

**PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO**

**Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale**

**LE INFEZIONI NON COMPLICATE DELLE VIE URINARIE:  
MANAGEMENT PRESSO L'AMBULATORIO DEL MMG**

**Medico in Formazione**

*Dr.ssa Ioana Adina Murariu*

**Tutor**

*Dr.ssa Carolina D'Elia  
Bolzano General Hospital  
Urology Dpt*

**Triennio Accademico 2018/2021**

## **INDICE**

Riassunto in italiano.....	pag.2
Riassunto in tedesco.....	pag.3
Introduzione.....	pag.4
Epidemiologia.....	pag.4
Definizione.....	pag.5
Eziologia.....	pag.6
Microbiologia.....	pag.6
Diagnosi.....	pag.7
Batteriuria asintomatica.....	pag.7
Diagnosi differenziale.....	pag.8
Terapia.....	pag.8
Materiali e metodi.....	pag.11
Questionario.....	pag.11
Risultati.....	pag.14
Discussione.....	pag.23
Conclusioni.....	pag.26
Bibliografia.....	pag.27

# **LE INFEZIONI NON COMPLICATE DELLE VIE URINARIE: MANAGEMENT PRESSO L'AMBULATORIO DEL MMG**

## **Riassunto**

### **Scenario**

Le infezioni batteriche delle vie urinarie (IVU) negli adulti sono condizioni molto comuni, che frequentemente determinano il ricorso ad esami diagnostici ed alla prescrizione di antibiotici.

Il trattamento delle IVU contribuisce in maniera significativa al consumo totale di antibiotici e si associa non solo all'incremento della spesa sanitaria, ma anche alla diffusione dell'antibioticoresistenza.

La diagnosi e la gestione delle infezioni del tratto urinario superiore e inferiore hanno sempre rappresentato una sfida per i medici, soprattutto per i Medici di Medicina Generale (MMG), a causa dell'elevata prevalenza, del rischio di recidiva e dell'incremento a livello mondiale, della resistenza agli antibiotici, che richiede una corretta gestione della terapia antibiotica.

### **Obiettivo**

L'intento principale da cui è nata questa ricerca è stato quello della valutazione del trattamento delle IVU non complicate da parte del MMG ed il confronto con il trattamento suggerito dalle attuali Linee Guida Internazionali della Società Internazionale di Urologia.

La valutazione dei criteri di diagnosi e prescrizione della terapia antibiotica ha lo scopo di valutare e migliorare la gestione delle IVU nell'adulto nel territorio dell'Alto Adige.

### **Metodi**

Lo strumento di rilevazione utilizzato è stato un questionario inviato via mail a tutti i MMG nel territorio dell'Alto Adige, volto a valutare da un lato le caratteristiche demografiche dei Colleghi, dall'altro il loro iter diagnostico – terapeutico applicato ai Pazienti con IVU.

La ricerca è stata pensata come uno studio cross-sectional finalizzato ad analizzare ed esplorare gli approcci utilizzati dai MMG nel processo diagnostico – terapeutico delle IVU non complicate.

### **Risultati**

A questo studio hanno partecipato 92 (novantadue) MMG; due terzi dei Colleghi (66%) effettuano un dipstick alle Pazienti che si presentano con infezioni delle vie urinarie non complicate, mentre il 21% prescrive un'urocoltura solo in donne con sintomi atipici.

L'antibiotico maggiormente prescritto nelle IVU non complicate è la Fosfomicina (74%), seguita dal Trimetoprim Sulfametazolo (21%) e dalla Nitrofurantoina (9%).

Solo una minoranza dei Colleghi prescrive di prima battuta Amox/Ac.Clavulanico, Cefalosporine o Chinolonici.

Per quanto riguarda eventuali contatti con Pazienti con IVU da batteri multiresistenti, il 70% dei MMG dichiara di non venire in contatto con tali Pazienti presso il proprio ambulatorio.

### **Discussione**

E' stata riscontrata una buona concordanza dei MMG nell'approccio terapeutico, soprattutto in termini di dosaggio e durata della terapia sintomatica ed eziologica, in concordanza con le attuali Linee Guida Internazionali.

## **Zusammenfassung**

### **Szenario**

Bei Erwachsenen sind bakterielle Harnwegsinfektionen (UTIs) häufige Erkrankungen, die zum Einsatz von diagnostischen Tests und von Antibiotika führen.

Die Behandlung von Harnwegsinfektionen erfordert sehr häufig den Einsatz von Antibiotika; Sie ist, somit, nicht nur mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden, sondern kann Sie auch zu Antibiotikaresistenzen führen.

Die Diagnose und die Therapie von Infektionen der oberen und unteren Harnwege sind seit jeher eine Herausforderung für Ärzte, insbesondere für Allgemeinmediziner (GP). Die hohe Prävalenz der Rezidiven und die weltweite Zunahme von Antibiotikaresistenzen erfordern einen angemessenen Umgang mit der Antibiotikatherapie.

### **Ziel der Untersuchung**

Bewertung der Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen durch den Hausarzt im Vergleich mit der Behandlung die von den aktuellen Leitlinien der internationalen Gesellschaft für Urologie vorgeschlagen wird.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Anwendung der Antibiotikatherapie bei Erwachsenen mit einer Harnwegserkrankung in Südtirol zu analysieren und zu untersuchen um Verbesserungsvorschläge machen zu können.

### **Methoden**

Die Untersuchung war als cross-sectional study gedacht.

Als Erhebungsinstrument wurde ein Fragebogen verwendet, der einerseits die demografischen Merkmale der Kollegen untersuchte und, andererseits, das diagnostisch-therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Harnwegsinfektionen erhob. Der Fragebogen wurde den Kollegen via e-Mail zugesandt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt nahmen zweiundneunzig (92) Hausärzte an der Studie teil.

Davon führen Zweidrittel der Kollegen (66%) bei einer unkomplizierten Harnwegsinfektion einen Dipstick durch, während, 21% der Ärzte bei Frauen, mit atypischen Symptomen, eine Urokultur durchführen. Das am häufigsten verschriebene Antibiotikum bei einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ist Fosfomycin (74%) gefolgt von Trimethoprim- Sulfamethazol (21%) und Nitrofurantoin (9%).

Nur eine Minderheit der Kollegen verordnet in erster Instanz bei Patienten mit Harnwegsinfektionen Amox/Ac. Clavulanicum, Cephalosporin oder Chinolonic.

Dabei geben 70% der Hausärzte an, in ihrer Praxis nicht mit Patienten mit Harnwegserkrankungen, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden, in Kontakt zu kommen.

### **Diskussion**

Das Ergebnis dieser Studie zeigt eine gute Übereinstimmung in der therapeutischen Vorgehensweise der Hausärzte mit den aktuellen internationalen Leitlinien, insbesondere in Bezug auf die Dosierung und die Dauer der symptomatischen und ätiologischen Therapien.

## **1.Introduzione**

Le infezioni del tratto urinario (IVU) rappresentano un problema di salute pubblica ubiquitario ed hanno un impatto significativo sull'economia di ogni paese, essendo la causa più comune di ospedalizzazione tra gli anziani e la causa più comune di prescrizione di antibiotici nelle cure primarie.

La diagnosi e la gestione delle IVU dell'apparato urinario superiore e inferiore sono sempre state una sfida per i medici, a causa dell'elevata prevalenza, del rischio di recidiva, del trattamento improprio e dell'aumento mondiale della resistenza agli antibiotici, che richiedono l'implementazione di una corretta gestione antibiotica.

### **1.1 Epidemiologia**

Le infezioni dell'apparato urinario (IVU) rappresentano un problema sanitario significativo in tutto il mondo.

La diagnosi ed il trattamento delle infezioni delle vie urinarie hanno un impatto importante sulle attività ambulatoriali di medicina generale, sulle attività ambulatoriali dei reparti e dei Pronto Soccorso ospedalieri. Cionondimeno, molti Pazienti affetti da IVU vengono diagnosticati e trattati nelle strutture di riabilitazione e di lungodegenza sul territorio.

L'incidenza delle IVU è significativa e si attesta su circa 150 milioni di nuovi casi all'anno solamente negli Stati Uniti [1].

Inoltre, le IVU possono essere considerate come le infezioni ad eziologia batterica più frequenti e in accordo con il "1997 National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey" condotto in US, le visite ambulatoriali per IVU sono state circa 7.000.0000, mentre hanno rappresentato 1.000.000 degli accessi ai dipartimenti di urgenza e circa 100.000 ospedalizzazioni [2].

Il trattamento e la diagnosi di IVU, hanno, inoltre, un notevole impatto sulla spesa pubblica, che negli Stati Uniti ammonta a circa 6 miliardi di dollari.

In US, le UTI causano più di 10 milioni di visite in ambulatorio e 1 milione di visite al pronto soccorso e più di 2 miliardi di dollari di spesa sanitaria annuale, dovuta alle prescrizioni di farmaci e di test diagnostici [3].

Inoltre è opportuno ricordare che le IVU sono due volte più frequenti nel sesso femminile e sono la causa di circa il 1,2% di tutte le visite ambulatoriali effettuate da pazienti di sesso femminile.

Ad un terzo delle donne viene diagnosticata una IVU prima dei 24 anni e la metà sviluppa almeno un episodio entro i 35 anni.

Circa il 70% delle donne avrà un episodio di IVU nel corso della propria vita e circa il 30% di queste presenterà IVU ricorrenti (rUTIs) [3].

Anche in Europa le IVU costituiscono una quota rilevante delle infezioni nosocomiali: nello European Prevalence of Infection Study - EPIC, che ha coinvolto 1.147 reparti di terapia intensiva e 10.038 pazienti provenienti da paesi europei, le IVU sono al terzo posto per frequenza fra le infezioni nosocomiali (17,6% di tutte le infezioni registrate in ospedale) dopo quelle del tratto polmonare e respiratorio [4].

In Italia gli studi di prevalenza eseguiti presso i MMG confermano i dati internazionali; uno studio descrittivo compiuto tra il 2001 ed il 2002 da Bosisio et al. su un campione di 2.696 medici di medicina generale operanti sul territorio nazionale, ha dimostrato che circa ogni medico valutata 18.7 casi di UTI ogni mese, prevalentemente sostenute da E. Coli. Oltre a ciò, veniva riscontrato che nel 75% dei casi questi episodi riguardavano le donne ed i sintomi più frequenti erano disuria e pollachiuria; la diagnosi più frequente era quella di cistite acuta non complicata nelle donne (40% di tutti i casi di IVU visti in ambulatorio), seguita da quella di cistiti ricorrenti nelle donne (circa 22% di tutti i casi di IVU ambulatoriali); la frequenza di IVU complicate era il 10%, in particolare le pielonefriti, il 4% [5].

Inoltre, è importante anche ricordare che le infezioni delle vie urinarie impattano notevolmente sulla salute e sulla qualità di vita degli individui.

Come documentato da uno studio condotto su 575 pazienti affetti da UTI, valutati con il questionario Hospital Anxiety and Depression (HAD), il 61.9% presentava un certo grado di depressione, ed il trattamento e pertanto la riduzione del numero di UTI correlava con un miglioramento della qualità di vita dei pazienti [6].

## **1.2 Definizione**

Le infezioni delle vie urinarie possono essere suddivise in infezioni complicate e non complicate, infezioni recidivanti, infezioni associate alla presenza di catetere vescicale ed urosepsi.

