamente varia da un malore lieve a moderato.

Esami di laboratorio e strumentali

Nel sospetto di una pielonefrite acuta è necessario supportare la diagnosi clinica con i seguenti accertamenti:

- Dipstick urinario in prima istanza, seguito da esame urine completo ed urinocoltura
- Emocromo e valutazione indici di flogosi (in previsione di monitoraggio del quadro clinico)

Inoltre, sarebbe opportuno eseguire una valutazione ultrasonografica delle alte vie urinarie per escludere la presenza di ostruzione. Esami aggiuntivi, come TC diretta addome (per escludere la litiasi), oppure URO-TC dovrebbero essere presi in considerazione, sulla base della situazione clinica del paziente, se la febbre non regredisce dopo 72 ore di terapia, questo per escludere altri fattori complicanti come urolitiasi, ascessi renali o perinefrici. Comunque, l'esecuzione di URO-TC di routine in pazienti con pielonefrite acuta non complicata ha scarso valore perché la maggior parte degli adulti con pielonefrite acuta non complicata ha vie escretrici alte normali²³. In caso di pielonefrite con quadro clinico severo è utile l'utilizzo di emocoltura durante gli episodi febbrili. Comunque, non c'è evidenza che la batteriemia abbia un significato prognostico o che giustifichi una terapia più prolungata in pazienti con pielonefrite ed altrimenti sani.

Considerazioni microbiologiche

In questi quadri clinici, un conta batterica >10⁴ cfu/mL di uropatogeni deve essere considerata significativa. A differenza della cistite acuta, l'85-90% degli episodi di pielonefrite sono associati a > 10⁵ uropatogeni cfu/ml²⁴.

6.5.2 Considerazioni terapeutiche

In considerazione della mancanza di studi epidemiologici sulla frequenza e sul pattern di resistenza dei patogeni responsabili delle pielonefriti, si consiglia di impostare la terapia empirica sulla base dei dati di prevalenza e resistenza delle UTI del basso apparato urinario per quella comunità. E' necessario sottolineare come la frequenza di *S. saprophyticus* è minore rispetto a quella riscontrata nelle cistiti²⁵.

La terapia deve essere impostata in base al quadro clinico ed al grado della pielonefrite. In considerazione di questo, dobbiamo considerare una terapia diversa per:

- Quadro clinico lieve o moderato
- Quadro clinico grave

Nel *quadro clinico lieve e moderato* si devono preferire antibiotici somministrati per via orale, preferendo un fluorchinolone per 7-10 giorni se nella comunità in questione è riportata una frequenza bassa di resistenza dei E.coli. In casi di resistenza più alta, una valida alternativa possono essere le cefalosporine di terzo generazione o l'amoxicillina/acido clavulanico.

Nel *quadro clinico grave* si devono preferire antibiotici per via endovenosa tenendo in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- Nel caso di basse frequenze di resistenza dei E.coli ai fluorchinoloni, deve essere usata questa classe di antibiotici, altrimenti una cefalosporina di terza generazione oppure betalattamine con inibitori delle betalattamasi (piperacillina/tazobactam, ampicillina/sulbactam, amoxicillina/acido clavulanico).
- Nel caso di comunità con elevati tassi di resistenza di E.coli ai fluorchinoloni ed extended-spectrum b-lactamase (ESBL), si suggerisce l'utilizzo di terapia empirica con carbapenemi e/o aminoglicosidi fino all'arrivo dei risultati delle colture.

Nel caso di miglioramento dei sintomi e delle condizioni cliniche del paziente, si può passare alla terapia orale e se efficace deve essere continuata per almeno 2 settimane. Nel caso di mancata remissione alla terapia, quest'ultima deve essere rivista alla luce di una nuova valutazione microbiologica o considerando uno switch verso altre classi di antibiotici.

Di seguito le raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della pielonefrite acuta non complicata in relazione al quadro clinico (Tabella 8).

6.5.3 Follow-up

Come per le IVU del basso apparato urinario, nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicata l'esecuzione successiva di urinocoltura o esami urine. In donne in cui i sintomi di pielonefrite non migliorano entro 3 giorni, oppure si risolvono e recidivano entro 2 settimane, bisogna ripetere un'urinocoltura con antibiogramma ed eseguire esami appropriati come un'ecografia renale. Nel paziente privo di anomalie urologiche, bisogna dedurre che il microrganismo non è sensibile all'antibiotico usato inizialmente e va considerato un secondo trattamento di due settimane con un altro farmaco.

<p>Quadro clinico lieve-moderato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LEVOFLOXACINA 500 mg 1 cpr al dì per 14 giorni • CIPROFLOXACINA 500 mg a rilascio modificato 1 cpr ogni 12 ore oppure 1000 mg rilascio modificato 1 cpr al dì per 14 gg <p>In caso di zone con elevati tassi di resistenza di E.coli ai fluorochinoloni si consiglia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 2 gr e.v. in monosomministrazione + Gentamicina 3 mg/kg in monosomministrazione al dì per 14 gg (controllo della funzionalità renale) • AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO 1 gr 3 volte al dì per 10 gg
<p>Quadro clinico severo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LEVOFLOXACINA 500 mg e.v. 1 ogni ogni 12 ore oppure • CIPROFLOXACINA 400 mg e.v. 1 ogni 8 ore (terapia da continuare fino alla risoluzione del quadro acuto e passare alla terapia per os per un totale di 14 giorni) <p>In caso di zone con elevati tassi di resistenza di E.coli si consiglia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 2 gr e.v. in monosomministrazione + Gentamicina 3 mg/kg in monosomministrazione al dì per 14 gg (controllo della funzionalità renale) • PIPERACILLINA con TAZOBACTAM 4.5 gr ogni 6 ore per 7 gg (in seguito passare a terapia per os con farmaco analogo) • AMPICILLINA/SULBACTAM 3 gr ogni 6/8 ore per 7 gg (in seguito passare a terapia per os con farmaco analogo) • AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO e.v. 2.2 gr ogni 6/8 ore per 7 gg (in seguito passare a terapia per os con farmaco analogo) <p>In caso di sospetto o documentata presenza di germi produttori di ESBL si consiglia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEROPENEM 1 gr ogni 6/8 ore per 7 gg • IMIPENEM 1 gr ogni 8 ore per 7 gg • ERTAPENEM 1 gr ogni 24 ore per 7 gg

Tabella 8. Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della pielonefrite acuta non complicata in relazione al quadro clinico

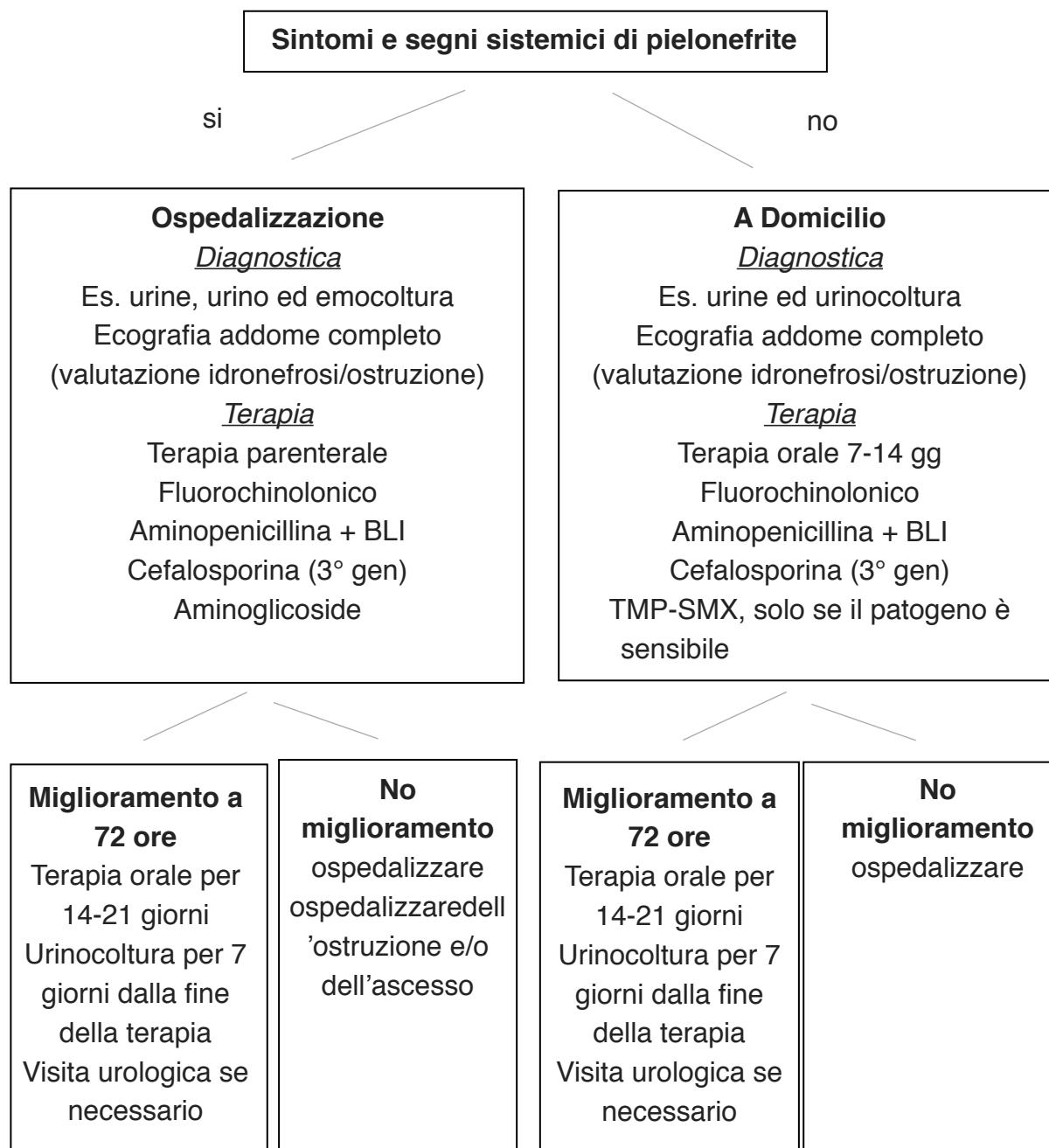


Figura 3. Algoritmo per il management della pielonefrite acute non complicate.

6.6 Cistite cronica (ricorrente) non complicata in donne in età fertile non gravide

In caso di 2 o più episodi di IVU non complicate del basso apparato urinario negli ultimi 6 mesi o 3 o più episodi nel corso degli ultimi 12 mesi, si può parlare di cistite cronica ricorrente ⁴. Non verranno trattate in questa sede le IVU ricorrenti dell'alta via escrettrice (pielonefriti croniche) da germi comuni non complicate, per la loro bassa

prevalenza e per il fatto che tali patologie si associano, generalmente, ad altri fattori di rischio. Le cistiti croniche non complicate rappresentano un bel banco di prova per l'urologo per i seguenti motivi:

- considerevole prevalenza (il 20-30% delle donne che hanno avuto un singolo episodio di IVU del basso apparato urinario possono sviluppare una IVU cronica)
- giovane età delle pazienti
- considerevole impatto sulla qualità di vita
- alto impatto sui costi ambulatoriali come esito di visite, test diagnostici e prescrizioni
- scarsa efficacia della terapia
- rischio di utilizzo inadeguato e spregiudicato della terapia antibiotica
- emergenza di ceppi multi-resistenti

6.6.1 Diagnosi

Anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio

La diagnosi di cistite cronica non complicata si basa essenzialmente sulla raccolta anamnestica e sui risultati microbiologici. Per identificare una paziente come affetta da tale patologia è necessario basarsi sui risultati delle analisi microbiologiche. Le indagini strumentali routinarie e la cistoscopia non sono raccomandate se non in casi con sintomatologia e segni atipici. Anche la valutazione del residuo post-minzionale non ha dimostrato alcuna efficacia o accuratezza²⁷. Di recente sviluppo è la validazione di un nomogramma per la valutazione del rischio di recidiva a 12 mesi dopo terapia antibiotica²⁷. Tale strumento ha dimostrato un'accuratezza diagnostica elevata utilizzando come fattori predittivi i seguenti parametri: numero di partner, alvo, tipi di patogeni isolati, stato ormonale, numero di pregresse IVU del basso apparato urinario, pregresso trattamento di batteriuria asintomatica²⁷.

Questo strumento fornisce un'accurata valutazione di queste pazienti e riesce ad identificare quelle pazienti che sono a maggior rischio di recidiva e dovrebbero essere sottoposte ad un regime profilattico.

Inoltre, anche nella validazione di questo strumento si ribadisce il concetto che nel caso di batteriuria asintomatica nelle donne con IVU del basso apparato urinario, questa non deve essere trattata poiché potrebbe essere protettiva nei confronti di un successivo episodio²⁷.

Considerazioni microbiologiche

Lo spettro di patogeni responsabili delle IVU ricorrenti è sostanzialmente sovrapponibile con quanto detto per le cistiti acute non complicate.

6.6.2 Considerazioni terapeutiche

In queste pazienti diviene assolutamente necessario ridurre l'utilizzo di antibiotici a favore di altre strategie profilattiche e comportamentali visti i lunghi periodi di trattamento a cui devono essere sottoposte. Prima di iniziare qualsiasi strategia di

profilassi, è necessario ottenere una negativizzazione completa dell'urinocoltura a 1-2 settimane dalla fine della terapia antibiotica.

Le strategie profilattiche si possono dividere in:

- strategia profilattica comportamentale
- antibiotico profilassi
- profilassi non-antibiotica

Le tre strategie non si escludono ma se associate possono sortire effetti considerevoli. Quando possibile è estremamente importante limitare al minimo la profilassi con antibiotici onde evitare l'emergenza di germi multiresistenti e costi inutili per la terapia.

Strategia profilattica comportamentale

Tale strategia è finalizzata alla riduzione o alla eliminazione di quei fattori di rischio che possono essere favorevoli allo sviluppo delle IVU ricorrenti. I fattori comportamentali associati a IVU ricorrenti non complicate comprendono l'attività sessuale, con un rischio particolarmente alto nelle donne che usano spermicidi²⁸. Inoltre ritroviamo la frequenza dei rapporti, l'uso di spermicidi, l'età della prima IVU (se a meno di 15 anni c'è un aumentato rischio di cistite cronica) e un'anamnesi di IVU nella madre, cosa che suggerisce il ruolo di fattori genetici e/o di esposizioni ambientali a lungo termine. Dopo la menopausa i fattori di rischio fortemente associati a tale patologia sono prolasso vescicale, incontinenza e presenza di residuo post-minzionale; altri fattori di rischio come lo stato di non secretore di sostanza del gruppo sanguigno o una storia di IVU premenopausale devono essere confermate da ulteriori studi ²⁹.

Antibiotico profilassi

La profilassi con antibiotici, quando iniziata, deve essere somministrata per un periodo di almeno 3-6 mesi o, eventualmente, come dose singola post-coitale. Generalmente, la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sull'identificazione e sulla suscettibilità del patogeno identificato, tenendo ben presente la storia clinica della paziente e le pregresse urinocolture. Inoltre, devono essere tenuti ben presenti i seguenti aspetti:

- I fluochinoloni orali e le cefalosporine non dovrebbero essere utilizzate per lunghi periodi in modo routinario al fine di evitare resistenze.
- Le resistenze di E. coli al co-trimossazolo hanno creato dubbi sulle efficacie di questo farmaco in profilassi.
- Segnalazioni recenti da agenzie del farmaco hanno posto l'attenzione su eventi avversi epatici e polmonari da utilizzo prolungato di nitrofurantoina, per cui deve essere utilizzata con cautela.

La profilassi sembra non influenzare la storia naturale delle cistiti croniche. Infatti, quando sospesa, anche dopo lunghi periodi, circa il 60% delle donne dimostra una

recidiva nel giro di 3-4 mesi. Pertanto la profilassi non sembra esercitare un effetto a lungo termine sul tasso basale di infezione [30].

Tra gli schemi maggiormente utilizzati i seguenti sono da consigliare:

- Fosfomicina trometamolo 3 g ogni 10 giorni
- Co-trimoxazolo 40/200 mg/die o 3 volte/sett
- Nitrofurantoina 50 mg/die

Nel caso di utilizzo di antibiotico profilassi a somministrazione post-coitale, si possono utilizzare i seguenti schemi:

- Co-trimoxazolo 80/400 mg in monosomministrazione
- Nitrofurantoina 50/100 mg in monosomministrazione
- Ceftibuten 400 mg in monosomministrazione
- Cefixime 400 mg in monosomministrazione

Profilassi non-antibiotica

Sono stati riportati molti metodi di profilassi non-antibiotica ma pochi hanno raggiunto un'evidenza sufficiente per una raccomandazione nella pratica clinica. Tra i prodotti che hanno dimostrato una valida efficacia in studi clinici randomizzati, si deve considerare l'UroVaxom, frazioni orali immunoattive di E. coli. In uno studio in doppio cieco, UroVaxom ha dimostrato un vantaggio clinicamente significativo rispetto al placebo, in termini di riduzione delle recidive di IVU, con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità 31. Anche l'utilizzo di Lactobacillus somministrato per via orale o vaginale ha portato ad alcune evidenze, senza però una valutazione emersa da studi randomizzati e controllati. Inoltre, quando prescritta questo tipo di terapia si devono tenere in considerazione i seguenti ceppi: L. rhamnosus GR-1 e L. reuteri RC-14 32.

Sebbene studi preliminari abbiano suggerito una qualche efficacia di Vaccinium macrocarpon (cranberry) nella riduzione della frequenza delle recidive delle IVU, una recente metanalisi ha dimostrato che l'utilizzo di tali prodotti non hanno alcuna efficacia dimostrata nel ridurre la frequenza di IVU clinicamente significative³³.

6.7 IVU nelle donne in postmenopausa

La flora vaginale contiene molti lattobacilli che sono responsabili del basso pH vaginale. Questi tendono ad essere meno abbondanti nella menopausa e dopo terapia antibiotica. Si suppone, infatti, che gli estrogeni esercitino una funzione protettiva contro le IVU ricorrenti perché stimolano la crescita dei lattobacilli e quindi il calo del pH vaginale, impedendo l'adesione ed il successivo sviluppo di batteri Gram negativi⁴⁰. Nelle donne in postmenopausa sono stati identificati altri fattori di rischio per lo sviluppo di UTI come⁴¹:

- cateterismo a permanenza
- riduzione dello stato cognitivo (demenza senile)
- atrofia vaginale
- incontinenza, cistocele e residuo post-minzionale clinicamente significativo

- storia di UTI prima della menopausa

La diagnostica non si discosta dalle considerazioni fatte per le donne in età fertile. Nel caso di una IVU acuta il trattamento antimicrobico è simile a quello delle donne in età fertile. La short term therapy, comunque, non è così ben documentata come nelle donne giovani. La batteriuria asintomatica non dovrebbe essere trattata in queste donne se non diabetiche.

6.8 IVU non complicate nel maschio

E' convenzionale considerare tutte le IVU nell'uomo come complicate perché la maggior parte di esse si verificano in concomitanza con anomalie urologiche, ostruzione al vuotamento vescicale o manovre strumentali. In questa sezione consideriamo come IVU non complicate nel maschio tutte quelle infezioni del basso apparato urinario senza coinvolgimento della prostata e senza fattori di rischio. In tal senso le IVU non complicate nel maschio hanno una prevalenza estremamente bassa. Una IVU in un maschio sano tra i 15 e i 50 anni è molto rara. In Norvegia è stato riportato un tasso di 6-8 IVU per anno per 10.000 uomini tra i 15 e i 50 anni⁴².

6.8.1 Diagnosi

Anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio

I sintomi di IVU non complicata negli uomini sono simili a quelli delle donne. L'uretrite deve essere esclusa con esami microbiologici eseguiti sul primo getto da minzione spontanea per la ricerca di germi comuni, atipici e miceti. L'urinocoltura resta l'esame di riferimento per la diagnostica e per la pianificazione della strategia terapeutica. Chiaramente, tale entità clinica deve essere messa in diagnosi differenziale con le IVU complicate, molto più frequenti nel maschio. Nel caso di febbre deve essere assolutamente sospettato il coinvolgimento della prostata o del parenchima renale.

6.8.2 Considerazioni terapeutiche

Data la rarità dei casi di IVU in questo gruppo di uomini non esistono dati da studi controllati. Viene raccomandato l'utilizzo empirico degli agenti precedentemente discussi per le IVU non complicate delle donne. Dal momento che nella maggior parte degli uomini con IVU febbrile bisogna anche considerare il coinvolgimento prostatico, l'obiettivo del trattamento non è solo sterilizzare le urine ma anche eradicare l'infezione prostatica. Pertanto sono preferibili gli antibiotici con buona penetrazione del tessuto e del secreto prostatico, ad esempio i chinolonici.

6.8.3 Follow-up

L'opportunità di una valutazione urologica in uomini con un singolo episodio di IVU non complicata non è stato determinato. Questa valutazione dovrebbe essere fatta di routine negli adolescenti o negli uomini con IVU febbrile, pielonefriti o infezioni ricorrenti oppure tutte le volte che è presente un fattore complicante. Il PSA non

dovrebbe essere analizzato in concomitanza o prima di 6 mesi dopo un episodio di IVU febbrile, a meno che non si sospetti per altri motivi un carcinoma prostatico.

6.9 Batteriuria asintomatica

Oltre alle raccomandazioni espresse nei vari capitoli, per le singole entità patologiche, si raccomanda di eseguire indagini di screening per la batteriuria asintomatica solo nelle seguenti categorie:

- Donne gravide
- Soggetti che debbano essere sottoposti ad interventi genito-urinari
- Pazienti neutropenici

Solo queste due categorie hanno dimostrato di essere a rischio per le complicanze da batteriuria e mostrano beneficio dai programmi di screening e di trattamento.

Ultimamente, però, sono state riportate molte esperienze a proposito della gestione della batteriuria asintomatica nelle donne gravide ma non tutte concordano sull'uso necessario della terapia antibiotica. Infatti, una recente revisione della *Cochrane Collaboration*, ha dimostrato come i vantaggi del trattamento della batteriuria asintomatica nelle donne gravide siano incerti, sia per la mamma che per il figlio. Inoltre, sono assolutamente necessari altri studi clinici randomizzati per poter far chiarezza su questo argomento. Resta chiaro il fatto che l'utilizzo di un trattamento antibiotico inappropriato può determinare conseguenze microbiologiche importanti, come lo sviluppo di ceppi multiresistenti⁴⁴.

Spesso, nel follow-up delle donne con infezioni del tratto urinario ricorrenti (es. cistite cronica), si mettono in evidenza urinocolture positive, spesso per *E. faecalis* senza però la presenza di sintomi.

Tale batteriuria asintomatica non deve essere trattata, poiché è stato dimostrato che tale batteriuria può avere un effetto protettivo nei confronti di una successiva infezione da germi più aggressivi, come *E.coli* con conseguente sintomaticità⁶.

6.10 Bibliografia

1. Naber KG (chair), Schaeffer AJ, Hynes CF, et al. (Eds) (2010). EAU/International Consultation on Urological Infections. The Netherlands, European Association of Urology.
2. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Sep;11(3):551-81.
3. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):135-47.
4. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol. Nefrol.* 2013; 65: 9–20.
5. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract* 1988 Aug;38(313):363-5.
6. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):771-7.

7. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2):230-6.
8. Clayson D, Wild D, Doll H, Keating K, Gondek K. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire. *BJU Int.* 2005;96(3):350-9.
9. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993 Oct; 329(18):1328-34.
10. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003 Jun;17(2):227-41.
11. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(3):259-66.
12. Humburg J, Frei R, Wight E, Troeger C. Accuracy of urethral swab and urine analysis for the detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in women with lower urinary tract symptoms. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):1049-53.
13. Kunin C. Urinary tract infections. In: Detection, prevention and management. 5th edition. 1997, Philadelphia: Lea & Febiger.
14. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167:2207–12.
15. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009 Feb;58(2):91-102.
16. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399-404.
17. Gupta, K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007 Nov;167(20):2207-12.
18. Cai T, Mazzoli S, Nesi G, Boddi V, Mondaini N, Bartoletti R. 14-Day Prulifloxacin Treatment of Acute Uncomplicated cystitis in Women with Recurrent Urinary Tract Infections: A Prospective, Open-Label, Pilot Trial With 6-Month Follow-Up. *Journal of Chemotherapy.* Volume: 21 Issue: 5, Oct 2009, pp. 535 – 541.
19. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005 Feb;293 (8):949-55.
20. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):49-52.
21. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 20):79-83.
22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005 Mar;40(5): 643-54.
23. Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, Knopfle E, Hackel T, Hauser H, Krawczak G, Harzmann R. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. *Eur Urol* 2001;39:460-465.
24. Rubin US, Andriole VT, Davis RJ, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. *Clin Infect Di* 1992;15:216.

25. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):1164-75.
26. Stamm WE, McKeivitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987 Mar;106(3):341-5.
27. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 1981 Feb;304(8):462-5.
28. Cai T, Mazzoli S, Migno S, Malossini G, Lanzafame P, Mereu L, Tateo S, Wagenlehner FM, Pickard RS, Bartoletti R. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014 Apr 13.
29. Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975;231:934-940.
30. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30:152-156.
31. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-443.
32. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451-456.
33. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013 Mar;65(1):9-20.
34. Greco B, Mastroiello G, Munno I, Altamura M, Moretti B, Patella V, De Vito D, Rizzo G. Administration of an autogenous vaccine in patients with chronic bacterial osteomyelitis. *J Immunol Immunopharmacol* 1990;X:161-163
35. Georgescu C, Boboc F, Iancu L, Mihalache D, Diaconescu A, Racoviță CD, Florescu DP, Ghelmegeanu V. Immunotherapy with autovaccines in urinary tract infections caused by gram-negative **bacteria**. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*. 1982 Apr-Jun;27(2):109-19. Romanian.
36. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. Mendling W, Brasch J; German Society for Gynecology and Obstetrics; Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics; German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists; German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012 Jul;55 Suppl 3:1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x.
37. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Sys Rev* 2012 Oct;10:CD001321.
38. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Inf Dis* 1994;169:1390-1392.
39. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:810-814.
40. Kämmerer W, Mutschler E. [Drugs in pregnancy – an overview.] In: Freise K, Melchert F(eds): *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
41. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756.

42. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Sep;11(3): 647-62.
43. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149:1046-1048.
44. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD009279.

7. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE COMPLICATE

7.1 Sintesi e raccomandazioni

Una IVU complicata è un'infezione associata a una condizione - come per esempio un'anomalia strutturale o funzionale del tratto genitourinario - o alla presenza di una malattia sottostante che interferisca con i meccanismi di difesa dell'ospite o che possa aumentare il rischio di contrarre l'infezione o di far fallire la terapia nei confronti della stessa. Esempi di fattori di rischio sono elencati nella Tabella 1.

Una IVU complicata può essere causata da un'ampia gamma di patogeni; in questo caso il loro spettro è molto più vasto che in una IVU semplice e i patogeni hanno inoltre una più elevata probabilità di essere resistenti agli antimicrobici, soprattutto in casi di poli-trattamento.

Le Enterobacteriaceae sono i patogeni predominanti, tra le quali *E. coli* è certamente il più comune. Tuttavia, i batteri anaerobi (es. *Pseudomonas aeruginosa*) e i cocchi Gram-positivi (es. Stafilococchi ed Enterococchi) possono avere un ruolo clinicamente rilevante, in funzione delle condizioni sottostanti.

In ogni caso, la strategia di trattamento dipende dalla gravità della malattia. Il trattamento comprende tre obiettivi:

1. Gestione della anomalia urologica
2. Terapia antimicrobica
3. Terapia di supporto, quando necessario. Spesso è necessaria l'ospedalizzazione. Per evitare la comparsa di ceppi resistenti, la terapia dovrà essere guidata - quando possibile - dall'urinocoltura. Qualora invece si rendesse necessaria una terapia empirica, lo spettro antibatterico dell'antibiotico dovrà includere gli agenti patogeni più rilevanti. Le principali alternative raccomandate sono rappresentate da un fluorochinolone con escrezione prevalentemente renale, un'aminopenicillina associata a un inibitore delle betalattamasi, una cefalosporina di II o di III generazione o, nel caso di terapia parenterale, da un aminoglicoside.

In caso di fallimento della terapia iniziale, o in caso di infezione clinicamente grave, si deve optare per uno spettro antibiotico più ampio, ovvero attivo anche contro *Pseudomonas* - con a esempio un fluorochinolone (se non fosse stato utilizzato per la terapia iniziale) - una acyl-aminopenicillina (quale la piperacillina) associata a un inibitore delle betalattamasi, una cefalosporina di III generazione o un carbapenemico, con o senza associazione a un aminoglicoside.

La durata della terapia è solitamente di 7-14 giorni, ma a volte potrebbe dover essere prolungata fino a 21 giorni. In tal senso, fino a quando i fattori predisponenti non venissero completamente rimossi, una vera eradicazione delle infezioni ricorrenti non è di solito possibile. Pertanto, deve essere effettuata una urinocoltura 5-9 giorni dopo il completamento della terapia e una ulteriore 4-6 settimane più tardi.

7.2 Definizioni e classificazioni

Una IVU complicata è un'infezione associata a una condizione predisponente, quali anomalie strutturali o funzionali del tratto genitourinario o la presenza di una malattia di base, che aumenta il rischio di acquisire un'infezione o di non avere una terapia davvero efficace¹⁻⁴.

Per definire una IVU complicata sono obbligatori due criteri: 1) un'urinocoltura positiva e, 2) uno o più dei fattori predisponenti.

Fattori predisponenti

Presenza di catetere vescicale, stent (ureterale, uretrale, o renale), cateterismo vescicale intermittente

Residuo post minzionale > 100 ml

Uropatia ostruttiva, di qualunque eziologia (es. ostruzione cervico-uretrale, litiasi, neoplasia)

Reflusso vescico-ureterale, o qualunque patologia funzionale

Modificazione del tratto urinario (es. condotto ileale, neovescica ileale)

Danni chimici o da raggi all'epitelio transizionale

IVU peri- o post-operatorie

Insufficienza renale, trapianto, diabete mellito, immunodeficienza

Tabella 9. Possibili fattori di rischio per IVU complicate

Le IVU possono manifestarsi in un gruppo eterogeneo di pazienti. Tuttavia, né l'età del paziente, né il sesso di per sé vengono considerati parte della definizione di una IVU complicata.

