



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

DIRETTORE: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

TESI DI LAUREA

Impatto di un Programma di Stewardship Antibiotica sulle prescrizioni nei bambini ricoverati per infezioni delle vie urinarie

Relatore: Prof.ssa Silvia Bressan

Correlatori: Dott. Daniele Donà

Dott.ssa Giulia Brigadoi

Laureanda: Elena Boreggio

Anno accademico 2022/2023

INDICE

1. Riassunto	1
2. Abstract	3
3. Introduzione.....	5
3.1 Le infezioni delle vie urinarie pediatriche.....	5
3.1.1 Definizioni	6
3.1.2 Epidemiologia	8
3.1.3 Fattori di rischio	8
3.1.4 Microbiologia	11
3.1.5 Patogenesi.....	12
3.1.6 Clinica.....	13
3.1.7 Diagnosi.....	15
3.1.8 Terapia	20
3.1.9 Diagnostica strumentale.....	23
3.1.10 Follow-up e prognosi	26
3.2 Antibiotico-resistenza	28
3.2.1 Problema mondiale.....	28
3.2.1 Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBLs) e carbapenemasi.....	31
3.2.3 Classificazione AWaRe.....	33
3.2.4 Programmi di Stewardship antibiotica	36
4. Scopi dello studio	40
5. Materiali e metodi.....	41
5.1 Setting e disegno dello studio	41
5.2 Popolazione dello studio.....	42
5.3 Interventi.....	42
5.3.1 I percorsi clinici.....	42
5.3.2 Linee guida interne	43
5.3.3 Lezioni didattiche.....	43
5.3.4 Introduzione del ruolo del medico delle malattie infettive nel team della Pediatria d'Urgenza	44
5.3.5 Applicazione Firstline®.....	44
5.4 Fonti dei dati e risultati.....	45
5.4.1 Outcome.....	45
5.4.2 Analisi statistica.....	46
6. Risultati.....	47
6.1 Caratteristiche generali della popolazione oggetto dello studio	47
6.2 Andamento delle prescrizioni antibiotiche secondo il sistema AWaRe	49
6.3 Le prescrizioni dei singoli antibiotici	50
6.4 Il passaggio dalla terapia parenterale a quella orale.....	52
6.5 Diagnosi alla dimissione	54
6.6 Le emocolture e i patogeni isolati	55
6.7 Urinocoltura.....	56
6.8 Rachicentesi	60
6.9 Relazione tra lo spettro di resistenza dei ceppi di E. coli isolati e gli antibiotici prescritti	61

6.10 Compliance	62
7. Discussione	64
8. Conclusione	73
9. Bibliografia	74

ABBREVIAZIONI

IVU – Infezione delle vie urinarie

BBD – Disfunzione della vescica e dell'intestino

E. coli – Escherichia Coli

CXCR1 – Recettore eterozigote di IL-8

VUR – Reflusso vescico ureterale

P. Mirabilis – Pseudomonas Mirabilis

K. Pneumoniae – Klebsiella Pneumoniae

UPEC – E. Coli uropatogeno

PS – puntura sovrapubica

UFC – unità formanti colonie

WBC – globuli bianchi (white blood cells)

Hpf – campo ad alta risoluzione

PCT – procalcitonina

PCR - proteina C reattiva

VES – velocità di eritrosedimentazione

DMSA – acido meso-2,3-dimercaptosuccinico

AMR – resistenza antimicrobica

MDR – batteri multiresistenti

ESBL – Beta-lattamasi a spettro esteso

OMS – Organizzazione Mondiale della Sanità

ARPEC – Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children

CTX-M – tipo di enzima beta-lattamasi

EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

CRE – enterobatteri resistenti ai carbapenemi

EML – elenco dei farmaci essenziali dell'OMS

EMA – European Medicines Agency

ASPs – programmi di stewardship antibiotica

RBUS – ecografia renale e vescicale

CDC – Centre for Disease Control

WISCA – Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiograms

1. Riassunto

Introduzione: Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una delle cause più frequenti di febbre nei bambini in particolare sotto i 3 anni di vita.

