

INFEZIONI BATTERICHE E MICOTICHE DELLE VIE URINARIE: EPIDEMIOLOGIA, PATOGENESI E GESTIONE CLINICA

Eleonora Zamparini, Pierluigi Viale

Clinica di Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola, Malpighi, Bologna

Bacterial and fungal urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and clinical management

Urinary tract infections (UTIs) are the most common bacterial infections and represent a significant problem both from an epidemiological and clinical point of view. Moreover, they place a substantial financial burden on society. UTIs can be asymptomatic or symptomatic and are characterized by a wide spectrum of symptoms ranging from mild irritative voiding to bacteremia, sepsis, severe sepsis or septic shock. They may occur in a normal genitourinary tract with no prior instrumentation (uncomplicated infections) or in genitourinary tracts with structural or functional abnormalities, or in patients with specific risk factors (complicated infections). In the hospital setting bacterial and fungal UTIs are strongly related to the use and misuse of indwelling urinary catheters. Catheter-related UTIs increase morbidity, mortality and costs and constitute an efficient reservoir for multidrug-resistant bacteria.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Urinary tract infections, Clinical implication, Multidrug-resistant bacteria

PAROLE CHIAVE:

Infezione vie urinarie, Impatto clinico, Farmaco-resistenza

Indirizzo degli Autori:

Dr. Pierluigi Viale
Clinica di Malattie Infettive
Policlinico S. Orsola, Malpighi
Via Massarenti 11
40138 Bologna
e-mail: pierluigi.viale@unibo.it

Il termine "infezione delle vie urinarie" (IVU) definisce la presenza di segni e sintomi d'organo specifici, associati o meno a segni e sintomi sistemici, associati ad isolamento colturale di microrganismi dalle urine. Lo spettro di patogeni batterici responsabili d'infezioni delle basse vie urinarie è relativamente ristretto e riflette la patogenesi di queste infezioni, tipicamente endogene e dovute ad una risalita attraverso l'uretra di batteri presenti nel microbiota intestinale e nella cute perineale e provvisti di specifici determinanti di uropatogenicità; tra questi *Escherichia coli* è di gran lunga il patogeno prevalente (75%-90% dei casi).

Le IVU rappresentano un importante problema di sanità pubblica e si configurano come una delle maggiori cause di prescrizione di antibiotici nella medicina del territorio. Sebbene siano tradizionalmente considerate patologie con impatto sulla qualità della vita e non sulla prognosi *quoad vitam*, in realtà esse non devono essere del tutto sottostimate riguardo la loro potenziale gravità. Non è casuale che in un re-

cente studio condotto presso il dipartimento di urgenza dell'ospedale di Philadelphia inerente la gestione dei pazienti afferenti dalla comunità con sepsi grave o shock settico, il 22.8% dei casi fosse correlato ad infezioni a partenza dal tratto genito-urinario (1). Questo riferimento vuole sottolineare che, infezioni considerate al più "fastidiose", possono in realtà diventare gravi o per coinvolgimento delle vie urinarie superiori (come ad esempio la pielonefrite) o perché causa di batteriemie, con il rischio che l'infezione possa evolvere rapidamente in un quadro di sepsi grave e/o shock settico. Altri lavori presenti in letteratura supportano questa affermazione:

- In uno studio condotto in Danimarca nel 1999, su 1,717 batteriemie *community-acquired* occorse in un periodo di 5 anni, il patogeno più frequentemente isolato da emocolture è risultato essere *E. coli* (principale patogeno in causa nelle infezioni a partenza dalle vie urinarie) (2).

- In uno studio spagnolo pubblicato nel 2009 che va-

lutava specificamente le batteriemie da *E. coli* occorse tra il 1991 e il 2007, la più frequente sede di partenza è risultata il tratto genito-urinario (55%) (3).