Durante il corso degli anni sono state suggerite molte classificazioni, ma al momento la Società Europea di Urologia suddivide le infezioni secondo il seguente schema:

1. Infezioni urinarie non complicate: infezioni delle vie urinarie acute, sporadiche o ricorrente a carico delle basse vie urinarie (cistite non complicate) o alte (pielonefrite non complicate), che si verificano in donne non in gravidanza ed in assenza di anomalie anatomiche o funzionali note ed in assenza di comorbidità.

2. Infezioni urinarie complicate: si considerano IVU complicate tutte le infezioni del tratto urinario che non ricadono nelle categorie precedenti, ovvero tutte le IVU che potrebbero avere un decorso complicato: IVU in pazienti di sesso maschile, donne in gravidanza, pazienti con alterazioni anatomiche o funzionali del tratto urinario, portatori di catetere vescicale a dimora, malattie nefrologiche, malattie che determinino immunosoppressione (come, ad esempio, il diabete).

3. IVU recidivanti: infezioni urinarie complicate o meno recidivanti, con una frequenza di almeno 3 infezioni in un anno o 2 episodio negli ultimi 6 mesi.

4. IVU associate alla presenza di catetere vescicale (CA-UTI): IVU in Paziente portatore di catetere vescicale o che aveva un catetere vescicale nelle 48 ore precedenti.

5. Urosepsi: disfunzione multiorgano causata da un'alterazione della risposta dell'ospite ad un'infezione originata dal tratto urinario o dagli organi genitali [7].

La distinzione fra infezioni urinarie complicate e non complicate è rilevante ai fini terapeutici, dal momento che il rischio di complicazioni o di fallimento della terapia è maggiore nei pazienti con infezioni complicate.

### **1.3 Eziologia delle infezioni delle vie urinarie**

Le vie di diffusione delle IVU possono essere:

1. Via ascendente
2. Via ematogena
3. Via linfatica

Nella via ascendente, i batteri patogeni presenti sul perineo ascendono causando IVU.

Nella donna l'uretra è significativamente più corta rispetto all'uomo, quindi i microorganismi patogeni hanno più facilità nell'andarsi a localizzare in vescica e pertanto le donne, quindi, sono più sensibili alle IVU [8].

Un'infezione urinaria è raramente secondaria a un'anomalia strutturale sottostante, ma piuttosto dipende dall'interazione tra uropatogeni e urotelio normale. Questa interazione si verifica a seguito della colonizzazione dell'area vaginale e periuretrale con uropatogeni originati dall'intestino, più facile nella donna, poiché anatomicamente l'ano nella donna è molto più vicino all'uretra rispetto all'uomo. Per fattori ospiti sconosciuti, probabilmente genetici, le donne che tendono ad avere IVU hanno un'inclinazione ad avere una colonizzazione prolungata e più pesante da parte degli uropatogeni [3].

Pochissime IVU non complicate sono causate da batteri trasmessi dal sangue; tale via di trasmissione è più frequente nel caso delle infezioni complicate, ad esempio nelle pielonefriti. Tale via di trasmissione è limitata ad un minor numero di specie microbiche rispetto alla via ascendente, quali gli Staphylococchi, Candida spp. ed il Mycobacterium Tuberculosis, che derivano da siti primari localizzati in altre sedi corporee. La via linfatica può giustificare la trasmissione da organi che condividono lo stesso territorio linfatico (colon, apparato genitale femminile).

Infine, l'infezione può essere trasmessa per contiguità da organi ascendenti (appendice, diverticolo del colon, prostata nell'uomo) [3].

Oltre a ciò, le alterazioni della flora vaginale e del microbiota incrementano il rischio di UTI; durante la menopausa, per mancanza di estrogeni, necessari al mantenimento di un pH acido e quindi alla normale flora vaginale, le UTI sono più frequenti.

L'IVU è molto comune dopo un trapianto di rene, i due fattori scatenanti includono l'uso di farmaci immunosoppressori e reflusso vescico-ureterale. Altri fattori di rischio includono l'uso di antibiotici e diabete mellito [8].

### **1.4 Microbiologia**

Le infezioni delle vie urinarie possono essere causate da un amplissimo spettro di batteri patogeni.

Nel 2008 Naber et al ha valutato 4264 donne di età compresa tra 18 e 65 anni, rilevando la presenza di un'urocoltura positiva nel 74.6% delle donne.

Di 3018 urocolture positive, Escherichia coli è risultato essere il patogeno più frequente (76.7%), seguito da Enterococcus faecalis (4.0%), Staphylococcus saprophyticus (3.6%), Klebsiella pneumoniae (3.5%), and Proteus mirabilis (3.5%) [9].

Una delle principali caratteristiche di virulenza batterica è il legame dell'uropatogeno allo strato cellulare della mucosa.

È stato ampiamente studiato che *Escherichia coli* possiede delle fimbrie, che servono a favorire l'adesione dei batteri alle cellule uroteliali ed alla formazione di biofilm.

La fimbria di tipo 1 di *Escherichia coli* è fortemente associata alla cistite e altri ceppi patogeni fimbriati sono associati alla pielonefrite.

Inoltre, queste fimbria patogene sono associate alla persistente colonizzazione dell'urotelio e all'induzione di una risposta infiammatoria [3].

### **1.5 Diagnosi**

Almeno la metà delle donne nel corso della loro vita avrà almeno un episodio di cistite e, come riportato da Foxman, già all'età di 24 anni almeno una ragazza ogni 3 avrà già avuto un episodio di IVU con necessità di antibiotico terapia [2]. In generale, i fattori di rischio per la cistite non complicata nelle donne sono i rapporti sessuali, l'utilizzo di spermicida, un nuovo partner sessuale e presenza di IVU durante l'infanzia [7]. In donne senza patologie di base con segni e sintomi tipici di IVU, come disuria, frequenza minzionale, urgenza minzionale, ed e in assenza di perdite e prurito vaginale, è lecito porre una diagnosi clinica di infezione delle vie urinarie, basata su un'anamnesi attenta e ben focalizzata. Nelle pazienti più anziane, tuttavia, i sintomi urinari non sempre sono correlati alla presenza di IVU. In presenza di prurito vaginale o perdite, bisognerebbe considerare diagnosi alternative (STIs) e procedere con l'esplorazione pelvica.

E' importante, inoltre, differenziare la cistite non complicata da una batteriuria asintomatica, che va considerata non tanto come un'infezione ma come una colonizzazione, e pertanto, non deve essere sempre trattata, se non quando rappresenta un fattore di rischio (donne in gravidanza, pazienti in attesa di interventi chirurgici urologici).

Si raccomanda di effettuare ogniqualvolta sia possibile l'urinocoltura, soprattutto per i pazienti che non dovessero rispondere alla terapia antibiotica.

L'urocoltura è mandatoria:

- nel caso in cui si sospetti una pielonefrite (iperpiressia, dolore al fianco/schiena)
- per la paziente che sia in gravidanza
- se la sintomatologia non migliora dopo trattamento antibiotico empirico
- per recidiva entro due settimane dalla fine del trattamento;
- per sintomatologia atipica
- prima di interventi/procedure sul tratto genitourinario con elevato rischio di sanguinamento della mucosa e nei casi di intervento per calcolosi complessa.

La terapia antibiotica empirica dovrebbe essere iniziata immediatamente dopo avere raccolto le urine per l'esame colturale, senza attendere il risultato della coltura.

Si consiglia l'esecuzione di una ecografia addominale e l'eventuale successivo invio allo specialista in presenza di:

- ematuria di qualunque tipo in pazienti di età  $\geq 40$  anni con IVU ricorrenti o persistenti;
- macroematuria associata a segni/sintomi di IVU nel caso l'infezione non venga confermata [7].

### **1.6 Batteriuria asintomatica**

Lo screening della batteriuria asintomatica nella donna non gravida deve essere fatto tramite urinocoltura, preferibilmente su due campioni urinari successivi, prima di interventi / procedure sul tratto genitourinario con elevato rischio di sanguinamento della mucosa e nei casi di intervento per calcolosi complessa.

In tutti gli altri casi la batteriuria asintomatica non deve essere ricercata [7].



## 1.7 Diagnosi differenziale

La sintomatologia correlata alle infezioni delle vie urinarie può presentare diverse diagnosi differenziali.

- Neoplasia vescicale: la neoplasia vescicale, sebbene nella grande maggioranza dei casi si presenti con macroematuria monosintomatica, può provocare anche sintomi quali bruciori minzionali, urgenza minzionale, dolore pelvico, che potrebbero essere confusi con un'infezione acuta. Pertanto, nelle Pazienti a rischio (età, fumatrici) o che presentino ematuria o sintomi riconducibili ad infezione delle vie urinarie recidivanti o resistenti è indicata una valutazione specialistica.

- Vaginite: nelle donne con disuria, la presenza di secrezione o odore vaginale, prurito, dispareunia e assenza di frequenza o urgenza urinaria dovrebbe sollecitare la considerazione della vaginite. Le cause della vaginite includono infezione da lieviti, tricomoniasi e vaginosi batterica.

- Uretrite: un sospetto di uretrite è giustificato nelle donne sessualmente attive con disuria, in particolare quelle con piuria all'analisi delle urine ma nessuna batteriuria. Le cause di uretrite nelle donne includono chlamydia, gonorrea, tricomoniasi, specie di Candida, virus dell'herpes simplex e irritanti non infettivi, come anche l'uso dei gel contraccettivi.

- Dolore pelvico cronico: diagnosi di esclusione, nelle donne che presentano un discomfort in sede pelvica/vescicale con sintomi di disuria, frequenza e / o urgenza ma nessuna evidenza di infezione o altra causa identificabile. Ovviamente, le pazienti dovranno essere valutate con esame urine, urinocoltura, citologie urinarie e cistoscopia per escludere una causa organica (soprattutto oncologica) della sintomatologia dolorosa.

- Malattia infiammatoria pelvica: i riscontri più frequenti della malattia infiammatoria pelvica (PID) sono algie in sede pelvica ed iperpiressia, sebbene possa essere presente anche disuria. I risultati di secrezione endocervicale mucopurulenta o dolorabilità del movimento cervicale all'esame pelvico sono fortemente indicativi di PID.

## 1.8 Terapia

La terapia antibiotica è raccomandata perché il successo clinico è significativamente più probabile nelle donne trattate con antimicrobici rispetto al placebo.

Nel 2009 Falagas et al hanno condotto una meta-analisi di 5 trials randomizzati che riguardavano donne non gravide e non immunocompromesse con IVU non complicata documentata microbiologicamente; le donne che venivano trattate con terapia antibiotica avevano maggior possibilità di successo clinico rispetto alle pazienti trattate con placebo (1.062 pazienti, OR 4.81).

Inoltre, l'urocoltura risultava pulita più frequentemente nelle donne che venivano trattate con antibiotico (967 pazienti, OR 10.67); tuttavia, le pazienti trattate con antibiotico avevano più effetti collaterali rispetto alle pazienti trattate con placebo (1068 pazienti, OR 1.64) [10]. Proprio per questi motivi, risulta cruciale la scelta dell'antibioticoterapia corretta e con il timing corretto.

Inoltre, l'Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ha documentato che in Europa più della metà dei ceppi di *Escherichia coli* (circa il 58%) sia resistente ad almeno uno tra aminopenicilline, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e carbapenemi.

In Italia, cionondimeno, circa il 64% dei ceppi di *E. Coli* è resistente alle aminopenicilline, il 41% ai fluorochinoloni, il 28 % alle cefalosporine di terza generazione, il 16% agli aminoglicosidi e lo 0.4% ai carbapenemi.

Oltre a ciò, in Italia circa il 40% degli Enterococchi è resistente alla gentamicina e circa il 19% alla vancomicina [11].