I responsabili della stesura di queste linee guida SIU in tema di infezioni delle vie urinarie ritengono però che gli individui considerati *grandi anziani* (es. di età pari o superiore agli 80 anni) rappresentino una categoria di individui a maggior rischio di IVU complicate. Infatti, molti cambiamenti funzionali, demografici, e immunologici associati con l'invecchiamento sono potenzialmente responsabili in primo luogo di un incremento dell'incidenza e, clinicamente non meno importante, della severità delle malattie infettive nella popolazione anziana. A ciò si associ il fatto che la gestione degli individui anziani è resa complessa dai cambiamenti di sistema d'organo legati all'età (es, frequente è la presenza di insufficienza renale) e dalla polifarmacoterapia delle malattie sottostanti, cui gli anziani sono spesso sottoposti. Per altro, oltre che le IVU, negli anziani sono certo più comuni le infezioni della pelle, dei tessuti molli, del tratto respiratorio e del tratto gastrointestinale. E' comunque mandatorio sottolineare come nel grande anziano un uso prudente degli antimicrobici sia sempre indispensabile, non essendo quest'ultimo nella condizione obbligata di ricevere terapia, anche e soprattutto perché una terapia indiscriminata e

diffusa indurrebbe un maggior rischio di resistenze antibiotiche. In tal senso, rilevante è il fatto che una batteriuria asintomatica sia in genere benigna negli anziani, e non si debbano prescrivere antibiotici senza segni clinici di IVU⁵⁻⁸. Altra categoria di pazienti a maggior rischio potenziale di IVU complicate è da considerarsi anche quella degli individui *obesi*, laddove l'obesità si è dimostrata significativamente associata a un maggior rischio di VIU nel maschio. Gli individui obesi sono soprattutto a maggior rischio di infezioni nosocomiali, certamente più frequenti nei soggetti sottoposti a chirurgia cardiaca, vascolare, ortopedica e gastrointestinale⁹⁻¹².

In termini prognostici, è consigliabile stratificare le IVU in almeno due gruppi¹³:

- Pazienti in cui i fattori predisponenti/complicanti potrebbero essere eliminati dalla terapia (per esempio l'estrazione di un calcolo o la rimozione di un catetere a permanenza);
- Pazienti in cui i fattori predisponenti/complicanti non possono essere o non vengono rimossi in modo soddisfacente durante la terapia (per esempio un catetere permanente, della litiasi residua o una vescica neurologica)

7.3 Presentazione clinica delle IVU complicate

Una IVU complicata può essere associata a sintomi clinici (per esempio, disuria, urgenza, frequenza, dolore al fianco, dolore sovrapubico e febbre). In tal senso, la presentazione clinica può 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 (LUTS) – possano essere causati non solo da IVU, ma anche da altre malattie/trattamenti urologici, come l'iperplasia prostatica benigna (IPB) o gli esiti di una resezione transuretrale della prostata (TURP).

Oltre alle anomalie urologiche, condizioni mediche concomitanti, come il diabete mellito (10%) e l'insufficienza renale, che possono essere correlati ad anomalie urologiche¹⁴, sono spesso copresenti in una IVU complicata.

Urinocoltura

Si definisce *batteriuria significativa* nell'ambito di una IVU complicata la presenza di un numero di batteri $>10^5$ UFC/mL e $>10^4$ UFC/mL, nel campione di urine di donne e uomini, rispettivamente (1,2). Di rilievo clinico, se il campione di urine venisse prelevato da catetere il valore soglia di 10^4 UFC/mL può essere considerato rilevante.

Per definire una *IVU* in un paziente asintomatico, sono obbligatorie due urinocolture consecutive positive per valori maggiori di 10^5 UFC/mL dello stesso microrganismo (ad almeno 24 ore l'una dall'altra).

Si definisce *piuria* una condizione caratterizzata da un numero di globuli bianchi > 10 per campo a elevato ingrandimento (X400) nel sedimento urinario di una aliquota centrifugata, o per mm³ di urine UNSPUN. Il metodo dello stick può essere utilizzato anche per la valutazione di routine, includendo la valutazione delle esterasi, dei leucociti, dell'emoglobina e dei nitriti.

Microbiologia - Spettro dei batteri e resistenza agli antibiotici

I pazienti con IVU complicate, tanto acquisite in comunità che in ospedale, tendono a mostrare una diversità di microrganismi con una maggiore prevalenza di agenti resistenti agli antimicrobici, oltre che tassi più elevati di fallimento dei trattamenti se l'anomalia di fondo non potesse essere corretta. Tuttavia, *la presenza di un ceppo resistente da sola non è sufficiente per definire una IVU complicata*. E' infatti necessaria anche la *presenza di un'anomalia urinaria* (anatomica o funzionale) o la *presenza di una malattia sottostante predisponente* a una IVU.

Una vasta gamma di batteri può causare una IVU complicata. Lo spettro di patogeni è molto più grande che in una IVU non-complicata e i batteri hanno maggiori probabilità di essere resistenti agli antibiotici (specialmente in un pluri-trattamento di una IVU complicata) rispetto a quelli isolati in una IVU non-complicata. Gli agenti microbici maggiormente presenti nelle colture sono rappresentati da *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* *Serratia sp.* ed enterococchi.. Predominano le Enterobacteriaceae (60 - 75%)^{4,15-17}, con *E. coli* come patogeno più comune, in particolare se è il primo episodio di IVU¹⁸. Lo spettro batterico può variare nel tempo e da un ospedale all'altro.

7.4 IVU complicata associata a calcolosi delle vie urinarie

In presenza di litiasi vescicale la probabilità di IVU è molto aumentata. È sempre raccomandata la rimozione della formazione litiasica, unitamente a una terapia antibiotica adeguata. L'eradicazione dell'infezione diminuisce la probabilità di crescita di calcoli di struvite¹⁹. In caso di fallimento nell'eradicazione della formazione litiasica andrà invece considerato un trattamento antibiotico a lungo termine²⁰.

Nel sottoinsieme delle IVU complicate correlate a calcolosi urinari, la prevalenza di infezioni da *E. coli* e da enterococchi sembra essere meno rilevante. Al contrario, in queste specifiche condizioni è più rilevante la presenza di *Proteus* e *Pseudomonas sp.*¹⁷. Tra gli organismi produttori di ureasi predominano *Proteus*, *Providencia* e *Morganella sp.* e *Corynebacterium urealyticum*; tra questi trovano però spazio anche *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia sp.* e gli stafilococchi.

Tra i pazienti con calcolosi, l'88% sono stati trovati con una IVU al momento della diagnosi, dei quali l'82% dei pazienti con infezione da organismi produttori di ureasi²¹. L'enzima ureasi divide l'urea in anidride carbonica e ammoniaca. Il risultante aumento di ammoniaca nelle urine induce un incremento dello strato di glicosaminoglicani, che a loro volta aumentano il rischio di adesione batterica²² e

incrementano la formazione di cristalli di struvite. I cristalli di struvite si possono poi aggregare a formare calcoli renali e incrostazioni su cateteri urinari²³.

Il potenziale patogeno di stafilococchi coagulasi-negativi e non-streptococchi di gruppo D è controverso^{24,25}. In determinate condizioni, come a esempio la presenza di un calcolo o di corpi estranei, gli stafilococchi possono essere patogeni rilevanti. In caso contrario, gli stafilococchi non sono così comuni nelle IVU complicate (0-11%), secondo i dati della letteratura^{14,26}.

7.5 IVU complicate in pazienti con lesioni del midollo spinale

In caso di IVU e persistente sospetto di ritenzione urinaria è necessario eseguire una valutazione urodinamica completa al fine di comprendere la funzione vescicale. In pazienti con lesioni midollari – e con vescica neurologica ritenzionista, in generale - è infatti prioritario garantire il corretto svuotamento vescicale al fine di proteggere la vescica stessa e l'alto apparato urinario. È comunque generalmente accettato che la batteriuria asintomatica nei pazienti con lesioni del midollo spinale non debba essere trattata³⁴, anche nei casi di cateterizzazione intermittente. Per gli episodi sintomatici di infezione nei pazienti con lesioni del midollo spinale, solo pochi studi hanno indagato quali siano gli agenti antimicrobici più appropriati e quale sia la durata della terapia più adeguata. Comunemente la durata della terapia è di 7-10 giorni.

Antibiotici raccomandati per la terapia antibiotica iniziale	AFluorochinolonici 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	Fluorochinolonici (se non usati come terapia iniziale) Ureidopenicilline (piperacillina) con inibitore di betalattamasi Cefalosporine di III generazione Carbapenemici Terapia di combinazione: Aminoglicosidi + inibitori delle betalattamasi
Antibiotici <u>non</u> raccomandati per l'uso empirico	Aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina) Trimethoprim-sulphamethossazolo (solo se è nota la sensibilità del patogeno) Fosfomicina

Tabella 10. Antibioticoterapia empirica per IVU complicate

7.6 Infezioni urinarie nel paziente cateterizzato

7.6.1 Epidemiologia

Le infezioni urinarie catetere-associate (CA-IVU) rappresentano una delle principali cause di infezione nosocomiale, di cui, secondo alcune casistiche statunitensi, costituirebbero il 40%-45%³⁵. In uno studio di prevalenza europeo, l'1,3% dei pazienti ricoverati è affetto da una IVU che, pari al 17,2% di tutte le infezioni nosocomiali, si pone al terzo posto rispetto alle altre³⁵. La quasi totalità delle infezioni urinarie di origine nosocomiale è associata alla presenza del catetere vescicale (97% dei casi)^{35,36,37} che, secondo numerose indagini epidemiologiche, sarebbe il device più frequentemente utilizzato in ambito sanitario, se si pensa che dal 15% al 25% dei pazienti ospedalizzati ne riceve almeno uno durante la degenza³⁵. Più in particolare, nel report 2011 dello NHSN (National Healthcare Safety Network), risulta portatore di catetere vescicale il 45%-79% dei pazienti adulti degenti in Unità di Terapia Intensiva, il 17% di quelli ricoverati in area medica, il 23% di quelli in area chirurgica ed il 9% di quelli accolti in reparti di lungo-degenza³⁶.

Non solo i reparti ospedalieri, infatti, ma anche le lungo-degenze ricorrono frequentemente all'impiego dei cateteri vescicali: negli USA si stima che il 3%-10% dei pazienti in esse ricoverati ne abbia in sede uno, in Olanda il 12%, in Italia il 12.3% ed in Germania il 10%³⁵. In questi pazienti l'incidenza di febbre di sospetta origine urinaria è pari a 0.7-1.1 episodi/100 giorni-catetere, circa 3 volte maggiore rispetto a quella di analoghi pazienti batteriurici ma non cateterizzati³⁶; inoltre in questi pazienti circa il 50% delle batteriemie è secondario ad una CA-IVU, presentando un rischio in tal senso 3-36 volte superiore rispetto ai pazienti non cateterizzati³⁶.

Il principale fattore di rischio legato all'insorgenza di una CA-IVU è la durata della cateterizzazione: si stima che il rischio di infezione sia del 3%-10% per ogni giorno di mantenimento in sede del device^{35,36,38} e la cateterizzazione vescicale protratta per più di 6 giorni si associa ad un rischio relativo di infezione compreso tra 5.1 e 6.8³⁵. Altri possibili fattori di rischio sono il genere femminile, l'età avanzata, il posizionamento del catetere al di fuori della sala operatoria, la colonizzazione batterica della sacca di raccolta, la mancanza di una terapia antibiotica sistemica, la presenza di altri focolai di infezione, la presenza di comorbidità quali diabete, malnutrizione e uremia^{35,38}.

7.6.2 Patogenesi

La presenza del catetere vescicale favorisce la penetrazione dei batteri all'interno delle vie escrettrici e altera i meccanismi di difesa abitualmente attivi a questo livello^{35,38}.

La penetrazione batterica in vescica si può avere fin dal momento del posizionamento del device, inoltre i batteri che colonizzano la porzione più distale del tubo possono risalire lungo la sua superficie raggiungendo e colonizzando la

mucosa vescicale in un secondo momento. Meno frequentemente i batteri possono refluire da una sacca di raccolta colonizzata oppure proliferare nel residuo vescicale che si raccoglie in conseguenza dell'incompleto svuotamento della vescica³⁸. Non bisogna poi dimenticare che i batteri possono penetrare in vescica anche in conseguenza delle continue manipolazioni cui il catetere è sottoposto dal personale sanitario³⁸. Da un punto di vista patogenetico, l'elemento più importante è la formazione del biofilm: subito dopo il posizionamento del catetere si assiste alla deposizione lungo la sua superficie di materiale proteico (proteina di Tamm-Horsfall) e sali urinari, questa matrice unitamente al materiale stesso di cui è costituito il device e ad alcuni siti di adesione esposti dopo il traumatismo inferto alla mucosa, costituiscono un punto di attacco per i batteri. Dopo l'adesione questi producono mucopolisaccaridi e iniziano a moltiplicarsi organizzandosi in colonie e dando origine al biofilm maturo entro 2 settimane. La colonizzazione batterica interessa prevalentemente la superficie esterna del catetere (due terzi degli uropatogeni responsabili di batteriuria), ed è generalmente monomicrobica per i cateteri a breve permanenza e polimicrobica per quelli a lunga permanenza.

I microrganismi presenti nel biofilm pongono problemi terapeutici perché risultano più resistenti sia nei confronti delle difese immunitarie dell'ospite che delle molecole antibiotiche. Quest'ultimo fenomeno è legato sia alla più rapida selezione di antibiotico-resistenza, che alla funzione di scudo esercitata dalla matrice, per cui un trattamento antibiotico efficace *in vitro* può rivelarsi inefficace *in vivo*³⁸.

Infine si deve ricordare che in presenza di batteri produttori di ureasi (*P.mirabilis* e *P.stuartii*), si crea un ambiente alcalino con precipitazione di cristalli e conseguente ostruzione e mal funzionamento del device^{35,38}.

7.6.3 Eziologia

La CA-batteriuria secondaria alla presenza di cateteri a breve permanenza (< 30 giorni) è solitamente monomicrobica (1-4) ed *E.coli* è l'uropatogeno più frequentemente isolato (12%-29%), seguito da altri enterobatteri (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*), *P.aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, stafilococchi coagulasi negativi ed *S.aureus*. I miceti, generalmente *Candida spp.*, si isolano nel 3%-32% dei casi^{35,38}.

Nei pazienti con cateterismo a lunga permanenza (> 30 giorni), la flora è generalmente polimicrobica ed insieme alle specie precedentemente elencate, si isolano molto più spesso *P.mirabilis* (40% dei casi), *Morganella morganii* e *P.stuartii*^{35,36,38}.

7.6.4 Diagnosi

Secondo le ultime linee guida dell'Infectious Disease Society of America (IDSA)³⁸, in un paziente asintomatico e portatore di catetere vescicale da almeno 48 ore si definisce batteriuria asintomatica catetere-associata (CA-ASB) l'isolamento da

urocoltura di una o più specie batteriche in carica pari a $\geq 10^5$ ufc/mL. L'infezione urinaria catetere-associata (CA-IVU) è definita dalla positività per almeno una specie batterica in carica pari a $\geq 10^3$ ufc/mL da un campione di urine raccolto da un paziente cateterizzato e con segni/sintomi clinici suggestivi di IVU.

In realtà la clinica in corso di CA-IVU è di scarso ausilio: benché l'IDSA elenchi come possibili segni/sintomi la febbre di nuova origine o in peggioramento, l'alterazione dello stato di coscienza, la sonnolenza, il malessere generalizzato, il dolore al fianco o all'angolo costo-vertebrale, l'ematuria e il dolore a livello pelvico³⁸, di fatto il corollario sintomatologico è spesso assente^{35,36,39}. In questa circostanza la diagnosi è di esclusione, dovendosi ipotizzare l'origine urinaria della febbre solo in assenza di altri potenziali focolai di infezione³⁶. Anche il cut-off batterico deve essere correttamente interpretato: poiché il catetere a lunga permanenza è invariabilmente colonizzato, l'esito dell'urinocoltura potrebbe risentire più della colonizzazione che di una reale infezione. Per tale motivo nei pazienti portatori di catetere vescicale da almeno 2 settimane, ne è consigliata la sostituzione prima di procedere all'urinocoltura³⁶.

Un altro parametro che potrebbe essere preso in considerazione è la piuria: se assente, pur in presenza di urocoltura positiva, esclude sia la ASB che la IVU. La sua presenza, al contrario, è molto poco significativa perché anche solo la presenza del catetere come corpo estraneo può infiammare la mucosa uretrale, senza che necessariamente vi sia batteriuria³⁶.

7.7 Principi generali di terapia delle IVU complicate

La strategia di trattamento antibiotico nelle IVU complicate dipende dalla gravità della malattia. È necessario impostare una terapia antibiotica adeguata e gestire le eventuali complicanze urinarie. A seconda della gravità della patologia può essere necessaria terapia di supposto, anche in regime di ospedalizzazione.

Scelta della terapia antibiotica

Il trattamento empirico di una IVU complicata richiede la conoscenza dello spettro di possibili patogeni implicati e dei pattern di resistenza agli antibiotici locali, nonché la valutazione della gravità di eventuali anomalie urologiche sottostanti (compresa la valutazione della funzionalità renale; in tal senso risulta essere ancor più clinicamente importante una attenta valutazione del soggetto grande anziano, ove un certo qual grado di insufficienza renale è spesso presente).

In linea di massima, il valore di batteriemia viene refertato di solito tardivamente e non aiuta nella clinica quotidiana la scelta dell'antibiotico. Tuttavia, il sospetto di batteriemia deve influenzare il trattamento empirico. La gravità della malattia associata è di massima importanza per la prognosi. Molti studi sono stati pubblicati sull'utilizzo di specifiche terapie antimicrobiche nelle IVU complicate. Sfortunatamente, la maggior parte dei lavori sono di limitata utilità per la gestione pratica del paziente a causa di limitazioni quali:

- scarsa caratterizzazione delle popolazioni di pazienti;
- assenza di chiara valutazione della gravità della malattia;
- mancata distinzione tra infezioni nosocomiali e infezioni acquisite in comunità.

L'uso intenso di qualsiasi antimicrobico, specialmente se implementato in modo empirico in questo gruppo di pazienti a elevata probabilità di infezioni ricorrenti, porterà allo sviluppo di microrganismi resistenti. Pertanto, ogniqualvolta sia possibile, la terapia empirica dovrebbe essere sostituita da una terapia basata sull'antibiogramma dell'urinocoltura. Ciò significa che un campione di urina per coltura deve essere ottenuto idealmente prima dell'inizio della terapia; di conseguenza, la terapia antibiotica in corso dovrebbe essere rivalutata ed eventualmente modificata sulla base dell'antibiogramma stesso¹⁵.

In pazienti con insufficienza renale è necessario modulare la dose sulla base della funzionalità renale e monitorare la concentrazione ematica del farmaco durante il trattamento. Se il trattamento empirico è necessario, i fluorochinoloni (per os o per via parenterale) con escrezione prevalentemente renale sono solitamente raccomandati perché hanno un ampio spettro di attività antimicrobica che copre la maggior parte dei patogeni e possono raggiungere elevate concentrazioni tanto nelle urine che nei tessuti urogenitali. In alternativa possono essere impiegate le penicilline associate con un inibitore delle betalattamasi, le cefalosporine di II o III generazione, oppure gli aminoglicosidi in caso di terapia parenterale. Per os si può decidere di utilizzare l'ertapenem, un carbapenemico relativamente recente che ha dimostrato pari efficacia rispetto al ceftriaxone ²⁷. Nella maggior parte dei paesi, *E. coli* presenta un alto tasso di resistenza contro TMP-SMX 18-25% nell'ultima valutazione nel USA)²⁸ e dovrebbe quindi essere evitato come trattamento di prima linea. La fosfomicina è approvata solo in mono somministrazione per il trattamento della cistite non complicata²⁹. Le aminopenicilline (ampicillina o amoxicillina), in assenza dell'inibitore delle betalattamasi non sono più sufficientemente attive contro *E. coli*. In caso di fallimento della terapia empirica iniziale, o se i risultati microbiologici non fossero ancora disponibili, o come iniziale terapia in caso di infezione clinicamente grave, è necessario utilizzare un antibiotico ad ampio spettro attivo anche contro *Pseudomonas*; tra questi, sono potenzialmente utili i fluorochinoloni, una acyl-aminopenicillina (piperacillina) associata con inibitore delle betalattamasi, una cefalosporina di III generazione, o un carbapenemico, se necessario anche in combinazione con un aminoglicoside. Allo stesso modo, molti esperti concordano sul fatto che la terapia empirica per i pazienti ospedalizzati con una IVU severa debba includere una copertura endovenosa contro lo pseudomonas stante l'aumentato rischio di urosepsi³⁰.

Nei casi più gravi (es. pazienti ospedalizzati) gli antibiotici devono essere somministrati per via parenterale. La combinazione di un aminoglicoside con inibitore delle betalattamasi o un fluorochinolone sono ampiamente utilizzati per la terapia empirica. Dopo alcuni giorni di terapia parenterale e un eventuale

miglioramento clinico, i pazienti possono essere passati a un trattamento orale. La terapia dovrà poi essere riconsiderata una volta identificati ceppi infettivi specifici, con il relativo antibiogramma.

Il successo del trattamento di una IVU complicata deriva dalla combinazione di una terapia antibiotica efficace con la gestione ottimale delle problematiche urologiche sottostanti, unitamente alle misure di supporto.

7.7.1 Durata della terapia antibiotica

Generalmente il trattamento va protratto per 7-14 giorni, ma la durata dovrebbe essere strettamente correlata al trattamento dell'anomalia sottostante¹. A volte, a seconda della clinica, si rende invece necessario una prosecuzione della terapia fino a 21 giorni².

I dati attuali non supportano il trattamento della batteriuria asintomatica, sia durante la cateterizzazione a breve termine (<30 giorni) che durante la cateterizzazione a lungo termine; la terapia antibiotica contribuirà infatti a selezionare dei ceppi batterici resistenti^{31,32}. Durante cateterizzazione a breve termine, gli antibiotici possono ritardare l'insorgenza di batteriuria, ma non sono in grado di ridurre l'insorgenza di complicanze³³.

Le IVU complicate associate alla presenza di catetere vescicale devono essere trattate con l'antibiotico dallo spettro meno ampio possibile sulla base dell'antibiogramma. Non è chiaro quale sia la durata ottimale della terapia antibiotica. Terapie antibiotiche di durata troppo breve possono infatti causare la comparsa di resistenze. Una durata di 7 giorni di terapia antibiotica potrebbe essere un buon compromesso.

7.7.2 Trattamento

Il trattamento è indicato esclusivamente per i pazienti sintomatici, iniziando con molecole ad ampio spettro eventualmente da sostituire sulla base dell'antibiogramma del/i germe/i isolato/i. La terapia empirica, soprattutto nel caso di CA-IVU a carico di pazienti con cateterismo a lungo termine/permanenza, deve tenere conto degli ultimi dati microbiologici disponibili o, se assenti, dell'epidemiologia locale, sospettando comunque bacilli gram negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o, addirittura, carbapenemasi.

Per i pazienti con rapida risoluzione dei sintomi si consiglia di protrarre il trattamento per 7 giorni, al contrario è necessario proseguire per 10-14 giorni nei casi a più lenta evoluzione, o sostenuti da germi antibiotico-resistenti; per le donne di età inferiore ai 65 anni e con un quadro clinico non suggestivo di CA-pielonefrite, è possibile protrarre il trattamento per 3 giorni dopo la rimozione del catetere stesso⁴. La tabella 1 sintetizza gli schemi terapeutici proposti⁶.

Non è raccomandato il trattamento della batteriuria asintomatica, così come non è raccomandata la sorveglianza della stessa o la profilassi antibiotica sia dei pazienti portatori di catetere a breve che a lungo termine^{1,4}. Da ultimo, non è indicato

profilassare i pazienti al momento dell'inserzione/rimozione del catetere, poichè questo intervento non modifica l'incidenza di batteriuria asintomatica o urosepsi ¹.

Gli unici soggetti affetti da CA-ASB per i quali è indicato intraprendere un trattamento antibiotico sono le donne in gravidanza e gli uomini che si devono sottoporre a resezione trans-uretrale della prostata o ad altre manovre invasive che possano comportare sanguinamento della mucosa e conseguenti batteriemia/sepsi ¹.

Per il trattamento specifico si rimanda al capitolo delle infezioni complicate.

7.8 Bibliografia

1. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl 1):S216-S227.
2. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al, with modifications by a European Working Party. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993, pp. 240-310.
3. Kumazawa J, Matsumoto T. Complicated UTIs. In: Bergan T, ed. UTIs. Infectiology. Vol 1. Basel: Karger, 1997, pp. 19-26.
4. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>: Urological infections
5. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Edwards FD, Weaver AL. Urinary tract infection in women over the age of 65: is age alone a marker of complication? J Am Board Fam Med 2009;22(3):266-71
6. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl 3):iii25-33.
7. Wagenlehner FM, Naber KG, Weidner W. Asymptomatic bacteriuria in elderly patients: significance and implications for treatment. Drugs Aging 2005;22:801-7.
8. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. Infect Dis Clin North Am 2007;21:711-43.
9. Huttunen R, Karppelin M, Syrjänen J. Obesity and nosocomial infections. J Hosp Infect 2013;85:8-16.
10. Dorner TE, Schwarz F, Kranz A, Freidl W, Rieder A, Gisinger C. Body mass index and the risk of infections in institutionalised geriatric patients. Br J Nutr 2010;103:1830-5.
11. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. Urology 2012;79:266-9.
12. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. Eur J Intern Med 2013;24:127-31.
13. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broadspectrum antibiotic for nosocomial infections. Am J Med 1996;100:76S-82S.
14. Frankenschmidt A, Naber KG, Bischoff W, et al. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. J Urol 1997;158:1494-9.
15. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997 Apr;53(4):583-92.
16. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/ cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. Clin Infect Dis 1995;21:86-92.
17. Dobardzic AM, Dobardzic R. Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. Eur J Epidemiol 1997;13:465-70.

18. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227-41.
19. Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:278-85.
20. Beck EM, Riehle RA Jr. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol* 1991;145:6-9.
21. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-42.
22. Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, et al. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol* 1984;132:365-6.
23. Dumanski AJ, Hedelin H, Edin-Liljergren A, et al. Unique ability of the *Proteus mirabilis* capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi. *Infect Immun* 1994;62:2998-3003.
24. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
25. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Complicated urinary tract infections and pyelonephritis-developing antimicrobial drugs for treatment. *Clin-Anti*. Rockville, MD: Drug Information Branch. Division of Communications Management, 1998.
26. Reid G. Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:223-6.
27. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):ii67-74.
28. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, et al. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1402-6.
29. Lerner SA, Price S, Kulkarni S. Microbiological studies of fosfomycin trometamol against urinary isolates in vitro. In: *New trends in urinary tract infections*. Williams N, ed. Basel: Karger, 1988, pp. 121-129.
30. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:359-73.
31. Alling B, Brandberg A, Seeberg S, et al. Effect of consecutive antibacterial therapy on bacteriuria in hospitalized geriatric patients. *Scand J Infect Dis* 1975;7:201-7.
32. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, et al. Cephalixin for susceptible bacteriuria in afebrile, long term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-8.
33. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1235-41.
34. National Institute on Disability and Rehabilitation Research. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:194-204.
35. Al Mohajer M, Darouiche RO. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:116-123
36. Nicolle LE. *Antimicrob Res Infect Contr* 2014;3:23-30
37. Tenke P, Koves B, Johansen TEB. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:102-7
38. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63
39. Tambyah PA; Maki DG. *Arch Intern Med* 2000;160:678-82
40. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al. *Guidelines on Urological Infections* 2013

8. LA UROSEPSI

La sepsi è una sindrome clinica di notevole importanza per la sua gravità e che si caratterizza per un marcato rialzo della temperatura corporea, aumentata frequenza cardiaca e respiratoria ed una leucocitosi neutrofila come risposta ad una infezione. La sepsi, più frequente nel sesso maschile che femminile, si associa ad una mortalità elevata del 20-42% in particolare se è presente una infezione polmonare (50%) od addominale (24%) mentre nelle infezioni urogenitali la mortalità è stimata nel 5% dei casi. Sebbene negli ultimi anni si è osservato un aumento di incidenza pari allo 8.7% per anno in entrambi i sessi, il rischio di mortalità si è ridotto dal 27.9% al 17.9% dal 1995 al 2000, grazie al miglioramento della gestione clinica e terapeutica di questi pazienti. In generale, ma non per i casi di urosepsi, il rischio di sepsi secondaria ad infezioni fungine è aumentato così come batteri Gram positivi sono diventati predominanti, sebbene nelle sepsi urinarie il ruolo principale è ancora legato alle infezioni da batteri Gram negativi¹⁻⁵. In particolare nelle urosepsi, in circa il 30-80% dei casi vengono isolati batteri Gram negativi e solo nel 5-24% dei casi batteri gram positivi. L'Escherichia Coli rappresenta il ceppo batterico di più frequente riscontro (circa il 30-40%), seguito dalla famiglia delle Klebsiella-Enterobacter-Serratia in circa il 20% dei casi mentre lo Pseudomonas, il Proteus, la Providencia e le specie anaerobie sono coinvolte ciascuna nel 10% dei casi di sepsi⁶.

8.1 Definizione e classificazione

La valutazione e la gestione di una sepsi urinaria, definita come urosepsi, prevede la corretta identificazione e definizione dei seguenti criteri clinici e strumentali⁵⁻⁷:

- Infezione: presenza di un micro-organismo in un sito sterile che può attivare una risposta immunitaria
- Batteriemia: presenza di batteri nel sangue, evidenziati da emocolture. Può essere temporanea.
- Systemic Inflammatory response Sindrome (SIRS): La SIRS, definita per la prima volta nel 1992 dalla American College of Chest Physician e dalla Society of Critical Care Medicine, rappresenta quella complessa risposta immunitaria dell'organismo verso insulti esterni o noxae patogene di natura infettiva o non infettiva (tipo pancreatici, bruciature, lesioni da freddo, traumatismi). La SIRS si caratterizza per la presenza di almeno due dei seguenti parametri:
 - ~ Temperatura corporea $> 38\text{ C}^\circ$ o $< 36\text{ C}^\circ$
 - ~ Frequenza cardiaca > 90 battiti/minuto
 - ~ Frequenza respiratoria > 20 atti respiratori/minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 - ~ Globuli bianchi > 12.000 cellule/ mm^3 o < 4000 cellule/ mm^3 o $> 10\%$ forme immature

La presenza di una SIRS, un tempo considerata un requisito indispensabile per la diagnosi di sepsi, viene oggi ritenuta solo un segno di allarme e numerosi parametri

clinici, infiammatori, emodinamici e di perfusione tissutale sono necessari per un corretto inquadramento dei pazienti con sepsi (Tabella 1).

- Sepsis: attivazione di una risposta infiammatoria secondaria ad una infezione (Tabella 1)
- Ipotensione: pressione sistolica < 90 mmHg o una riduzione di almeno 40 mmHg dal basale in assenza di cause note di ipotensione
- Sepsis severa: sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione
- Shock settico: Sepsis associata ad ipotensione, nonostante una adeguata integrazione idro-elettrolitica, ed ipoperfusione che può comprendere acidosi lattica, oliguria ed alterazione del sensorio.
- Shock settico refrattario: shock settico che persiste per oltre un'ora nonostante un adeguato supporto idroelettrolitico e farmacologico.