- Nel 2011 è stato pubblicato uno studio multicentrico retrospettivo condotto nel 2006 in 7 ospedali degli Stati Uniti relativamente ad epidemiologia ed *outcomes* associati a *community-acquired bacteremia* (CAB) rispetto a *healthcare-associated bacteremia* (HCAB) (4). *E. coli* è nettamente prevalente nelle batteriemie *community-acquired* che in larga misura sono infezioni a partenza dalle vie urinarie, anche se non viene riportata la sede primaria. Peraltro nel lavoro si sottolinea che non è importante riportare la sede primaria poiché spesso una batteriemia da *E. coli* può avvenire anche senza segni e sintomi d'infezione delle vie urinarie.

- Un ulteriore studio condotto in Canada e pubblicato nel 2011 ha confermato come le batteriemie *community-acquired* siano un'importante causa di morbosità e mortalità ed ha ribadito la significativa prevalenza di *E. coli* nelle batteriemie acquisite in comunità che risultavano associate ad una mortalità stimata intorno al 15%-20% (5).

La gestione delle infezioni delle vie urinarie, indipendentemente dalla loro gravità, è attualmente complicata dai problemi correlati alle farmaco-resistenze. Se in passato la farmaco-resistenza era un problema pressoché esclusivo della realtà nosocomiale, oggi assistiamo ad un incremento preoccupante del fenomeno anche nella medicina di comunità. I profili di resistenza da considerare primariamente per *E. coli* e per *Enterobacteriaceae* in genere sono:

- Resistenza al cotrimoxazolo
- Resistenza a fluorochinoloni
- Produzione di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL)
- Produzione di carbapenemasi.

La resistenza a cotrimoxazolo e chinoloni da parte di *E. coli* si è affermata ormai da tempo nella medicina di comunità, così come la resistenza alla penicillina di *S. pneumoniae* e quella a macrolidi e lincosamidi di *S. pyogenes*. Tali profili di resistenza si associano ad elevate percentuali di fallimenti terapeutici ed impongono la necessità di aggiornare costantemente linee guida e protocolli prescrittivi, con la stessa valenza clinica delle problematiche prettamente nosocomiali.

Un dato aggiornato sulla resistenza ai fluorochinoloni in Italia viene dallo studio OASIS (studio multicentrico condotto tra il 2007 e il 2008, cui hanno partecipato 20 laboratori di microbiologia), dove sono state valutate prevalenza ed epidemiologia dei patogeni in causa nelle *bloodstream infections*; da esso è emerso che, dei 12,781 organismi isolati da emocolture, il 47.4% era costituito da batteri Gram-negativi, e la

prevalenza di resistenza ai fluorochinoloni di *E. coli* era pari al 36.9% (6).

Per quanto concerne la resistenza al cotrimoxazolo, un lavoro di sorveglianza regionale condotto in Friuli Venezia Giulia tra il 2004 e il 2006 ha dimostrato che la resistenza di *E. coli* al cotrimoxazolo ha superato il valore di 20%, *cutoff* che definisce la possibilità o meno di impiego del farmaco nel trattamento empirico delle infezioni non complicate delle vie urinarie. Analogamente anche la resistenza ai chinoloni si è attestata su valori allarmanti, vicini al 25% degli isolati.

Nell'interpretazione di tali dati deve però essere introdotto un concetto correttivo: poiché non vi è indicazione all'esecuzione di urinocoltura nei casi di primo episodio di IVU in soggetti senza fattori di rischio per forme complicate, è possibile che i dati di resistenza che vengono dagli osservatori microbiologici, si basino su casi selezionati per gravità, presenza di complicanze o tendenza a recidivare. Pertanto è logico ritenere che tali studi sovrasimino la reale entità delle resistenze stesse.

Uno dei fenomeni più rilevanti dell'ultimo decennio inerente l'epidemiologia delle resistenze microbiche è la comparsa di specie di *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL; già nel 2005 lo studio MYSTIC dimostrava tra il 1997 e il 2004, l'occorrenza di un netto aumento nella prevalenza di *E. coli* e *Klebsiella spp.* ESBL-produttori (7).

Nell'ambito di questo panorama, merita attenzione una riflessione sul ruolo degli antibiotici come fattori di rischio per Gram-multiresistenti. Non va dimenticato, infatti, che chinoloni e cefalosporine di terza generazione sono dei potenti induttori di numerosi fenotipi di resistenza, quali la produzione di ESBL da parte di *Enterobacteriaceae* e la meticillino-resistenza di *S. aureus*, aspetto che deve indurne un uso prudente.