Per tale motivo, è fondamentale trovare la terapia corretta, con dosaggi e timing adeguati, per non rischiare di sviluppare ulteriori antibioticoresistenze.

La scelta della terapia antimicrobica dovrebbe essere guidata dalla suscettibilità dei patogeni, dall'efficacia per l'indicazione particolare negli studi clinici, dalla tollerabilità e da presenza e tipo di reazioni avverse o effetti collaterali, dalla biodisponibilità ed infine, anche dai costi.

Secondo questi principi ed i modelli di suscettibilità disponibili in Europa, in accordo con le Linee Guida della Società Europea di Urologia, gli schemi terapeutici suggeriti al momento sono fosfomicina trometamolo 3 gr in dose singola, oppure pivmecillinam 400 mg tre volte al giorno per 3-5 giorni, oppure nitrofurantoina monoidrato/macrocrisalli 100 mg due volte al die per cinque giorni.

Gli antimicrobici alternativi comprendono l'utilizzo di trimetoprim da solo o combinato con una sulfonamide, quindi Cotrimoxazolo (160/800 mg due volte al giorno per tre giorni) o trimetoprim 200 mg due volte al giorno per cinque giorni, da utilizzare come farmaci di prima scelta nelle aree con tassi di resistenza noti per *E. coli* <20%.

E'importante non somministrare, tuttavia, il cotrimossazolo nelle donne gravide al primo trimestre per il rischio teratogeno.

Allo stato attuale, nonostante in alcuni paesi i tassi di resistenza siano inferiori rispetto all'Italia, i fluorochinoloni non sono considerati di prima scelta a causa di effetti avversi ecologici negativi e selezione per la resistenza.

Le aminopenicilline non sono più adatte alla terapia empirica a causa dell'alta resistenza di *E. coli* in tutto il mondo.

Aminopenicilline in associazione con un inibitore della beta-lattamasi come ampicillina / sulbactam o amoxicillina / acido clavulanico e cefalosporine orali non sono, in generale, efficaci come terapia a breve termine e non sono attualmente raccomandati [Figura 1].

**Table1:Suggested regimens for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis (EAU Guidelines 2019)**

Antimicrobial	Daily dose	Duration of therapy	Comments
<b>First-line women</b>			
Fosfomycin trometamol	3g SD	1 day	Recommended only in women with uncomplicated cystitis.
Nitrofurantoin macrocrystal	50-100 mg four times a day	5 days	
Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals	100 mg b.i.d.	5 days	
Nitrofurantoin macrocrystals prolonged release	100 mg b.i.d.	5 days	
Pivmecillinam	400mg t.i.d.	3-5 days	
<b>Alternatives</b>			
Cephalosporins (e.g.cefadroxil)	500mg b.i.d.	3 days	Or comparable
If the local resistance pattern for E.Coli is < 20%			
Trimethoprim	200mg b.i.d.	5 days	Not in the first trimenon of pregnancy
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg b.i.d.	3 days	Not in the last trimenon of pregnancy
<b>Treatment in men</b>			
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg b.i.d.	7 days	Restricted to men, fluoroquinolones can also be prescribed in accordance with local susceptibility testing.

SD=single dose;b.i.d=twice daily;t.i.d=three times daily

## **2. MATERIALI E METODI**

L'intento principale da cui è nata questa ricerca è stato quello della valutazione del trattamento delle IVU non complicate da parte del MMG ed il confronto con il trattamento suggerito dalle attuali Linee Guida Internazionali dalla Società Internazionale di Urologia.

La valutazione dei criteri di diagnosi e prescrizione della terapia antibiotica ha lo scopo di valutare e migliorare la gestione delle IVU nell'adulto nel territorio dell'Alto Adige.

Lo strumento di rilevazione utilizzato è stato un questionario inviato via mail a tutti i MMG nel territorio dell'Alto Adige, volto a valutare da un lato le caratteristiche demografiche dei Colleghi, dall'altro il loro iter diagnostico – terapeutico applicato ai Pazienti con IVU.

La ricerca è stata pensata come uno studio cross-sectional finalizzato ad analizzare ed esplorare gli approcci utilizzati dai MMG nel processo diagnostico – terapeutico delle IVU non complicate.

Qui di seguito andiamo ad illustrare il suddetto questionario.

### **Questionario IVU (Infezioni delle vie urinarie) per MMG**

#### **1. Sesso:**

- A. Donna
- B. Uomo
- C. Preferisce non rispondere

#### **2. Età:**

- A. > 30 anni
- B. 30-40 anni
- C. 40-50 anni
- D. 50-60 anni
- E. > 60 anni

#### **3. Luogo dello studio:**

- A. Città (Bolzano – Merano – Bressanone – Brunico – Vipiteno)
- B. Altro

#### **4. Da quanti anni sta lavorando come Medico di Medicina Generale?**

- A. <10 anni
- B. >10 anni
- C. Sono un medico in formazione

#### **5. Tipo di attività:**

- A. Ambulatorio singolo
- B. Medicina di gruppo

**6. Specializzazione:**

- A. Medicina Generale
- B. Altro
- C. Entrambe

**7. Quanti Pazienti segue:**

- A. <500
- B. 500-1000
- C. 1000-1500
- D. >1500

**8. Quante Pazienti con UTI non complicata valuta nel Suo ambulatorio settimanalmente?**

- A. <5
- B. 5-10
- C. 10-20
- D. >20

**9. Eseguo un dipstick alle Pazienti che si presentano con sintomatologia compatibile con UTI non complicata?**

- A. Si
- B. No
- C. Solo in donne in gravidanza
- D. In donne con sintomi atipici
- E. Non ho a disposizione il dipstick

**10. Prescrive l'urinocoltura prima di prescrivere la terapia?**

- A. Si
- B. No
- C. Solo in donne in gravidanza
- D. Solo in donne con sintomi atipici
- E. Solo se c'è macroematuria

**11. Che antibiotici prescrive per una IVU non complicata?**

- A. Fosfomicina trometamolo
- B. Nitrofurantoina
- C. Cefalosporine
- D. Amoxicillina+Ac.Clavulanico
- E. Trimetoprim Sulfametazolo
- F. Chinolonici

**11bis. Vi prego di indicare dosaggi e tempistiche:**

---

**12. Eseguo un'urinocoltura al termine della terapia?**

- A. Si
- B. No
- C. Solo in caso di donne in gravidanza
- D. In caso di persistenza della sintomatologia

**13. In che casi invia allo specialista Urologo?**

- A. Macroematuria (sempre)
- B. Macroematuria (solo se recidivante)
- C. UTI recidivanti
- D. UTI con febbre
- E. Altro (specificare)

**14. Quanto spesso e in contatto con pazienti con IVU sostenute germi multiresistenti?**

- A. 0/ settimana
- B. 1-2 /settimana
- C. 2-5/settimana
- D. 5-10/settimana
- E. >10/settimana

**15. In quali di questi casi consiglia il ricovero?**

- A. Impossibilità ad assumere la terapia domiciliare
- B. Fallimento di adeguata terapia domiciliare
- C. IVU con germi multiresistenti per la quale non sia possibile terapia per os
- D. Sospetto clinico di pielonefrite
- E. Gravità clinica (segni di shock, instabilità emodinamica, nausea o vomito intrattabili, importanti comorbidità)

**RISULTATI**

Come già accennato nell'introduzione, il questionario è stato proposto in versione online a tutti i medici di medicina generale esercitanti la professione nel territorio della Provincia Autonoma di Bolzano e anche ai medici in formazione.

Per creare il questionario online è stata utilizzata l'applicazione Google Moduli.

È stato poi inviato via e-mail ad ogni medico di medicina generale un link tramite cui poter accedere alla pagina web del questionario.

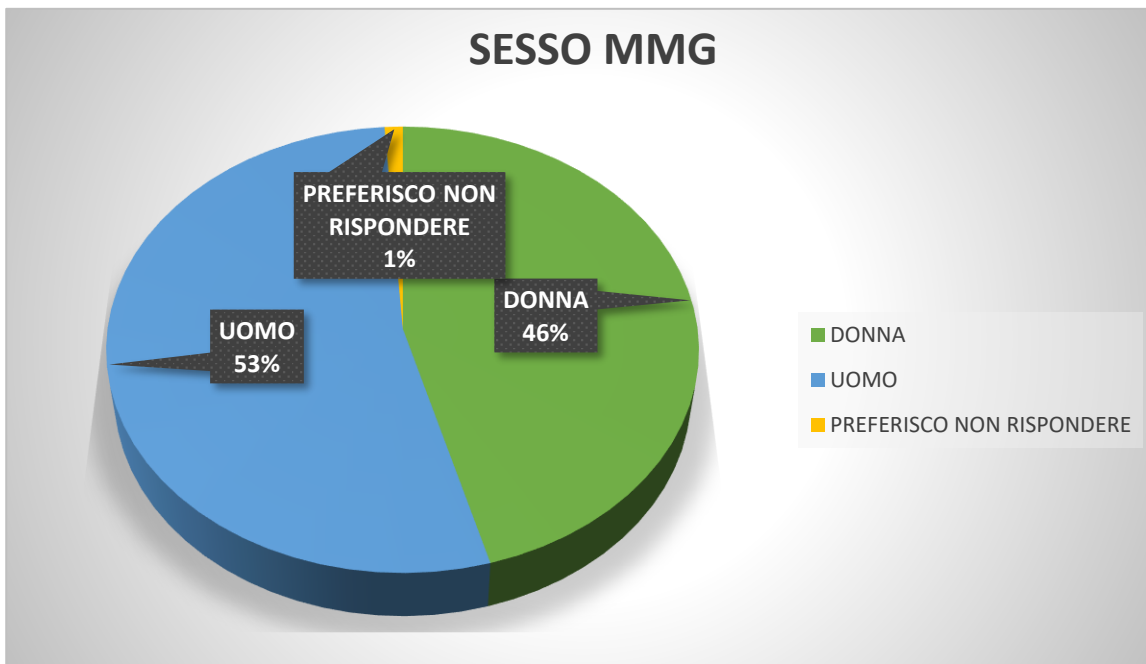
92 (novantadue) medici di medicina generale hanno risposto alle domande, in forma anonima, ed hanno inviato i risultati.

Alcune domande prevedevano una sola opzione di risposta, mentre altre davano la possibilità di scegliere una o più risposte. Infine, la domanda 11 bis richiedeva una risposta aperta in cui ogni medico poteva scrivere i dosaggi e la durata della terapia da lui indicata in una IVU non complicata.

Qui di seguito andiamo ad analizzare i risultati di ogni singola domanda in termini di percentuali e/o risposta libera.