Alcuni autori hanno di recente, proposto un ulteriore sistema di classificazione denominato PIRO per la stadiazione della sepsi. Il sistema PIRO, non ancora diffuso nella pratica clinica, valuta quattro parametri come la presenza di condizioni **P**redisponenti (età, il sesso, patologie associate); la natura dell'**I**nfezione (germe patogeno e sua sensibilità agli antibiotici); la **R**isposta immunitaria (SIRS, livelli di citochine e mediatori dell'infiammazione in circolo, presenza di shock); la disfunzione d'**O**rgano come numero di organi coinvolti o score patologici (Multi Organ Dysfunction Syndrome (MODS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Logistic Organ Dysfunction (LOD)⁷. L'implementazione di questi criteri permetterà probabilmente nei prossimi anni una più facile classificazione della sepsi ed un confronto più accurato delle procedure terapeutiche eseguite nei diversi pazienti.

8.2 Fisiopatologia

L'insorgenza di una condizione di sepsi prevede come presupposto fondamentale l'attivazione della risposta immunitaria verso una infezione con l'obiettivo di contenere ed eventualmente eliminare l'agente patogeno batterico e riparare il danno tissutale. Questo processo è facilitato dalla azione dei macrofagi e delle cellule dendritiche ed è coordinato dall'attività dei linfociti T Helper tramite il rilascio di mediatori dell'infiammazione quali citokine, chemokine e di interferoni. La sepsi si manifesta quando il meccanismo di risposta immunitario inizialmente localizzato nella sede dell'infezione diventa sistemico ed incontrollato con interessamento di organi e strutture lontane dalla sede dell'infezione⁶. Il ruolo diretto dei batteri è stato inoltre valutato. Alcuni batteri hanno la capacità di liberare esotossine, tipo l'esotossina A prodotta dallo *Pseudomonas Aeruginosa*, che possono direttamente dare inizio ad uno shock settico. Alcuni costituenti della parete batterica sono inoltre in grado di attivare direttamente i mediatori dell'infiammazione come i macrofagi, i leucociti od i fattori del complemento. In particolare nei batteri gram negativi un componente liposaccaride della membrana cellulare esterna è il primo promotore dello shock settico mediante il rilascio di tumor necrosis factor e di interleukina 1.

Alcune endotossine batteriche possono inoltre direttamente attivare il meccanismo della coagulazione e della fibrinolisi od il rilascio di piccole molecole responsabili di vasodilatazione generalizzata, ed aumento della permeabilità endoteliale^{6,8}. La gravità della risposta immunitaria è inoltre in relazione alle caratteristiche del paziente. Pazienti a maggior rischio di sepsi sono ad esempio i pazienti anziani, diabetici, immunodepressi od i pazienti in terapia con corticosteroidi, chemioterapici ed i pazienti affetti da AIDS ⁵. Nelle urosesi altri fattori predisponenti sono la calcolosi urinaria, qualsiasi ostruzione dell'apparato urinario, malformazioni congenite urinarie, una vescica neurologica, manovre strumentali endoscopiche ed cateterismo uretrale ⁵.

8.3 Diagnosi

Una rapida diagnosi è un punto cruciale della terapia dei pazienti affetti da urosepsi/shock settico. I criteri per una accurata diagnosi di sepsi sono elencati in tabella 10. Considerando che l'apparato urogenitale è uno dei siti maggiormente coinvolti nei pazienti affetti da sepsi severa e shock settico, una accurata valutazione dell'apparato urinario è sempre indicata nei pazienti con sepsi. In particolare andrà sempre valutato la presenza di dolore al fianco, dolore durante la minzione ritenzione urinaria, o dolore a livello scrotale, perineale. L'esame obiettivo deve sempre escludere la presenza di una prostatite acuta mediante l'esplorazione rettale o di una epididimite mediante la palpazione dello scroto. Gli esami culturali devono sempre riguardare il sangue e le urine⁸.

L'ecografia rappresenta l'indagine strumentale di primo impiego e nel sospetto di una infezione urinaria bisogna sempre escludere mediante ecografia la presenza di una dilatazione delle vie urinarie, una calcolosi renale od ureterale, la presenza di una ritenzione cronica di urine o di un ascesso prostatico. In presenza di alterazione evidenti ad una ecografia dell'apparato urinario può essere utile completare il percorso diagnostico mediante una tomografia computerizzata con o senza mezzo di contrasto in base alle condizioni generale del paziente ed agli indici di funzionalità renale⁸.

Infezione documentata o sospetta e alcuni dei seguenti parametri

Parametri generali	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre > 39.3 C° • Ipotermia < 36 C° • Frequenza cardiaca > 90 bpm o > 2 DS sul range per età • Tachipnea > 30 bpm • Alterazione del sensorio • Edema significativo o ritenzione idrica (> 20 ml/kg nelle 24 ore) • Iperglicemia (glicemia > 110 mg/dl) in assenza di diabete
Parametri infiammatori	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosi > 12.000/μl • Leucopenia < 4000/ μl • Conta leucocitaria normale con un 10% di forme immature • PCR > 2 SD oltre il valore normale • PCT > 2 SD oltre il valore normale
Parametri emodinamici	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione (pressione sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa media < 70 mmHg, riduzione della pressione sistolica di almeno 40 mmHg o < 2 SD oltre il valore normale per l'età) • Saturazione di ossigeno mista > 70% • Indice cardiaco > 3.5 L/min⁻¹ m⁻² • Disfunzione d'organo • Ipossia (PaO₂/FIO₂ < 300) • Oliguria (diuresi < 0.5 ml/Kg⁻¹ h⁻¹ o 45 mM/l per almeno 2 ore) • Aumento dei valori di creatinemia ≥ 0.5 mg/dl • Alterazioni emocoagulative (INR > 1.5 or APTT > 60 s) • Ileo paralitico • Trombocitemia < 100.000/μl • Iperbilirubinemia > 4 mg/dl o 70 mmol/L
Parametri di perfusione tissutale	<ul style="list-style-type: none"> • Iperlattermia > 3 mmol/L • Riduzione del riempimento o rete capillare

Tabella 11. Criteri diagnostici per la sepsi

8.4 Marcatori sierici

La procalcitonina (PCT) è un precursore proteico dell'ormone calcitonina che in condizioni di normalità non è quasi dosabile in circolo. I livelli sierici di PCT aumentano in modo progressivo sino a superare i valori di 1000 ng/ml in paziente con gravi infezioni (batteriche, fungine o da parassiti) ed in corso di sepsi⁹⁻¹⁰. Viceversa, infezioni batteriche localizzate, infezioni virali o risposte immunitarie od allergiche non determinano un significativo rialzo dei valori di PCT¹¹. Nonostante non sia ancora noto la sede di produzione della PCT ed i meccanismi responsabili della sua produzione, negli ultimi anni, la PCT è stata ampiamente valutata come

possibile marcatore sierologico nei pazienti affetti da sepsi o per differenziare una patogenesi infettiva da una non infettiva nei pazienti con significativa infiammazione sistemica. In particolare il ruolo della PCT come marcatore è evidente soprattutto nei pazienti con sepsi severa. Brunkhorst et al⁹ hanno valutato in 185 pazienti affetti da SIRS, sepsi o sepsi severa. I livelli sierici della PCT non sono risultati in grado di differenziare i paziente affetti da SIRS dai pazienti affetti da sepsi, mentre i paziente con sepsi severa presentavano valore di PCT significativamente più elevati se confrontati con i pazienti affetti da sepsi (6.91 ± 3.87 ng/ml vs 0.53 ± 2.89 ng/ml; $p=0.000009$). Impiegando un cut-off di 2.0 ng/ml, la sensibilità e la specificità della PCT per la diagnosi di sepsi severa era rispettivamente del 96% ed 86%. Considerando una prevalenza del 38% di sepsi severa nella popolazione in esame il valore predittivo positivo risultava dello 81% per $PCT \geq 2$ ng/ml con un valore predittivo negativo del 97% per $PCT \leq 2$ ng/ml. Inoltre, sebbene i livelli sierici di PCT sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con shock settico (12.89 ng/ml vs sepsi severa; $p=0.005$) non permettono comunque di differenziare in modo accurato i casi di sepsi severa da una situazione di shock settico. In particolare, impiegando un cut off di PCT pari ad 11.6 ng/ml, la sensibilità e la specificità della PCT per la diagnosi di shock settico era rispettivamente del 52% ed 72%. Considerando una prevalenza del 41% di shock settico nella popolazione in esame il valore predittivo positivo risultava del 52% per $PCT \geq 11.6$ ng/ml con un valore predittivo negativo del 67% per $PCT \leq 11.6$ ng/ml. Diversi studi hanno inoltre valutato una forte associazione tra i livelli sierici di PCT ed il grado di danno e coinvolgimento d'organo (MODS) in corso di sepsi valutato mediante il SOFA score od il Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation II score (APACHE)¹¹. I livelli sierici di PCT aumentano in modo progressivo nei pazienti con SOFA o APACHE II score più elevato (1.70 ng/ml nei patient con APACHE score 10-19 vs 3.62 ng/ml nei pazienti con APACHE score 20-29 e 9.90 ng/ml nei pazienti con APACHE score >29 ; $p<0.001$). Nello stesso studio la PCT si è dimostrata superiore all proteina C reattiva come marcatore di MODS. I valori sierici di PCT sono stati inoltre impiegati per ridurre il numero di emocolture nei pazienti febbrili con infezioni urinarie. Impiegando un cut-off di $PCT \leq 0.25$ ng/ml in un gruppo di pazienti affetti da infezione urinaria, Van Nieuwkopp C et al¹² hanno ridotto del 40% il numero di emocolture pur identificando correttamente la presenza di una batteriemia nel 97% dei casi. Nella loro esperienza la AUC della PCT per la diagnosi di una batteriemia era dello 0.81 (95% CI: 0.77-0.85). Gli autori in base alla loro esperienza propongono l'impiego della PCT per discriminare e guidare le emocolture, riducendone il numero complessivo ed i casi falsi positivi con un notevole risparmio sulla spesa sanitaria. Un possibile algoritmo diagnostico e terapeutico è proposto dalle linee guida della società Europea di urologia⁵ è illustrato in Figura 4.

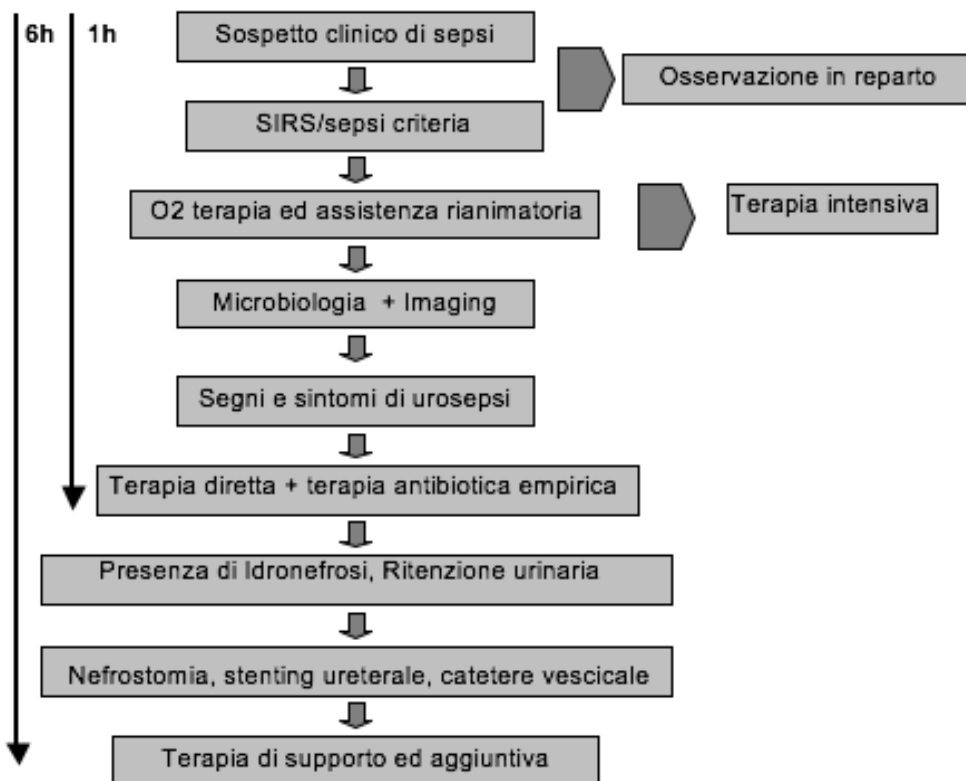


Figura 4. Algoritmo clinico per la gestione dei pazienti affetti da sepsi urinaria

8.5 Trattamento

In passato il rate di mortalità associato alla sepsi severa/shock settico variava da regione a regione dal 25 allo 80% in relazione alle diverse strategie terapeutiche intraprese. Nel 2004 la Surviving Sepsis Campaign ha introdotto per la prima volta una serie di norme da seguire nella gestione dei pazienti affetti da sepsi¹³. Nella raccomandazione proposte vengono identificati due percorsi: un percorso di rianimazione da raggiungere entro le sei ore ed un percorso di gestione da raggiungere entro, le 24 ore^{5,8,14-16}. Le principali raccomandazioni proposte comprendono:

- Rapida rianimazione del paziente
- Invio di emocolture prima della terapia antibiotica
- Indagini diagnostiche strumentali (ecografia, TC)
- Terapia antibiotica ad ampio spettro entro 1 ora dalla diagnosi con successiva modifica giornaliera della terapia in base all'evoluzione clinica ed al risultato delle indagini colturali.
- Controllo del sito di infezione entro le 12 ore dalla diagnosi
- Ripristino del bilancio idro-elettrolitico, controllo della volemia, della perfusione tissutale, di una corretta ossigenazione e stabilizzazione della pressione arteriosa
- Controllo della glicemia mediante la somministrazione di insulina
- Profilassi della trombosi venosa profonda

- Precoce alimentazione per via orale o entrale ed evitare digiuno prolungato oltre le 48 ore

In particolare per quanto riguarda la terapia antibiotica nei pazienti con sepsi/shock settico, la terapia empirica iniziale dovrebbe tener presente il tipo di batterio atteso in base al sito di infezione, alle specifiche resistenze batteriche osservate nell'ospedale di riferimento ed alle caratteristiche del paziente. In generale nei pazienti con sospetta infezione da E. Coli è consigliato iniziare un trattamento con una cefalosporina di terza generazione come la piperacillina/BLI o un chinolonico (ciprofloxacina/ levofloxacina) se il paziente non riferisce una precedente terapia con questa categoria di antibiotico nei 6 mesi precedenti.

CEFTRIAXONE 2 gr e.v. 1 fiala ogni 24 ore

CEFOTAXIME 2 gr e.v ogni 8 ore

CEFTAZIDIME 2 gr e.v ogni 8 ore

PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 gr e.v ogni 6 ore

LEVOFLOXACINA 500 mg e.v ogni 12 ore

CIPROFLOXACINA 400 mg e.v ogni 8 ore

N.B.: La terapia deve essere continuata fino alla risoluzione clinica e/o biumorale.

Nei casi di urosepsi secondaria a procedure urologiche o quando si sospetta un germe patogeno multiresistente come uno Pseudomonas è necessario impiegare terapia con acylanopenicillina/BLI, carbapenem o cefalosporine di terza generazione. In ospedali ad elevato rischio di infezione per Enterobacteriaceae è necessario iniziare una terapia empirica a base di carbapenem. In alcuni casi, al fine di agire su diversi agenti batterici multiresistenti si può iniziare in modo empirico una terapia che comprende più antibiotici come i chinoloni, gli aminoglicosidi ed i carbapenemi, anche se ad oggi non è ancora dimostrato il vantaggio della terapia di combinazione verso la monoterapia antibiotica^{5,8}.

MEROPENEM 1 gr e.v. ogni 6/8 ore

IMIPENEM 1 gr e.v. ogni 8 ore

N.B.: La terapia deve essere continuata fino alla risoluzione clinica e/o biumorale.

Nei pazienti con sepsi gravi si consiglia di somministrare i betalattamici in infusione estesa della durata di 3 ore (esempio: MEROPENEM 1 grammo ogni 6 ore infuso in 3 ore). Altro punto fondamentale della gestione dei pazienti affetti da urosepsi è identificare, controllare e se possibile eliminare fattori scatenanti come una idronefrosi od una ritenzione cronica di urine. Nelle prime sei ore l'obiettivo è rimuovere l'ostruzione mediante il posizionamento di un catetere vescicale, uno stent ureterale/nefrostomia a secondo della condizione clinica e come secondo obiettivo dopo la risoluzione dei sintomi e del quadro settico agire sulla patologia di base (calcolosi reno-ureterale, ostruzione cervico uretrale, eccetera)^{5,8}. Per quanto riguarda la scelta tra il posizionamento di una nefrostomia o di uno stent ureterale nei pazienti con urosepsi ed idronefrosi, entrambe le tecniche sono considerate efficaci ed, ad oggi, non è chiara la superiorità di una procedura sull'altra. Pochi

studi, infatti, hanno confrontato l'impiego di una nefrostomia percutanea (PCN) *versus* uno stent ureterale nei pazienti con ostruzione delle alte vie urinarie ed infezione urinarie¹⁷⁻²⁰. Sia PCN che lo stenting ureterale sono considerate procedure efficaci nella gestione dei pazienti affetti da urospsi. Lo stenting ureterale, procedura considerata mediamente più costosa di una PCN (2401 USD vs 1137 USD), necessita della disponibilità di una sala operatoria e viene eseguito in anestesia generale o periferica mentre il posizionamento di una nefrostomia PCN può essere eseguito in anestesia locale anche da un radiologo interventista ed ha una percentuale di successo del 98% (vs 80-85% per lo stenting)¹⁷. Tuttavia il posizionamento di una nefrostomia percutanea anche se evita una ulteriore manipolazione delle vie urinarie con l'associato rischio di perforazioni o esacerbazione della stessa infezione urinaria si associa ad un maggior rischio di complicanze maggiori come il sanguinamento o pneumotorace (3-5%)^{18,20}. In pazienti con una alterazione emocoagulativa od in terapia con farmaci anti-aggreganti/antigoaculanti viene comunemente consigliato il posizionamento di uno stent ureterale¹⁷. La scelta tra nefrostomia e stenting può essere inoltre condizionata da diversi parametri clinici ed organizzativi. Nei pazienti che richiederanno una successiva nefrolitotrixxia percutanea per la gestione di una calcolosi renale a stampo sarebbe consigliato posizionare una nefrostomia, mentre nei pazienti con una formazione litiasica ureterale il posizionamento di uno stent ureterale potrebbe agevolare una successiva ESWL od ureterolitotrixxia. La disponibilità nell'ospedale di riferimento di un radiologo interventista o di un urologo preparato ad eseguire nefrostomie percutanee, così come un ridotto/agevole accesso alla sala operatoria di emergenza, non sempre disponibile soprattutto negli ospedali con Dipartimenti di Emergenza di II° livello, può influenzare la scelta tra nefrostomia/stenting ureterale¹⁸. Le condizioni cliniche del paziente influenzano inoltre la decisione terapeutica. Una recente esperienza della Duke University sottolinea come i pazienti sottoposti a nefrostomia percutanea sono pazienti con sepsi severa, emodinamicamente più compromessi ed APACHE score elevato (15 vs 11; p= 0.036) o con malformazioni delle vie urinarie. Gli autori hanno inoltre confermato come la scelta iniziale influenza il successivo trattamento terapeutico. Nei pazienti sottoposti a PCN viene eseguita successivamente una nefrolitotrixxia percutanea (38% vs 6%; p= 0.001) mentre nei pazienti sottoposti a stenting ureterale la procedura di scelta per il trattamento della calcolosi urinaria responsabile dell'idronefrosi è una ureterolitotrixxia (65% vs 40%; p= 0.004)¹⁹.

8.6 Prevenzione

Lo sviluppo di batteri multiresistenti e la carenza di antibiotici efficaci nella gestione dei pazienti affetti da urosepsi sottolinea l'importanza di tutte quelle procedure che possono prevenire lo sviluppo delle infezioni urinarie e di conseguenza delle sepsi urinarie. Negli anni diverse procedure di prevenzione delle infezioni urinarie

responsabili di urosepsi sono state proposte anche se non sempre sono state implementate nella pratica clinica quotidiana. Ad oggi è di particolare importanza attenersi alle misure preventive come proposto da diversi autori e sottolineato dalle linee guida sulle infezioni urinarie della società Europea di Urologia^{5, 21-23}:

- Isolamento dei pazienti affetti da infezioni secondarie a patogeni multiresistenti allo scopo di evitarne la diffusione
- Limitare l'impiego degli antibiotici a scopo profilattico o terapeutico per ridurre il rischio di sviluppare ceppi multiresistenti. La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dal germe patogeno identificato nel sito di infezioni ed in base alle caratteristiche dell'ambiente ospedaliero.
- Ridurre la durata della ospedalizzazione. Nei pazienti ricoverati alcuni giorni prima dell'intervento si riscontra un maggior rischio di infezione nosocomiale
- Rimozione precoce dei cateteri uretrali e degli stent ureterali. La terapia antibiotica profilattica non riduce il rischio di contaminazione batterica degli stents ureterali
- Impiego di sistemi chiusi di raccolta urina e di raccordo con il catetere e limitare violazioni dell'integrità del sistema (lavaggi vescicali, prelievo di urina)
- Impiego routinario delle procedure di asepsi come l'utilizzo di guanti, il lavaggio delle mani
- Adeguata profilassi antibiotica perioperatoria

Alcune procedure che vengono ancora oggi spesso impiegate nella pratica clinica come l'instillazione endovescicale di antibiotici/antisettici; l'impiego di cateteri impregnati con antibiotici od argento; l'impiego di profilassi antibiotica durante la sostituzione di un catetere vescicale, si sono dimostrate debolmente efficaci o del tutto inutili nella prevenzione delle infezioni urinarie nosocomiali e nello sviluppo di urosepsi.

8.7 Conclusioni

La sepsi urinaria rappresenta una sindrome molto grave con una elevata mortalità (20%). Una precoce diagnosi ed identificazione di fattori predisponenti come una idronefrosi, calcolosi urinaria o ritenzione cronica di urine ne può migliorare la prognosi e rendere la terapia più efficace. La PCT aumenta in modo significativo nei pazienti con sepsi severa e significativo MODS. Tuttavia, il suo impiego routinario nella gestione dei pazienti con sepsi deve essere ulteriormente oggetto di studi. Un adeguato ripristino e controllo delle funzioni vitali nelle prime ore dalla diagnosi ed una terapia antibiotica iniziata su base empirica rappresentano gli strumenti terapeutici più adeguati nella gestione dei pazienti con urosepsi/shock settico. E' necessario, inoltre, implementare ed adottare tutte le possibili misure preventive per ridurre le infezioni nosocomiali soprattutto limitando l'uso indiscriminato della terapia antibiotica a scopo profilattico e terapeutico.

8.8 Bibliografia

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003 Apr;348(16):1546-54.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003 Jan; 348(2):138-50.
3. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg* 1999 Apr;177(4):287-90.
4. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 Apr;30(4):580-8.
5. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on urological infections. In: Urology EA (ed.). *European Association of Urology Guidelines*. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands, 2014; 1–100.
6. Schaeffer AJ, Schaeffer EM. Infections of the urinary tract. In *Campbell and Walsh Urology 9th Edition*. Saunders Edts, 2007; 223-470
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 Apr;31(4):1250-6.
8. Wagenlehner FME, Lichstenstern C, Rolfes C et al.: Diagnosis and management for urosepsis. *International J Urol* 2013; 1-8
9. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000 Mar;26 Suppl 2:S148-52.
10. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug;164(3):396-402.
11. Van Nieuwkopp C, Bonten NT, van't Wout JW et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical care* 2010; 14- 206-15
12. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T and Schmidt J.: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein (CRP) plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Clinical care* 1999; 3, 45-50
13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004 Mar;32:858-73.
14. Persky L, Liesen D, Yangco B. Reduced urosepsis in a veterans' hospital. *Urology* 1992 May; 39(5):443-5.
15. Glück T, Opal SM. Advances in sepsis therapy. *Drugs* 2004;64(8):837-59.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 Nov; 345(19):1368-77.
17. Lynch MF, Anson KM, Patel U. Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion of acute renal obstruction consensus. *Br J Medical and Surgical Urology* 2008; 1: 120-125
18. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL et al.: Optimal method for urgent decompression of the collecting system, for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 1998; 160, 1260-1264
19. Goldsmith ZG, Oredein-McCoy O, Gerber L et al.: Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: patterns of use and outcomes from a 15-year experience. *BJU Int* 112- E122-E128

20. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ et al. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourology* 2010; 24 (2): 185-189
21. Carlet J, Dumay MF, Gottot S, et al. [Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit.] Arnette Ed Paris 1994:41-53. [Article in French]
22. Riedl CR, Plas E, Hübner WA, et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol* 1999;36(1): 53-9.
23. DeGroot-Kosolcharoen J, Guse R, Jones JM. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988 Feb;9(2):72-6.

9. INFEZIONI URINARIE DA GERMI ANTIBIOTICO-RESISTENTI

9.1 Epidemiologia

Nella classificazione delle IVU, si considerano complicate anche quelle sostenute da germi antibiotico-resistenti, per il rischio che hanno di recidivare nonché di complicarsi in forme batteriemiche. In base a quanto documentato da studi epidemiologici, per altro, emerge che questi patogeni sono più spesso responsabili di IVU già di per sé classificabili come complicate per la presenza di anomalie strutturali/funzionali a carico delle vie escrettrici o di patologie di base predisponenti (immunodepressione/trapianto; diabete mellito; nefropatia con necessità di dialisi)^{1,2}. I bacilli gram-negativi sono responsabili del 60%-80% delle IVU complicate di origine nosocomiale, con *E.coli* al primo posto, seguito da *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* e *Citrobacter spp.* I batteri Gram-positivi, prevalentemente *S.aureus* ed *Enterococcus spp.*, sono invece responsabili del 20%-40% delle IVU nosocomiali³. Considerando i bacilli Gram-negativi di origine sia comunitaria che nosocomiale, ormai da diversi decenni si è palesato il problema dei ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), ovvero resistenti alle aminopenicilline, cefalosporine di I, II e III generazione, aztreonam e, a seconda del tipo di enzima prodotto, anche alle cefalosporine di IV generazione (cefepime), ampicillina-sulbactam e piperacillina-tazobactam. Il problema terapeutico per questi micro-organismi è evidente non solo perché tutti i beta-lattamici, ad eccezione dei carbapenemi, sono inefficaci, ma anche perché spesso risultano resistenti contemporaneamente a fluorochinoloni, cotrimossazolo ed aminoglicosidi.

In base a quanto documentato dallo studio SMART condotto in USA ed Europa nel 2009-2010 e finalizzato a descrivere l'eziologia delle IVU di pazienti ospedalizzati da almeno 48 ore, è emerso che il 91,1% di esse era sostenuto da enterobatteri (*E.coli* 61,5%, *K.pneumoniae* 16,6%, *K.oxytoca* 2,9%, *P.mirabilis* 6,6%), seguiti da *P.aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* (complessivamente 8,6%). Negli USA è risultato produttore di ESBL l'8,5% dei ceppi di *E.coli*, l'8,8% dei ceppi di *K.pneumoniae*, il 13% dei ceppi di *K.oxytoca* e l'1,1% dei ceppi di *P.mirabilis*. In Europa la situazione è risultata più difficile, con *E.coli* produttore di ESBL nel 17,6% dei casi, *K.pneumoniae* nel 38,9%, *K.oxytoca* nel 9,8% e *P.mirabilis* nel 9%^{4,5}. Più recentemente è emerso anche il problema degli enterobatteri produttori di carbapenemasi, per i quali anche i carbapenemi, abitualmente considerati molecole "di salvataggio", risultano inefficaci (tabella 12). Negli USA la carbapenemasi più rappresentata è la KPC ed il germe più frequentemente produttore *K.pneumoniae*, generalmente resistente a tutti i beta-lattamici, fluorochinoloni ed aminosidi^{6,7}.

Considerando *P.aeruginosa*, responsabile soprattutto di IVU catetere-associate, secondo dati statunitensi non è infrequente isolare ceppi multi-resistenti, in particolare nel 2010 la resistenza per i fluorochinoloni era del 33,5%, per le

cefalosporine a spettro esteso del 25,2%, per i carbapenemi del 21,3% e per gli aminosidi del 10,9%⁷. L'ultimo report messo a disposizione dall'European Centre for Disease Prevention and Infection Control (ECDC) ha documentato che in Italia nel 2011, risultava resistente alle cefalosporine di III generazione il 19,8% dei ceppi di *E.coli*, il 45,9% dei ceppi di *K.pneumoniae* ed il 16,2% dei ceppi di *P.aeruginosa* (ceftazidime). Sempre secondo il medesimo report la resistenza ai fluorochinoloni interessava il 40,5% dei ceppi di *E.coli*, il 45,7% dei ceppi di *K.pneumoniae* ed il 26,1% dei ceppi di *P.aeruginosa*; la resistenza agli aminosidi interessava il 18,3% di *E.coli*, il 34,6% di *K.pneumoniae* ed il 5,6% di *P.aeruginosa* (amikacina), mentre i carbapenemi risultavano resistenti nello 0,2% dei ceppi di *E.coli*, 26,7% di *K.pneumoniae* e 20,6% di *P.aeruginosa*. Prendendo in esame i germi gram-positivi, quelli più spesso isolati in corso di IVU nosocomiali sono *S.aureus* ed *Enterococcus spp.* Negli USA il report NHSN 2009-2010 ha riportato che il 2,1% delle IVU nosocomiali catetere-associate era sostenuto da *S.aureus* e questo risultava meticillino-resistente (MRSA), ovvero resistente a tutti i beta-lattamici e generalmente resistente anche a cotrimossazolo e fluorochinoloni, nel 58,7% dei ceppi isolati⁷. Sempre il medesimo report ha documentato che il 15,1% delle IVU nosocomiali catetere-associate era sostenuto da *Enterococcus spp.* (*E.faecalis* 7.2%, *E.faecium* 3.1%, *Enterococcus spp.* 4,8%) e che i ceppi vancomicina-resistenti erano l'82,5% per *E.faecium* e l'8,4% per *E.faecalis*⁷. Relativamente all'Italia, il report dell'ECDC ha segnalato che nel 2011 i ceppi di *S.aureus* meticillino-resistenti erano il 38,2%, mentre i ceppi di *E.faecalis* resistenti all'ampicillina il 10,4% e resistenti alla vancomicina solo il 2%. I ceppi di *E.faecium* resistenti all'ampicillina erano l'81,9% e, contrariamente ai dati statunitensi, solo il 4,2% risultava resistente alla vancomicina; in circa il 50% degli isolamenti, tuttavia, veniva espressa elevata resistenza alla gentamicina.