Il patogeno più frequentemente riscontrato è l'*E. coli* e gli antibiotici più comunemente utilizzati per il trattamento sono penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi e cefalosporine di II/III generazione. Tuttavia, l'utilizzo indiscriminato di queste ultime è riconosciuto come forte induttore di resistenze. Negli ultimi anni sono stati sviluppati programmi di stewardship antibiotica (ASPs) efficaci nel ridurre l'uso inappropriato di antibiotici e le resistenze anche in età pediatrica. Da ottobre 2015 è stato avviato anche nel nostro Dipartimento un ASP multi-intervento, proseguito nell'arco degli 8 anni seppur con alcune interruzioni dovute alla pandemia da SARS-COV-2.

Scopi: Lo scopo primario dello studio è stato quello di valutare l'impatto di tale intervento sulla prescrizione di antibiotici e secondariamente correlare l'uso di specifici antibiotici allo spettro di resistenze e la compliance da parte dei medici all'intervento proposto.

Materiali e metodi: Si tratta di uno studio quasi-sperimentale che ha incluso tutti i pazienti ricoverati per infezione delle vie urinarie presso il Reparto di Pediatria d'Urgenza da ottobre 2014 a dicembre 2022. Il periodo di tempo considerato è stato suddiviso in tre parti, un periodo pre-implementazione, un periodo post ed un periodo COVID-19. Per ogni paziente sono stati raccolti dati microbiologici e sulla prescrizione giornaliera di antibiotici, analizzati sulla base sia del tipo di antibiotico che della classificazione AWaRe. Inoltre è stata valutata la compliance con le indicazioni fornite attraverso linee guida interne.

Risultati: Sono stati inclusi nel nostro studio 279 bambini ricoverati presso la Pediatria d'Urgenza per IVU confermate microbiologicamente.

Durante il periodo pre-implementazione, gli antibiotici "Access" rappresentavano meno del 40% delle prescrizioni totali, mentre nel periodo post-implementazione e nel periodo COVID-19 nonostante un'oscillazione, hanno raggiunto e superato il 60% in alcuni trimestri. Contestualmente, nei tre periodi si è osservata una diminuzione statisticamente significativa nella prescrizione di antibiotici della classe "Watch" ($p = 0,03$).

Nello stesso modo, analizzando le specifiche molecole di antibiotico prescritto per via parenterale, l'uso di amoxicillina-clavulanato ha presentato un progressivo aumento, con un contestuale calo delle cefalosporine di III generazione. Tuttavia, nella seconda parte dello studio si è osservato un progressivo nuovo aumento nella prescrizione di cefalosporine di III generazione, attribuibile ad un aumento nell'isolamento di ceppi di *E. coli* resistenti all'amoxicillina-clavulanato. Tale dato è confermato anche dalla valutazione della compliance nella scelta della terapia antibiotica. Si è infatti osservato un progressivo miglioramento nella scelta della molecola per la terapia empirica ed un ottimo miglioramento nella scelta della terapia mirata sulla base dell'antibiogramma.

Conclusioni: L'introduzione di un ASP si è dimostrato efficace e sostenibile per promuovere un uso appropriato degli antibiotici nei pazienti con IVU, sia per quanto riguarda la terapia empirica che mirata. Nonostante i buoni risultati ottenuti, sono necessari ulteriori sforzi per mantenere e migliorare ulteriormente i risultati finora raggiunti.

2. Abstract

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) represent one of the most common causes of fever in children, especially those under 3 years of age. The most frequently encountered pathogen is *E. coli*, and the most commonly used antibiotics for treatment are penicillins combined with beta-lactamase inhibitors and second/third-generation cephalosporins. However, the indiscriminate use of these antibiotics is recognized as a strong inducer of resistance. In recent years, effective antibiotic stewardship programs (ASPs) have been developed to reduce inappropriate antibiotic use and resistance, even in pediatric patients. Since October 2015, our Department has also implemented a multi-intervention ASP, which has been ongoing for 8 years with some interruptions due to the SARS-CoV-2 pandemic.

Aim: The primary objective of the study was to assess the impact of this intervention on antibiotic prescribing, and secondarily, to correlate the use of specific antibiotics with the spectrum of resistance and the compliance of physicians with the proposed intervention.

Materials and methods: This is a quasi-experimental study that included all patients hospitalized for urinary tract infection at the Pediatric Emergency Department from October 2014 to December 2022. The time period considered was divided into three parts: a pre-implementation period, a post-implementation period, and a COVID-19 period. Microbiological data and daily antibiotic prescription data were collected for each patient and analyzed based on both the type of antibiotic and the AWaRe classification. In addition, compliance with the guidelines provided through internal guidelines was assessed.