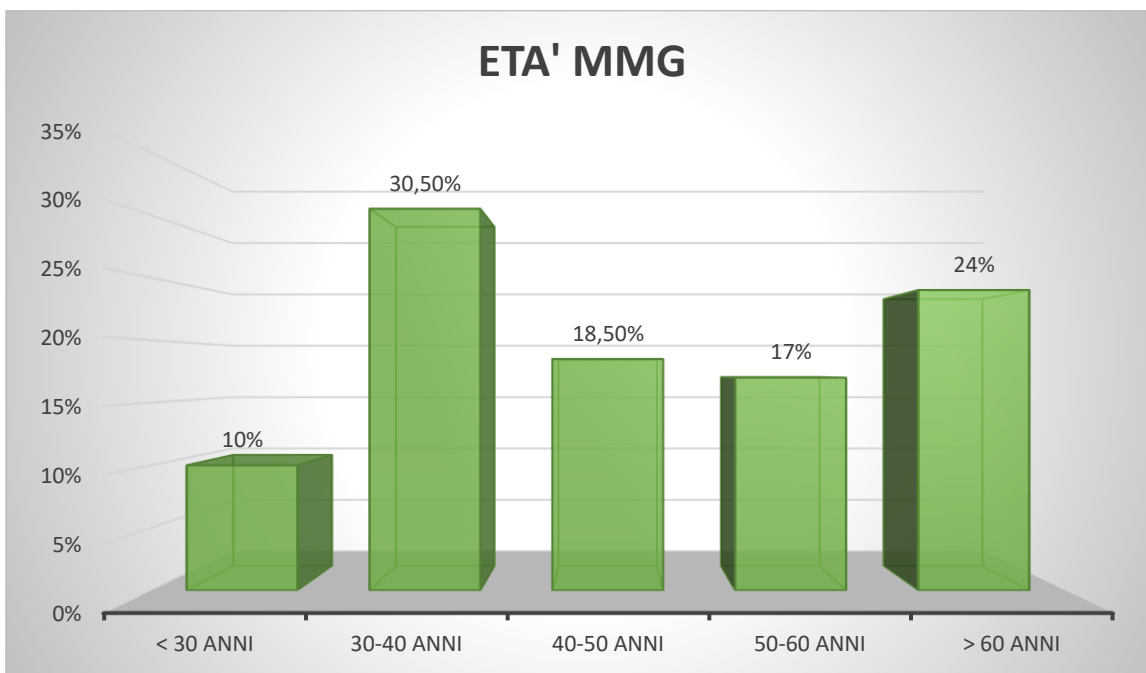
## Risposte questionario tesina

### 1: Sesso



Come si evince dal grafico, hanno partecipato allo studio il 53% dei medici di sesso maschile, il 46% di sesso femminile; l'1% dei medici preferisce non rispondere a questa domanda probabilmente per motivi di privacy.

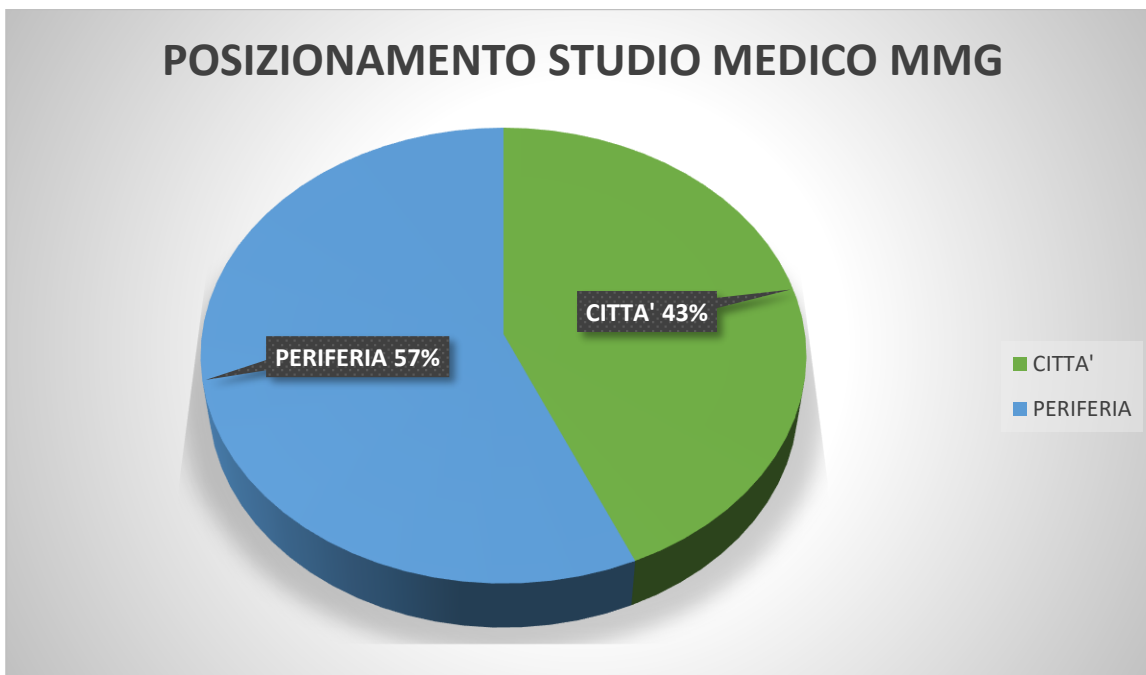
### 2: Età



La fascia di età più rappresentata è stata la fascia di età compresa tra 30-40 anni (30.50%) e di seguito la fascia di Colleghi di età maggiore di 60 anni (24%).

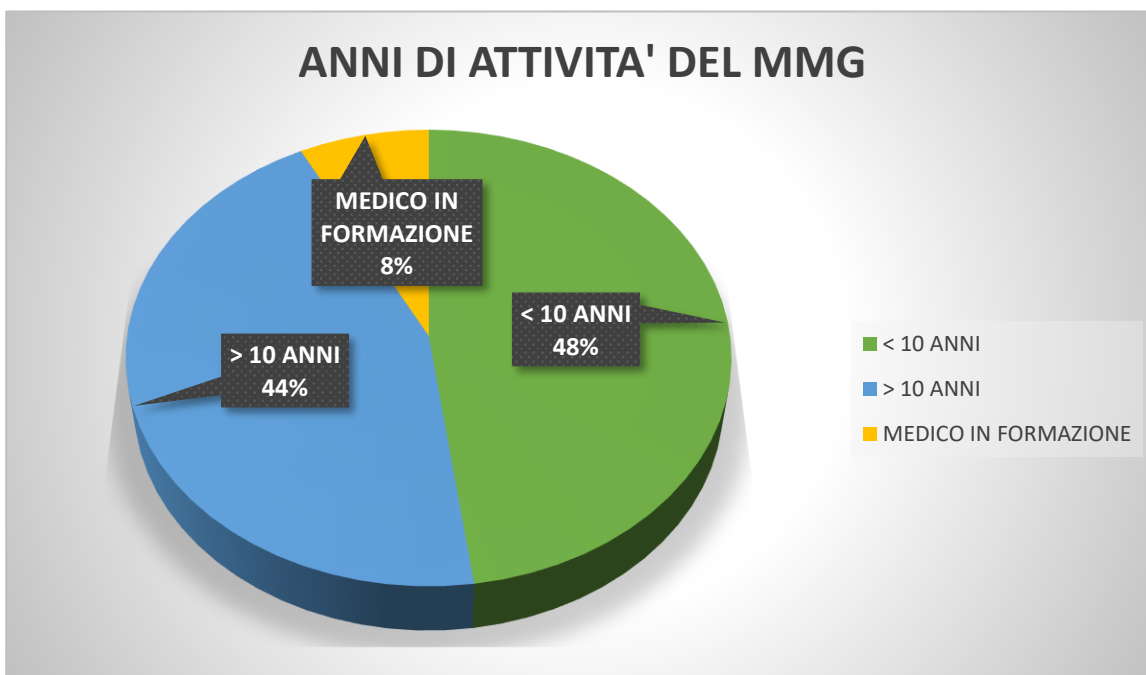


### 3: Luogo dello studio



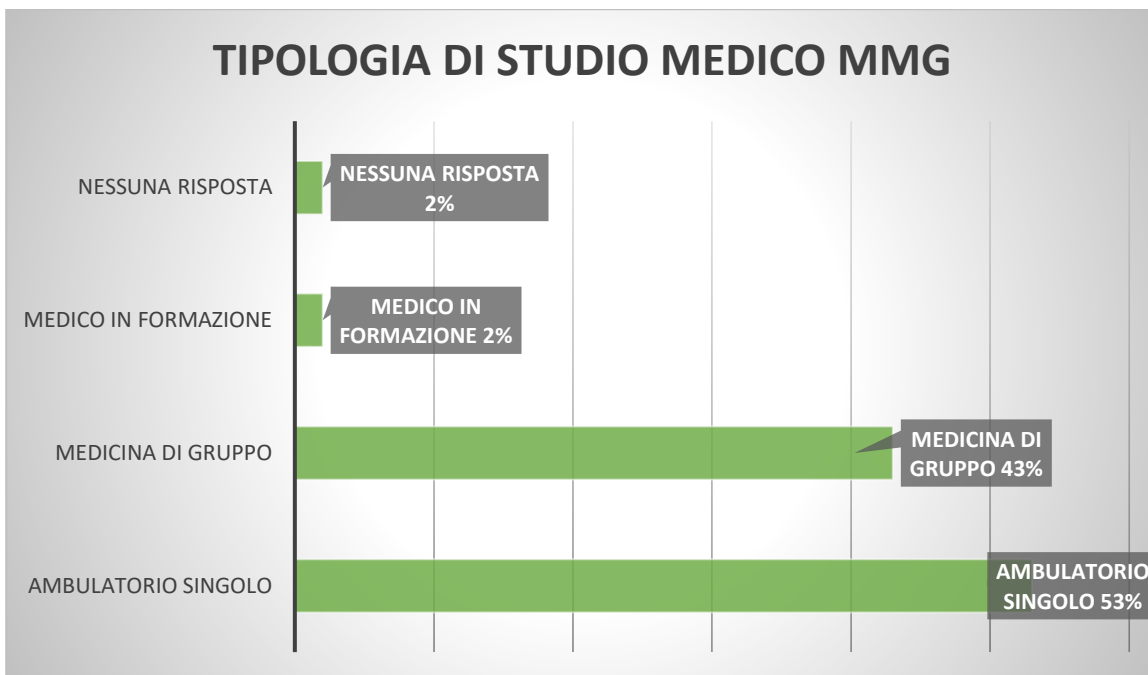
Il 43% dei MMG esercita in città, mentre il 57% in periferia.

### 4: Da quanti anni sta lavorando come MMG?



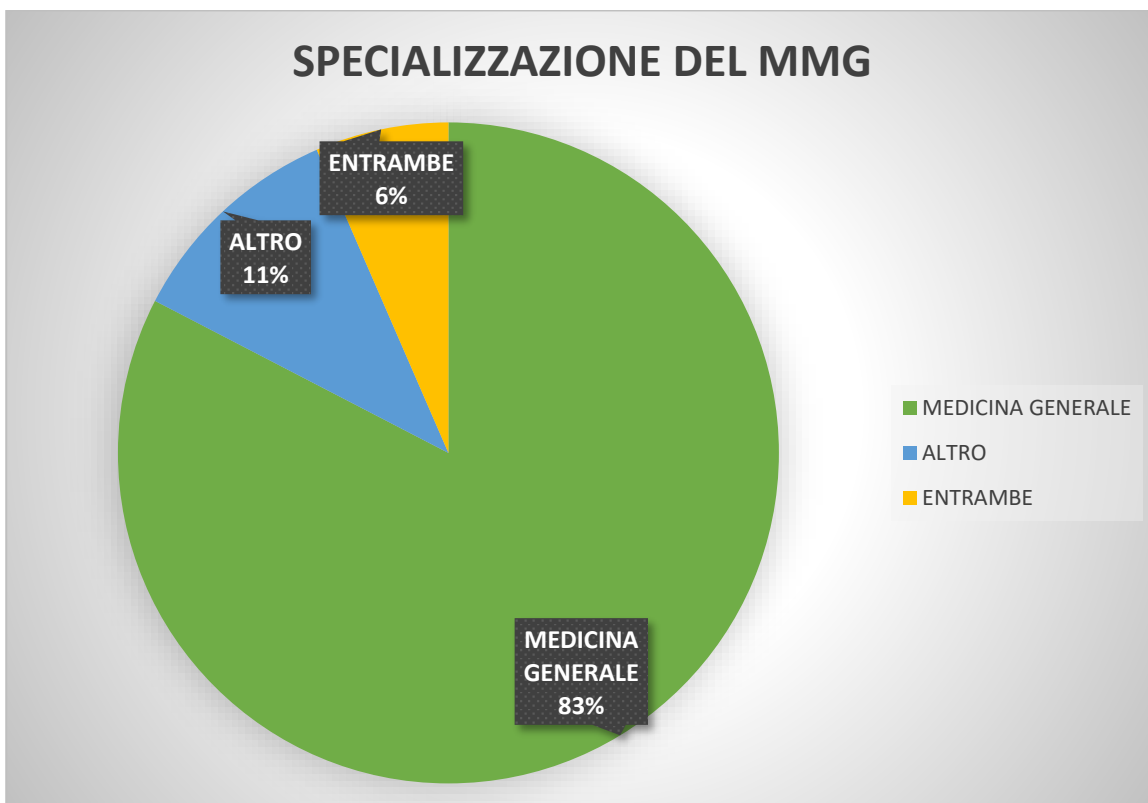
La maggior parte dei MMG (48%) lavora da meno di 10 anni, mentre il 44% ha più di 10 anni di esperienza lavorativa. L'8% dei Colleghi che ha risposto al questionario è un medico in formazione.