9.2 Trattamento

Sebbene pressoché tutte le linee guida al momento disponibili raccomandino di impostare la terapia antibiotica esclusivamente, salvo poche eccezioni, per le IVU sintomatiche e avendo possibilmente a disposizione l'esito delle indagini colturali con rispettivo antibiogramma dei patogeni isolati, nella pratica clinica si è soliti impostare una terapia empirica in attesa dei risultati microbiologici, soprattutto se il paziente è febbrile. In caso di cistite, ad eccezione delle donne in gravidanza, non è necessario richiedere una urinocoltura, a meno che la paziente non migliori clinicamente o vada incontro ad una recidiva, nel qual caso è necessario documentare l'eventuale presenza di uropatogeni antibiotico-resistenti⁷. Da un punto di vista terapeutico andrebbero evitate le molecole per le quali sia localmente documentata una prevalenza di resistenza > 20%⁶. Stanti i dati epidemiologici precedentemente elencati, ampicillina ed amoxicillina non rappresentano sicuramente delle buone

proposte terapeutiche ed anche il cotrimossazolo, laddove presenti tassi di resistenza > 20%, andrebbe evitato in empirismo.

I fluorochinoloni sono una possibile alternativa terapeutica, raccomandati dalle linee guida in terapia empirica soprattutto per le IVU catetere-associate⁸, anche in considerazione della disponibilità di una formulazione orale. I tassi di resistenza documentati fra gli uropatogeni sono, tuttavia, sicuramente > al 20% nella maggior parte delle indagini epidemiologiche condotte ed il loro impiego è sconsigliato in empirismo laddove la frequenza di resistenza sia > 10%⁸. In letteratura esiste un ampio dibattito relativo all'impiego dei fluorochinoloni, limitatamente alle infezioni urinarie, anche in presenza di ceppi ad essi resistenti. Da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico, infatti, queste molecole hanno la caratteristica di raggiungere elevatissime concentrazioni urinarie, dove esercitano un'azione battericida, il che permetterebbe di superare l'antibiotico-resistenza documentata *in vitro* purchè la MIC del patogeno sia \leq 32 mg/L e vengano prescritte dosi elevate di antibiotico (es: levofloxacina 750 mg/die)⁹. Gli autori, tuttavia, consigliano questo approccio empirico solo nel caso in cui la frequenza di resistenza ai fluorochinoloni non superi il 20% e per i quadri clinici di media gravità, non essendovi un'evidenza significativa a favore del medesimo approccio in caso di quadri gravi o con batteriemia concomitante⁹, nel qual caso il fluorochinolone andrebbe prescritto solo a fronte di una documentata sensibilità *in vitro*. Alternative terapeutiche in caso di cistite da germi antibiotico-resistenti, sono la fosfomicina e la nitrofurantoina³. Fosfomicina-trometamolo ha una biodisponibilità orale del 40% e per il 90% viene escreta nelle urine; è attiva sia nei confronti di batteri Gram-positivi che Gram-negativi, risultando meno brillante verso *M.morganii*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa* ed *E.faecium*. Indagini epidemiologiche hanno documentato che i ceppi di *E.coli* ad essa resistenti sono solo 1%-3% e che la sensibilità è mantenuta anche in presenza di resistenza per i fluorochinoloni e di produzione di ESBL³. La posologia consigliata è di 3 gr/die p.o. per 3 giorni consecutivi¹⁰. La fosfomicina orale, non essendo assorbita a livello sistemico, è sconsigliata nel trattamento della pielonefrite o delle UTI batteriemiche, esiste una formulazione endovenosa che però non è in commercio in tutti gli stati⁶.

Nitrofurantoina ha una biodisponibilità orale del 90% e per il 40% viene escreta nelle urine. I tassi di resistenza per *E.coli* sono solo del 2,3%, ma decisamente superiori per *Klebsiella spp.* (69,2%) e *Enterobacter spp.* (63%), inoltre è inattiva verso *Proteus spp.* e *Pseudomonas spp.*³.

Nel caso di una sospetta pielonefrite andrebbe sempre effettuata una urocoltura prima di impostare il trattamento antibiotico empirico, di solito un fluorochinolone ad alte dosi (ciprofloxacina 1 gr/die o levofloxacina 750 mg/die); nel caso in cui i tassi di resistenza per queste molecole siano > 10%, si consiglia l'associazione con una cefalosporina di III-IV generazione, piperacillina-tazobactam o un aminoside⁷.

Nel caso in cui si sospetti un gram-negativo produttore di ESBL, le molecole parenterali rivelatesi più efficaci sono i carbapenemi, ricordando che ertapenem è intrinsecamente inattivo verso *P.aeruginosa*. Anche fosfomicina si mantiene efficace verso ceppi multi-antibiotico resistenti di *P.aeruginosa*, enterobatteriacee produttrici di ESBL e carbapenemasi ed enterococchi vancomicina-resistenti, risultando quindi una alternativa plausibile, purchè in formulazione parenterale. Una recente meta-analisi ha tuttavia documentato una elevata frequenza di fallimento microbiologico, nonostante la documentata sensibilità in vitro⁷, per tale ragione andrebbe usata solo in assenza di altre alternative terapeutiche.

Un discorso analogo deve essere fatto per tigeciclina, che nonostante l'ampissimo spettro d'azione (germi produttori di beta-lattamasi e carbapenemasi, MRSA, VRE) ha il limite di essere intrinsecamente resistente verso *P.aeruginosa* e *P.mirabilis*. Inoltre, alla posologia per cui è licenziata (100 mg loading dose, seguita da 50 mg ogni 12 ore in mantenimento), raggiunge basse concentrazioni sieriche ed urinarie (circa 0.3 mg/L), essendo escreto solo per 15%-20%, il che non la rende una molecola ideale per il trattamento sia di UTI delle basse vie escrettrici che di pielonefriti o urosepsi. L'impiego è consigliato solo in assenza di alternative e, secondo alcuni autori, a posologie "off label" ben superiori a quelle per cui è licenziata (200 mg-400 mg/die)^{6,7}.

In alcuni casi di germi anti-biotico resistenti, l'unica molecola efficace in vitro è la colistina, la cui prescrizione è da demandare allo specialista infettivologo, per le problematiche relative alla posologia, alla potenziale nefrotossicità ed al rischio di selezionare rapidamente resistenza se impiegata in mono-terapia^{6,7}.

In letteratura vi sono anche segnalazioni relative all'impiego topico della colistina in termini di instillazioni vescicali (3,5 mg in soluzione fisiologica 500 ml, da proseguire per 7 giorni), da valutare sempre con il consulente infettivologo per le motivazioni già citate¹¹.

Le tabelle 13,14,15,16 riportano le molecole che è possibile impiegare in caso di infezione da enterobatteri produttori di ESBL o di carbapenemasi, nonché di infezione da *A.baumannii* multi-antibiotico resistente.

Nelle IVU complicate sostenute da MRSA, le molecole di prima scelta sono rappresentate dai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), la cui escrezione urinaria è pari al 90% circa³. Un'alternativa è il linezolid, attivo anche nei confronti di VRE ed escreto in forma attiva a livello urinario per più del 40%, ma con il limite di agire da batteriostatico^{3,7}.

Infine daptomicina, molecola battericida attiva verso MRSA e VRE, viene escreta a livello urinario in forma attiva per l'80%-60% e sebbene non abbia l'indicazione delle IVU, può essere considerata una potenziale alternativa^{3,7}.

Carbapenemasi	Substrati	Inibite dal clavulanico	Classe molecolare
famiglia IMP, VIM, GIM-1, SPM-1 famiglia delle (metallo-beta-lattamasi)	Penicilline Cefalosporine ad ampio spettro Monobattami (aztreonam) Cefamicine Carbapenemi	0	B
KPC-1, KPC-2, KPC-3	Come sopra	++++	A
OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48	Come sopra	+	D

Tabella 12. Carbapenemasi prodotte da bacilli gram-negativi e relativi substrati antibiotici

- IMIPENEM-MEROPENEM-ERTAPENEM
- TIGECICLINA (non attiva su *Proteus mirabilis* e *Proteus indolo* positivo)
- COLIMICINA (non attiva su *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*)
- FOSFOMICINA e.v.

Tabella 13. Terapia delle infezioni da enterobatteri produttori di ESBL

COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
+
MEROPENEM 2 gr x 3/die e.v. o IMIPENEM 1 gr x 3-4/die e.v.
COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
+
MEROPENEM 2 gr x 3/die e.v. o IMIPENEM 1 gr x 3-4/die e.v.
+
FOSFOMICINA 4 gr x 4-6/die e.v. o TIGECICLINA 100-150 mg x2/die

Tabella 14. Terapia delle infezioni sostenute da *K.pneumoniae* KPC positiva o da altri enterobatteri produttori di carbapenemasi (se MIC per i carbapenemi fino a 16-32)

COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
 +
 TIGECICLINA 100-150 mg x2/die o FOSFOMICINA 4 gr x 4-6/die e.v.

Tabella 15. Terapia delle infezioni sostenute da *K.pneumoniae* KPC positiva o da altri enterobatteri produttori di carbapenemasi (se MIC per i carbapenemi > 32)

COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
 +
 RIFAMPICINA 600-900 mg/die e.v.
 +/-
 IMIPENEM 1 gr x 3-4/die e.v./MEROPENEM 2 gr x 3/die e.v.
 (anche se resistenti in vitro ma con MIC relativamente basse (16-32)*)
 COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
 +
 TIGECICLINA 100 mg (dose da carico), poi 50 mg x2/die e.v.
 (la dose può essere aumentata sino a 100-150 mg x 2/die)
 COLIMICINA dose da carico 9 milioni UI e.v., poi 4,5 milioni x 2/die e.v.
 +
 AMPICILLINA/SULBACTAM 3 gr x 4/die e.v.***
 AMPICILLINA/SULBACTAM 3 gr x 4/die e.v.***

Tabella 16: terapia delle infezioni sostenute da *Acinetobacter baumannii* multi-resistente

*la triplice terapia (colimicina, rifampicina, carbapenemico) è consigliabile nel caso di un grave quadro settico

**impiego "off label"

***alcuni autori consigliano di aumentare la dose di ampicillina/sulbactam a 3 gr x 6/die

9.3 Bibliografia

1. Pallett A., Hand K. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl. 3):iii25-33
2. Nicolle L. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16:349-60
3. Wagenlehner FME, Wullt B., Perletti G. Int J Antimicrob Agents 2011;38S:3-10
4. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;74:62-7
5. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S et al. Diagn Microbiol Inf Dis 2011;70:507-11
6. Levison ME, Kaye D. Curr Infect Dis Rep 2013;15:109-15
7. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Curr Opin Pharmacother 2013;14(5):587-96
8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. Clin Infect Dis 2011;52:e103-20
9. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:1699-704
10. Pulluku H, Tasbakan M, Sipahi OR et al. Int J Antimicrob Agents 2007;29:62-5
11. Giua R, Pedone C, Cortese L et al. Infection 2014;42(1):199-202

10. INFEZIONI E TRAPIANTO DI RENE

10.1 Introduzione

Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, la batteriuria è presente nel 35-80% dei casi¹, mentre le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono le più comuni infezioni nel post-trapianto, raggiungendo circa il 40-50% di tutte le complicanze infettive. Esse, inoltre, rappresentano la principale causa di mortalità e di morbidità nel ricevente il trapianto di rene²⁻⁴. L'incidenza di sviluppare una IVU in questa categoria di pazienti varia dal 6% al 98%⁵⁻⁷. Tale percentuale è in diminuzione grazie ai miglioramenti nella chirurgia del prelievo degli organi e, soprattutto, nella adozione di protocolli di immunosoppressione "adattati al paziente" che hanno consentito di ridurre i dosaggi dei farmaci immunosoppressivi e grazie ai nuovi regimi di profilassi antibiotica⁸.

Takai et al. hanno riportato che il 26% di 363 pazienti hanno sviluppato almeno una IVU in un periodo medio di 4 anni dopo il trapianto di rene⁹, mentre Martinez-Marcos et al. hanno riscontrato che il 63% dei 50 consecutivi trapianti di rene eseguiti, ad 1 anno, sviluppano infezioni del tratto urinario¹⁰. Nello studio di Pellé et al., il 75,1% di 177 pazienti trapiantati hanno avuto almeno un episodio di IVU nei 5 anni di follow-up¹¹.

La notevole variazione nelle incidenze delle IVU post-trapianto, come dimostrata nei dati riportati in letteratura, oltre ad essere dovuta ad epidemie locali ed a diversi tassi di resistenza^{12,13} (Tabella 17, Figura 5), è strettamente correlata alle diverse strategie centro-specifiche relative all'utilizzo degli antibiotici, da qui la scelta del comitato di introdurre questo capitolo, con l'obiettivo di fornire le basi per un atteggiamento clinico comune e condiviso.

Agenti antimicrobici	MIC (mg/litro)*			% di ceppi sensibili
	50%	90%	Range	
Amoxicillina-acido clavulonico	16/8	32/16	2/1–256/128	48
Ciprofloxacina	8	64	<0.06–64	22
Gentamicina	0.5	64	<0.06–128	74
Amikacina	1	8	0.125-128	96
Imipenem	0.03	0.06	<0.015-0.125	100
Cefotaxime	128	512	2->512	
Ceftazidime	16	128	<0.125-256	
Cefoxitin	4	32	1-128	84
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥32/608	≥32/608	<1/19– ≥32/608	29

Tabella 17. Dati di sensibilità per 49 ceppi di batteri ESBL-EC a diversi agenti antimicrobici 50% and 90%, MIC alla quale il 50 e il 90% degli isolati sono inibiti, rispettivamente.

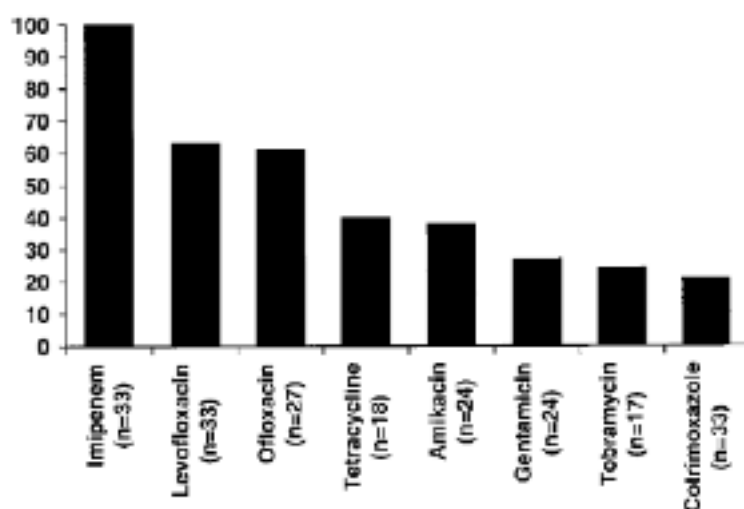


Figura 5. Suscettibilità dei batteri ESBL-EC

10.2 Patogenesi delle infezioni del tratto urinario nei pazienti trapiantati

I microrganismi possono raggiungere le vie urinarie per diffusione canalicolare ascendente, ematogena o linfatica, anche se i dati supportati da evidenze cliniche e sperimentali dimostrano che la risalita di microrganismi dall'uretra rappresenta il percorso più comune che conduce, anche nel trapianto, ad una IVU¹⁴.

10.3 Fattori di rischio di IVU nei pazienti trapiantati

I fattori di rischio, infatti, che rendono ragione dell'elevata incidenza di questo tipo di infezioni, in questa categoria di pazienti sono principalmente: le infezioni dell'organo donato; l'immunosoppressione; la presenza di stent ureterali, potenzialmente sede di infezioni persistenti che si risolveranno solo dopo la rimozione degli stessi, o la presenza, in particolare nei primi giorni del trapianto, di catetere vescicale uretrale; anomalie anatomiche del rene trapiantato (reflusso vescico-ureterale, calcoli, stenosi ureterali); prolungato periodo di emodialisi pre-trapianto; vescica neurogena (in particolare in pazienti diabetici) ed il rigetto¹⁵⁻¹⁷. Alangaden et al., inoltre, hanno dimostrato che il trapianto da donatore vivente riduce il rischio di infezioni, poiché vi è un ridotto tempo di ischemia fredda dell'organo e, quindi, si ha un minor danno da riperfusione e una minore perdita di funzione dell'organo¹⁷.

10.4 Infezione e donatore vivente

Il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta oggi meno del 10% dei trapianti eseguiti in Italia ogni anno¹⁸. L'attività di trapianto da donatore vivente in Italia è regolata dalla legge 26 Giugno 1967 n. 458, in deroga all'articolo 5 del codice civile. Il donatore vivente prima di poter procedere alla donazione deve sottoporsi ad una serie di indagini cliniche-strumentali tra cui indagini microbiologiche e virologiche. Attualmente il CNT (Centro Nazionale Trapianti) raccomanda fortemente l'esecuzione di esami urine standard assieme ad urinocoltura (2 controlli) con antibiogramma per escludere eventuali infezioni in atto prima della procedura chirurgica LE:4; GR:C.

Le urine del donatore devono essere "sterili" prima della donazione; non devono quindi contenere germi di qualsiasi natura. Se l'esame colturale delle urine risulta positivo per la presenza di batteri o miceti, il donatore deve curare questa infezione anche se non gli procura alcun sintomo. Talune persone, soprattutto di sesso femminile, sono frequentemente affette da cistite, ciò non è una controindicazione alla donazione se si tratta di giovani donne. E' invece una controindicazione alla donazione il riscontro di pielonefriti ricorrenti. In caso di infezioni urinarie ricorrenti è utile approfondire lo studio anatomico del donatore tramite una TAC e una cistoscopia. La contaminazione delle urine nel donatore deve essere, quindi, sottoposto a terapia antibiotica mirata su antibiogramma. Dopo terapia antibiotica è necessario ripetere altre due esami colturali su urine la prima almeno a distanza di 7 giorni dal termine della terapia e l'altra in prossimità della procedura chirurgica. Si raccomanda di eseguire esami colturali su tutte le altre secrezioni corporee (tampone faringeo, tampone vaginale, spermocoltura, tampone rettale) alla luce del crescente sviluppo di patogeni MDROs LE:3;GR:B. In caso di positività a qualsiasi ceppo batterico si avvia il paziente, anche se asintomatico, a trattamento antibiotico mirato. La presenza di qualsiasi tipo di infezione in atto resistente a terapia antibiotica rappresenta un criterio di esclusione per il trapianto da vivente.

10.5 Infezione e donatore deceduto

La valutazione di idoneità del donatore deceduto si deve basare, in tutti i casi, su anamnesi, esame obiettivo, esami strumentali e di laboratorio (si sottolinea la necessità che gli esami di laboratorio vengano eseguiti su un campione raccolto prima di trattamenti che comportino emodiluizione e/o di somministrazione di emoderivati. Qualora non fosse possibile, si è tenuti a segnalare l'avvenuta somministrazione di sangue o emoderivati poiché le sierologie potrebbero risultare falsamente positive) ed eventualmente esami istopatologici e/o autoptici. Infezioni in atto quali tubercolosi, malattia da prioni accertata, infezioni sistemiche sostenute da microrganismi per i quali non esistono opzioni terapeutiche praticabili, sieropositività per HIV 1 e 2 e sieropositività contemporanea per HBsAg ed HDV sono criteri di esclusione di idoneità assoluti, assieme a eventuali neoplasie in atto ad alto potenziale metastatico, rientrando in un livello di rischio inaccettabile, così come definito nel documento del CNT recante "Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore" revisionato il 9 agosto 2012¹⁹.

Il recente sviluppo di infezioni sostenute da batteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o altri enterobatteri con profili di MDR, rappresenta un problema emergente nei reparti di trapiantologia e nei reparti di terapia intensiva. Tanti sono i casi descritti in letteratura di trasmissione, con il trapianto d'organo, di microrganismi multi- o pan-resistenti con gravi conseguenze per i riceventi. In linea con l'ultima revisione delle linee guida del CNT, al fine di ridurre la trasmissione di malattie a carattere infettivo, in tutti i potenziali donatori vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su sangue, urine, tracheoaspirato o BAL, liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi (tampone rettale), refertabili dopo il trapianto se il donatore non ha evidenti segni di infezione in atto, i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale¹⁹.

In presenza di segni e sintomi clinici di infezione durante la degenza in terapia intensiva, per determinare l'eventuale agente patogeno con relativo antibiogramma ed escludere la presenza di batteri multiresistenti è necessario disporre dei risultati degli accertamenti microbiologici al momento della donazione. Nel caso in cui non siano disponibili risultati di esami microbiologici al momento della donazione, in presenza di segni e sintomi clinici (in particolare febbre elevata) e di alterazione dei parametri di laboratorio (leucocitosi neutrofila, sedimento urinario con leucociti, nitriti, batteri, espettorato purulento, etc.) suggestivi per la presenza di un processo infettivo in atto, il livello di rischio del donatore deve essere valutato acquisendo il parere della *Second Opinion* infettivologica e del CNT¹⁹.

La possibilità di trovarsi nella condizioni di trapiantare un organo infetto è sempre più frequente se relazionata alla carenza di donatori idonei. La positività dell'esame ad una infezione richiede l'accettazione da parte del ricevente del livello di rischio calcolato e l'esecuzione di terapia antibiotica profilattica da prima empirica (se non è

ancora disponibile antibiogramma) o mirata (se disponibile antibiogramma) LE: 3;GR:B^{20,21}. La terapia antibiotica empirica deve essere scelta sulla base dei criteri comuni quali attività in vitro; sede d'infezione; caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche; tollerabilità ed effetti collaterali; rapporto costo-beneficio.

Al momento della preparazione al banco (back table) dei reni, è buona norma coltivare sia il liquido contenuto nella busta sterile in cui sono stati trasportati gli organi che, eventualmente si sia costretti a riperfondere gli organi, il liquido di perfusione di recupero dalla vena renale. Questo per escludere che germi possano essersi introdotti negli organi al momento del prelievo nelle procedure di prelievo/conservazione degli stessi nella sala operatoria del donatore. L'eventuale presenza di germi diversi da quelli riscontrati nelle urinocolture eseguite sempre sul donatore in Rianimazione documenta una contaminazione dagli ambienti della Sala Operatoria. Tutto questo deve essere fatto per garantire al trapiantato la migliore terapia antibiotica in profilassi delle infezioni post-trapianto.

10.6 Infezione e ricevente di rene

L'importanza di gestire in maniera appropriata una IVU in questa coorte di pazienti è legata alla possibilità che la stessa possa comportare come rischio più grave il fallimento del trapianto. Tuttavia, questi risultati non sono stati confermati dalla letteratura, alcuni autori^{13,22-24} limitano tale correlazione tra infezione delle vie urinarie, genericamente intese, e la sopravvivenza del graft alle sole pielonefriti^{25,26}. Inoltre, le IVU possono riattivare le infezioni da citomegalovirus, che possono essere causa del rigetto acuto.

Il paziente al momento dell'inserimento in lista d'attesa se presenta ancora diuresi residua, deve eseguire un esame delle urine e urinocoltura. In caso di positività il paziente, anche se asintomatico, deve eseguire una terapia antibiotica mirata.

È necessario che il paziente candidato al trapianto di rene non abbia infezioni in atto al momento del ricovero.

10.7 Profilassi e terapia antibiotica delle IVU nei pazienti trapiantati di rene

10.7.1 Profilassi antibiotica perioperatoria

Il trapianto di rene deve essere considerato come una procedura sterile con contaminazione, poiché la vescica, che è aperta durante la procedura dell'anastomosi ureterovesicale, potrebbe risultare contaminata da eventuale presenza di urine residue stagnanti²⁷. È opportuno considerare, inoltre, che i pazienti sottoposti a trapianto presentano un elevato rischio di infezioni della ferita chirurgica nel postoperatorio a causa della insufficienza renale cronica (IRC), della anemia, dello stato di malnutrizione secondaria alla deplezione proteica, e della concomitante immunodepressione, oltre alla presenza, molto spesso, di malattie predisponenti le stesse infezioni quali diabete mellito, coagulopatie, uremia, e colonizzazione

batterica della mucosa vescicale²⁸. Il trattamento con una singola dose endovenosa perioperatoria di antibiotico quale trimetoprim+/sulfametossazolo o cefalosporine di 2°-3° generazione o aminopelicilline/inibitori beta-lattamasi è raccomandato come terapia profilattica in tale procedura chirurgica LE:3;GR:C¹⁴.

Diversi autori hanno osservato come la terapia antibiotica profilattica prevenga l'infezione a carico della ferita chirurgica e non a livello delle vie urinarie²⁹. I batteri che più frequentemente sono isolati nei pazienti trapiantati sono Staphylococcus e l'E.Coli, quest'ultimo mostra una MDR già nel primo isolamento³⁰. Laftavi et al. affermano che l'antibiotico profilassi dovrebbe essere limitata solo a selezionati tipi di pazienti quali pazienti con età maggiore dei 60 anni e con un Body Mass Index maggiore di 35, essendo quest'ultimi pazienti maggiormente esposti a infezioni³².

È consigliabile eseguire una irrigazione con antibiotico e soluzione salina della vescica del ricevente, al fine di lavare la vescica da eventuali residui di urina stagnante ed eseguire una profilassi antibiotica topica utilizzando antibiotici appartenenti alla classe degli aminoglicosidi LE:4; GR:C. Salehipour M et al. hanno dimostrato che nei tre mesi successivi al trapianto l'utilizzo dell'irrigazione endovesicale riduce la possibilità di IVU³⁰. Tuttavia si sottolinea come sia necessario che la procedura chirurgica venga eseguita nella maggiore sterilità possibile e che gli accessi vascolari vengano rimossi entro 7 giorni dalla procedura chirurgica per ridurre il rischio infettivo²⁸ LE: 3;GR:C.

10.7.2 Trattamento delle infezioni post-trapianto

Considerato che il trattamento delle IVU sintomatiche nei pazienti trapiantati è simile a quello dei pazienti non trapiantati, la scelta della terapia antibiotica in questa categoria di paziente oltre che a basarsi su valutazioni di efficacia, sostenibilità in termini di ecosistema, suscettibilità ai batteri uro patogeni, deve focalizzare l'attenzione su problematiche cliniche legate al trapianto e sulla valutazioni delle possibili interazioni tra gli agenti immunosoppressori e gli antibiotici¹⁴. Tabelle 18-20; Appendice 1 *“Interazioni farmacologiche degli antibiotici con i farmaci immunosoppressori”*. Inoltre, la scelta dell'antibiotico è dettata dalla particolare necessità di penetrare all'interno del parenchima renale piuttosto che dal bisogno di un mero antibiotico “mucoso” ed i chinolonici sembrano particolarmente efficaci¹⁴.

- Trattare le infezioni del ricevente prima del trapianto
- Effettuare colture dai tessuti del donatore
- Profilassi antibiotica perioperatoria
- TMP-SMX a basso dosaggio per 6 mesi (IbA)
- Terapia empirica per le infezioni OVERT (chinolonici, TMP-SMX per 10-14 giorni)

Tabella 18. Raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento delle IVU nei trapiantati renali

- La maggior parte degli antibiotici ha un vasto range terapeutico. Non sono necessari aggiustamenti di dose finché la GFR < 20 ml/min, ad eccezione degli antibiotici potenzialmente nefrotossici come gli aminoglicosidi
- I farmaci filtrati dalla dialisi dovrebbero essere somministrati dopo la seduta dialitica
- La combinazione di diuretici dell'ansa e cefalosporine è nefrotossica
- La nitrofurantoina e le tetracicline, ma non la doxiciclina, sono controindicate

Tabella 19. Uso degli antibiotici per IVU nell'insufficienza renale in trapiantati

Dializzati	Poco dializzati	Non dializzati
amoxicillina/ampicillina	fluochinolonici*	meticillina
carbenicillina	cotrimossazolo	amfotericina
cefalosporine*	eritromicina	teicoplanina
aminoglicosidi*	vancomicina	
trimethoprim, metronidazolo		
aztreonam*		
fluconazolo*		

Tabella 20. Clearance degli antibiotici in emodialisi

*farmaci filtrati dalla dialisi peritoneale

Il trapianto renale non rientra tra i criteri che determinano il trattamento della batteriuria asintomatica³³ e anche recenti lavori evidenziano che il trattamento di tali evenienze o, ancor meno, l'utilizzo di schemi di profilassi prolungata delle infezioni delle vie urinarie non determinano differenze statisticamente significative sull'*outcome* dell'organo trapiantato³⁴. È opportuno, però, sottolineare che in caso di batteriuria asintomatica, l'incidenza di batteriemia dopo un trapianto renale si eleva al 5-36%. Snyderman³⁵ ha dimostrato gli effetti benefici del trattamento della batteriuria asintomatica nei primi sei mesi dopo il trapianto, pertanto, nella pratica clinica la batteriuria asintomatica è abitualmente oggetto di terapia antibiotica nel paziente immunocompromesso nei primi 6 mesi dopo il trapianto¹⁴. La combinazione di trimethoprim e sulfametossazolo (TMP-SMZ) è raccomandata nel prevenire le IVU per i primi sei mesi dopo il trapianto, con effetto preventivo anche verso le polmoniti da *Pneumocystis carinii* spesso associate alle polmoniti da CMV¹⁴. L'utilizzo di basse dosi di TMP-SMZ nei primi sei mesi del trapianto potrebbe garantire una riduzione dell'incidenza delle IVU riducendo l'effetto nefrotossico associato ai farmaci immunosoppressione (ciclosporina) rispetto all'utilizzo di alte dosi di TMP-SMZ^{14,36}. Bisogna, tuttavia, considerare che una percentuale elevata di uropatogeni è resistente a trimetoprim e sulfametossazolo³⁷⁻³⁹. Valera et al.^{36,40} hanno analizzato in

maniera retrospettiva tutte le IVU in 161 pazienti trapiantati di rene nel periodo luglio 2003 – luglio 2005. Tutti i pazienti hanno ricevuto profilassi con cotrimossazolo. Dall'analisi dei dati emerge che pazienti (25%) hanno subito almeno un episodio di IVU, di cui il 77% ha manifestato una IVU non complicata e il 23% una pielonefrite acuta, segno questo di una scarsa efficacia della profilassi nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Dal 60 al 100% dei batteri E. coli isolati sono resistenti a trimetoprim e sulfametossazolo, pertanto, l'aggiunta di un fluorochinolone potrebbe essere utile in questi pazienti. Rimane dubbia, quindi, l'efficacia a lungo termine della profilassi antibiotica in pazienti sottoposti a trapianto di rene⁴¹.

Le IVU, inoltre, in questi soggetti potrebbe non essere clinicamente rilevanti, però rapidamente evolversi a pielonefrite, batteriemia e urosepsi, pertanto, le stesse vanno gestite attraverso la somministrazione empirica di antibiotici ad effetto sui Gram- e Gram+, seguita da una terapia specifica sulla base dei risultati microbiologici. Le infezioni del tratto urinario inferiore senza segni di significativa compromissione del paziente (malessere, disagio generalizzato) o sepsi (febbre, ipotensione), possono essere gestite su base ambulatoriale, ma il sospetto clinico di una pielonefrite richiede il ricovero in ospedale e l'uso di antibiotici per via endovenosa insieme ad un'adeguata gestione dei fluidi. Le IVU precoci devono essere trattate per 10-14 giorni e se è presente uno stent ureterale, il catetere deve essere rimosso ed esaminati microbiologicamente. Mentre le IVU tardive possono essere trattate per 5-7 giorni. Le infezioni delle basse vie urinarie che presentano le caratteristiche cliniche di una pielonefrite, devono essere trattate per un periodo di almeno 10-14 giorni ed un paziente con urosepsi dovrebbe essere trattato per almeno 14-21 giorni³⁶.