Purtroppo, l'esplosione delle ESBL ha determinato un aumento marcatissimo dell'utilizzo di carbapenemi, ritenuti, forse a torto, l'unica reale opzione terapeutica residua. L'uso di carbapenemi non è certo scevro da rischi: l'aumentato utilizzo di questa classe di antibiotici nel trattamento di patogeni ESBL-produttori ha mostrato una correlazione con l'emergere di organismi produttori di carbapenemasi, che nel corso dell'ultimo triennio hanno raggiunto nella realtà italiana una condizione di endemia. Questo dato è particolarmente preoccupante se si considera che le prime segnalazioni in Europa risalgono al 2005, ed il Italia al 2008 (8, 9).

Mentre la resistenza a chinoloni e cotrimoxazolo nelle IVU non complicate ha una valenza clinica correlata solo alla prognosi *quoad valetudinem*, ESBL e *Klebsiella pneumoniae carbapenemasi* (KPC) possono avere un impatto *quoad vitam* quando determinino complicazioni di tipo batteriemico, in rapporto alle difficoltà terapeutiche correlate. Esaustivo di questo

aspetto è il lavoro di Tumbarello et al. (10) pubblicato nel 2007 dove si è confermato che l'impatto clinico è importante perché lo spettro antimicrobico si riduce a poche classi: in particolare in questo lavoro è emersa una diversa mortalità nei pazienti con setticemia da batteri ESBL-produttori trattati in maniera inadeguata (59.5%) rispetto ai pazienti trattati da subito adeguatamente (18.5%).

In più, anche se l'isolamento di ESBL o KPC dalle urine in un paziente non sintomatico non è invariabilmente espressione di malattia da infezione e quindi non determina sempre una necessità terapeutica, esso ha comunque un impatto epidemiologico non trascurabile; infatti la presenza di questi stipiti batterici nelle urine rappresenta un importante *reservoir* in grado di sostenerne la circolazione in ambito nosocomiale, potenzialmente prodromico a condizioni di batteriemia e sepsi.

Tornando a parlare di IVU *sensu strictu* è noto che il maschio ha, per condizioni anatomiche, un rischio nettamente minore di IVU rispetto alla donna: tale differenza si mantiene fino a poco più dei 60 anni quando l'aumentata incidenza di neoplasia/ipertrofia prostatica riavvicina l'entità di rischio tra i due sessi (Fig. 1).

Si definiscono non complicate le infezioni delle basse vie che occorrono in un apparato urinario morfologicamente e funzionalmente indenne, in assenza di specifiche comorbidità; si definiscono complicate le infezioni che occorrono in soggetti con danni anatomici o funzionali, bambini, gravide, immunodepressi, diabetici, infezioni trattate in regime nosocomiale e infezioni delle basse vie urinarie nel giovane maschio.

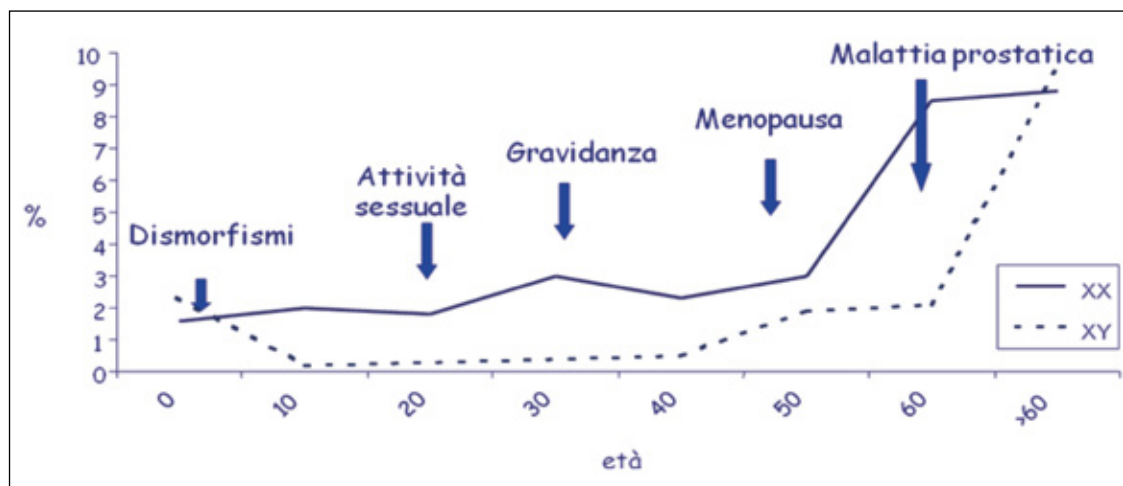
Il termine ricorrenza, definito da almeno 3 episodi di IVU in un anno ovvero 2 nei 6 mesi successivi al primo episodio, è associato a 2 condizioni diverse per patogenesi: le recidive e le re-infezioni. Per recidiva s'intende una ricorrenza sostenuta dallo stesso microrganismo che era presente prima dell'inizio della te-