## 5: Tipo di attività:



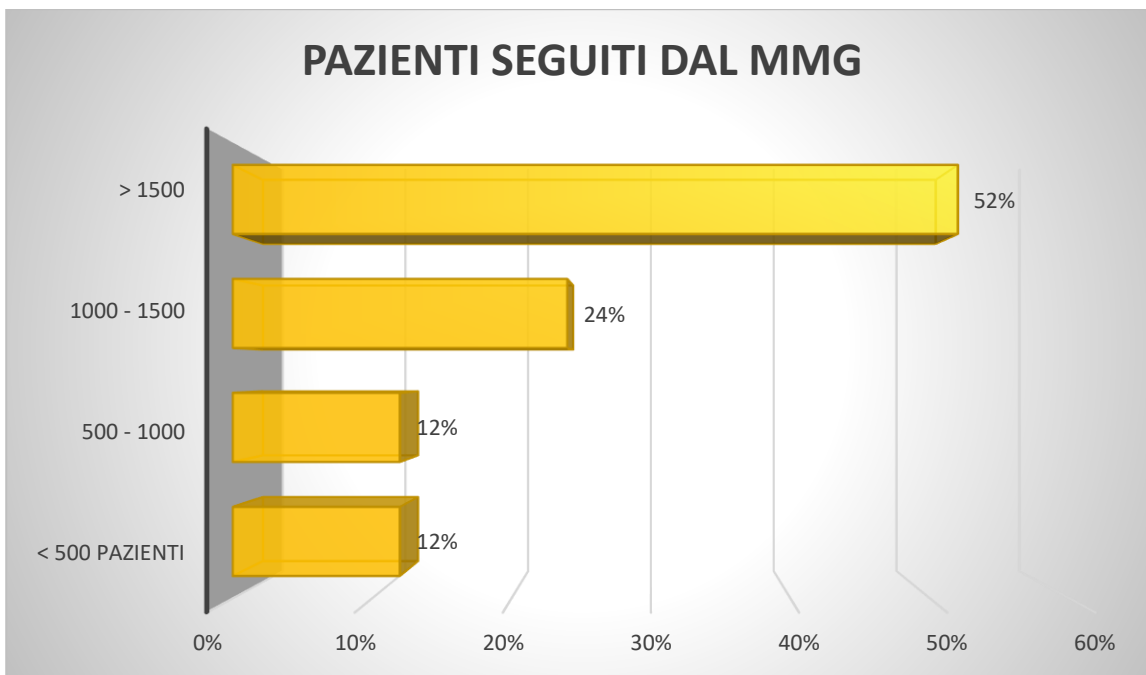
Per quanto riguarda il tipo di attività, il 53% dei MMG gestisce un ambulatorio singolo, mentre il 43% dei MMG lavora in medicina di gruppo.

## 6: Specializzazione



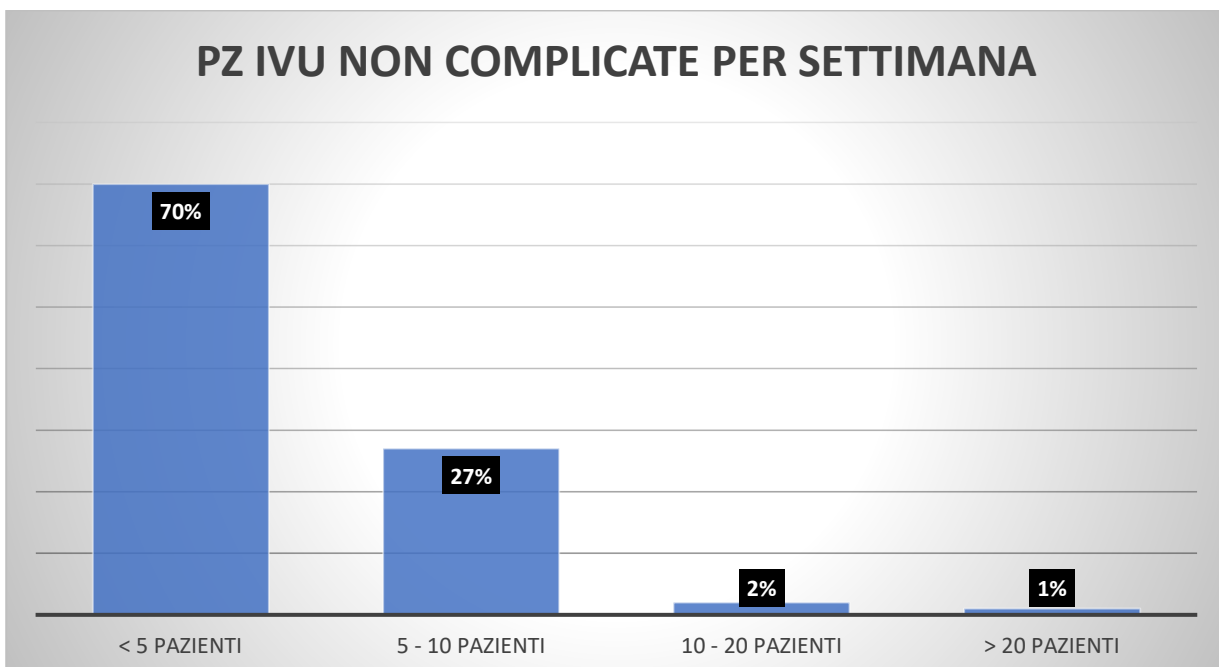
La maggior parte dei Colleghi, l'83% è specializzato in Medicina Generale, mentre l'11% possiede un'altra specializzazione ed il 6% dei colleghi possiede entrambe le specializzazioni.

### 7: Quanti pazienti segue:



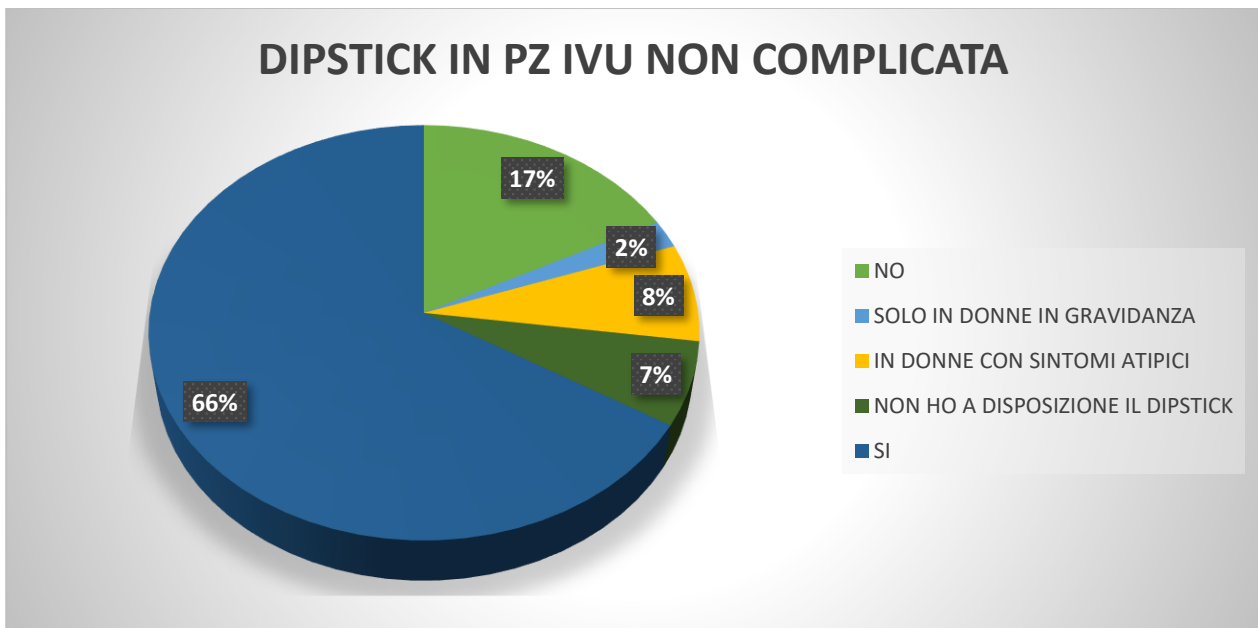
La maggior parte dei Colleghi che hanno risposto al questionario (52%) ha in carico più di 1500 pazienti.

### 8: Quante pazienti con IVU non complicata valuta nel Suo ambulatorio settimanalmente?



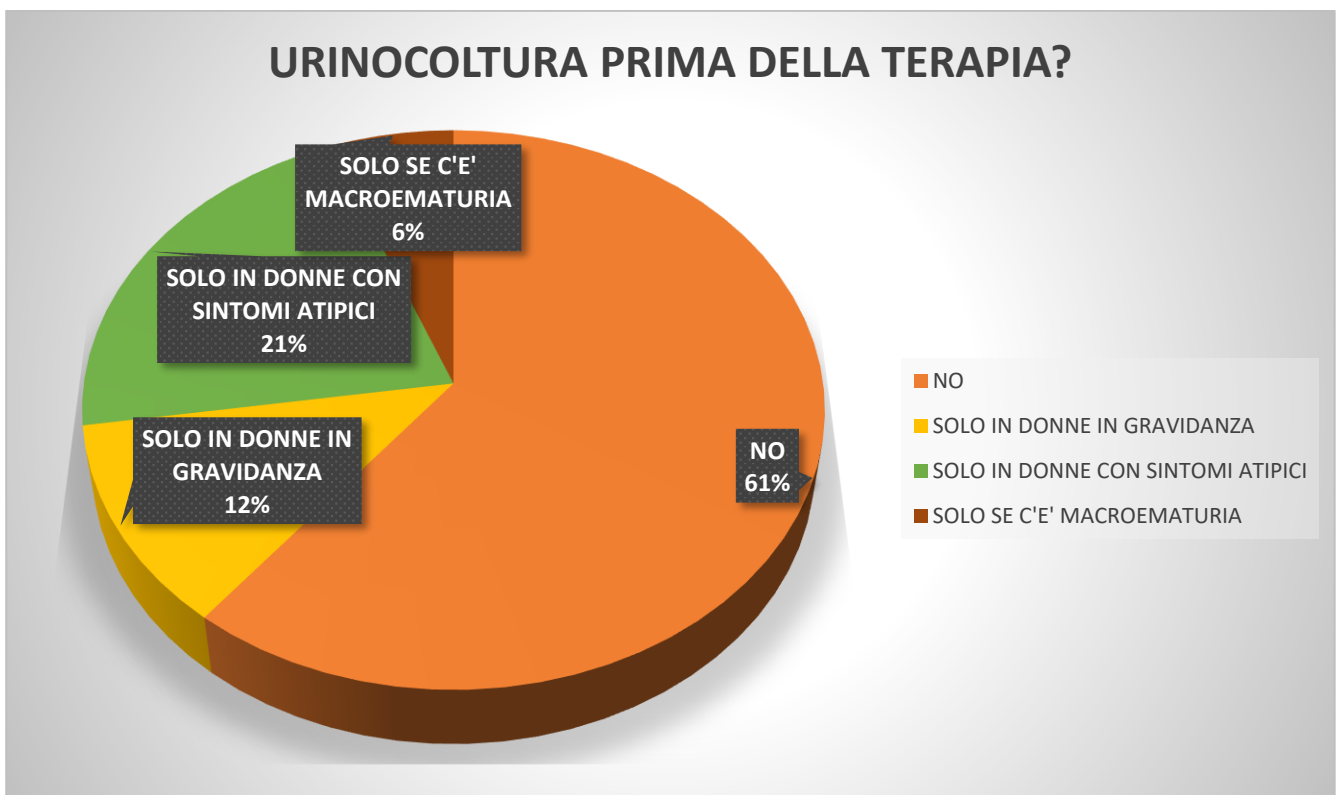
Il 70% dei Colleghi ha dichiarato di vedere presso il proprio studio medico <5 pazienti con IVU non complicate alla settimana, mentre solo una minima percentuale di Colleghi (3%) vede più di 10 pazienti alla settimana affetti da IVU non complicate.