10.8 Infezioni fungine

Un paziente trapiantato di rene va anche considerato a rischio di sviluppo di infezioni fungine e la terapia immunosoppressiva cronica agisce anche come fattore favorente lo sviluppo di queste infezioni. Il patogeno fungino più temibile per il paziente trapiantato di rene è rappresentato da *Candida spp* sia in relazione al possibile sviluppo di candidemia ma anche in relazione alla candiduria e, di conseguenza, al rischio di cistiti, pielonefriti e infezioni a livello delle anastomosi vascolari del *graft*^{42,43}. Il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle infezioni delle vie urinarie da *Candida* è rappresentato dalla presenza di catetere vescicale⁴⁴. Abbott et al., hanno analizzato i dati dell'*US Renal Data System*, evidenziando che la maggioranza delle infezioni fungine si verifica nei primi sei mesi post-trapianto (66%) e, e che lo sviluppo delle infezioni urinarie da *Candida* nel paziente trapiantato è strettamente correlato alle seguenti variabili: durata dell'emodialisi pre-trapianto, diabete mellito, terapia con tacrolimus e rigetto⁴⁵. Inoltre, in questo lavoro il rischio di mortalità nei pazienti che sviluppavano infezione fungina è del 2.88%. Altri lavori evidenziano una variabile incidenza di candiduria (dall'1.3% al 10%)^{46,47}. Il lavoro di

Safdar et al., oltre a confermare lo sviluppo di candiduria nella percentuale del 2.5%, dimostra una importante correlazione tra lo sviluppo di candiduria e la ridotta sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a trapianto renale⁴⁸.

Riguardo all'indicazione al trattamento della candiduria asintomatica, i dati di letteratura non sono concordi. In particolare Safdar et al., sia pur evidenziano un'elevata correlazione tra candiduria e mortalità, affermano anche che il trattamento dei pazienti trapiantati di rene con candiduria asintomatica non ha determinato un miglioramento nell'*outcome* di questi pazienti⁴⁸. Delgado et al. giungono sostanzialmente alle stesse conclusioni sconsigliando il trattamento per la semplice candiduria asintomatica⁴⁹. Le Linee Guida dell'ESCMID sul trattamento delle infezioni da *Candida* consigliano l'opzione del non trattamento⁵⁰. Dalla lettura, però, di queste linee guida emerge che pur avendo il maggiore livello di raccomandazione il non trattamento della candiduria asintomatica e la sola rimozione del catetere vescicale, vengono comunque citate delle opzioni di trattamento, in particolare fluconazolo per via sistemica e Amphotericina B liposomiale mediante irrigazioni vescicale. Per quanto riguarda le altre possibili infezioni da *Candida*, invece, le Linee Guida ESCMID sono concordi nel proporre le scelte di primo livello, identificando per le candidemie, il ruolo preminente delle echinocandine rispetto alle altre molecole. Nel caso di pielonefriti da *Candida* la raccomandazione più forte è rappresentata dal fluconazolo, associato o meno alla flucitosina. Stesso livello di raccomandazione per fluconazolo in monoterapia nel caso di cistiti da *Candida*^{50,51-53}.

10.9 Le infezioni nei pazienti immunodepressi

I pazienti immunodepressi HIV-positivi sono a maggior rischio di infezioni del tratto urinario¹⁴. In questa popolazione di pazienti esiste uno stretto rapporto tra numero di CD4 ed il rischio di batteriuria, in particolare nei pazienti la cui conta è < 200 cellule/ml. Circa il 40% dei pazienti presenta una batteriuria è asintomatica. In questi pazienti, la profilassi alla Polmonite da Pneumocystis jiroveci PCP usata nei pazienti sottoposti a trapianto potrebbe non ridurre il tasso di batteriuria, forse a causa della precedente sviluppo di organismi resistenti¹⁴⁻⁵³.

10.10 Ruolo della procalcitonina (PCT) come marcatore di infezione

La Procalcitonina (PCT) è un pro-ormone della calcitonina, privo di attività ormonale, prodotto dalle cellule C della tiroide e dalle cellule K del polmone. I livelli di PCT nei soggetti sani sono al di sotto del valore rilevabile. Durante gravi infezioni generalizzate (batteriche, parassitarie e fungine) con manifestazioni sistemiche, i livelli di procalcitonina possono salire a > 100 ng/mL. Al contrario, durante le infezioni virali gravi o reazioni infiammatorie di origine non infettiva, i livelli di procalcitonina mostrano solo un aumento moderato. Assicott e colleghi⁵⁴, nel 1993 dimostrarono per la prima volta, che la PCT può essere utile nel distinguere una

infezione batterica da una virale ed una infezione sistemica da una locale. Su *Trasplantation Proceedings* (volume 46 del 2014) è stata pubblicata una Review ed una Meta-analisi delle evidenze presenti in letteratura sulla accuratezza diagnostica del test PCT nei pazienti riceventi trapianto d'organo⁵⁵. Da questa revisione emerge la superiorità del PCT rispetto ad altri marcatori nella diagnosi di infezioni sistemiche nei pazienti normali ed immunocompromessi. Inoltre, quando si ha un sospetto di rigetto acuto, un valore di PCT basso può fornire una forte evidenza per escludere la presenza di sovrapposta infezione batterica e può contribuire a guidare il trattamento immunosoppressivo⁵⁵. Il monitoraggio della procalcitonina può essere utile in pazienti che possono sviluppare una SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) di origine infettiva. Livelli di procalcitonina alti, o un brusco aumento dei livelli di questi pazienti, devono indurre a ricercare la fonte di infezione. Pertanto la Procalcitonina può essere utile nel differenziare tra le cause infettive e non infettive di un grave stato infiammatorio¹⁴.

10.11 Bibliografia

1. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the renal transplant recipient. In: Bergan T, ed. *Urinary tract infections*. Basel: Karger 1997, pp. 27-33.
2. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20:401.
3. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006; 63:117.
4. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:353;
5. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients *Transplantation Proceedings*, 45, 1092–1095 (2013);
6. Urinary tract infection in renal transplant recipients M. Säemann and W. H. Hörl Medical University of Vienna, Vienna, Austria *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (S2): 58–65;
7. Urinary Tract Infection and Kidney Transplantation: A Review of Diagnosis, Causes, and Current Clinical Approach D.A. Castañeda, K. León, R. Martín, L. López, H. Pérez, and E. Lozano *Transplantation Proceedings*, 45, 1590–1592 (2013);
8. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the renal transplant recipient. In: Bergan T, ed. *Urinary tract infections*. Basel: Karger 1997, pp. 27-33.
9. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:19–23.
10. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J *et al.* Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1023–8.
11. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C *et al.* Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899–907.
12. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended- spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (3): 1089-94.

13. Graffunder EM , Preston KE, Evans AM , Venezia RA . Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (1): 139-45.
14. Guidelines Urological Infections 2014 M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen,
15. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Am J Transplant* 2001; 6 (2): 19-20.
16. Wilson C, Bhatti A, Rix D, Manas D. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004925. Chuang P, Parikh CR , Langone A.
17. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005; 19: 230-5. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al.
18. Documento informativo sul programma di trapianto di rene da donatore vivente. CNT
19. Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore. CNT. Ultima revisione 9 agosto 2012
20. *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):1054-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.014. Infected donors in renal transplantation: expanding the donor pool. Outerelo C1, Gouveia R, Mateus A, Cruz P, Oliveira C, Ramos A.
21. Kidney transplants from infected donors: our experience. Battaglia M, Ditunno P, Selvaggio O, Garofalo L, Palazzo S, Schena A, Stallone G, D'Orazio E, Selvaggi FP. *Transplant Proc.* 2004 Apr; 36(3):491-2.
22. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401-9.
23. Müller V, Becker G, Delfs M, et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998; 159 (6): 1826-9.
24. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M, et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. *J Urol* 2001; 166 (6): 2048-52.
25. Pellé G, Vimont S, Levy PP , et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7: 899-907.
26. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61: 1880-6.
27. Stephan RN, Munschauer CE, Kumar MS: Surgical wound infection in renal transplantation: outcome data in 102 consecutive patients without perioperative systemic antibiotic coverage. *Arch Surg* 132:1315, 1997
28. Surgical Antibiotic Prophylaxis After Renal Transplantation: Time to Reconsider G. Orlando, P. Di Cocco, M. D'Angelo, K. Clemente, T.M. Manzia, R. Angelico, G. Tisone, J. Romagnoli, F. Citterio, A. Famulari, and F. Pisani
29. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 89:255, 1990).
30. Is perioperative intravesically applied antibiotic solution effective in the prophylaxis of urinary tract infections after renal transplantation?; The effect of intravesically applied antibiotic solution in the prophylaxis of infectious complications of renal transplantation.).
31. Clinical Significance of Prophylactic Antibiotics in Renal Transplantation S.U. Choi, J.H. Lee, C.-K. Oh, G.T. Shin, H. Kim, S.J. Kim, and S.I. Kim *Transplantation Proceedings*, 45, 1392–1395 (2013)
32. The Role of Antibiotic Prophylaxis in the New Era of Immunosuppression M.R. Laftavi, R. Rostami, L. Feng, M. Said, R. Kohli, M. Dayton, and O. Pankewycz *Transplantation Proceedings*, 42, 1118–1119 (2010)
33. V. Nicleleit, M. Miahtsch. Polyomavirus nephropaty in native kidneys and renal allograft: un update on an escalating treat. *Transplant international* 2006; 19: 960-963.

34. 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 (5): 643-54. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2005; 40 (10): 1556.
35. Muñoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 1): S53-7.
36. David R. Snyderman Posttransplant Microbiological Surveillance *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(Suppl 1):S22–5
37. Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant* 2006;6:2375–83.
38. Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, Cagir U, Haberal M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:1016–7.
39. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006;63:117–23.
40. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:2414–5.
41. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:230–5.41
42. Baccarani U, Risaliti A, Adani GL, et al. Arterial rupture as the result of fungal arteritis after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 76 (1): 266-9.
43. Laouad I, Buchler M, Noel C, et al. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37 (6): 2834-6.
44. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30 (2): 137-40.
45. Abbot KC, Hypolite I, Poropatich RK, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transplant Infect Dis* 2001; 3 (4): 203-11
46. Rivett AG, Perry JA, Cohen J. Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients. *Urol Res* 1986; 14 (4): 183-6.47
47. Kauffman CA , Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAI D) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (1): 14-8.
48. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (10): 1413-21.
49. Delgado J, Calvo N, Gomis A, et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. *Transplant Proc* 2010; 42 (8): 2944-6.
50. Ullmann AJ. ESCMI D diagnostic and management guideline for *Candida* diseases 2011. Presented at: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMI D)/27th International Congress of Chemotherapy. Milan, Italy, 7-10 May 2011.
51. Bukhary ZA . Candiduria: a review of clinical significance and management. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (3): 350-60.
52. Crapis M., Bassetti M. Infezioni batteriche e micotiche nel paziente trapiantato renale. *G Ital. Nefrol.* 2012;29 (S56): S8-S12
53. Van Dooyeweert DA, Schneider MM, Borleffs JC, et al. Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. In: Bergan T, ed. *Urinary tract infections*. Basel: Karger, 1997, pp. 37-45.
54. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515e8;

55. X.-Y. Yu, Y. Wang, H. Zhong, Q.-L. Dou, Y.-L. Song, and H. Wen Diagnostic Value of Serum Procalcitonin in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis Transplantation Proceedings, 46, 26e32 (2014)

11 INFEZIONI SPECIFICHE

11.1 Tubercolosi genitourinaria

Circa un terzo della popolazione mondiale è stimato essere infettato dal *Mycobacterium tuberculosis*. Da questo enorme serbatoio di soggetti infettati ogni anno circa 15 milioni si ammaleranno di tubercolosi sia polmonare che extra-polmonare. La tubercolosi genitourinaria è una delle forme più comuni di tubercolosi extra-polmonare e rappresenta il 16% di tutte le tubercolosi ed il 20%-30% delle tubercolosi extrapolmonari, a seconda delle casistiche. Si ritiene che la forma genitourinaria sia più frequente nei soggetti di razza bianca e in prevalenza di età avanzata comprende la tubercolosi dei reni, degli ureteri (coinvolti nel 50% dei casi) e della vescica da una parte; la tubercolosi degli annessi uterini, dell'utero, dei testicoli, dell'epididimo e prostata dall'altra.

Clinicamente questo tipo di tubercolosi si presenta con una sintomatologia tipicamente locale, mentre rare sono le manifestazioni di tipo sistemico. Tra i sintomi più caratteristici si annoverano la disuria, la pollachiuria, la nicturia, il dolore all'angolo costo-vertebrale, il dolore addominale, le coliche renali, l'ematuria. La tumefazione e l'arrossamento locale sono i segni caratteristici della tubercolosi genitale nell'uomo, mentre la dismenorrea, l'amenorrea, la sterilità ed il dolore pelvico sono i sintomi caratteristici nella donna.

L'esame delle urine nelle forme di coinvolgimento urinario mostra una ematuria, una proteinuria e una franca leucocituria con urinocoltura negativa.

La coltura delle urine per micobatteri, meglio se raccolte nel primo mattino per tre giorni consecutivi, dovrebbe essere prescritto in tutti i pazienti con sospetta tubercolosi genitourinaria. L'esame microscopico positivo per bacilli acido-alcool resistenti non è di valore, in quanto può essere falsamente positivo per contaminazione con *Mycobacterium smegmatis* un micobatterio che si trova frequentemente nelle secrezioni genitali.

Una diagnosi definitiva richiede la positività per *Mycobacterium tuberculosis* delle colture delle urine o un esame istologico che evidenzi una flogosi granulomatosa necrotizzante e la coltura positiva da materiale bioptico. Può aiutare a sospettare una tubercolosi urogenitale una anamnesi positiva per pregressa tubercolosi, segni radiologici alla Rx torace di lesioni attive o cicatriziali compatibili con tubercolosi, la positività del test cutaneo alla tubercolina o del test QuantiFeron® (anche se entrambi possono essere falsamente negativi in una non trascurabile porzione di pazienti) e un imaging radiologico compatibile con il sospetto clinico.

Gli esami radiologici (urografia, TC, ecografia) del sistema genitourinario possono essere fortemente suggestivi, specialmente se si rilevano fenomeni di calcificazione in sede locale. Sono indizi caratteristici l'idronefrosi e l'ulcerazione, l'ispessimento o la stenosi delle vie escrettrici e della vescica che risulta irregolare, anelastica e dalle pareti ispessite. Tuttavia non esistono segni radiodiagnostici patognomonicamente tubercolosi genitourinaria.

La terapia della tubercolosi genitourinaria è uguale a quella della forma polmonare e usualmente un ciclo breve di 6 mesi con rifampicina e isoniazide con l'aggiunta di pirazinamide nei primi 2 mesi è lo schema terapeutico preferibile. Soprattutto negli anziani tale terapia è mal tollerata e spesso compaiono segni di tossicità epatica per cui tale terapia deve essere modificata utilizzando farmaci meno epatotossici come etambutolo e streptomina.

Più complessa è la terapia antitubercolare nelle forme di tubercolosi multi resistente dove è necessaria una associazione di almeno 5 farmaci antitubercolari, ai quali risulta sensibile l'isolato micobatterico, per un periodo prolungato. Spesso in questi casi si impone anche la necessità di una chirurgia demolitiva per ottenere una guarigione. La chirurgia nella tubercolosi urogenitale ha un importante ruolo anche ricostruttivo e deve essere intrapresa almeno dopo i primi 2 mesi di chemioterapia antitubercolare¹⁻².

11.2 Bibliografia

1. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia 2000 Lippincott Williams & Wilkins
2. Davies PDO. Clinical tuberculosis. London 2003 Arnold

11.2 Candiduria

Il riscontro di *Candida spp.* nelle urine è un evento di difficile interpretazione, dal momento che potrebbe essere sia l'espressione di un processo infettivo localizzato a livello dell'emuntorio urinario (cistite, pielonefrite) o di una infezione sistemica (candidemia) secondariamente localizzatasi a livello renale, sia della colonizzazione uretrale/vescicale da parte di questo microrganismo, soprattutto nei pazienti sottoposti a cateterismo vescicale, come pure della contaminazione delle urine non correttamente raccolte da parte dei germi normali saprofiti a livello perineale¹.

In realtà il riscontro di candiduria nella maggior parte dei casi non si accompagna a sintomi compatibili con un'infezione urinaria e l'esecuzione dell'urinocoltura è clinicamente sostenuta da una febbre di difficile interpretazione in un paziente con rialzo consensuale dei leucociti e urine riferite torbide e maleodoranti¹.

La candiduria può essere classificata in termini epidemiologici come nosocomiale o comunitaria.

Le forme di origine comunitaria sono sicuramente rare.

Le forme di origine nosocomiale, al contrario, sono molto frequenti e riconoscono come principale fattore predisponente la presenza di un catetere vescicale¹⁻². Altri fattori predisponenti l'insorgenza di candiduria nosocomiale sono il diabete mellito, l'impiego di antibiotici, l'impiego di agenti immunodepressivi, la presenza di devices endovascolari, la radioterapia, le fasce di età estreme ed il genere femminile⁶.

In ambito nosocomiale le Unità di Terapia Intensiva sono i reparti con la maggiore frequenza di candiduria³.

Nei pazienti adulti degenti in ICU il riscontro di candiduria è generalmente l'espressione della colonizzazione da *Candida spp.*. La candiduria nel paziente critico adulto rimane solo un marcatore, prognosticamente sfavorevole, di importante

colonizzazione da candida a rischio di evoluzione in candidosi invasiva, piuttosto che l'espressione di una candidemia occulta

Qualsiasi specie di candida si può rendere responsabile di candiduria. Secondo alcune casistiche *Candida albicans* è isolata nel 50%-70% dei casi^{1,10}, seguita da *C.tropicalis* e *C.glabrata*; in particolare quest'ultima avrebbe un particolare tropismo per le urine, da attribuire alle sue caratteristiche di pH, osmolalità e presenza di substrati cui aderire². Il 5%-10% delle IVU da *Candida spp.* è polimicrobica, potendosi associare ad una batteriuria ma anche all'isolamento di diverse specie di candida contemporaneamente².

Il riscontro di *Candida spp.* nelle urine è, come già anticipato, una eventualità frequente il cui principale problema risiede nell'interpretazione critica: la candiduria, infatti, può essere l'espressione di una semplice contaminazione, di una colonizzazione o di una infezione, tre condizioni clinicamente molto diverse che presuppongono scelte terapeutiche altrettanto diverse.

Per distinguere una contaminazione, solitamente è sufficiente ripetere l'urinocoltura raccogliendo con attenzione un nuovo campione al mitto intermedio: la mancata conferma di candiduria lascia fortemente propendere per una contaminazione del campione da parte della flora perineale/vulvovaginale. Solo in casi selezionati di soggetti poco complianti è indicato raccogliere un nuovo campione mediante cateterizzazione oppure, se il soggetto è già cateterizzato, sostituire il catetere vescicale e successivamente procedere alla raccolta di un nuovo campione⁵.

Più complesso è riuscire a distinguere tra colonizzazione ed infezione; sicuramente una candiduria sintomatica suggerisce la diagnosi di una infezione urinaria, per quanto i disturbi lamentati siano del tutto sovrapponibili a quelli provocati da una eziologia batterica. Non sempre, tuttavia, la candiduria è sintomatica, anzi talora è un riscontro del tutto casuale in corso di indagini di sorveglianza, nel qual caso è da interpretare come semplice colonizzazione.

In altri casi, tuttavia, l'assenza dei sintomi è dovuta all'incapacità nel paziente di sviluppare una risposta infiammatoria (neutropenico), o all'impossibilità di comunicare i sintomi lamentati (pazienti degenti in Terapia Intensiva sedati e/o intubati). In questi casi può essere d'aiuto l'esame standard delle urine, poiché il concomitante riscontro di piuria correla con una infezione delle vie urinarie, per quanto limitatamente al paziente non cateterizzato e in assenza di una infezione polimicrobica micotica-batterica, poiché in entrambi questi casi la presenza di leucociti nel sedimento urinario può essere secondaria alla flogosi indotta dal catetere o alla presenza di batteri; discorso analogo va fatto per la presenza di esterasi leucocitaria⁵.

Anche la visualizzazione di ife micotiche era stata presa come possibile discriminante tra infezione e colonizzazione, senza poi avere un reale successo dal momento che specie infettanti possono non formare ife microscopicamente visibili⁵.

In base a quanto proposto dalle ultime linee guida IDSA⁶ non è raccomandato trattare la candiduria asintomatica, essendo più utile eliminare/correggere gli eventuali fattori predisponenti. Il trattamento andrebbe limitato ai pazienti ad alto

rischio di progressione verso la candidemia/candidosi invasiva, quali i neutropenici, i neonati con basso peso alla nascita ed i pazienti candidati a manovre urologiche invasive. Le prime due categorie di pazienti andrebbero trattate al pari di una candidosi invasiva, mentre per i pazienti da sottoporre a manovre urologiche invasive è consigliato il fluconazolo (200-400 mg/die). Anche l'amfotericina B desossicolata è una possibile alternativa, tuttavia da limitare ai casi refrattari o per i quali non è possibile l'impiego del fluconazolo.che della flucitosina; al contrario è sconsigliato l'impiego di qualsiasi formulazione lipidica di amfotericina B poiché non raggiunge concentrazioni adeguate sia nel parenchima renale che nelle urine¹³. In corso di cistite è possibile anche effettuare un trattamento topico con amfotericina B desossicolata mediante lavaggi con soluzioni alla concentrazione di 50 mcgr/mL: l'irrigazione continua per 5-7 giorni si è rivelata efficace nel risolvere la candiduria, che tuttavia, soprattutto in presenza di catetere vescicale, tende rapidamente a recidivare^{6,7}.

In corso di pielonefrite anche le tre echinocandine (anidulafungina, caspofungina e micafungina) si sono rivelate efficaci⁸, sebbene tendano a concentrarsi più nella corticale renale che nella via escrettrice⁷, inoltre, essendo l'esperienza con queste molecole limitata, non sono state inserite come possibile alternativa terapeutica nelle ultime linee guida.

11.2.1 Bibliografia

1. Kauffman CA. Clin Infect Dis 2005;41(S6):S371-6
2. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Clin Infect Dis 2011;52(S6):S433-6
3. Lundstrom T, Sobel J. Clin Infect Dis 2001;32:1602-7
4. Alvarez-Lerma F., Nolla-Salas J, Leon C et al. Intensive Care Med 2003;29:1069-76
5. Kauffman CA, Fischer JF, Sobel JD, Newman CA. Clin Infect Dis 2011;52(S6): S452-6
6. Pappas et al Clin Infect Dis 2009; 48 (1 March)503-535.
7. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman C. Clin Infect Dis 2011;52(S6):S457-66
8. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka J, Kartsonis NA. Clin Infect Dis 2007;44:e46-9

11.3 Schistosomiasi (Blizariosi)

Sul piano epidemiologico sono colpiti circa 200 milioni di persone in 76 paesi del mondo; 120. milioni sono sintomatici e 20. milioni sviluppano una malattia grave. L'85 % dei malati sono africani¹.

La malattia può svilupparsi anche nel viaggiatore internazionale². Le larve del parassita (cercarie) penetrano per via transcutanea allorché ci si immerge in acque dolci contaminata dalle feci o dalle urine di soggetti parassitati.

La malattia è correlata alle reazioni infiammatorie di tipo granulomatoso che evolvono in fibrosi che si instaurano attorno alle uova del parassita a livello tissutale.

Il segno clinico della bilaziosi urogenitale è rappresentato soprattutto dall'ematuria che compare 10-12 settimane dopo la contaminazione, anche la proteinuria è frequente. Possono essere presenti segni di cistite. L'infiammazione e poi la fibrosi delle vie urinarie provocano dilatazioni degli ureteri, idronefrosi e poi insufficienza renale³. La diagnosi è basata sui dati epidemiologici, clinici e bioumorali (in

particolare l'eosinofilia). E' consigliabile eseguire un esame ecografico e una cistoscopia con biopsia. Per una conferma diagnostica occorre ricercare le uova nelle urine mediante la tecnica di centrifugazione o filtrazione (tecnica di Kato). La diagnosi di specie è basata sulla morfologia delle uova. E' possibile anche eseguire un'esame sierologico mediante immunofluorescenza indiretta o emoagglutinazione passiva. Le prove sierologiche si positivizzano solitamente entro 3 mesi dall'infestazione. Il farmaco d'elezione è il praziquantel, in monosomministrazione, alla dose di 40 mg/Kg (60 mg/Kg per *S. japonicum* e *S. mekongi*). In caso di mancata eradicazione è possibile ripetere un secondo ciclo⁴.

11.3.1 Bibliografia

1. www.who.int/schistosomiasis/en
2. Clerinx J, Van Gompel A; Schistosomiasis in travellers and migrants. *Trav Med Infect Dis* 2011;9:6-2
3. Gryseels B; Schistosomiasis; *Infect Dis Clin North Am* 2012 Jun;26:383-97
4. *E. Pilly Maladies Infectieuses et Tropicales*; 2014 24° Edition CMIT.

12. PROSTATITI BATTERICHE

12.1 Definizione

Con il termine prostatite batterica si definisce un corteo sintomatologico ad eziologia batterica accertata, caratterizzato da sintomi urinari, dolorosi e sessuali che spesso possono coesistere con vari livelli di intensità. In base alla durata dei sintomi, la prostatite batterica viene descritta come acuta o cronica; cronica quando i sintomi persistono per almeno 3 mesi. Tale distinzione ha notevoli implicazioni sia diagnostiche che terapeutiche. E' pertanto assolutamente consigliato l'utilizzo della classificazione suggerita dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases del National Institute of Health, classificazione nella quale le prostatiti batteriche con infezione confermata o sospetta vengono tenute distinte dalla sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS)¹⁻³.

Seguendo la classificazione effettuata nel 1999 dal National Institute of Health, la prostatite è stata suddivisa in quattro differenti categorie.

- *Categoria I*: prostatite acuta batterica
- *Categoria II*: prostatite cronica batterica
- *Categoria III*: prostatite cronica abatterica/sindrome dolorosa pelvica cronica.
- *Categoria IV*: prostatite asintomatica

La categoria III può essere suddivisa in IIIa (infiammatoria) e IIIb (non-infiammatoria), a seconda del livello di leucociti rilevato nei secreti prostatici a seguito delle analisi di laboratorio¹⁻³.

Le prostatiti batteriche hanno una bassa prevalenza, generalmente compresa tra il 5-10%. Pertanto l'utilizzo della terapia antibiotica ha un base razionale solo in questi casi. Un recente studio di Bartoletti ha dimostrato come in Italia tale prevalenza si attesta intorno al 13%⁴.

12.2 Agenti eziologici

I patogeni maggiormente responsabili delle prostatiti batteriche acute sono germi Gram negativi, in particolare E.coli. Comunque, tra i patogeni accertati come agenti eziologici troviamo: E. coli, Klebsiella sp., Prot. Mirabilis, Enterococcus faecalis, P. aeruginosa. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento delle segnalazioni di patogeni appartenenti ai Gram positivi come agenti eziologici. In particolare è stata messa in evidenza una maggiore prevalenza di Enterococcus faecalis rispetto ai classici Gram negativi⁵. Questo data comporta sicure implicazioni cliniche sia in ambito diagnostico che di antibiotico-terapia. Anche se è dibattuta l'origine eziologica dovuta a germi atipici come batteri intracellulari, ad esempio Chlamydia trachomatis, U. urealyticum o Myc. Hominis, ci sono molti report che attestano questa causa eziologica⁶⁻⁸. In pazienti con immunodeficit o HIV+, la prostatite può essere causata da patogeni difficili da trattare come Mycobacterium tuberculosis, Candida e patogeni rari come Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis e Histoplasma capsulatum. Inoltre, alcuni lavori hanno dimostrato che l'origine virale delle prostatiti

è assolutamente poco probabile. In particolare è stata esclusa l'origine dei sintomi della prostatite da infezione da HPV⁹.

12.3 Prostatite acuta batterica

12.3.1 Diagnosi

Anamnesi ed esame obiettivo

Nella valutazione del paziente con sospetto di prostatite acuta batterica, la raccolta anamnestica deve essere focalizzata alla ricerca di una correlazione con rapporti sessuali occasionali a rischio. Inoltre, particolare attenzione deve essere data alla ricerca di fattori di rischio per le IVU, come patologie metaboliche o alterazioni costanti dell'alvo. Nella maggior parte dei casi i pazienti riferiscono sintomatologia dolorosa, prevalentemente localizzata a queste sedi: perineo 46%; scroto e/o testicolo 39%; pene 6%; ipogastrio 6%; colonna lombare 2%. Inoltre, sono associati sintomi urinari caratterizzati da pollachiuria, stranguria, tenesmo ed urgenza. Nella prostatite acuta la prostata può essere congesta e soffice all'esplorazione rettale e spesso dolente. Punto cruciale nella valutazione clinica è escludere le diagnosi differenziali, come altri disordini urogenitali o anorettali. L'esame obiettivo dovrebbe comprendere anche la valutazione della muscolatura del pavimento pelvico. Particolare attenzione deve essere data a sintomi come la piuria o l'emospermia, poiché, vista la recente ricomparsa di casi di emospermia, deve essere considerata anche la possibilità di una localizzazione prostatica della tubercolosi. Infine, può essere presente una sintomatologia sistemica come astenia, febbre e nausea che pur non essendo diagnostica è indicativa della risposta alla terapia.

Urinocoltura e Test di Meares-Stamey

La diagnostica di primo livello che può supportare l'ipotesi della prostatite acuta batterica può iniziare con un dipstick urinario al fine di ricercare nitriti o leucociti. Non sempre nella prostatite acuta batterica c'è un coinvolgimento delle basse vie urinarie e pertanto lo stick può essere negativo.

La diagnostica definitiva e certa è, comunque, quella microbiologica. Pertanto, l'esame più importante nella valutazione del paziente con prostatite sono le colture e l'esame microscopico dei materiali biologici ottenuti dal test di Meares-Stamey¹⁰. Tale test, seppur non molto diffuso nella pratica urologica, è di necessaria importanza, sia nella diagnostica e caratterizzazione della malattia che nella valutazione della risposta terapeutica.

Il test di Meares-Stamey è così composto:

- VB1 ("voided bladder" number 1) rappresenta i primi 10 ml di urine, raccolte al mattino ed è suggestivo di una infezione a livello uretrale.
- VB2 viene raccolto subito dopo VB1, ed è considerato come "mitto intermedio", ed è suggestivo di una infezione a livello vescicale.
- Esecuzione del massaggio prostatico, con massaggio su entrambi i lobi prostatici. In alcuni casi durante il massaggio può avvenire la fuoriuscita di

alcune gocce di secrezioni prostatiche e questo campione viene definito EPS ("expressed prostatic secretion").