rapia specifica (espressione pertanto di una mancata eradicazione dell'infezione); si definisce re-infezione un quadro clinico analogo ma sostenuto da un germe differente da quello che era risultato associato al primo evento clinico (è una nuova infezione che si manifesta in rapporto alla persistenza dei fattori di rischio).

Nel trattamento delle infezioni non complicate delle vie urinarie, tenendo in considerazione il panorama epidemiologico (insorgenza di resistenze), è necessario orientare la prescrizione empirica in prima istanza verso composti quali fosfomicina, nitrofurantoina e amoxicilina-clavulanato (11). Buone alternative rimangono altresì il cotrimoxazolo e i fluorochinoloni: il dato relativo alla resistenza ai chinoloni di *E. coli*, ed alla sua progressione negli anni, impone però una politica antibiotica tesa al risparmio di tale classe di farmaci. I chinoloni rappresentano una risorsa terapeutica preziosissima, per spettro e caratteristiche di farmacocinetica, nella gestione d'infezioni gravi sia in monoterapia che in regimi di combinazione; pertanto non devono assolutamente "essere persi" in virtù di atteggiamenti prescrittivi troppo disinvolti. È necessario che la classe medica acquisisca il concetto che l'uso di tali composti come terapia di prima linea delle infezioni delle vie urinarie e delle vie aree debba essere sotteso ad un'attenta valutazione delle caratteristiche di gravità del paziente, sì da risparmiarli in situazioni di bassa complessità ove esistano alternative valide.

Le infezioni complicate presentano normalmente maggiori difficoltà gestionali e sussiste un maggior rischio di diffusione ematogena o di evoluzione pielonefritica. Poiché l'uso intenso degli antibiotici, soprattutto se impiegato su base empirica in pazienti con infezioni ricorrenti, porterà alla comparsa di microrganismi resistenti a diverse classi di antibiotici, è imperativo limitare e ottimizzare l'utilizzo degli stessi e si ritiene importante, quando possibile, sostituire la terapia em-

Fig. 1 -



pirica con terapia mirata sulla base del risultato dell'urocoltura. Pertanto, PRIMA di iniziare una terapia empirica, risulta fondamentale la raccolta delle urine per l'esecuzione dell'urocoltura (e/o delle emocolture se il paziente si presenta febbrile).

È preferibile scegliere una molecola caratterizzata da un'elevata escrezione cumulativa urinaria tale da permettere concentrazioni urinarie che possono essere parecchie decine di volte superiori rispetto a quelle simultaneamente presenti a livello plasmatico; la terapia inoltre dovrebbe essere basata su evidenze epidemiologiche e microbiologiche.

Il catetere vescicale rappresenta, in ambito ospedaliero, il fattore di rischio più importante d'infezione urinaria. Uno studio interessante pubblicato nel 2006 è stato condotto nelle terapie intensive in Germania (12): è stato valutato il tasso d'infezione in rapporto all'utilizzo di un device (CV, CVC, ventilazione meccanica) e l'incidenza d'infezioni delle vie urinarie in pazienti con catetere vescicale era maggiore rispetto alle batteriemie CVC-relate o alle VAP.