**9: Esegue un dipstick alle pazienti che si presentano con sintomatologia compatibile con una IVU non complicata?**



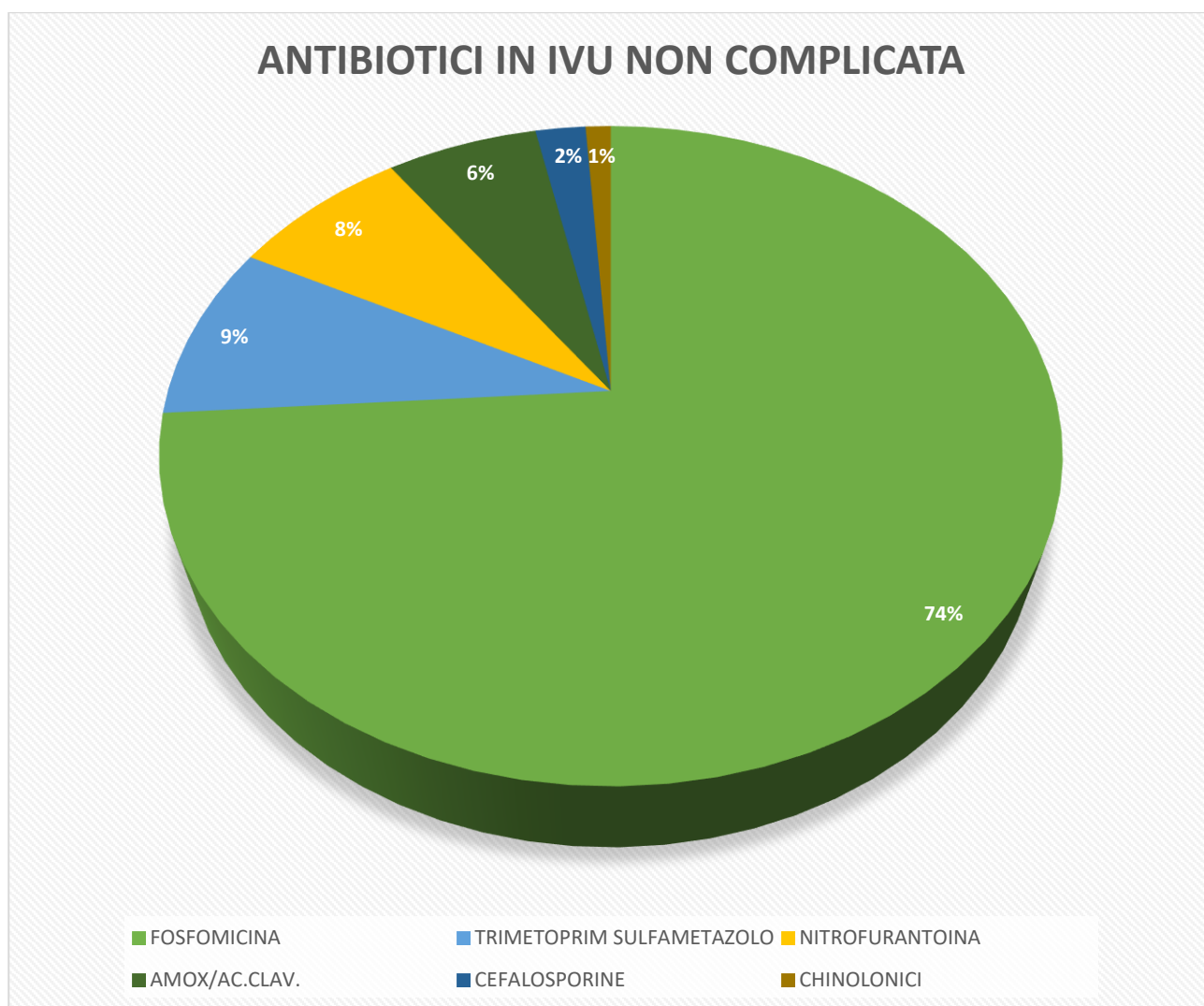
Due terzi dei Colleghi (66%) effettuano un dipstick alle Pazienti che si presentano con infezioni delle vie urinarie non complicate. Il 17% dei Colleghi non effettua tale procedura, mentre il 7% non ha la disposizione un dipstick.

**10: Prescrive l'urinocoltura prima di prescrivere la terapia?**



Il 61% dei MMG non prescrive un'urocoltura prima di somministrare la terapia antibiotica, mentre il 21% prescrive un'urocoltura solo in donne con sintomi atipici; il 12% prescrive un'urocoltura nelle pazienti in gravidanza ed il 6% solo nel caso si trattasse di macroematuria.

### 11: Che antibiotici prescrive per una IVU non complicata?



Alla domanda 11 vediamo che l'antibiotico maggiormente prescritto nelle IVU non complicate è la Fosfomicina (74%), seguita dal Trimetoprim Sulfametazolo (21%) e dalla Nitrofurantoina (9%). Solo una minoranza dei Colleghi prescrive di prima battuta Amox/Ac.Clavulanico, cefalosporine o chinolonici.

### 11bis: Vi prego di indicare dosaggi e tempistiche riferiti alla domanda 11

Principio attivo	Dosaggio	N	%
Fosfomicina	1 / die monosomministrazione	32	35
Fosfomicina	1 /die per 2 gg	36	39
Trimetoprim / Sulfametossazolo	1-0-1 per 5 gg	8	9
Nitrofuranoina	1-1-1 per 3 gg	2	2
Nitrofuranoina	1-1-1-1 per 3 gg	5	5.5
Amoxicillina / Clavulanato	1-0-1 per 6 gg	6	6.5
Cefpodoxima	1/die per 4 gg	1	1
Cefixima	1/die in monosomministrazione	1	1
Ciprofloxacina	250 mg 1-0-1 per 7 gg	1	1

Come possiamo vedere dalla tabella riassuntiva, la maggior parte dei Colleghi somministra **Fosfomicina** 3gr al giorno per 48 ore, mentre il 35% in monosomministrazione.

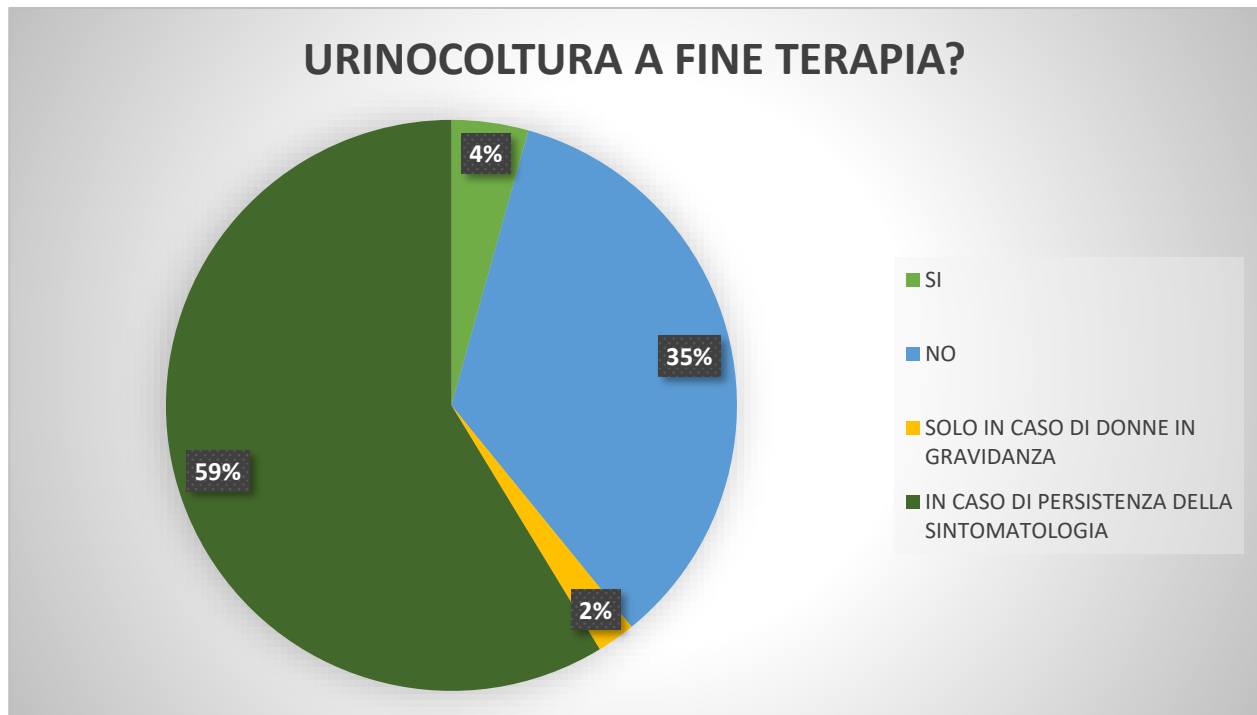
Il **Trimetoprim Sulfametossazolo** viene consigliato alla posologia di 2 cpr/ die per 5 giorni dal 9% dei MMG.

Per quanto riguarda la **Nitrofurantoina**, tale farmaco viene consigliato alla dose di 3 cpr/die per 3 giorni dal 2% dei Colleghi ed al dosaggio di 4 cpr/die per 3 giorni dal 5,5% dei Colleghi.

L'**Amoxicillina/Ac.Clavulanico** viene consigliato dal 6,5% dei MMG alla posologia di 2 cpr /die per 6 giorni, mentre **Cefixima** viene prescritta in monosomministrazione dall'1% dei MMG.