- VB3 viene raccolto una volta completato il massaggio prostatico. Le urine VB3 possono essere considerate urine di lavaggio dell'uretra e quindi possono veicolare ulteriore materiale prostatico.

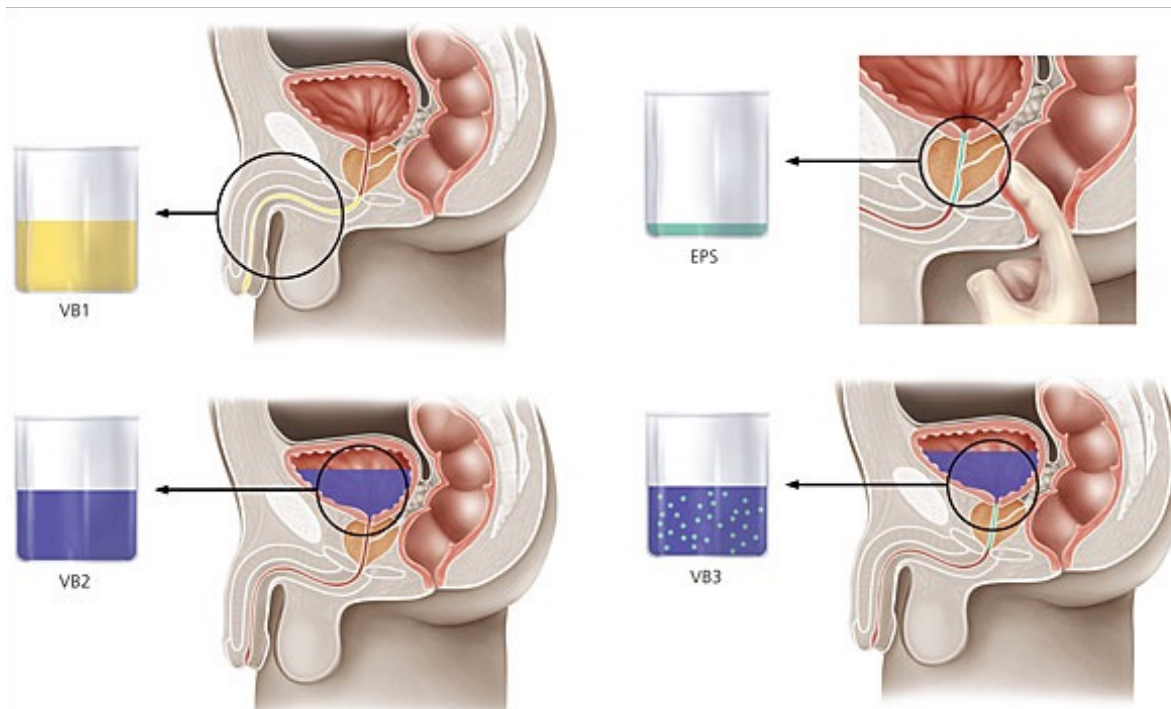


Figura 6. Test di Meares- Stamey (fonte: <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p397.html> - Prostatitis: Diagnosis and Treatment)

Si considera positivo un test di Meares-Stamey se è presente un numero elevato di leucociti nel liquido prostatico (EPS) o sono stati isolati batteri in questo campione oppure nel VB3. La diagnosi di prostatite acuta batterica presuppone la negatività dei colturali in VB1 e VB2.

Altri accertamenti strumentali o di laboratorio

L'ecografia può aver un senso nella valutazione di primo livello per l'esclusione di un ristagno post-minzionale. L'ecografia con approccio trans rettale (TRUS) può evidenziare ascessi prostatici, calcificazioni ed estasia delle vescicole, ma non è comunque un elemento importante né per la classificazione né per la diagnosi di prostatite¹¹. L'esecuzione del PSA totale non trova indicazione¹². L'esecuzione di altri accertamenti non trova nessun consenso e nessuna indicazione.

Questionari sintomatologici

Per quanto riguarda la diagnostica ed il controllo della risposta alla terapia nella prostatite acuta batteriche, non ci sono questionari che possano apportare dati clinici ulteriori ed utili.

12.3.2 Considerazioni terapeutiche

Le prostatiti acute batteriche possono essere infezioni gravi con conseguenze anche importanti; per questo l'impostazione di una terapia antibiotica corretta diventa assolutamente necessaria. La somministrazione parenterale di alte dosi di antibiotici battericidi come penicillina ad ampio spettro, cefalosporine di terza generazione o chinolonici può, qui, trovare la sua indicazione, spesso in associazione con un aminoglicoside.

Scelta dell'antibiotico

La scelta dell'antibiotico al momento della diagnosi di sospetto clinico della prostatite acuta batterica ed in attesa di una conferma microbiologica deve basarsi su:

- Conoscenza dei patogeni maggiormente frequenti nelle prostatiti acute
- Conoscenza dei dati di resistenza della zona in cui trattiamo il paziente
- Conoscenza di allergie, pregresse terapie, comorbidità del paziente

Generalmente, se la prostatite acuta batterica comporta anche manifestazioni sistemiche come febbre, malessere, astenia, può essere presa in considerazione l'ospedalizzazione con trattamento antibiotico infusivo. Nella maggior parte dei casi il trattamento domiciliare è sufficiente.

Gli schemi da preferire sono basati su questi dati. I chinolonici, come cipro e levofloxacina sono considerati farmaci di scelta per le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche, il loro generalmente buon profilo di sicurezza e l'attività antibatterica verso i Gram negativi¹³. La levofloxacina, in particolare, è attiva contro i Gram positivi e contro patogeni "atipici" come *Chlamydia trachomatis* e micoplasmi genitali. Inoltre, è stata recentemente provata la validità dell'utilizzo della prulifloxacina nel trattamento delle prostatite, con un ottimo profilo di tollerabilità ed efficacia¹⁴. Questo antibiotico è, inoltre, in grado di ottenere un miglioramento sintomatologico più precoce anche per il fatto che riesce ad avere un blando effetto anti-infiammatorio, dimostrato dalla riduzione del livello di IL-8¹⁵.

Schema di trattamento empirico in attesa di conferma microbiologica

LEVOFLOXACINA 500 mg ogni 12/24 ore

CO-TRIMOSSAZOLO 160/800 1 cpr x 2 al dì per 2-4 settimane

Note: Non attivo contro *Pseudomonas*, enterococchi e alcune enterobatteriacee.

Casi specifici

- Allergia/intolleranza a fluorochinoloni oppure pregressi trattamenti (3 mesi) con fluorochinoloni: AMOXICILLINA-ACIDO CLAVULANICO 1 gr 1 cpr x 3 al dì per 2-4 settimane
- Infezioni da patogeni intracellulari: Generalmente tali patogeni determinano una prostatite batterica persistente che può esordire in maniera subacuta e continuare come cronica e per questo sarà affrontata nel capitolo successivo.

Paziente con sintomi generali che possono necessitare del ricovero ospedaliero.
CEFTRIAXONE 2 gr e.v 1 fiala ogni 24 ore fino allo sfebbramento poi terapia orale
GENTAMICINA 3 mg/kg e.v 1 fiala ogni 24 ore in monosomministrazione (in associazione)

LEVOFLOXACINA 500 mg 1 fiala e.v. ogni 24 ore fino allo sfebbramento poi terapia orale

GENTAMICINA 3 mg/kg e.v 1 fiala ogni 24 ore in monosomministrazione (in associazione)

In caso di documentata eziologia da batteri MDR è fortemente raccomandata l'uso di associazioni basate sui dati dell'antibiogramma.

Chirurgia ed altre forme di trattamento

Nelle prostatiti acute alcuni pazienti necessitano di drenaggio vescicale, preferibilmente con catetere sovrapubico. In caso di messa in evidenza di un ascesso prostatico è necessario il drenaggio chirurgico. Solo in questo caso e solo al momento della defervescenza sono indicate le manovre chirurgiche.

Iniezione intraprostatica di antibiotici

Questa pratica non è stata valutata in studi controllati e non deve essere presa in considerazione¹⁶⁻¹⁷.

12.3.3 Follow-up

Come nel caso delle infezioni delle vie urinarie non complicate, nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicato alcun accertamento successivo.

12.3.4 Recidiva e persistenza

Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva entro 2 settimane, si rende necessaria l'esecuzione di una nuova valutazione microbiologica con test di Meares-Stamey. In caso di persistenza del patogeno con una concentrazione significativa ($>10^3$ in presenza di sintomi) è indicato un nuovo trattamento antibiotico tenendo in considerazione che l'assenza di efficacia clinica può essere dovuta anche ad un non corretto utilizzo dell'antibiotico non considerando la specifica farmacocinetica e farmacodinamica.

Comunque, anche nel caso di efficacia della terapia, è indispensabile evitare i fattori di rischio e gli eventuali cambiamenti negli stili di vita.

12.4 Prostatite cronica batterica

Tale patologia si caratterizza per la persistenza di sintomi per un periodo superiore a 3 mesi. La prostatite cronica batterica è la più frequente causa di IVU ricorrenti nel maschio e causa di riduzione importante della qualità di vita di questi giovani maschi¹⁸.

12.4.1 Diagnosi

La diagnostica non si discosta in modo sostanziale da quanto detto per le prostatiti acute batteriche. In questi casi è estremamente importante la valutazione del timing della sintomatologia e la correlazione con eventuali rapporti a rischio. Infatti, tra le prostatiti croniche batteriche che hanno un maggiore impatto sulla qualità di vita, dobbiamo sottolineare le infezioni da germi atipici intracellulari come *Chlamydia trachomatis* e micoplasmi. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che tali prostatiti croniche batterica da germi atipici hanno sequele importanti nei giovani maschi come l'infertilità^{7,19-20}. In questa patologia si rende assolutamente necessario l'inquadramento microbiologico con il test di Meares-Stamey.

12.4.2 Considerazioni terapeutiche

Le considerazioni iniziali sulla terapia antibiotica e la scelta delle categorie di antibiotici da usare sono sostanzialmente sovrapponibili con quelle descritte per la prostatite acuta batterica. Dal momento della diagnosi viene raccomandato un periodo totale di trattamento di 4-6 settimane.

Schema di trattamento

Prostatite croniche batteriche da germi comuni

LEVOFLOXACINA 500 mg 1 cpr al dì per 4-6 settimane

oppure

LEVOFLOXACINA 500 mg 1 cpr ogni 12 ore per 4-6 settimane

CIPROFLOXACINA 750 mg 1 cpr ogni 12 ore per 4-6 settimane

Prostatite croniche batteriche da germi atipici (*Chlamydia trachomatis* e micoplasmi)

AZITROMICINA 500 MG 1 CPR AL DI' OPPURE DOXICICLINA 100 mg 1 cpr x 2 al dì per 14 giorni

Follow-up

Nel follow-up devono essere considerati i seguenti quadri clinici:

- Risoluzione clinica
- Recidiva della sintomatologia e persistenza
- Recidiva della sintomatologia con un quadro clinico acuto

12.4.3 Risoluzione clinica

Nel caso di risoluzione del quadro clinico è comunque indispensabile una valutazione microbiologica a distanza. Questo diventa indispensabile nel caso di patogeni a trasmissione sessuale.

Recidiva della sintomatologia e persistenza

Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva, si rende necessaria l'esecuzione di una nuova valutazione microbiologica con Test di Meares-Stamey. In caso di persistenza del patogeno con una concentrazione significativa (>103 in presenza di sintomi) è indicato un trattamento antibiotico mirato sull'antibiogramma e tenendo bene in considerazione la farmacologia e farmacodinamica dell'antibiotico.

Recidiva della sintomatologia con un quadro clinico acuto

Nel caso di recidiva della sintomatologia con quadro acuto si consiglia di considerare tale quadro come una prostatite acuta batterica.

In ogni caso, deve essere considerata la valutazione dei fattori di rischio e gli eventuali cambiamenti degli stili di vita.

12.4.4 Bibliografia

1. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999 Jul;282(3):236-7.
2. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. Bethesda, Maryland, 1995, Dec 7-8.
3. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999 May;11(3-4):205-11.
4. Bartoletti R1, Cai T, Mondaini N, Dinelli N, Pinzi N, Pavone C, Gontero P, Gavazzi A, Giubilei G, Prezioso D, Mazzoli S, Boddi V, Naber KG; Italian Prostatitis Study Group. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2411-5; discussion 2415.
5. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti R. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011 Jun;49(3):448-54.
6. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V, Gavazzi A, Castricchi Pagliai R, Mondaini N, Bartoletti R. Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with *C. trachomatis* prostatic infection. *Eur Urol*. 2007;51(5):1385-93.
7. Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):708-14.
8. 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 (online).
9. Bartoletti R, Cai T, Meliani E, Mondaini N, Meacci F, Addonisio P, Albanese S, Nesi G, Mazzoli S. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: results from a casecontrol study. *Int Braz J Urol*. 2014 Mar-Apr;40(2):247-56.
10. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
11. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am* 1989;16:763-772.
12. Bruyère F, Amine Lakmichi M. PSA interest and prostatitis: literature review. *Prog Urol*. 2013;23(16):1377-81.
13. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;33:457-466.
14. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, Addonisio P, Mondaini N, Pagliai RC, Bartoletti R. Serenoa repens associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(6):549-53.
15. Cai T, Mazzoli S, Addonisio P, Boddi V, Geppetti P, Bartoletti R. 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 Jan-Feb;32(1):39-45.

16. Jiménez-Cruz JF, Tormo FB, Gómez JG. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988 May;139(5):967-70.
17. Mayersak JS. Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. *Int Surg* 1998 Oct-Dec;83(4):347-9.
18. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: Results of an internet survey. *Urology* 1996;48:568-574.
19. Cai T, Wagenlehner FM, Mondaini N, D'Elia C, Meacci F, Migno S, Malossini G, Mazzoli S, Bartoletti R. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. *BJU Int.* 2014;113(2): 281-7.
20. Cai T, Wagenlehner FM, Mazzoli S, Meacci F, Mondaini N, Nesi G, Tiscione D, Malossini G, Bartoletti R. Semen quality in patients with Chlamydia trachomatis genital infection treated concurrently with prulifloxacin and a phytotherapeutic agent. *J Androl.* 2012;33(4):615-23.

12.5 Uretriti

Con il termine di uretrite s'identifica un quadro clinico caratterizzato da disuria, minzione dolorosa, dolore e secrezioni uretrali. Talvolta le uretriti possono decorrere in maniera asintomatica e manifestarsi con sequele a lungo termine come le stenosi uretrali o altre sequele interessanti altri organi dell'apparato urogenitale come la prostata o gli epididimi. Le uretriti primitive devono essere distinte dalle uretriti secondarie, che si possono verificare nei pazienti con catetere a dimora o stenosi uretrali, talvolta associate ad infezione da stafilococchi. Ai fini della terapia e della storia naturale della patologia dividiamo le uretriti in: uretrite gonococcica ed uretrite non-gonococcica

12.5.1 Uretrite gonococcica

Tale quadro clinico è sostenuto da un'infezione di *Neisseria gonorrhoeae*. Spesso, nella pratica clinica osserviamo una co-infezione con altri patogeni a trasmissione sessuale o altri uropatogeni. Questa considerazione deve essere tenuta in considerazione sia al momento della diagnosi, dell'approccio farmacologico che del follow-up.

12.5.2 Uretrite non-gonococcica

Tale quadro clinico è caratterizzato da un'uretrite sostenuta da germi, spesso a trasmissione sessuale, non gonococchi. I patogeni più frequentemente coinvolti sono: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum*¹⁻⁵. Spesso si può riscontrare, durante accertamenti microbiologici, una colonizzazione asintomatica del tratto genito-urinario da parte di *Mycoplasma* o *Ureaplasma*.

12.5.3 Diagnosi

Anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio

L'anamnesi dovrebbe essere mirata alla valutazione del rischio di malattie a trasmissione sessuale. L'esame obiettivo deve essere focalizzato alla valutazione di

un eventuale presenza di secrezione uretrale e valutarne la natura (purulenta o non). Le colture microbiologiche su primo getto e secondo detto da minzione spontanea sono necessari per la diagnosi definitiva di uretrite e per la diagnostica differenziale con la cistite. Il tampone uretrale non ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore all'esame del primo getto e per tanto non dovrebbe essere eseguito. Nelle donne deve essere eseguita un'esplorazione vaginale al fine di escludere l'origine vaginale della secrezione e, pertanto, una vaginite.

Considerazioni microbiologiche

Una colorazione di Gram della secrezione uretrale o un secreto prostatico con più di 5 leucociti per campo ad alto ingrandimento (x1000) e, eventualmente, la presenza di gonococchi intracellulari o di diplococchi Gram-negativi indicano un uretrite purulenta. Un'esterasi leucocitaria positiva o >10 leucociti per campo ad alto ingrandimento nel primo getto sono sufficienti per fare diagnosi. In tutti i pazienti con uretrite o nel caso di sospetto clinico di una trasmissione per via sessuale, l'identificazione del microrganismo responsabile è assolutamente necessaria. Nel caso d'identificazione di un patogeno a trasmissione sessuale deve essere indagata anche la partner/il partner.

12.5.4 Considerazioni terapeutiche

In caso di uretrite gonococcica sono raccomandati i seguenti schemi di trattamento:
CEFTRIAXONE 1 gr i.m. in dose singola + AZITROMICINA 1 g per os in dose singola

CEFTRIAXONE 1 gr i.m. in dose singola + DOXICICLINA 100 mg 1 cpr per 2 volte al dì per 7 gg

Dal momento che la gonorrea è spesso accompagnata in co-infezione con altri patogeni a trasmissione sessuale come Chlamydia trachomatis, una terapia anticlamidia dovrebbe essere aggiunta.

In caso di uretrite non-gonococcica, spesso sostenuta da Chlamydia trachomatis, sono indicati:

- Trattamento di 1° linea:
 - AZITROMICINA 1 g per os in dose singola
 - DOXICICLINA 100 mg per os 2 volte al dì per 7 giorni
- Trattamento di 2° linea:
 - LEVOFLOXACINA 500 mg per os in dose singola per 7 giorni
 - CIPROFLOXACINA 500 mg ogni 12 ore oppure CIPROFLOXACINA 1000 mg a rilascio modificato per os al dì per 7 giorni

La doxiciclina e l'azitromicina sono ugualmente efficaci. In gravidanza si consiglia l'uso di macrolidi (azitromicina). Nel caso di co-infezione con Trichomonas vaginalis e/o Mycoplasma si consiglia una terapia con metronidazolo (METRONIDAZOLO 4 cpr da 500 mg in dose singola) e macrolidi (azitromicina).

Si rende necessario trattare il partner ed evitare i rapporti sessuali non protetti per tutta la durata del trattamento. Comunque, i rapporti non protetti dovranno essere evitati anche dopo la fine della terapia, fino alla risoluzione completa dei sintomi.

12.5.5 Follow-up

Nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicata l'esecuzione successiva di urinocoltura, esami urine o altri accertamenti. Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva entro 2 settimane, si rende necessaria l'esecuzione di una nuova urinocoltura e l'impostazione di un trattamento in base ai risultati microbiologici.

12.5.6 Bibliografia

1. Borchartt KA, al-Haraci S, Maida N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. *Genitourin Med* 1995 Dec;71(6):405-6.
2. Busolo F, Camposampiero D, Bordignon G, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. *New Microbiol* 1997 Oct;20(4):325-32.
3. Evans BA, Bond RA, MacRae KD. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993-4). *Sex Transm Infect* 1998 Feb;74(1):40-4.
4. Evans BA, Kell PD, Bond RA, et al. Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992). *Sex Transm Infect* 1998 Feb; 74(1):45-9.
5. Krieger JN. Trichomoniasis in men: old issues and new data. *Sex Transm Dis* 1995 Mar-Apr;22(2): 83-96.

12.6 Epididimiti ed orchiti

12.6.1 Definizione e classificazione

Con il termine epididimite s'identifica un quadro clinico caratterizzato da infiammazione dell'epididimo con conseguente dolore, dolorabilità e tumefazione dell'epididimo stesso. Tale quadro clinico spesso si associa ad un'infiammazione del didimo (orchiepididimite). Le epididimiti ed orchiti (orchiepididimiti), possono essere monolaterali o raramente bilaterali. In relazione all'insorgenza ed al decorso clinico, si distinguono in acute e croniche. Generalmente le epididimiti acute sono associate ai rapporti sessuali o ad infezione della partner nei giovani maschi mentre nei pazienti più anziani sono associate ad uropatogeni che raggiungono gli epididimi in seguito ad alterato svuotamento vescicale (IPB, stenosi uretrali, etc.). Sotto i 35 anni di età, infatti, i patogeni maggiormente responsabili sono patogeni a trasmissione sessuale. Importante ricordare in caso di epididimite cronica deve essere messa in diagnosi differenziale la patologia tubercolare. La frequenza di epididimiti/orchiti croniche non è molto elevata ma sappiamo che il 15% delle epididimiti acute può andare incontro a cronicizzazione. In relazione alla patogenesi ed al patogeno possiamo, dunque, dividere un'origine a trasmissione sessuale, con diffusione dei batteri attraverso l'uretra ed un'origine da germi comuni che raggiungono l'epididimo per via transuretrale, ematogena come nel caso di infezioni sistemiche da TBC, lue, brucellosi, criptococchi e parotite¹⁻³.

12.6.2 Diagnosi

Anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio

L'anamnesi dovrebbe essere mirata alla valutazione del rischio di malattie a trasmissione sessuale o a fattori di rischio come i LUTS suggestivi per ostruzione cervico-uretrale o pregressi cateterismi. Nelle epididimiti acute l'infiammazione e il gonfiore sono solitamente a partenza dalla coda dell'epididimo e possono estendersi fino a coinvolgere la testa e il testicolo. Il funicolo non è generalmente interessato. Generalmente gli esami microbiologici su urine primo e secondo getto e spermio coltura sono in grado di identificare correttamente l'agente eziologico. In caso di colturali negativi e presenza di leucociti dobbiamo prendere in considerazione un'infezione da *Chlamydia trachomatis* e per questo iniziare un trattamento adeguato e precoce al fine di evitare le sequele a lungo termine. Nel sospetto di un'orchite da parotite con un'anamnesi di parotite, è sufficiente la presenza di IgM nel siero per fare diagnosi. In circa il 20% delle orchite da parotite la malattia è bilaterale, con rischio per i maschi in età adulta di atrofia testicolare e azoospermia⁴. E' fondamentale distinguere il prima possibile tra epididimiti e torsioni del testicolo utilizzando tutti i mezzi a disposizione, tra cui l'età del paziente, l'anamnesi, l'evoluzione clinica e l'ecocolor-doppler del flusso sanguigno testicolare.

12.6.3 Considerazioni terapeutiche

In caso di epididimite e/o orchite sostenuta da germi a trasmissione sessuale si raccomandano gli stessi schemi suggeriti per le prostatiti causate da tali patogeni. I chinolonici sono comunque da preferire vista la loro buona penetrabilità tessutale nell'epididimo e per la loro attività nei confronti di questi patogeni come *Chlamydia trachomatis*. La terapia di supporto include il riposo a letto, spondilite scrotale e la terapia antinfiammatoria. Dal momento che nei giovani l'epididimite può portare ad una occlusione permanente degli epididimi e quindi all'infertilità, dovrebbe essere presa in considerazione la terapia antinfiammatoria con metilprednisolone 40 mg al giorno, da dimezzare ogni 2 giorni. Inoltre, nei casi di epididimite bilaterale sincrona o metacrona, potrebbe essere consigliata la preservazione del seme.

Le epididimiti o le orchiti che formano ascessi necessitano di trattamento chirurgico. L'epididimite cronica può a volte essere la prima manifestazione clinica della tubercolosi urogenitale.

Si rende necessario trattare il partner ed evitare i rapporti sessuali non protetti per tutta la durata del trattamento. Comunque, i rapporti non protetti dovranno essere evitati anche dopo la fine della terapia, fino alla risoluzione completa dei sintomi⁵⁻⁶.

12.6.4 Follow-up

Nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicata l'esecuzione successiva di urinocoltura, esami urine o altri accertamenti. Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva, si rende necessaria l'esecuzione di una

nuova urinocoltura e spermocoltura e l'impostazione di un trattamento in base ai risultati microbiologici.

12.6.5 Bibliografia

1. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999, pp. 1-58.
2. Berger RE. Epididymitis. In: Sexually transmitted diseases. Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ (eds). New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
3. Weidner W, Schiefer HG, Garbe Ch. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111-117.
4. Robinson AJ, Grant JBF, Spencer RC, Potter C, Kinghom GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990; 66:642-645.
5. Weidner W, Garbe Ch, Weißbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. Initial therapy of acute unilateral epididymitis with ofloxacin. *Andrological findings. Urologe A* 1990; 29:277-280.
6. Ludwig M, Jantos CA, Wolf S, Bergmann M, Failing K, Schiefer HG, Weidner W. Tissue penetration of sparfloxacin in a rat model of experimental *Escherichia coli* epididymitis. *Infection* 1997; 25:178-184.

13 PROFILASSI DELLE INFEZIONI

13.1 Profilassi antibiotica perioperatoria in urologia

Lo scopo della profilassi antibiotica in chirurgia urologica è quello di prevenire le complicanze infettive a seguito di procedure diagnostiche o terapeutiche al momento dell'atto chirurgico o nel periodo postoperatorio. Le complicanze infettive sono di vario ordine: infezioni di ferita superficiali o profonde, infezioni delle vie urinarie o organi specifici, infezioni sistemiche, infezioni di altri siti ed apparati. La profilassi antibiotica in ambito urologico è stata, per molti anni, oggetto di discussioni. Una recente rassegna condotta in Europa evidenzia che esistono, ancora oggi, notevoli discrepanze nell'uso degli antibiotici in profilassi nelle diverse procedure diagnostiche e terapeutiche; tali discrepanze sono anche più evidenti da un paese all'altro. Un problema sempre rilevante è rappresentato dall'osservanza delle linee guida nazionali e/o internazionali. La situazione è oggi ancora più problematica in considerazione del notevole incremento delle resistenze batteriche fenomeno universale che, però, presenta notevoli variazioni da un paese all'altro. Per tale ragione le linee guida internazionali hanno oggi una pregnanza minore rispetto al passato. È auspicabile che ogni paese stili le raccomandazioni basate sui propri profili di sensibilità/resistenza. Ricordiamo comunque che la profilassi antibiotica è solo una delle diverse misure che devono essere poste in essere nell'ottica della prevenzione delle complicanze infettive. Altrettanto importanti sono le misure preoperatorie volte alla preparazione del paziente, alla preparazione dell'équipe chirurgica, alla gestione del personale sanitario colonizzato o infetto e le misure intraoperatorie: sistemi di ventilazione, pulizia e disinfezione dell'ambiente, sterilizzazione degli strumenti chirurgici, uso di vestiario adeguato, asepsi e tecniche chirurgiche. Di pari importanza la gestione della ferita nel postoperatorio. Ricordiamo che un uso inappropriato della profilassi in chirurgia inteso sia come utilizzo di antibiotici al di fuori delle indicazioni che, soprattutto, una durata eccessiva può causare un aumento dell'antibioticoresistenza. Tale evento è oggi particolarmente temibile in quanto da un lato è un fenomeno in costante incremento e dall'altro la ricerca e commercializzazione di nuovi antibiotici si è significativamente ridotta.

13.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio sono molteplici e correlati a:

- Stato generale del paziente definibile mediante l'ASA score
- Presenza di fattori di rischio generali come l'età avanzata o la presenza di comorbidità quali il diabete, la malnutrizione, il sovrappeso, lo stato di immunodepressione
- La presenza di fattori specifici come pregresse infezioni delle vie urinarie o infezioni urogenitali, presenza di cateteri, durata della degenza preoperatoria, colonizzazione da germi multi resistenti
- Il tipo di chirurgia, l'invasività chirurgica, la durata dell'atto operatorio, eventuali problematiche intraoperatorie.

La classificazione ASA:

Classe	Paziente (stato clinico)	Esempi
1	In buona salute senza alcuna affezione oltre quella per cui viene operato	
2	Con malattia sistemica moderata	Ipertensione arteriosa ben controllata dal trattamento, obesità moderata, diabete controllato dal regime dietetico
3	Con malattia sistemica severa ma non invalidante	Insufficienza coronaria con angor, obesità patologica, insufficienza respiratoria moderata
4	Con malattia sistemica invalidante ed a rischio per la vita	Insufficienza cardiaca severa, insufficienza respiratoria trattata con O ₂ terapia , insufficienza epatica severa (Child C)
5	Moribondo con sopravvivenza non oltre le 24 ore con o senza intervento chirurgico	Rottura di aneurisma dell'aorta addominale in stato di shock

Per la definizione del rischio di infezione del sito chirurgico debbono essere considerati due ulteriori fattori:

1. la presenza di malattie concomitanti (quando lo score ASA è > 2 il rischio aumenta)
2. la durata dell'intervento (se superiore a quella definita dal 75° percentile il rischio aumenta)

Per ogni classe di intervento si definisce che:

- l'indice di rischio è 0 quando nessuno dei due fattori di rischio è presente
- l'indice di rischio è 1 quando uno dei due fattori di rischio è presente
- l'indice di rischio è 2 quando entrambi i fattori di rischio sono presenti

Probabilità di infezione della ferita per classe di intervento ed indice di rischio

Classe di intervento	Indice di rischio		
	0	1	2
Pulito	1,0%	2,3%	5,4%
Pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%
Contaminato	3,4%	6,8%	13,2%

Tab 21: Classificazione degli interventi chirurgici in rapporto al rischio crescente di contaminazione batterica e di infezione

Definiamo:

- Puliti:
 - non traumatici
 - senza infiammazione in atto
 - senza drenaggi
 - senza difetti di tecnica chirurgica
 - senza accesso alle vie respiratorie, gastroenteriche, orofaringee ed urogenitali
- Pulito-contaminati:
 - con accesso alle vie respiratorie, gastroenteriche, orofaringee ed urogenitali, ma senza significativa contaminazione
 - appendicectomia
 - con accesso alle vie biliari ma in assenza di infezione biliare
 - con difetto lieve di tecnica chirurgica
 - con drenaggi meccanici
- Contaminati:
 - ferite traumatiche recenti
 - con ampia fuoriuscita di contenuto del tratto gastroenterico
 - con accesso alle vie urinarie o biliari, in presenza rispettivamente di infezione urinaria o biliare
 - con difetto grave di tecnica chirurgica
 - con incisione chirurgica in regione sede di flogosi acuta non purulenta
- Sporchi (o infetti):
 - ferita traumatica con ritenzione di tessuto devitalizzato , corpi estranei , contaminazione fecale o trattamento ritardato
 - con presenza di raccolta purulenta in sede di intervento

Per gli interventi in elezione la profilassi antibiotica è raccomandata in alcune situazioni nella chirurgia pulita e nella chirurgia pulita-contaminata. Nella chirurgia contaminata si dovrà optare per una profilassi o una terapia in base al tipo di intervento. Nella chirurgia sporca è raccomandata una terapia antibiotica.