Results: Our study included 279 children hospitalized at the Pediatric Emergency Department with microbiologically confirmed UTIs. During the pre-implementation period, "Access" antibiotics accounted for less than 40% of total prescriptions, while in the post-implementation period and the COVID-19 period, despite some fluctuations, they reached and exceeded 60% in some quarters. Concurrently, a statistically significant decrease in the prescription of "Watch" antibiotics ($p = 0.03$) was observed in all three periods. Similarly, when analyzing the specific parenteral antibiotic molecules prescribed, the use of amoxicillin-

clavulanate showed a progressive increase, accompanied by a decrease in third-generation cephalosporins. However, in the second part of the study, a gradual increase in the prescription of third-generation cephalosporins was observed again, attributable to an increase in the isolation of *E. coli* strains resistant to amoxicillin-clavulanate. This data is also confirmed by the evaluation of compliance in antibiotic therapy selection. A progressive improvement was observed in the choice of molecules for empirical therapy and excellent improvement in the selection of targeted therapy based on susceptibility testing.

Conclusions: The introduction of an ASP has proven to be effective and sustainable in promoting appropriate antibiotic use in patients with UTIs, both in terms of empirical and targeted therapy. Despite the good results achieved, further efforts are needed to maintain and further improve the results achieved so far.

3. Introduzione

3.1 Le infezioni delle vie urinarie pediatriche

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono una causa comune di infezione nei bambini. Possono verificarsi in bambini senza malformazioni del tratto urinario, ma possono anche rappresentare il primo segnale della presenza di anomalie del tratto urinario, come accade in circa il 30% dei bambini. Normalmente il rene e le vie urinarie sono sterili. Ciò dipende soprattutto dall'effetto del flusso urinario che ostacola la risalita dei batteri e dalle capacità di difesa dell'ospite. Il principale agente eziologico delle IVU acquisite in comunità in età pediatrica, in particolare nei bambini senza anomalie del tratto urinario, è *l'Escherichia Coli*, un batterio Gram-negativo. Esso si caratterizza per la presenza di fimbrie che permettono l'adesione del batterio alle cellule che rivestono le vie urinarie e la conseguente possibile risalita fino al rene nonostante il flusso di urina. Nei bambini con anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario, come ad esempio in caso di reflusso vescico-ureterale (RVU), fimosi, vescica neurogena, alterazioni funzionali della minzione, stipsi e/o incontinenza fecale, è possibile riscontrare invece principalmente altri patogeni non dotati di fimbrie, quali ad esempio *P. Mirabilis*, *Klebsiella spp.*

Le conseguenze delle IVU non si limitano alle sole manifestazioni cliniche acute legate all'infezione, che se non ben controllata può diffondersi anche a livello ematogeno causando una sepsi, ma anche alla possibile recidiva di infezione e alle complicanze a lungo termine legate alla presenza di una cicatrice renale. Circa il 15% delle IVU febbrili può esitare in una cicatrice riparativa (tessuto fibrotico) a carico del parenchima renale. Queste cicatrici (scar), qualora numerose, possono determinare in cronico la comparsa di complicanze, quali ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica. È pertanto necessario identificare precocemente i bambini con una possibile infezione delle vie urinarie, in modo da avviare un trattamento antibiotico immediato, valutare il sistema urinario per eventuali malformazioni e monitorare la possibile ricorrenza o le complicanze tardive. Sfortunatamente, i classici segni di IVU e pielonefrite, tipici dei bambini più grandi e degli adulti, non sono presenti o facilmente distinguibili nel neonato o nel lattante. La febbre è il sintomo più comune di IVU nel bambino, tuttavia è un sintomo aspecifico, caratteristico di tutte le sindromi infettivologiche pediatriche, sia virali che batteriche. È bene inoltre sottolineare come la presenza di segni e/o sintomi

compatibili con una causa di febbre differente dall'IVU all'esame obiettivo, come può essere ad esempio l'otite media o altri sintomi virali delle alte vie respiratorie, non possono escludere una possibile IVU. (1)

È pertanto necessaria una valutazione diagnostica completa e a step nel caso di sospetta infezione delle vie urinarie, una strategia di trattamento, un monitoraggio delle possibili recidive di IVU e l'identificazione di anomalie anatomiche.