Un singolo cateterismo urinario aumenta del 10% il rischio di sviluppare IVU e nel mantenimento prolungato del CV il rischio d'infezione cresce dal 3% al 7% al giorno; tuttavia se è vero che il paziente cateterizzato che riceve terapia antibiotica non ha batteriuria è anche vero che in questi pazienti si isolano batteri più resistenti pertanto, le linee guida IDSA non consigliano antibiotico profilassi né nel paziente con catetere vescicale *long-term* né in quello con CV *short-term* né in paziente con cateterismo intermittenti; la terapia antibiotica è consigliata solamente in pazienti che presentano segni e sintomi locali e/o sistemici d'infezione urinaria.

La batteriuria asintomatica è una condizione parafisiologica, definita come isolamento ripetuto in almeno 2 occasioni consecutive di batteri da idoneo campione urinario, in concentrazione $\geq 5 \times 10^5$ CFU/mL in assenza di segni e sintomi locali e/o sistemici d'infezione. Essa ha una prevalenza stimata nella popolazione generale intorno al 3%, non necessita normalmente di alcun trattamento, ad eccezione che nelle donne gravide e nei pazienti in predicato di essere sottoposti a specifici interventi chirurgici in ambito urologico (TURP o procedure diagnostiche o terapeutiche associate con sanguinamento della mucosa vescicale) (13). La candiduria normalmente non va

trattata ma va considerata se fa parte dell'indice di colonizzazione (che rientra nel *Candida-score* di Leon (14): per un *Candida-score* di 3 c'è il 37% di rischio relativo di candidiasi invasiva pertanto in un paziente settico che presenta candiduria, se ci sono anche altre localizzazioni da *Candida* all'indice di colonizzazione, è consigliabile impostare una terapia antifungina.

RIASSUNTO

È opinione corrente che le infezioni delle vie urinarie abbiano un significativo impatto sulla sanità pubblica sia in termini di morbosità che di costi assistenziali. In realtà appaiono necessarie due ulteriori considerazioni, una di ambito ecologico, l'altra di valenza clinica. La prima concerne il problema della farmaco-resistenza: certamente l'abuso di alcune molecole nel trattamento delle forme non complicate, in primis i chinoloni, ha contribuito in modo significativo sia all'espansione epidemiologica dei ceppi resistenti a tale classe di composti, sia alla selezione di altri fenotipi di resistenza. Analogamente in ambito nosocomiale, una valutazione attenta delle reali necessità di trattamento della batteriuria associata a cateterismo vescicale non sintomatica è un atteggiamento di grande valore per contenere il rischio di ulteriori fenomeni di selezione. La seconda considerazione concerne il fatto che le vie urinarie possano rappresentare un ambito clinico di significativa complessità e gravità, quando interessanti il parenchima renale e/o quando associate a batteriemia. Pertanto la valutazione sistematica del livello di gravità clinica del paziente rappresenta una componente imprescindibile del management di tali malattie da infezione.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaijeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045-53.
2. Pedersen G, Schönheyder HC, Steffensen FH, Sørensen HT. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999 Jan; 43(1): 119-26.
3. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their im-

- pact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 568-74.
4. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, Kim M. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multi center color study. *J Infect* 2011 Feb; 62: 130-5.
 5. Laupland KB, Svenson LW, Gregson DB, Church DL. Long-term mortality associated community-onset bloodstream infection. *Infection* 2011; 39: 405-10.
 6. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 363-9.
 7. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 Dec; 53(4): 257-64.
 8. Miriagou V, Tzelepi E, Daikos GL, Tassios PT, Tzouveleki LS. Panresistance in VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 810-1.
 9. Cagnacci S, Gualco L, Roveta S et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenem-hydrolysing VIM-1 metallo-beta-lactamase: first Italian outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2008 Feb; 61(2): 296-300.
 10. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with BSI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Ag Chemother* 2007; 51: 1987-94.
 11. IDSA guidelines. *CID* 2011; 52: e103-20.
 12. Wagenlehner FM, Loibl E, Vogel H, Naber KG. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit and implications for management. *Int J Antimicrob Agents* 2006 Aug; 28 Suppl 1: S86-90.
 13. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54.
 14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-33.