13.3 Principi generali di antibiotico profilassi in chirurgia

Quando effettuare la profilassi

Solo negli interventi per cui ne è stata dimostrata la effettiva utilità (chirurgia pulita, chirurgia pulito-contaminata) ed in quelli per cui una eventuale infezione postoperatoria è, per definizione, particolarmente grave (chirurgia pulita con impianto di protesi e materiale estraneo).

Quali antibiotici impiegare

Quelli attivi nei confronti dei principali patogeni causa di infezione postoperatoria in quel particolare intervento. Nella scelta dell'antibiotico si devono anche considerare le caratteristiche farmacocinetiche in particolare l'eliminazione urinaria e la capacità di raggiungere tassi adeguati negli organi bersaglio (rene, prostata, vescica), la presenza di eventuali allergie, la tossicità intrinseca e le possibili interazioni, gli effetti sull'ecosistema batterico, l'efficacia dimostrata in studi clinici randomizzati ed il costo. E' opportuno che ogni reparto effettui un monitoraggio continuo delle specie batteriche responsabili delle complicanze infettive e della loro sensibilità agli antibiotici in generale ed in particolare a quelli usati in profilassi.

Quale dose impiegare

La dose di antibiotico utilizzata in profilassi coincide con quella usata in terapia; tale dose deve garantire concentrazioni plasmatiche superiori alle concentrazioni minime inibenti per i probabili microrganismi contaminanti

Via di somministrazione

Prevalentemente si utilizza la somministrazione endovenosa; nel caso di somministrazione orale deve essere considerata la biodisponibilità del farmaco e la velocità di assorbimento

Quando somministrare l'antibiotico

Solo immediatamente prima dell'intervento (ovvero all'induzione dell'anestesia), per via endovenosa, a bolo o in piccola fleboclisi, da infondere in tempi variabili da 15' a 60' in base all'antibiotico utilizzato. Nella maggior parte dei casi la profilassi antibiotica deve essere iniziata immediatamente prima delle manovre anestesiolgiche e comunque nei 30-60 minuti che precedono l'incisione della cute. L'antibiotico per via orale deve essere somministrato 2-3 ore prima dell'intervento.

Per quanto somministrare l'antibiotico

Nella maggior parte degli interventi la dose preoperatoria (ovvero quella somministrata all'induzione dell'anestesia) e, se del caso, la dose intraoperatoria sono sufficienti, non essendo in grado le eventuali dosi postoperatorie di conferire una maggior protezione. Non si dovrà comunque proseguire la somministrazione di antibiotici oltre le prime 24 ore del post-operatorio (salvo rari interventi). È

necessario assicurare tassi sierici e tissutali (nel campo operatorio) adeguati (ovvero superiori alla MIC dei batteri verso cui si intende effettuare la profilassi) dall'inizio al termine dell'intervento, somministrando eventualmente una dose intraoperatoria nei casi in cui, al termine di un periodo pari al doppio dell'emivita dell'antibiotico, l'intervento è ancora in corso. La somministrazione di una dose aggiuntiva di antibiotico è anche indicata se nel corso dell'intervento si verifica una perdita di sangue superiore a 1.500 millilitri o se è stata eseguita un'emodiluizione oltre i 15 millilitri per chilogrammo.

Quando dopo un intervento vengono lasciati in situ drenaggi urinari (catetere a permanenza, stent, nefrotomia ecc.) l'utilizzo prolungato della profilassi antibatterica perioperatoria non è di regola richiesto.

Principali microrganismi causa di infezione postoperatoria, in ambito urologico, che devono essere considerati nella scelta dell'antibiotico da usare in profilassi

Nella chirurgia urologica i batteri da considerare sono soprattutto gli Enterobatteri (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* ecc.), gli Enterococchi (*Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*), gli Stafilococchi (*S. aureus* e stafilococchi coagulasi negativi, e, solo, in alcune procedure, microrganismi anaerobi. Gli agenti eziologici delle complicanze infettive delle procedure urologiche sono rappresentati sia da microrganismi Gram negativi, in particolare Enterobatteri (*E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* che da Gram positivi (Enterococchi e Stafilococchi). Tutti questi microrganismi sono oggi gravati da significativi fenomeni di chemio resistenza. Attualmente il problema si presenta con dimensioni globali pur se con notevoli variabilità da paese a paese e, talora, da ospedale a ospedale. Nei batteri Gram positivi la resistenza riguarda soprattutto gli Stafilococchi e gli Enterococchi. In *S. aureus* e negli stafilococchi coagulasi negativi la meticillina resistenza, che comporta una resistenza a tutti i farmaci betalattamici è il problema di maggior impatto epidemiologico e clinico. I dati di sorveglianza europea (European Center for Disease Prevention and Control - ECDC) dimostrano che l'Italia presenta, unitamente ad altri paesi dell'area mediterranea, elevate percentuali di resistenza variabili fra il 20 ed il 50 %. Sui ceppi meticillina resistenti sono ancora attivi i glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), la daptomicina, il linezolid e la tigeciclina. Negli enterococchi la resistenza ai glicopeptidi è ancora contenuta mentre è in netto aumento la resistenza ad alto livello agli aminosidi con percentuali superiori al 50 %. Nei batteri gram negativi le resistenze che attualmente causano i maggiori problemi riguardano gli Enterobatteri e i batteri Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*).

In *Escherichia coli* i problemi di resistenza di maggior impatto si rilevano con i fluorchinoloni e le cefalosporine di 2° e 3° generazione; le resistenze ad entrambe

queste classi di farmaci mostra, in generale, un significativo incremento, in particolare in Italia.

Sui ceppi produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) risultano attivi solo i carbapenemi (meropenem, imipenem ed ertapenem), la tigeciclina, la colimicina e la fosfomicina. Una tendenza simile ma molto più grave si riscontra oggi nei ceppi di *Klebsiella pneumoniae*; non solo si rilevano elevate percentuali di ceppi produttori ma, negli ultimi anni è emerso il problema della produzione di enzimi capaci di inattivare i carbapenemi (KPC). I ceppi produttori di carbapenemasi mostrano fenotipi di resistenza complessi con sensibilità residua a pochissimi antibiotici (colimicina, tigeciclina, talora agli aminosidi ed alla fosfomicina). L'Italia presenta un'elevatissima percentuale di ceppi produttori di carbapenemasi rispetto a molti altri paesi europei. *Pseudomonas aeruginosa* è naturalmente resistente a molti antibiotici ed inoltre è in grado di acquisire resistenze mediante molteplici meccanismi. I dati dell'European Center for Diseases Prevention and Control del 2013 evidenziano, soprattutto in Italia, resistenze rilevanti alle betalattamine (piperacillina/tazobactam, ceftazidime) ai fluorochinoloni, agli aminosidi ed ai carbapenemi. E' anche in aumento la percentuale di ceppi resistenti a più di una classe di farmaci (ceppi MDR-multi resistenti, ma anche "pan resistenti" o XDR). *Acinetobacter baumannii* è l'altro patogeno Gram negativo non fermentante che presenta frequentemente problemi di resistenza, ma, sempre più frequentemente, problemi di multiresistenza. Spesso si riscontra resistenza ai carbapenemi ed in tale caso persiste solo una sensibilità alla colimicina, al sulbactam ed alla tigeciclina.

Le linee guida dell'European Association of Urology raccomandano come antibiotici da utilizzare in profilassi urologica le cefalosporine di 2° e 3° generazione, le amino penicilline protette, il cotrimoxazolo ed i fluorochinoloni.

Occorre puntualizzare che tali raccomandazioni sono basate su studi condotti alcuni anni fa che, quindi non possono considerare le recenti evoluzioni in tema di antibiotico resistenza.

Il cotrimoxazolo ad esempio ha visto ridursi la propria attività sugli enterobatteri in modo significativo al pari dei fluorochinoloni.

La cefazolina è oggi utilizzata solo per la sua attività antistafilococcica sui ceppi meticillino sensibili, mai come antibiotico attivo sui Gram negativi.

Le cefalosporine di 3° generazione (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) non dovrebbero essere usate in profilassi in considerazione del loro impatto sull'ecologia batterica. Assieme ai fluorochinoloni hanno contribuito in modo significativo all'emergenza delle nuove resistenze in particolare delle betalattamasi a spettro esteso (ESBL).

Da segnalare anche che la fosfomicina trometamolo, farmaco attivo anche su ceppi multi resistenti, non viene considerata in profilassi chirurgica in quanto non in tutti i paesi europei è stata approvata con tale indicazione. In Italia tale farmaco è indicato

nella profilassi di infezioni urinarie in seguito ad interventi chirurgici ed a manovre diagnostiche trans uretrali.

Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello della prova
Biopsia prostatica transrettale	A	Raccomandata	0,17	4	Batteriuria	II
Litotripsia con onde d'urto	A	Raccomandata	0,45	28	Infezioni del tratto urinario	I
Resezione trasurretrale della prostata	A	Raccomandata	0,42	7	Infezioni del tratto urinario	I
Resezione trasurretrale di tumori vescicali	D	NON raccomandata	Non esistono RCT sufficientemente grandi in quest'area, quindi non esistono prove in favore della profilassi			VI
Prostatectomia radicale Cistectomia radicale		Raccomandata				
Interventi sul parenchima renale (nefrotomia e nefrostomia) Nefrectomia Asportazione di idrocele (della tunica vaginale)		Raccomandata				

Tab. 22 Linee guida italiane 2011

	Procedura	Raccomandazioni
Chirurgia Aperta	Tratto urinario con utilizzo del tratto intestinale	In tutti i pazienti
	Tratto urinario senza utilizzo del tratto intestinale	Nei pazienti con > rischio di infezione
	Impianto / protesi: pene, sfinteri	In tutti i pazienti
	Ricostruzione dei genitali	Nei reinterventi, nei pazienti con > rischio di infezione
	Altri interventi al di fuori del tratto urinario	Nei pazienti con > rischio di infezione
Interventi in Endoscopia	Uretra, prostata, vescica, uretere, rene, inclusa litotrissia percutanea ed extracorporea	Nei pazienti con > rischio di infezione
Interventi diagnostici	Biopsia prostatica transrettale	In tutti i pazienti
	Biopsia perineale della prostata, uretrrocistoscopia, ureteroscopia, pieloscopia percutanea , procedure laparoscopiche	Nei pazienti con > rischio di infezione

Tab. 23 Raccomandazioni per la profilassi antibatterica perioperatoria in urologia

Fattori generali che incrementano il rischio di infezioni post-operatorie dopo interventi urologici	
Condizioni del paziente	Aumentata carica batterica
Condizioni generali scadute Disordini metabolici (es.diabete) Immunosoppressione Reintervento Rischio speciale (es. valvola cardiaca artificiale)	Chirurgia con utilizzo del tratto intestinale Biopsia prostatica transrettale Utilizzo di drenaggi urinari a lungo termine Ostruzione urinaria

Tab. 24 Fattori generali che incrementano il rischio di infezioni post-operatorie dopo interventi urologici

Classificazione degli interventi con riguardo alla profilassi antibatterica perioperatoria	
Chirurgia Aperta	<ul style="list-style-type: none"> • tratto urinario con utilizzo del tratto intestinale • tratto urinario senza utilizzo del tratto intestinale • interventi particolari al di fuori del tratto urinario: <ul style="list-style-type: none"> ~ utilizzo di impianti: protesi di pene e sfinteri, protesi testicolare ~ ricostruzioni genitali: intervento primario, reinterventi
Interventi in Endoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • uretra • prostata • vescica • uretere e rene • litotrissia percutanea • litotrissia extracorporea • interventi laparoscopici
Interventi diagnostici	<ul style="list-style-type: none"> • biopsia prostatica (transrettale, perineale) • uretrocistoscopia • ureteroscopia • pieloscopia percutanea • procedure laparoscopiche

Tab. 25 Classificazione degli interventi con riguardo alla profilassi antibatterica perioperatoria

13.4 Bibliografia

1. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt; GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS, European Association of Urology 2013
2. D. W.Bratzler, E. P. Patchen Dellinger, K.M. Olsen, T.M. Peri, P.G. Auwaerter, M.K. Bolon, D. N. Fish, L.M: Napolitano, R.G. Sawyer, D. Slain, J.P. Steinberg, and D. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FO ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN SURGERY
3. J. Stuart Wolf, C.J. Bennett, R.R. Dmochowski, B.K. Hollenbeck, M.S. Pearle, A.J. Schaeffer UROLOGIC SURGERY ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS ; American Urological Association Education and Research. September 2008.
4. SNGL 17 ANTIBIOTICOPROFILASSI NELL'ADULTO- LINEE GUIDA settembre 2011
5. M. Grabe ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN UROLOGICAL SURGERY, A EUROPEAN VIEWPOINT
6. A.M. Jikke Bootsma, M. Pilar Laguna Pes, S. E. Geerlings, A. Goossens; ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN UROLOGIC PROCEDURES: A SYSTEMATIC REVIEW, European Urology 54 (2008) 1270-1286.
7. G. Habib, B. Hoen, P.Tornos, F. Thuny, B. Prendergast, I. Vilacosta, P.Moreillon, M. de Jesus Antunes, U. Thilen, J. Lekakis, M. Lengyel, L. Muller, C. K. Naber, P. Nihoyannopoulos, A. Moritz, J. L. Zamorano GUIDELINES ON THE PREVENTION, DIAGNOSIS AN TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS; European Hearth Journal 30,2369-2413.

8. European Centre for Disease Prevention and Control; ANNUAL EPIDEMIOLOGICAL REPORT REPORTING ON 2011 SURVEILLANCE DATA AND 2012 EPIDEMIC INTELLIGENCE DATA, Surveillance Report 2013 www.ecdc.europa.eu

13.5 Antibiotico profilassi nella biopsia prostatica

La biopsia prostatica rappresenta, ancora oggi, l'unica procedura per la diagnosi del carcinoma di prostata. Tra le complicazioni più frequenti e, soprattutto, più preoccupanti, e talvolta ad esito infausto, sono da considerare quelle infettive con quadri clinici che possono andare dalla semplice sintomatologia irritativa alla sepsi severa. I tassi di rischio di infezione urinaria sintomatica dopo biopsia prostatica, anche in costanza di profilassi antibiotica, variano dall'1% al 5%.

Il recente studio sulla *Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU)* della Società Europea di Urologia (EAU), relativo agli anni 2010 e 2011, ha dimostrato come, su 702 pazienti sottoposti a biopsia prostatica, esiste un rischio di sviluppo di complicazioni settiche in circa il 5% dei casi. Questo, inoltre, sembra essere direttamente proporzionale al numero di prelievi effettuato: più alto è il numero di prelievi, maggiore è il rischio di sepsi.

Fra le specie batteriche più frequentemente riscontrate, si annoverano *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Stafilococco epidermidis*, *Enterococco spp.* I dati epidemiologici inerenti le suscettibilità dei patogeni coinvolti agli antibiotici più comunemente utilizzati hanno portato ad una riflessione ed alla rivalutazione della strategia di profilassi nella pratica della biopsia prostatica.

13.5.1 Raccomandazioni per la profilassi delle linee guida internazionali e punti di discussione

La profilassi antibiotica è raccomandata con elevato livello di evidenza nel contesto delle linee guida EAU. Questa raccomandazione è sostenuta dai risultati di una revisione sistematica degli studi randomizzati e controllati sulla profilassi antibiotica in previsione di una biopsia prostatica transrettale; la profilassi, infatti, rispetto al placebo ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di batteriuria e di altre complicanze.

Gli schemi, ad oggi, consigliati sono:

- CIPROFLOXACINA 750 mg in singola dose oppure 1000 mg cpr RM in singola dose

oppure

- LEVOFLOXACINA 500 mg in singola dose

oppure

- COTRIMOSSAZOLO 160+800 mg in singola dose

Come è stato ben evidenziato nelle linee guida EAU, questi schemi devono essere considerati come validi in assenza di fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze infettive e nei casi in cui i tassi di resistenza locali ai fluorochinoloni sono bassi. Infatti, un recente studio canadese, condotto retrospettivamente su 75.000 uomini

sottoposti a biopsia prostatica fra il 1996 e il 2005, ha registrato un incremento significativo delle complicanze batteriche fino a quattro volte maggiore durante il periodo dello studio. La maggiore responsabilità di questo rilievo è stata imputata all'aumento di prevalenza di ceppi batterici ciprofloxacina-resistenti.

13.5.2 Strategie alternative

Al fine di ridurre le complicanze infettive a seguito di biopsia prostatica, sono riportate in letteratura le seguenti strategie:

- Valutazione delle resistenze agli antibiotici da parte della flora microbica preesistente alla procedura, senza, ovviamente, trascurare la loro sensibilità agli antibiotici da utilizzare nella profilassi, attraverso una attenta lettura di pregresse colture delle urine o di altri liquidi biologici;
- In caso di documentata pregressa presenza di ceppi di batteri MDR o ESBL o, anche se solo resistenti ai fluorchinoloni o al cotrimossazolo, potrebbe essere opportuno, nei soggetti a rischio di sepsi quali diabetici o soggetti anziani con numerose comorbidità, eseguire un tampone rettale per escludere la loro persistenza nel contenuto fecale. In tal caso, potrebbe essere utile effettuare la decontaminazione intestinale e del perineo, prima di eseguire la procedura;
- In questi casi potrebbe essere consigliata la biopsia prostatica per via transperineale, oppure;
- La somministrazione di combinazioni di antibiotici;
- Clisteri di pulizia con sostanze antisettiche o antibiotiche;
- In tutti gli altri casi, oggi, potrebbe essere consigliata l'utilizzo di antibiotici con tassi di resistenze ridotte

In conclusione, la biopsia prostatica, eseguita attraverso la via transrettale, per la crescente insorgenza di ceppi MDR, espone, dunque, al maggior rischio di complicanze infettive. L'approccio transperineale potrebbe ridurlo, nonostante le difficoltà connesse alla curva di apprendimento e alla conoscenza approfondita di questa metodica. Ma anche con questa procedura, qualora si abbia la certezza della presenza di germi MDR, sarebbe consigliabile valutare la colonizzazione da parte dei germi del perineo. L'esame colturale del tampone rettale potrebbe rappresentare una strategia di ottimizzazione della profilassi antibiotica prebiopsia. Tuttavia, ad oggi, non rappresenta una pratica clinica diffusa per le difficoltà oggettive del prelievo e dell'isolamento dei ceppi batterici MDR, magari presenti non in maniera prevalente e, quindi, difficilmente identificabili con le metodiche routinarie.

L'utilizzo di antibiotici che hanno mantenuto tassi di resistenze bassi negli anni possono rappresentare un'alternativa da tenere in considerazione, anche se ad oggi disponiamo solo di alcuni studi di farmacocinetica e farmacodinamica nel tessuto prostatico, come nel caso di:

- FOSFOMICINA TROMETAMOLO: 3 grammi in singola dose, 3 ore prima della procedura, e 3 grammi in singola dose 24 ore dopo la procedura

14.5.3 Bibliografia

1. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urinary Infections, EAU Guidelines 2014.
2. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011. A prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 2013;63:521-7.
3. Bootsma JAM, Pilar Laguna PM, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol.* 2008;54:1270-86.
4. Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2010;183:963-8.
5. Wolf JSJ, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Urologic surgery antimicrobial prophylaxis best practice policy panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. American Urologic Association website. www.auanet.org/content/clinicalpractice-guidelines/clinical-guidelines.cfm#2. Updated 2012.
6. Bartoletti R, Cai T. Antibiotic prophylaxis and prostate biopsy. *Urologia.* 2014;81(4):218-21.
7. Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2013;111:946-53.

14 INFEZIONI DEGLI IMPIANTI PROTESICI PENIENI

Le infezioni degli impianti protesici penieni rappresentano una delle più temibili complicanze di questa tecnica chirurgica con un'incidenza che varia, a seconda degli studi e delle tipologie di protesi utilizzate, da meno dell'1% sino al 20 %. Negli anni, sono state messe in atto e proposte una serie di varianti della procedura chirurgica, di misure antisettiche pre e post operatorie e di modifiche strutturali delle componenti protesiche, tutte finalizzate a ridurre il verificarsi delle infezioni e delle loro temibili conseguenze. Esistono una vasta gamma di tipologie di infezioni, sia acute che subacute, che possono interessare le protesi peniene, dalle infezioni della ferita chirurgica, facilmente trattabili a livello locale e sistemico, fino ad arrivare a forme assai distruttive che comportano la gangrena del pene¹.

Dal punto di vista clinico, le infezioni delle protesi peniene si possono manifestare con segni e sintomi locali associati, specialmente nelle forme acute e più gravi, a sintomi sistemici². A livello locale, un sintomo caratteristico è rappresentato dal dolore del pene, il quale si presenta come un dolore continuo che tende ad esacerbarsi con l'attivazione della protesi. Inoltre è possibile riscontrare la presenza di eritema della regione della ferita chirurgica a volte associato alla formazione di tramiti fistolosi con drenaggio di materiale purulento. Un altro segno locale di infezione può essere la presenza di un ispessimento della cute e del Dartos che sovrasta una delle componenti della protesi peniena, soprattutto a livello penieno e scrotale, con progressiva necrosi tissutale fino alla comparsa di lesioni erosive con possibile protrusione della stessa¹. Tali segni e sintomi locali possono associarsi alla comparsa di febbre, delle volte accompagnata a sintomi neurovegetativi. Le infezioni che insorgono nei primi 24 mesi dall'impianto, sono dovute probabilmente alla contaminazione delle componenti della stessa durante l'intervento chirurgico, mentre le infezioni che sopraggiungono successivamente sono dovute alla colonizzazione di batteri provenienti dal torrente ematico³. Nella maggior parte dei casi l'infezione è sostenuta da batteri opportunisti come lo *Staphylococcus epidermidis* o lo *Streptococcus agalactiae*; più raramente si riscontrano gli enterococchi o lo *Staphylococcus Aureus* o ancora lo *Pseudomonas*⁴. Per quanto riguarda le infezioni subcliniche, solitamente si manifestano con dolore cronico del pene e risultano essere molto insidiose da eradicare. Il diabete rappresenta un fattore di rischio ancora controverso per le infezioni delle protesi peniene. Infatti uno studio ha dimostrato la correlazione tra l'aumentato rischio di infezione delle protesi peniene e la riduzione del controllo glicemico, valutato con il dosaggio dell'emoglobina glicosilata⁵. Altri studi, tuttavia, non hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo del rischio di contrarre infezioni negli impianti in pazienti diabetici⁶. Altri fattori di rischio per le infezioni delle protesi peniene sono:

- Ripetuti impianti

- Revisioni di impianti
- Tempi operatori prolungati
- Procedure ricostruttive peniene complesse con l'uso di materiali sintetici come il Gore-Tex e il Dacron
- Paraplegia, lesioni del midollo spinale e altre neuropatie
- La combinazione con altre procedure chirurgiche come ernioplastica inguinale e circoncisione
- Inadeguata profilassi antibiotica perioperatoria
- Prolungata ospedalizzazione¹

La profilassi delle infezioni negli impianti protesici penieni, prevede l'adozione di un rigoroso protocollo di sterilità il quale risulta essere, ovviamente, un requisito imprescindibile per qualsiasi tipo di chirurgia protesica. Il controllo del numero del personale presente in sala operatoria ed il rigoroso utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (mascherine, copricapo, copri scarpe, divise monouso), una accurata tricotomia dalla regione sotto ombelicale sino alla metà prossimale della coscia e perineo, l'accurata detersione preoperatoria dei genitali con soluzioni antisettiche, la riduzione dei tempi operatori, l'assenza di contatto tra le componenti protesiche e la cute, una emostasi attenta e una adeguata medicazione della ferita, sono tutti accorgimenti fondamentali nella prevenzione delle infezioni¹⁻⁷. Inoltre non va dimenticata la bonifica preoperatoria di tutti i possibili focolai infettivi che possono contaminare per contatto diretto o per via ematogena le componenti delle protesi peniene. Così come nei pazienti diabetici è fondamentale la presenza di un ottimale controllo della glicemia. Altro aspetto da non sottovalutare è l'utilizzo di un'adeguata profilassi antibiotica pre e post-operatoria: i farmaci andrebbero somministrati circa due ore prima dell'intervento chirurgico, e devono prevedere la copertura sia dei batteri Gram + che dei Gram negativi⁸. In uno studio condotto tra chirurghi impiantatori americani, è emerso che gli antibiotici più utilizzati come profilassi preoperatoria sono la vancomicina e la gentamicina. In aggiunta a ciò, circa il 90% dei chirurghi consultati prescrive una terapia orale alla dimissione del paziente e le molecole prevalentemente utilizzate sono Levofloxacina 500 mg e la Cefalexina 500 mg.⁹

Per quanto riguarda il management delle infezioni, la sola terapia antibiotica sistemica non è sufficiente alla loro eradicazione in quanto i batteri creano un biofilm attorno alle componenti delle protesi, che impedisce la penetrazione dei fagociti e degli antibiotici nell'area colonizzata dagli agenti microbici¹⁰. Per tale motivo, è necessaria una bonifica della zona sede di colonizzazione batterica e per far ciò esistono attualmente due opzioni terapeutiche. La prima prevede la rimozione delle protesi con il successivo reimpianto dopo almeno tre mesi. La seconda opzione riguardo al trattamento delle infezioni delle protesi peniene è rappresentata invece dalla procedura di salvataggio descritta da Mulchay¹¹. E' un approccio alternativo alla prima e consiste nel rimuovere completamente il dispositivo, nel trattare la ferita con una serie di soluzioni antibatteriche e quindi nell'immediato riposizionamento di una

nuova protesi. Alla base dei suoi ottimi risultati c'è la completa e vigorosa irrigazione delle cavità che contengono le diverse parti dell'impianto i con irrigazioni in successione di soluzioni contenenti 1) miscela di vancomicina e gentamicina 2) acqua ossigenata 3) antisettico iodato. Dopo i lavaggi viene creato un nuovo campo sterile e quindi si procede con il posizionamento del nuovo impianto. Ci sono delle controindicazioni a questa procedura nelle quali la sua efficacia è bassa o quasi nulla:

- pazienti immunodepressi;
- pazienti con sepsi;
- pazienti con cheto acidosi;
- pazienti con gangrena del pene;
- pazienti con erosione bilaterale dei cilindri nella fossa navicolare.

In presenza di una gangrena del pene, il trattamento di salvataggio è sconsigliato in quanto la compromissione dei tessuti peri protesici è tale da non consentire una rapida bonifica del sito d'infezione e il successivo reimpianto delle protesi¹². Pertanto si dovrà procedere rapidamente alla rimozione della protesi, con asportazione dei tessuti necrotici circostanti, dalla quale può scaturire una notevole perdita di tessuti. Infine, la pratica di impiantare di protesi peniene rivestite o imbevite di soluzione antibiotica riduce sino all'1-2% il rischio di infezione¹³. In un recente studio a lungo termine (7 anni), si è dimostrato come non solo la percentuale di revisioni chirurgiche per infezioni fosse molto più bassa nel gruppo in cui era stato utilizzato un impianto rivestito di antibiotico rispetto ad un impianto tradizionale (1.62% vs 4.24%; log-rank $p < 0.0001$), ma anche come il rischio fosse comunque più alto in sub-popolazioni particolari come i diabetici (1.88% vs 1.53%; log-rank $p = 0.0052$).¹⁴

14.1 Bibliografia

1. Cheng-Chen Su, Bang-Ping Jiann. "Infection of Penile Prosthesis." JTUA 19:21-6,2008.
2. Carson CC. "Penile prosthesis implantation and infection for Sexual Medicine Society of North America." Int J Impot Res 2001;13(Suppl 5):S35-8.
3. Carson CC, Robertson CN. "Late hematogenous infection of penile prosthesis." J Urol 1988;139:50-6.
4. C. Bettocchi, P. Ditunno, F. Palumbo, G. Lucarelli, G. Garaffa, B. Giammusso and M. Battaglia. "Penile Prosthesis: What Should We Do about Complications?". Advances in Urology Volume 2008, Article ID 573560
5. Bishop JR, Moul JW, Sihelnik SA, Peppas DS, Gormley TS, McLeod DG. "Use of glycosylated hemoglobin to identify diabetics at high risk for penile periprosthetic infections." J Urol 1992;147:386-8.
6. Jarow JP. "Risk factors for penile prosthesis infection." J Urol 1996;156:1005-7.
7. Eid JF, Wilson SK, Cleves M, Salem EA. "Coated implants and "no touch" surgical technique decreases risk of infection in inflatable penile prosthesis implantation to 0.46%" Urology. 2012 Jun; 79(6):1310-5
8. De Torres WR, Carson CC. "Antibiotic prophylaxis in urologic surgery." Curr Opin Urol 1995;5:48-54.

9. Wosnitzer MS1, Greenfield JM "Antibiotic patterns with inflatable penile prosthesis insertion". J Sex Med. 2011 May;8(5):1521-8
10. Roberts JA, Fussell EN, Lewis RW. "Bacterial adherence to penile prosthesis." Int J Impot Res 1989;1:167-78.
11. John J. Mulcahy "Current approach to the treatment of penile implant infections" Ther Adv Urol(2010) 2(2) 69_75
12. Karder A, Petterson BA. "Penile gangrene: a complication of penile prosthesis." Scand J Urol Nephrol 1995;29:355-6.
13. Carson CC 3rd. "Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants." J Urol 2004 Apr;171(4):1611-4
14. Mulcahy JJ, Carson CC 3rd. "Long-term infection rates in diabetic patients implanted with antibiotic-impregnated versus nonimpregnated inflatable penile prostheses: 7-year outcomes." Eur Urol. 2011 Jul; 60(1):167-72.

15. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE IN GRAVIDANZA

15.1 Introduzione

La donna in gravidanza è da considerare una paziente a rischio di complicanze quando le viene diagnosticata una batteriuria asintomatica; in questa tipologia di pazienti, infatti, soprattutto nelle ultime fasi della gestazione, è più facile che la batteriuria asintomatica evolva in una UTI vera e propria e questa, a sua volta, espone ad un rischio maggiore la gravidanza in sé, sia in termini di basso peso del bambino alla nascita, che di prematurità, ipertensione gravidica, pre-eclampsia, anemia e corioamnionite¹⁻³.

Alla base di questa maggiore predisposizione sono i fisiologici cambiamenti cui, in questa fase, va incontro l'apparato urinario: i reni tendono ad allungarsi di circa 1 cm e la via escrettrice si dilata già a partire dalla VIII settimana (pelvi ed ureteri, soprattutto a destra), in conseguenza sia dell'effetto compressivo esercitato dall'utero, che dell'ipotonia/rilassamento muscolare progesterone-mediati. La ridotta peristalsi ureterale comporta una maggiore capacità vescicale con conseguente stasi urinaria che, a sua volta, predispone alla batteriuria¹.

15.2 Epidemiologia

L'incidenza di batteriuria nelle donne gravide è analoga a quella rilevata nella popolazione generale, al contrario l'incidenza di pielonefrite acuta è molto maggiore fra le prime rispetto alle seconde¹ a testimonianza del fatto che la batteriuria asintomatica è un fattore di rischio per malattia clinicamente conclamata. La batteriuria asintomatica, definita dal riscontro di almeno 10^5 ufc/mL in due urocolture consecutive in completa assenza di sintomi, interessa il 2%-10% delle donne gravide, il 30% delle quali, se non adeguatamente trattata, sviluppa una pielonefrite^{1,2}. Nelle donne non gravide, al contrario, la presenza di batteriuria asintomatica si complica in pielonefrite solo nell'1,8% dei casi¹.