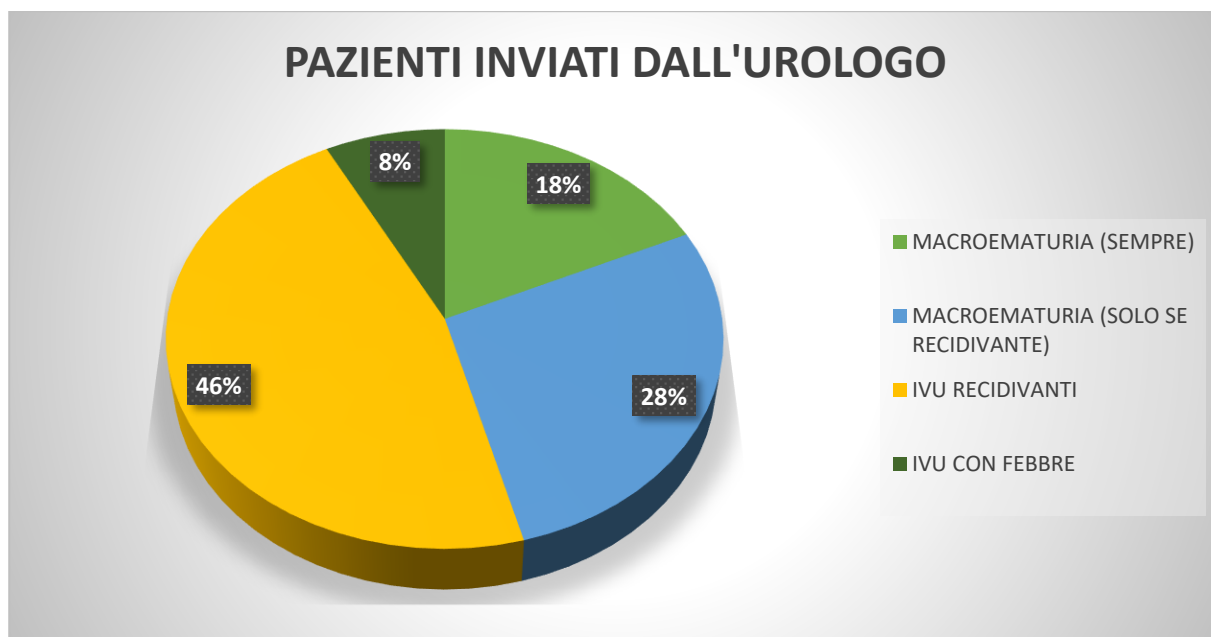
La **Ciprofloxacina** viene prescritta solo da un Collega al dosaggio di 250 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.

## 12: Esegue un'urinocoltura al termine della terapia?



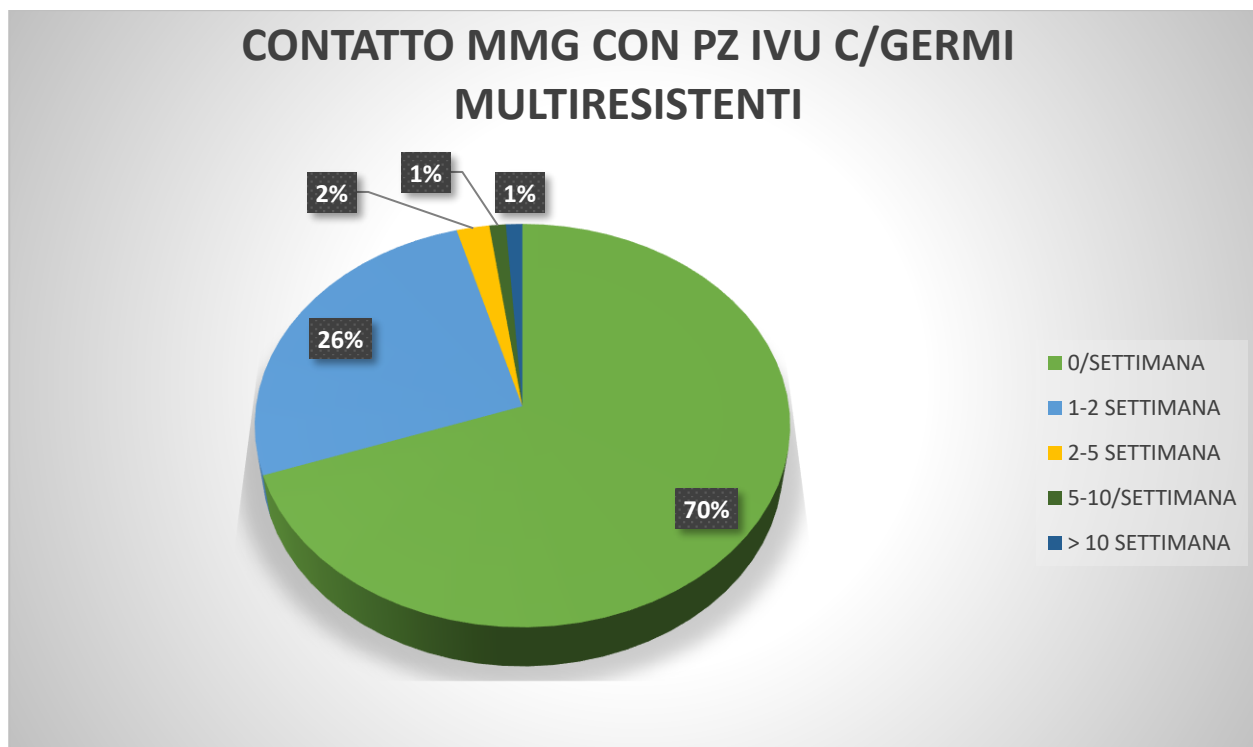
Il 59% dei MMG consiglierebbe un'urocoltura al termine della terapia nel caso di persistenza della sintomatologia, il 2% solo per donne in gravidanza, il 4% la consiglierebbe comunque e il 35% non consiglierebbe l'urocoltura alla fine della terapia.

### 13: In che casi invia allo specialista Urologo?



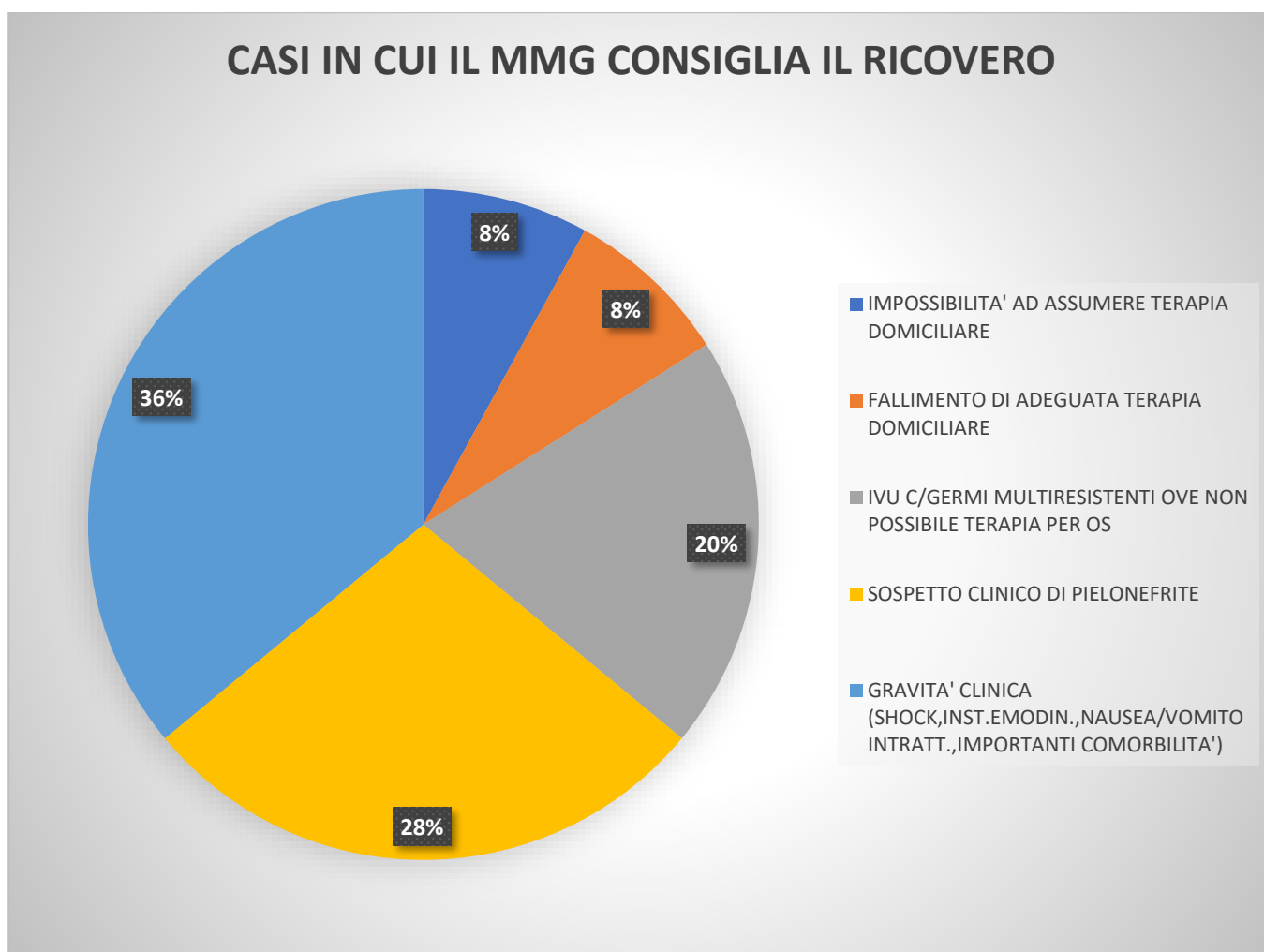
Per quanto riguarda un'eventuale invio allo Specialista Urologo, il 46% dei MMG invierebbe allo specialista in caso di IVU recidivanti, il 28% per macroematuria recidivante, il 18% per macroematuria e l'8% invierebbe allo specialista per le IVU con febbre.

### 14: Quanto spesso è in contatto con pazienti con IVU sostenute da germi multiresistenti?



Per quanto riguarda eventuali contatti con Pazienti con IVU da batteri multiresistenti, il 70% dei MMG dichiara di non venire in contatto con tali Pazienti presso il proprio ambulatorio, mentre il 26% con 1-2 casi a settimana.

### 15: In quali di questi casi consiglia il ricovero?



Alla domanda 15, il 35% dei MMG consigliano il ricovero in caso di gravità clinica (shock, instabilità emodinamica, importanti comorbilità), il 20% in caso di IVU con germi multiresistenti per la quale non sia possibile terapia per os, il 28% in caso di sospetto clinico di pielonefrite, l'8% in caso di fallimento di adeguata terapia domiciliare e l'8% in caso di impossibilità ad assumere la terapia domiciliare.

## 4. DISCUSSIONE

I risultati ottenuti da questa survey, che ha coinvolto un ottimo numero di Colleghi (92) che lavorano nella Provincia Autonoma di Bolzano, ci porta a trarre molteplici conclusioni.

Come abbiamo potuto vedere dai grafici precedenti, ha risposto alla nostra survey una percentuale lievemente maggiore di colleghi di sesso maschile, prevalentemente di età compresa tra 30 e 40 anni e con studio, singolo, in periferia.

Inoltre, la maggioranza dei Colleghi lavora da meno di 10 anni, e segue più di 1500 pazienti.

Più di 2/3 dei Colleghi vede, nella propria pratica clinica, meno di 5 casi di UTI semplice alla settimana, e non viene in contatto con pazienti affetti da infezioni da germi multiresistenti.



Come possiamo vedere dai risultati della nostra survey, circa 2/3 dei Colleghi effettua un dipstick per accertare la presenza di IVU, in accordo con le European Urology Guidelines, soprattutto quando la diagnosi non è chiara.