Con l'aumento della resistenza antimicrobica è necessaria una buona gestione antibiotica. Nel caso delle IVU è sempre più frequente il riscontro di ceppi *E. coli* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso, che rendono la gestione terapeutica dell'infezione più complessa. L'antibiotico-resistenza, causata dalla prescrizione indiscriminata e poco razionale di antibiotici, rappresenta un grave problema di salute pubblica e può comportare serie conseguenze nella popolazione pediatrica, per la quale le opzioni terapeutiche sono inferiori rispetto a quella adulta. Risulta inoltre essenziale ridurre l'incidenza di recidive, attraverso misure preventive alternative come integratori alimentari (mirtillo rosso), attraverso la gestione della vescica e dell'intestino e di altre eventuali malformazioni anatomiche e/o funzionali, attraverso l'educazione dei bambini più grandi a bere adeguate quantità di acqua e a non ritardare la minzione e attraverso un tempestivo intervento in caso di comparsa di febbre o altri sintomi. La profilassi antibiotica non è consigliata di routine a tutti i bambini, ma in alcuni casi selezionati (come bambini con VUR) potrebbe ridurre l'incidenza di danno renale.

3.1.1 Definizioni

L'infezione delle vie urinarie è definita dalla compresenza di coltura positiva secondo cut off ben definiti e clinica compatibile con infezione delle vie urinarie.

Clinicamente si distinguono la pielonefrite, infezione "alta", con interessamento del parenchima renale e della pelvi, associata a febbre $> 38^{\circ}\text{C}$ e la cistite, infezione "bassa", con interessamento della mucosa vescicale, non associata a febbre ma a sintomi specifici. Sempre dal punto di vista clinico, è possibile distinguere una prima infezione da forme ricorrenti e le IVU complicate da quelle non complicate. Queste differenziazioni hanno conseguenze rilevanti nell'approccio diagnostico e terapeutico alla patologia.

Le infezioni del tratto urinario sono classificate in base a cinque parametri: sito, gravità, episodio, sintomi e fattori complicanti, di cui il sito e la gravità sono i più importanti. (2)

1. Classificazione in base al sito

L'infezione del tratto urinario inferiore (cistite) è una condizione infiammatoria della mucosa della vescica. È caratterizzata tipicamente da disuria e stranguria ma non da febbre. Nell'uomo può manifestarsi in forma di epididimite, condizione infiammatoria dell'epididimo, che si manifesta con dolore ed il rigonfiamento dell'emiscroto. L'infezione superiore del tratto urinario (pielonefrite) è un'infezione piogena diffusa della pelvi renale e del parenchima, o da diffusione ematogena o da risalita dall'uretra e dalla vescica

2. Classificazione in base alla gravità

L'IVU è classificata come lieve quando i sintomi sono moderati e i pazienti sono in grado di assumere liquidi e farmaci per via orale. Di solito si tratta di un'infezione del tratto urinario inferiore. Se invece l'infezione si manifesta con sintomi più invalidanti (vomito persistente, disidratazione o febbre $>39^{\circ}\text{C}$), è classificata come grave.

3. Classificazione secondo l'episodio

Quando l'IVU si manifesta per la prima volta può essere un segno di anomalie anatomiche e si raccomanda una valutazione approfondita. L'IVU può essere poi ricorrente, a sua volta classificabile come irrisolta, persistente e re-infezione. Nell'infezione irrisolta, la terapia iniziale è inadeguata per l'eradicazione batterica nel tratto urinario. L'infezione persistente è causata dalla riemersione di batteri da un sito all'interno del tratto urinario che non può essere sradicato (es. calcoli, segmenti renali non funzionanti). Viene quindi riscontrato sempre lo stesso patogeno. Con la re-infezione ogni episodio può essere causato da una varietà di nuovi organismi, a differenza di quanto accade nelle IVU persistenti.