I principali fattori di rischio legati all'insorgenza di batteriuria asintomatica in gravidanza sono il modesto stato socio-economico, l'anamnesi significativa per pregresse IVU recidivanti,, il diabete mellito e la presenza di anomalie anatomiche a carico dell'apparato genito-urinario^{1,2}.

Le infezioni urinarie clinicamente conclamate IVU si distinguono classicamente in basse (cistite) ed alte (pielonefrite): in corso di IVU si ritiene significativa una batteriuria di $\geq 10^3$ ufc/mL (mitto intermedio o catetere vescicale). Si stima che entrambe abbiano un'incidenza dell'1% circa; tassi di prevalenza della cistite attendibili non sono noti, mentre si stima che per la pielonefrite oscillino fra lo 0.5% ed il 2%, potendo arrivare anche al 5% in alcune popolazioni indigene¹. La pielonefrite, pur potendosi manifestare in qualsiasi fase della gestazione, è più frequente durante il secondo trimestre ed il principale fattore di rischio ad essa correlato è il riscontro di batteriuria asintomatica¹⁻³.

15.3 Eziologia

I microrganismi responsabili di batteriuria in gravidanza sono simili a quelli responsabili della medesima patologia nella popolazione generale.

Le entrobatteriacee coprono sicuramente la maggior parte degli episodi, in conseguenza della colonizzazione da parte di germi intestinali cui va incontro l'uretra femminile: *E.coli* è il battere più spesso isolato (70%-80% dei casi), ma di frequente riscontro sono anche *Klebsiella spp*, *Proteus spp* e *Pseudomonas spp*¹⁻³. Relativamente ad *E.coli* è emerso che sono soprattutto i ceppi dotati di fattori di virulenza quali pili e fimbrie (fattori di adesione e invasione dell'epitelio urinario) ad essere isolati in corso di pielonefrite (75% dei casi), rispetto a quanto avviene in corso di batteriuria asintomatica (22% dei casi)¹.

Tra i batteri Gram positivi si deve dare particolare importanza agli Streptococchi di gruppo B (GBS) (*S.agalactiae*), dal momento che la batteriuria asintomatica sostenuta da questo battere anche in carica < 10⁵ ufc/mL, si associa più spesso con complicanze ostetriche quali la corionamnionite, la rottura pre-termine delle membrane ed il parto pretermine, rappresentando quindi una sorta di campanello d'allarme per una concomitante, significativa, colonizzazione vaginale^{1,3}.

15.4 Trattamento

15.4.1 Batteriuria asintomatica

Poiché si è documentato che il trattamento antibiotico della batteriuria asintomatica in gravidanza è in grado di ridurre il rischio di pielonefrite dal 20%-35% all'1%-4%, è ormai invalsa l'indicazione a sottoporre a screening tutte le gravide⁴. Più recentemente una meta-analisi Cochrane⁵ ha dimostrato che il trattamento antibiotico è in grado di eradicare la batteriuria asintomatica (RR 0,25), di ridurre significativamente l'incidenza di pielonefrite (RR 0.23) e di ridurre significativamente il rischio di basso peso alla nascita (RR 0.66), mentre non influirebbe in alcun modo sul rischio di parto pretermine.

Sebbene non esista un consenso generale relativamente a quando e con quale frequenza lo screening debba essere effettuato¹, l'esame considerato più idoneo a tal fine è l'urinocoltura, da eseguire almeno una volta nelle fasi iniziali della gravidanza (12-16 settimane)^{1,4}. Molte linee guida consigliano comunque di richiedere una urinocoltura di controllo in ogni trimestre di gravidanza ed una sorveglianza ancora più accurata andrebbe proposta a coloro che riferiscono IVU recidivanti o anomalie del tratto urinario^{1,4}.

La Tabella 26 sintetizza i trattamenti antibiotici consigliati in caso di urocoltura positiva, ricordando che i fluorochinoloni sono sconsigliati per gli effetti che possono avere sull'accrescimento cartilagineo, così come le tetracicline essendo chelanti del calcio¹. Relativamente alla cefalexina, stanti i tassi di resistenza raggiunti nei suoi

confronti, è plausibile la sostituzione con una cefalosporina orale di III generazione come il ceftibuten o il cefixime.

Notevole è il dibattito relativo alla durata di tale trattamento, soprattutto ai fini della prevenzione di recidive: sempre secondo recenti meta-analisi Cochrane^{6,7}, non vi sarebbe sufficiente evidenza a favore di schemi in mono-dose piuttosto che protratti per 3, 4 o 7 giorni; le ultime linee guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) consigliano di protrarre il trattamento per 3-7 giorni⁴.

Dopo 1-2 settimane dalla fine del trattamento, la paziente dovrebbe ripetere l'urinocoltura e, se negativa, una volta al mese fino al termine della gravidanza.

Nel caso in cui l'urinocoltura di controllo fosse positiva nonostante un trattamento antibiotico adeguato per il germe isolato, è necessario riprendere il trattamento, meglio se con un'altra molecola, per un periodo più lungo. Nel caso in cui anche questo episodio non si risolva, è indicato un trattamento soppressivo con una molecola adeguata per il germe isolato, da protrarre sino al termine della gestazione⁹.

Molecola	Durata	Commenti
Nitrofurantoina 50-100 mg	q6-8h; 3-7 gg	Evitare in caso di deficit G6PD; inattiva verso <i>P.mirabilis</i> . Non usare in caso di pielonefrite.
Amoxicillina 500 mg	q8-12h; 3-7 gg	Rischio di allergia; incremento resistenza
Amoxicillina-clavulanato 500 mg	q12h;3-7 gg	
Cefalexina 500 mg	q8-12h; 3-7 gg	Rischio di allergia; inattiva verso <i>Enterococcus spp.</i> ; Incremento resistenza
Fosfomicina 3 gr	dose singola	Proposto come trattamento di prima scelta

Tab. 26 Schemi terapeutici consigliati in caso di batteriuria asintomatica e cistite in gravidanza (modificato da 1, 8, 9).

15.4.2 Cistite

I sintomi tipici della cistite (disuria, pollachiuria, dolore sovrapubico, stranguria) in gravidanza possono essere determinati anche dai cambiamenti anatomici insiti in questa condizione e poiché spesso si accompagnano a piuria, è solo mediante l'urocoltura ed il riscontro di una batteriuria significativa ($\geq 10^3$ ufc/mL) che è possibile porre diagnosi.

Le molecole e la durata della terapia sono sovrapponibili a quanto proposto per la batteriuria asintomatica: anche in questo caso non esiste in letteratura l'evidenza della superiorità di un regime terapeutico rispetto ad un altro. Al di là delle caratteristiche farmacocinetiche/dinamiche delle molecole proposte, è essenziale tenere conto dell'epidemiologia locale in termini di sensibilità antibiotica per poter scegliere farmaci efficaci nei confronti degli uropatogeni potenzialmente chiamati in causa. Recentemente, proprio in considerazione dell'ottima efficacia dimostrata, il regime terapeutico con fosfomicina trometamolo in mono-dose si è dimostrato efficace nel trattamento della cistite in gravidanza¹⁰.

Gli episodi recidivanti di cistite vanno trattati con un ulteriore ciclo antibiotico della medesima durata, guidati dall'antibiogramma nella scelta della molecola. Poiché spesso la cistite acuta in gravidanza, soprattutto se recidivante, è connessa all'attività sessuale, in questi casi è ragionevole proporre una profilassi post-coitale e le molecole più spesso consigliate sono la nitrofurantoina (50-100 mg) o la cefalexina (250-500 mg), con tutti i limiti legati all'antibiotico-resistenza relativi a quest'ultima⁹.

15.4.3 Pielonefrite

L'approccio consigliato in caso di pielonefrite acuta, consta nella ospedalizzazione della paziente e nell'inizio di una terapia empirica per via parenterale, unitamente ad antipiretici e soluzioni re-idratanti¹¹. In letteratura non vi sono trial sufficientemente numerosi o con evidenze significative per poter proporre la gestione ambulatoriale di queste pazienti.

La tabella 27 sintetizza i possibili regimi antibiotici¹¹, la terapia endovenosa deve essere proseguita fino a quando la paziente non si mantiene apiretica per 48 ore consecutive e successivamente è possibile passare ad un consolidamento per via orale da protrarre per altri 10-14 giorni¹¹. Solitamente si assiste al miglioramento clinico nell'arco di 48 ore; se dopo 72 ore questo non si verifica, è necessario modificare la terapia antibiotica impostata nel sospetto di un germe resistente e contemporaneamente escludere la presenza di un quadro complicato da urolitiasi, da un ascesso peri-renale o dalla presenza di anomalie urologiche di tipo anatomico-funzionale¹¹.

Il rischio di pielonefrite recidivante in gravidanza è del 6%-8%¹¹. Secondo alcuni autori l'incidenza di recidiva è analoga nella popolazione sottoposta a profilassi antibiotica dopo il primo episodio e nella popolazione sottoposta esclusivamente a sorveglianza mediante urocoltura, ne consegue che non vi è un parere univoco circa l'utilità di una profilassi antibiotica da protrarre sino al termine della gestazione. Laddove applicata, consta in nitrofurantoina 100 mg/die o cefalexina 250-500 mg/die, da assumere alla sera prima di coricarsi e da associare a un controllo mensile mediante urinocoltura¹¹, anche in questo caso valgono le perplessità legate all'antibiotico resistenza documentata nei confronti della cefalexina.

Molecola	Dose	Frequenza	Classe in gravidanza
<i>Ampicillina (non in monoterapia, associata a gentamicina)</i>	2 gr	q6h	B
<i>Gentamicina</i>	3-5 mg/Kg	q24h	C
<i>Ampicillina - sulbactam</i>	3gr	q6h	B
<i>Ceftriaxone</i>	2gr	q24h	B
<i>Cefotaxime</i>	2gr	q8-12h	B
<i>Cefepime</i>	1-2gr	q8-12h	B
<i>Piperacillina - Tazpbactam</i>	4,5gr	q6h	B
<i>Imipenem</i>	500mg	q6h	B

Tab. 27 Possibili regimi terapeutici parenterali in corso di pielonefrite in gravidanza (modificato da 9 e 11)

15.5 Bibliografia

1. Schnarr J., Smail F. Eur J Clin Invest 2008;38(S2):50-7
2. Law H, Fladjoe P. J Obstetr Gynaecol 2012;32:109-12
3. Schneeberger C., Kazemier BM, Geerlings SE. Curr Opin Infect Dis 2014;27:108-14
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Clin Inf Dis 2005;40:643-54
5. Smaill F., Vazquez JC. Cochrane Database Syst Rev, 2007 (2):CD000490
6. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM et al. Cochrane Database Syst Rev, 2000;2:CD000491
7. Schneeberger C., Geerlings S.E., Middleton P. et al. Cochrane Database Syst Rev, 2012;11:CD009279
8. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections 2013.
9. Griffin AD, Grady R, Hooton TM. Urinary tract infections in pregnancy in Urogenital Infections, Edition 2010.
10. Keating GM. Drugs 2013;73:1951-66
11. Jolley JA, Wing DA. Drugs 2010;70:1643-65

16. TABELLE

Appendice 1 “Interazioni farmacologiche degli antibiotici con i farmaci immunosoppressori” I dati riportati sono stati presi dalla banca dati Terap.

Tabella A - Esempi di interazioni farmacologiche note con tacrolimus

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Claritromicina	Controindicato	inibizione del metabolismo della ciclosporina (substrato del citocromo P450 3 ^o 4) causata dalla claritromicina (potente inibitore di 3 ^o 4)	aumento del rischio di tossicità da ciclosporina (insufficienza renale, colestasi, parestesie)	evitare la cosomministrazione; se necessaria, monitorare i livelli ematici di ciclosporina, ridurne il dosaggio in base ai risultati e monitorare per gli eventuali effetti collaterali
Amikacina	Maggiore	effetti nefrotossici additivi e sinergici	aumento del rischio di nefrotossicità	monitorare i livelli plasmatici dei farmaci, e aggiustarne il dosaggio; monitorare i segni di tossicità renale
Gentamicina	Maggiore	effetti nefrotossici additivi e sinergici	aumento del rischio di nefrotossicità	monitorare i livelli plasmatici dei farmaci, e aggiustarne il dosaggio; monitorare i segni di tossicità renale
Rifamicina	Maggiore	induzione del metabolismo di ciclosporina (mediato dal citocromo P450 3 ^o 4) causata da rifampicina (potente induttore di 3 ^o 4)	riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporina e dell'effetto immunosoppressore con aumento del rischio di rigetto del trapianto	monitorare i livelli plasmatici di ciclosporina e aggiustarne il dosaggio in base ai risultati; monitorare i segni di rigetto d'organo
Ceftriaxone	Moderata	non noto; alcuni autori ritengono che l'effetto (documentato per ceftriaxone in pazienti con trapianto renale) sia correlato all'inibizione del metabolismo della ciclosporina	si ritiene che l'associazione aumenti il rischio di tossicità da ciclosporina (insufficienza renale, colestasi, parestesie)	monitorare l'insorgenza dei segni di tossicità da ciclosporina
Ciprofloxacina	Moderata	inibizione del metabolismo della ciclosporina (substrato del citocromo P450 3 ^o 4) causata dalla ciprofloxacina (moderato inibitore di 3 ^o 4); antagonismo farmacodinamico	aumento dei livelli ematici di ciclosporina o perdita dell'effetto terapeutico della ciclosporina; aumento del rischio di nefrotossicità	monitorare i livelli plasmatici di ciclosporina, i segni di rigetto d'organo e i segni di tossicità renale

Tabella B - Esempi di interazioni farmacologiche note con tacrolimus

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Ciprofloxacina	Controindicato	effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT	aumento del rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco)	La co-somministrazione dovrebbe essere evitata; in caso contrario può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento)
Claritromicina	Controindicato	effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT	aumento del rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco)	la co-somministrazione dovrebbe essere evitata; in caso contrario può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento)
Gentamicina	Maggiore	effetto sinergico/ additivo	aumento del rischio di nefrotossicità	monitorare la funzionalità renale
Rifamicina	Maggiore	induzione del metabolismo del tacrolimus (substrato del citocromo P450 3 ^o 4) causata da rifabutina (potente induttore di 3 ^o 4)	riduzione dell'esposizione al tacrolimus	monitorare i livelli ematici di tacrolimus, e aggiustare appropriatamente il dosaggio al fine di mantenerne un'esposizione costante
Amikacina	Maggiore	effetto sinergico/ additivo	aumento del rischio di nefrotossicità	monitorare la funzionalità renale

Tabella C - Esempi di interazioni farmacologiche note con micofenolato mofetile

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Norfloxacina	Controindicato	Non noto	Riduzione della biodisponibilità dell'acido micofenolico, il principio attivo del micofenolato, e dell'effetto terapeutico del farmaco quando somministrato con l'associazione metronidazolo/norfloxacina	evitare la cosomministrazione di micofenolato con l'associazione metronidazolo/norfloxacina
Rifamicina	Controindicato	non riportato; possibili interferenze nel ricircolo enteroepatico dell'acido micofenolico, conseguente all'inattivazione degli enzimi idrolitici responsabili della sua rigenerazione dal metabolita glucuronato, causata dall'antibiotico	riduzione della biodisponibilità dell'acido micofenolico, il principio attivo del micofenolato, e dell'effetto terapeutico del farmaco	evitare l'associazione, o utilizzarla solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio
Amoxicillina	Maggiore	riduzione del ricircolo enteroepatico del micofenolato sodico	riduzione dell'esposizione al micofenolato, con riduzione dell'efficacia terapeutica	monitorare le concentrazioni plasmatiche di micofenolato e, se necessario, aggiustarne il dosaggio
Ceftriaxone	Maggiore	interferenze nel ricircolo enteroepatico dell'acido micofenolico, conseguente all'inattivazione degli enzimi idrolitici responsabili della sua rigenerazione dal metabolita glucuronato, causata dall'antibiotico	riduzione dell'esposizione all'acido micofenolico, il metabolita attivo di micofenolato mofetile	monitorare con maggior attenzione l'efficacia terapeutica del micofenolato mofetile

Tabella D - Esempi di interazioni farmacologiche note con azatioprina

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Sulfametossazolo	Moderata	non dettagliato	la co-somministrazione di azatioprina trimetoprim/ sulfametossazolo aumenta il rischio di mielosoppressione	monitorare con maggior attenzione gli effetti mielosoppressivi
Trimetoprim	Moderata	non dettagliato	la co-somministrazione di azatioprina trimetoprim/ sulfametossazolo aumenta il rischio di mielosoppressione	monitorare con maggior attenzione gli effetti mielosoppressivi

Tabella E - Esempi di interazioni farmacologiche note con sirolimus

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Claritromicina	Controindicata	sirolimus è substrato del citocromo P450 3 ^o 4 e della P-glicoproteina (MDR1o ABCB1), e claritromicina è un potente inibitore di questi meccanismi di metabolismo e trasporto	aumento dell'esposizione al sirolimus e del relativo rischio di tossicità da sirolimus (anemia, leucopenia, trombocitopenia, ipopotassiemia, diarrea)	evitare la cosomministrazione
Rifampicina	Controindicata	induzione dei meccanismi che regolano l'assorbimento e la successiva eliminazione di sirolimus (substrato del citocromo P450 3 ^o 4 e della pompa d'efflusso P-glicoproteina) causata da rifampicina (potente induttore di queste proteine)	Riduzione dell'esposizione al sirolimus con perdita dell'efficacia terapeutica	evitare la cosomministrazione
Eritromicina	Maggiore	non completamente noto; sirolimus è substrato del citocromo P450 3 ^o 4 e della P-glicoproteina (MDR1o ABCB1), e eritromicina è un moderato/potente inibitore di questi meccanismi di metabolismo e trasporto	la somministrazione di dosi multiple di eritromicina e di sirolimus soluzione orale ha influenzato significativamente il grado e la velocità dell'assorbimento di entrambi i medicinali	considerare un'appropriata riduzione dei dosaggi di entrambi i farmaci
Amikacina	Maggiore	Effetti renali additivi	Aumento del rischio di grave insufficienza renale	Usare con cautela l'associazione, monitorando la funzionalità renale sia durante che alla sospensione dell'aminoglicoside per via sistemica
Azitromicina	Moderata	gli inibitori della P-glicoproteina (MDR1o ABCB1) possono ridurre l'efflusso di sirolimus dalle cellule intestinali, aumentandone i livelli ematici	aumento dell'esposizione al sirolimus	l'interazione non è stata formalmente studiata: monitorare gli effetti collaterali di sirolimus (incluso anemia, leucopenia, trombocitopenia, ipopotassiemia, diarrea)
Cotrimossazolo	Moderata	inibizione del metabolismo del sirolimus (mediato dal citocromo P450 3 ^o 4) causata da cotrimossazolo (potente inibitore di 3 ^o 4)	aumento dell'esposizione al sirolimus con aumentato rischio di tossicità (anemia, leucopenia, trombocitopenia, ipopotassiemia, diarrea)	monitorare per i potenziali effetti collaterali di sirolimus e, se necessario, aggiustarne il dosaggio

Tabella F - Esempi di interazioni farmacologiche note con everolimus

Antibiotico	Rilevanza clinica	Meccanismo di interazione	Possibili effetti	Comportamento clinico
Claritromicina	Controindicato	inibizione del metabolismo dell'everolimus (mediato dal citocromo P450 3°4) causata dalla claritromicina (potente inibitore di 3°4)	aumento dell'esposizione all'everolimus	il trattamento concomitante di everolimus con potenti inibitori di 3°4 non è raccomandato
Rifampicina	Controindicato	la rifampicina è un potente induttore di 3°4 e P-glicoproteina	riduzione dell'esposizione all'everolimus	evitare la cosomministrazione; se necessaria aumentare la dose di everolimus fino a 20 mg/die, utilizzando incrementi di 5 mg, applicati al giorno 4 e 8 dopo l'inizio del trattamento con l'induttore
Ciprofloxacina	Maggiore	inibizione del metabolismo dell'everolimus (mediato dal citocromo P450 3°4) causata dalla ciprofloxacina (moderato inibitore di 3°4)	aumento dell'esposizione all'everolimus	se l'associazione è necessaria, si può considerare una riduzione temporanea della dose di everolimus a 5 mg/die o a 5 mg a giorni alterni
Eritromicina	Maggiore	inibizione del metabolismo dell'everolimus causata dalla eritromicina (inibitore di P-glicoproteina, moderato inibitore di 3°4)	aumento dell'esposizione all'everolimus (substrato di citocromo P450 3°4 e P-glicoproteina)	se l'associazione è necessaria, si può considerare una riduzione temporanea della dose di everolimus a 5 mg/die o a 5 mg a giorni alterni

Tabella G - Aggiustamenti posologici da considerare nei pazienti con insufficienza renale

Antibiotico	Clearance della creatinina	
	CLCr 30-50 mL/min	CLCR < 30 mL/min
Amoxicillina-acido clavulanico	500 mg ogni 8 ore (OS) 1,1 g ogni 6-8 ore (EV)	250 mg ogni 8 ore (OS) 0,55 g ogni 6-8 ore (EV)
Ampicillina-sulbactam	1,54 g ogni 8 ore	0,75 g ogni 8 ore
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore	500 mg ogni 24 ore
Cefalexina	500 mg ogni 8-12 ore	250-500 mg ogni 8-12 ore
Cefepime	1 g ogni 8-12 ore	0,5 g ogni 12 ore
Cefotaxime	2 g ogni 8 ore	1 g ogni 8 ore
Ceftriaxone	2 g ogni 24 ore	2 g ogni 24 ore
Ceftazidime	1 g ogni 8-12 ore	0,5 g ogni 12 ore
Ciprofloxacina	750 mg ogni 12 ore (OS) 400 mg ogni 8 ore (EV)	750 mg ogni 12 ore (OS) 400 mg ogni 8 ore (EV)
Claritromicina	500 mg ogni 12 ore	250 mg ogni 12 ore
Clindamicina	600 mg ogni 6-8 ore	600 mg ogni 6-8 ore
Co-trimoxazolo	800/160 mg ogni 12 ore	400/80 mg ogni 12 ore
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore	100 mg ogni 12 ore
Ertapenem	1 g ogni 24 ore	0,5 g ogni 24 ore
Gentamicina	3 mg/kg ogni 48 ore ^o	3 mg/kg ogni 72-96 ore ^o
Imipenem	250 mg ogni 6 ore o 500 mg ogni 8 ore	125 mg ogni 6 ore o 250 mg ogni 8 ore
Levofloxacina	500 mg ogni 24 ore	500 mg ogni 48 ore
Meropenem	250 mg ogni 6 ore o 500 mg ogni 8 ore	125 mg ogni 6 ore o 250 mg ogni 8 ore
Metronidazolo	500 mg ogni 8 ore	500 mg ogni 8 ore
Nitrofurantoina	Controindicata	Controindicata
Piperacillina/tazobactam	3/0,375 g ogni 6 ore	2/0,25 g ogni 6 ore

Da stimare in base alla formula CKD-EPI (App eGFR calculation – National Kidney Foundation) (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 150(9):604-12. (2009)

^oRaccomandato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM)

Tabella H - Principali interazioni farmacologiche da considerare

Antibiotico	Interazioni farmacologiche maggiori	Meccanismo fisiopatologico
Amoxicillina-acido clavulanico	Contraccettivi orali	Riduzione di efficacia dei contraccettivi orali per riduzione ricircolo entero-epatico
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
	Metotrexate	Ritardata eliminazione metotrexate
Ampicillina-sulbactam	Metotrexate	Riduzione dell'escrezione renale di MTX
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Azitromicina	Amiodarone	Allungamento intervallo QT
	PPI (esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo)	Evitare cosomministrazione
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Cefalexina	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Cefepime	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Cefotaxime	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Ceftriaxone	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Ceftazidime	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Ciprofloxacina	Antiarritmici	Allungamento intervallo QT
	Antiacidi, ferro, calcio	Evitare cosomministrazione
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Claritromicina	Statine (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)	Evitare co-somministrazione
	Antiarritmici	Allungamento intervallo QT
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
	Calcio-antagonisti (verapamil, amlodipina, diltiazem, felodipina)	Rischio ipotensione
	Digossina	Rischio intossicazione digitalica
	Benzodiazepine	Potenziamento effetto benzodiazepine
	PPI (esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo)	Evitare cosomministrazione
Co-trimoxazolo	ACE-inibitori, diuretici risparmiatori di potassio	Aumentato rischio di iperkaliemia
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR

	Metotrexate	Ritardo eliminazione del metotrexate
Doxiciclina	Antiacidi, ferro, calcio	Evitare cosomministrazione
Ertapenem	Acido valproico	Riduzione concentrazione acido valproico
Imipenem	Acido valproico	Riduzione della concentrazione di acido valproico
Levofloxacina	Antiacidi, ferro, calcio	Evitare cosomministrazione
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Meropenem	Acido valproico	Riduzione della concentrazione di acido valproico
Metronidazolo	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
Nitrofurantoina	Antiacidi	Evitare cosomministrazione
Piperacillina/ tazobactam	Metotrexate	Ritardata eliminazione metotrexate
	Warfarin*	Aumento rischio emorragia. Controllare INR
* CONCURRENT USE OF WARFARIN AND ANTIBIOTICS AND THE RISK OF BLEEDING IN OLDER ADULTS Baillargeon J et al. Am J Med 2012; 125: 183-189		

Tabella I - Principali considerazioni farmacologico-cliniche per la scelta della dose di antibiotico da utilizzarsi nei pazienti obesi

Antibiotico	Dosi suggerite	Commenti
Amoxicillina-acido clavulanico	1g ogni 6 ore (OS) 2,2 g ogni 6 ore (EV)	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Ampicillina-sulbactam	3 g ogni 6-8 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Azitromicina	Nessuna raccomandazione specifica	Nessuna raccomandazione specifica
Cefalexina	Nessuna raccomandazione specifica	Nessuna raccomandazione specifica
Cefepime	2g ogni 6 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Cefotaxime	2g ogni 6 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Ceftriaxone	2g ogni 12-24 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Ceftazidime	2g ogni 6 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Ciprofloxacina	1000 mg ogni 12 ore (OS) 600 mg ogni 12 ore (EV)	Dosi massime utilizzate in pazienti con obesità di classe 3° 800 mg ogni 12 ore (EV)
Claritromicina	500 mg ogni 8-12 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Clindamicina	600 mg ogni 6 ore	Dose massima utilizzata 1200 mg ogni 6 ore
Co-trimoxazolo		Nessuna raccomandazione specifica
Doxiciclina	100 mg ogni 8-12 ore	Dose massima utilizzata 100 mg ogni 8 ore
Ertapenem	500 mg ogni 6-8 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Gentamicina	3-5 mg/kg (IBW)	Utilizzare il peso corporeo ideale per il calcolo (IBW)
Imipenem	Nessuna raccomandazione specifica	Nessuna raccomandazione specifica
Levofloxacina	1250 mg ogni 24 ore (se CLCr \geq 120 mL/min) 1000 mg ogni 24 ore (se CLCr 90-119 mL/min) 750 mg ogni 24 ore (se CLCr 30-89 mL/min) 500 mg ogni 24 ore (se CLCr < 30 mL/min)	Dosi da stratificare in rapporto alla CLCR da calcolarsi in base al peso corporeo ideale (IBW)

Meropenem	2g ogni 6-8 ore	Considerare una somministrazione ad intervalli di tempo più ravvicinati
Metronidazolo	7,5 mg/kg ogni 6 ore	Dose massima suggerita 1 g ogni 6 ore
Nitrofurantoina	Nessuna raccomandazione specifica	Nessuna raccomandazione specifica
Piperacillina/ tazobactam	4/0.5 g ogni 6 ore	Somministrare preferibilmente in infusione continua. Dosi massime utilizzate 6 g ogni 6 ore (per piperacillina)

Bibliografia:

Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Dec;25(6):634-49.
Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI \geq 40 kg/m²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Aug;53(8):753-62

Tabella L - Aggiustamenti posologici da considerare nei pazienti con insufficienza epatica

Antibiotico	Dosi suggerite	Commenti
Amoxicillina-acido clavulanico	1 mg ogni 8 ore (OS) 2,2 g ogni 8 ore (EV)	Da utilizzarsi con cautela. Monitorare la funzionalità epatica. Nessuna riduzione posologica.
Ampicillina-sulbactam	3 g ogni 8 ore	Nessuna riduzione posologica.
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore	Nessuna riduzione posologica. Cinetica immodificata nelle classi di Child Pugh A e B
Cefalexina	500 mg ogni 12 ore	Nessuna riduzione posologica
Cefepime	2 g ogni 12 ore	Nessuna riduzione posologica
Cefotaxime	2 g ogni 8 ore	Nessuna riduzione posologica necessaria a meno che non coesista insufficienza renale
Ceftriaxone	2 g ogni 24 ore	Nessuna riduzione posologica necessaria, a meno che non coesista insufficienza renale. Dose massima 2 g ogni 24 ore. Monitorare funzionalità epatica (indici di colestasi)
Ceftazidime	2 g ogni 8 ore	Nessuna riduzione posologica
Ciprofloxacina	750 mg ogni 12 ore (OS) 400 mg ogni 8 ore (EV)	Cinetica immodificata nei pazienti cirrotici. Ridurre soltanto se coesiste insufficienza renale (max. 400 mg ogni 12 ore EV; 500 mg ogni 12 ore OS)
Claritromicina	500 mg ogni 12 ore	Nessuna riduzione posologica
Clindamicina	600 mg ogni 8 ore	Nessuna riduzione posologica. Monitorare la funzionalità epatica.
Co-trimoxazolo	Nessuna raccomandazione specifica	Potrebbe essere necessario ridurre le dosi
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore	Nessuna riduzione posologica nell'insufficienza epatica lieve-moderata. Ridurre a 100 mg ogni 24 ore se insufficienza epatica grave associata a colestasi
Ertapenem	1 g ogni 24 ore	Nessuna riduzione posologica
Gentamicina	3 mg/kg ogni 24 ore	Nessuna riduzione posologica
Imipenem	1g ogni 8 ore o 500 mg ogni 6 ore	Nessuna riduzione posologica
Levofloxacina	500 mg ogni 12 ore	Nessuna riduzione posologica
Meropenem	1g ogni 8 ore o 500 mg ogni 6 ore	Nessuna riduzione posologica
Metronidazolo	250 mg ogni 8 ore	Raccomandata una riduzione posologica del 50%

Nitrofurantoina	Uso non raccomandato	Rischio di epatotossicità
Piperacillina/ tazobactam	3/0,375 g ogni 6 ore	Nessuna riduzione posologica. Suggesto monitoraggio della funzionalità epatica.
Bibliografia: Falcone M, Violi F, Pea F, Blasi F. It J Med 2012; 6(2) Suppl: 47-57		