Sebbene l'urinocoltura solitamente non sia necessaria, perché gli organismi patogeni per le IVU semplici sono prevedibili, è comunque consigliato eseguire un dipstick sulle urine al fine di valutare la presenza di microematuria, piuria e presenza di nitriti. Tale esame è sufficiente, insieme ad un'accurata anamnesi, a poter valutare se iniziare o meno una terapia antibiotica empirica.

Tale atteggiamento diagnostico è necessario al fine di impostare un trattamento antibiotico adeguato per evitare recidive precoci e la mancata risoluzione dei sintomi legata a un trattamento errato (12).

Oltre a ciò, le Linee Guida ci ricordano che è importante eseguire un'urinocoltura nel caso in cui si sospetti una pielonefrite, in Pazienti con sintomi atipici, nelle donne in gravidanza, in cui anche la batteriuria asintomatica deve essere trattata e nel caso in cui non si abbia risoluzione della sintomatologia o recidiva dei sintomi entro 2 settimane dalla terapia antibiotica.

Come possiamo vedere dai nostri risultati, il 59% dei MMG, consiglierebbe un'urocoltura nel caso di persistenza della sintomatologia in perfetta concordanza con le Linee Guida Internazionali, mostrando un'elevata aderenza dei MMG alle linee guida correnti, mentre il 35% non consiglierebbe l'urocoltura alla fine della terapia.

Per quanto riguarda la terapia suggerita, l'antibiotico maggiormente prescritto nelle IVU non complicate è la Fosfomicina (74% dei Colleghi), perfettamente in accordo con le Linee Guida EAU, ma come posologia solo il 35% dei MMG consiglia la Fosfomicina in monosomministrazione, come da Linee Guida EAU, mentre il 39% dei MMG consiglia la somministrazione della Fosfomicina, una bustina /die per due giorni.

Ricordiamo, tuttavia, che, seppur in contrasto con le Linee Guida Internazionali, molti dei bugiardi dei prodotti a base di fosfomicina trometamolo attualmente in commercio consigliano l'utilizzo di fosfomicina in monosomministrazione in adolescenti e giovani adulti, ma in duplice somministrazione (a distanza di 24 ore una dall'altra) nel paziente anziano o con infezione impegnativa.

Il Trimetoprim Sulfametossazolo viene consigliato alla posologia di 2 cpr/ die per 5 giorni dal 9% dei MMG, con una durata della terapia lievemente diversa da quella consigliata dalle attuali Linee Guida, come per Nitrofurantoina, che viene consigliato alla dose di 3 cpr/die per 3 giorni dal 2% dei Colleghi ed al dosaggio di 4 cpr/die per 3 giorni dal 5,5% dei Colleghi.

Come da Linee Guida, il Trimetoprim Sulfametossazolo viene consigliato solo nel caso in cui i pattern di resistenza locali siano inferiori al 20%.

Al momento, nel territorio altoatesino la specie più frequentemente isolata dalle urocolture è rappresentata da *Escherichia coli*, che nel nostro territorio presenta un'elevato tasso di resistenze.

Ad esempio, nel nostro territorio *E. Coli* presentava nel 2020 una resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo variabile tra il 17.8% delle Riabilitazioni /Lungodegenze del territorio di Merano, per arrivare fino al 39.6% delle Riabilitazioni /Lungodegenze di Bolzano, e comunque mai inferiore al 20% per i pazienti ambulatoriali (19.5% per il territorio di Merano).

Se ne deduce, pertanto, che tale farmaco non sia al momento un antibiotico di prima scelta per i pazienti ambulatoriali del nostro territorio.

L'Amoxicillina/Ac.Clavulanico viene consigliato dal 6,5% dei MMG alla posologia di 2 cpr /die per 6 giorni mentre Cefixima viene prescritta in monosomministrazione dall'1% dei MMG.

La Ciprofloxacina viene prescritta solo da un Collega al dosaggio di 250 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.

Purtroppo, nel nostro territorio al momento le resistenze di E. Coli e di Klebsiella pneumoniae ai chinolonici (per i pazienti ambulatoriali) variano tra il 19.7% ed il 21.1% (per arrivare a picchi di 45.8% nelle Riabilitazioni / Lungodegenze) e tra il 19% e il 30% , rispettivamente.

Abbiamo confrontato le caratteristiche dei gruppi di Colleghi aderenti alle Linee Guida EAU ed i Colleghi non aderenti alle Linee Guida, ed i due gruppi di Colleghi non differivano in maniera statisticamente significativa per sesso, età, localizzazione dello studio, organizzazione dello studio, formazione, anni di esperienza lavorativa, numero di pazienti, numero di infezioni valutate settimanalmente (all  $p > 0.05$ ).

L'utilizzo della fosfomicina nel trattamento delle infezioni urinarie non complicate è sostenuto da un'ampia letteratura, come riportato dalla meta-analisi condotta da Wang et al, che hanno valutato 21 studi, che avevano incluso 4589 pazienti (2533 trattate con fosfomicina trometamolo e 2056 nel gruppo di comparazione). Gli antibiotici usati nei gruppi di controllo sono stati beta lattami e cefalosporine (amoxicillin, amoxicillin clavulanate, cephalexin, cefuroxime axetyl, ceftibuten), sulfonamidi (trimethoprim, cotrimoxazole), chinolonici (norfloxacin, ofloxacin, piperidic acid) e nitrofurantoina, gli stessi antibiotici usati nella comune pratica clinica.

Una dose singola di fosfomicina trometamolo è risultata essere comparabile agli altri antibiotici in esame per quanto riguardava la risoluzione dell'infezione (OR 0.89; 95% CI 0.71–1.10;  $P = 0.41$ ) in donne non gravide ( $P = 0.32$ ) e gravide ( $P = 0.64$ ) ed è risultata essere comparabile anche dal punto di vista della risoluzione microbiologica (OR 1.11; 95% CI 0.92–1.34;  $P = 0.29$ ) sia in donne non gravide con UTI ( $P = 0.48$ ), sia in donne gravide con UTI ( $P = 0.81$ ) che in donne gravide con batteriuria asintomatica ( $P = 0.30$ ) **(13)**.

Oltre a ciò, non sono stati rilevati eventi avversi gravi, se non effetti collaterali non gravi di tipo gastrointestinale, confermando l'efficacia di fosfomicina trometamolo in dose singola.

Inoltre, come riportato in European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 e attualmente nel 2019, più della metà degli isolati E.Coli e più di un terzo degli isolati di K.Pneumoniae erano resistenti ad almeno un gruppo antimicrobico sotto sorveglianza; per quanto riguarda la resistenza ai carbapenemi, essa è rara in E.Coli , ma superiore al 10% in K.Pneumoniae ed ancora più frequente in Pseudomonas Aeruginosa ed Acinetobacter **(14,15)**.

La situazione risulta complicata anche in Italia, poiché in Toscana, in Italia, è stato segnalato un grande focolaio di Enterobacteriaceae New Delhi, produttrici di metallo beta-lactamasi e resistenti ai carbapenemi (350 casi).

Il cambiamento nel tipo di carbapenemasi riduce ulteriormente le opzioni di trattamento perché tali ceppi risultano resistenti a cefazidime-avibactam e meropenem-vaborbactam, rendendo estremamente difficile il trattamento dei Pazienti affetti da queste infezioni (16).

Proprio a causa del grande sviluppo di resistenza all'antibioticoterapia, soprattutto nell'area mediterranea, risulta cruciale selezionare i Pazienti da trattare e scegliere la terapia antibiotica adeguata, per ottenere da un lato un successo terapeutico ed evitare ulteriori sviluppi di antibioticoresistenze.

Come riportato da The Lancet, l'UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sta cercando di migliorare il razionale nella prescrizione della terapia antibiotica.

Anche in UK, il Trimetoprim e Nitrofurantoin sono considerati antibiotici di prima linea (tranne che nelle donne in gravidanza), mentre, a differenza delle EAU Guidelines, Pivmecilliam e Fosfomicin sono raccomandate come terapie di seconda linea.

La terapia empirica dovrebbe essere basata in primis sulle Linee Guida Europee, sui dati locali delle resistenze batteriche e dovrebbe considerare farmaci con profili di farmacocinetica tali da ridurre il rischio di resistenze agli antibiotici.

E' importante, tuttavia, sottolineare l'importanza della considerazione della storia personale del paziente, le pregresse terapie antibiotiche e, soprattutto, le pregresse urinocolture del paziente. Avere a disposizione i dati di sensibilità di una precedente urinocoltura può essere di estrema importanza per valutare la presenza di ceppi multiresistenti e per indirizzare la terapia empirica. Inoltre, molti studi hanno dimostrato come ripetuti trattamenti antibiotici (in passato soprattutto chinolonici, cefalosporine ed aminoglicosidi) nel corso del tempo possano determinare antibioticoresistenze, che riguardano molte classi di antibiotici, ma, al momento, in misura minore la fosfomicina ed i carbapenemi.

Oltre a ciò, i risultati di questo studio hanno evidenziato una buona aderenza da parte dei MMG alle Linee Guida Internazionali sia per quanto riguarda tipologia e dosaggio dell'antibioticoterapia, sia per quanto riguarda gli atteggiamenti terapeutici nei confronti dei Pazienti affetti da IVU semplice. Fortunatamente, al momento solo una minima parte dei MMG viene in contatto frequentemente con pazienti affetti da IVU sostenute da batteri multiresistenti; tuttavia, si teme che in futuro questa sarà un'evenienza sempre più frequente, ed è, pertanto, fondamentale avere a disposizione un percorso diagnostico terapeutico chiaro e condiviso per questi pazienti.

## **5. CONCLUSIONI**

I risultati di questo studio hanno evidenziato una buona aderenza da parte dei MMG alle Linee Guida Internazionali sia per quanto riguarda tipologia e dosaggio dell'antibioticoterapia, sia per quanto riguarda gli atteggiamenti terapeutici nei confronti dei Pazienti affetti da IVU semplice.

Si auspica per il futuro, la condivisione a livello di tutto il territorio Altoatesino, di un chiaro ed univoco Percorso Diagnostico Terapeutico, in particolare per quel che riguarda l'indicazione di antibioticoterapia, del dosaggio e della durata della terapia delle IVU non complicate.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. A Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*. 2008 Aug 6;(8):1-29.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*. 2003 Feb;49(2):53-70.
3. Jad A, Degheill A, Aline A, Jacobian A, Raja B, Khauli B. Management of Urinary Tract Infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol. Ann*. 2019 Oct-Dec.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee *JAMA*. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.
5. A Bosisio V, Stella R, Castagna S, Marchetti F. [A prospective descriptive study on the practice of management of urinary tract infections by general practitioners in Italy: epidemiology (Part I) *Arch Ital Urol Androl*. 2003 Jun;75(2):88-92.
6. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, Iselin CE. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther*. 2014 Dec 18.
7. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay EAU Guidelines on Urological Infections 2019 March (6)
8. Michael J. Bano, Wanda C., Reygaert. Urinary Tract Infection, 2019 December
9. Kurt G. Naber, Giancarlo Schito, Henry Botto, Juan Palou, Teresita Mazzei 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. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010. Epub 2008 May 21.
10. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis P. 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. doi: 10.1016/j.jinf.2008.12.009. Epub 2009 Feb 4.
11. <https://www.ecdc.europa.eu/en>
12. Kunin, C. Urinary tract infections. In: Detection, prevention and management. 5th edition. Philadelphia: Lea & Febiger 1997
13. Wang et al Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis, ( *International Journal of Antimicrobial Agents*), Volume 56, Issue 1, July 2020, 106018

14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2019
16. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>