4. Classificazione in funzione dei sintomi

La batteriuria asintomatica indica un'infezione urinaria controllata dal sistema immunitario o la colonizzazione della vescica da batteri non virulenti, che non innescano quindi una risposta sintomatica. La batteriuria asintomatica non va normalmente trattata con terapia antibiotica se non in situazioni particolari, quali ad esempio le donne in stato di gravidanza. L'IVU sintomatica invece si manifesta con sintomi urinari quali disuria, dolore sovrapubico, febbre e malessere. Tali sintomi non sono sempre presenti soprattutto nei neonati e nei lattanti che possono presentarsi a valutazione in ospedale per impressione di irritabilità, riduzione dell'alimentazione, ma non febbre.

5. Classificazione secondo fattori complicanti

Nell'IVU non complicata, l'infezione si verifica in un paziente con un tratto urinario superiore e inferiore morfologicamente e funzionalmente normale, una normale funzione renale e un sistema immunitario competente. L'IVU complicata si verifica in pazienti con nota anomalia funzionale o strutturale del tratto urinario. I pazienti con un'IVU complicata richiedono nella maggior parte dei casi l'ospedalizzazione per la somministrazione di antibiotici parenterali e in caso di presenza di ascessi il drenaggio dello stesso se necessario.

3.1.2 Epidemiologia

Le infezioni delle vie urinarie sono la seconda causa di febbre in età pediatrica. La prevalenza complessiva di IVU è di circa il 7 % nei neonati febbrili e nei lattanti febbrili, ma varia in base all'età, al sesso, alla razza ed allo stato di circoncisione.

La prevalenza di IVU nei bambini febbrili dai 2 ai 24 mesi è stimato essere intorno al 5%. A 6 anni di età, circa il 2% dei maschi e il 6% delle femmine ha avuto almeno un episodio di IVU. In generale nell'età pediatrica le IVU sono più frequenti nel sesso femminile, con un rapporto 3:1. (3)

Considerando il sesso maschile, la prevalenza è più alta tra i maschi non circoncisi, in particolare in quelli che hanno meno di tre mesi. Le femmine hanno invece una prevalenza da due a quattro volte superiore di IVU rispetto ai maschi circoncisi.

Considerando l'andamento dell'incidenza di IVU tra i due sessi ed in base all'età, si nota come l'incidenza sia più alta tra i maschi durante i primi 6 mesi di vita (5,3%) e diminuisca con l'età, mentre per le femmine l'incidenza è invertita con le IVU che sono meno comuni durante i primi 6 mesi (2%) e che aumentano con l'età fino a circa l'11% tra 1-6 anni.

La prevalenza di IVU risulta inoltre più elevata nei pazienti bianchi (8%) rispetto ai bambini neri (4,7%). (4)

3.1.3 Fattori di rischio

Molti sono i fattori noti che possono predisporre i bambini all'infezione delle vie urinarie:

- Età – La prevalenza di IVU è più alta nei maschi di età inferiore a un anno e nelle femmine di età inferiore a quattro anni. (3)
- Fattori anatomici – I neonati e i lattanti di sesso maschile non circoncisi che si presentano alla valutazione per febbre hanno una prevalenza da quattro a otto volte più alta di IVU rispetto ai neonati maschi circoncisi.(5) Sono stati

proposti due meccanismi plausibili per spiegare questa differenza. Il primo è che la superficie della mucosa del prepuzio non circonciso ha maggiori probabilità di legare specie batteriche uropatogene, rispetto alla pelle cheratinizzata su un pene circonciso.(6) La cheratinizzazione della mucosa è in gran parte completa ad un anno di età e coincide temporalmente con la diminuzione della prevalenza di IVU nei maschi. Il secondo meccanismo proposto è che l'ostruzione parziale del meato uretrale, generata da un prepuzio stretto, può spiegare la maggiore incidenza di IVU nei maschi non circoncisi. In uno studio sui neonati e lattanti maschi non circoncisi (<7 mesi di età), l'incapacità di ritrarre il prepuzio per esporre il meato uretrale era più comune tra i maschi con IVU febbrile che tra quelli senza IVU (85% contro 42%). La ristrettezza del prepuzio diminuisce con il tempo e risulta rara dopo l'anno di vita. (7,8)

Nonostante l'aumento del rischio, la maggior parte dei maschi non circoncisi non sviluppa l'IVU. Una revisione sistematica di studi randomizzati e osservazionali sulla circoncisione per la prevenzione dell'IVU, ha rilevato che sarebbero necessarie 111 circoncisioni per prevenire una sola IVU. In particolare, questa metanalisi ha mostrato come la circoncisione riduca il rischio di IVU, ma i risultati non supportano l'esecuzione della circoncisione di routine e la consigliano solo a bambini che hanno una storia di IVU ricorrenti o un alto grado di reflusso vescico ureterale. (5)

L'incidenza relativamente più elevata dell'infezione nei maschi durante la prima infanzia è stata attribuita principalmente alla fimosi.

- Sesso femminile – I neonati di sesso femminile hanno una prevalenza da due a quattro volte superiore di IVU rispetto ai maschi, in particolare dopo il primo anno di vita. (3)
- Fattori genetici – L'aderenza dei batteri che causano IVU può, in parte, essere determinata geneticamente. (9,10) Infatti, i fattori genetici possono influenzare la densità dei recettori per l'adesione di *E. Coli* nell'area periuretrale e la capacità di generare una risposta infiammatoria. Diversi studi hanno ormai dimostrato che vi è una correlazione tra fattori genetici e suscettibilità alle IVU. È emerso come la presenza di livelli ridotti di CXCR1 (recettore eterozigote IL-8) possa in alcuni casi predisporre allo sviluppo dell'infezione, ma rappresenta comunque uno dei tanti fattori trasmissibili che ne aumentano la suscettibilità. (11)

- Ostruzione urinaria – I bambini con anomalie urologiche ostruttive sono ad aumentato rischio di sviluppare IVU. (1) L'urina stagnante è un mezzo di coltura eccellente per la maggior parte degli uropatogeni. Le anomalie ostruttive che possono predisporre ad IVU sono: condizioni anatomiche, come valvole uretrali posteriori e ostruzione della giunzione ureteropelvica; condizioni neurologiche, come ad esempio, mielomeningocele con vescica neurogena; condizioni funzionali, ad esempio, disfunzione vescicale ed intestinale.

Nonostante il rischio aumentato di IVU, è raro che l'anomalia ostruttiva si presenti in prima istanza con un'IVU. L'ostruzione urinaria potrebbe essere sospettata già in utero, in presenza di alterazioni alle ecografie morfologiche prenatali, e dovrebbe essere sospettata quando il paziente presenta problemi di svuotamento (ad esempio enuresi diurna, dribbling delle urine), quando altri membri della famiglia hanno avuto anomalie urologiche, quando vengono rilevate anomalie genito-urinarie alla valutazione clinica, quando i sintomi non rispondono alla terapia appropriata. (12,13)

- Disfunzione della vescica e dell'intestino (BBD) – La disfunzione della vescica e dell'intestino, di cui la disfunzione della vescica è un sottoinsieme, è caratterizzata da un'alterata eliminazione dell'urina, incontinenza vescicale e/o intestinale e manovre di ritenuta. (14)

La disfunzione della vescica e dell'intestino di solito si presenta nei bambini in età scolare altrimenti sani e può persistere per mesi o anni. La fisiopatologia è varia, ma fondamentalmente comporta un'anomalia comportamentale della funzione dei muscoli del bacino, della vescica e/o dello sfintere. Sebbene questa condizione sia relativamente comune nei bambini, è spesso sotto-diagnosticata e non trattata. Le manifestazioni che si presentano comprendono l'inumidimento diurno, comportamenti di ritenuta e stitichezza. (15)

La disfunzione della vescica e dell'intestino è un fattore importante e spesso trascurato nella fisiopatologia dell'IVU nei bambini. Fino al 40% dei bambini educati all'uso del WC che presentano il primo episodio di IVU e l'80% dei bambini con IVU ricorrenti (tre o più) hanno mostrato sintomi di disfunzione della vescica e dell'intestino. (16–19) La disfunzione della vescica e dell'intestino è anche un fattore di rischio per il reflusso vescico-ureterale persistente (VUR) e cicatrici renali. Un'analisi su larga scala ha dimostrato

che la compresenza di VUR e BBD aumenta il rischio di sviluppare un'infezione delle vie urinarie. (13)

- Reflusso vescico ureterale – Il VUR è il passaggio retrogrado di urina dalla vescica al tratto urinario superiore. È l'anomalia urologica più comune nei bambini, si riscontra infatti nel 30-40% dei bambini con IVU. Il VUR predispone alla presenza di IVU ricorrenti, rischio che aumenta ulteriormente in caso di compresenza di VUR e BBD.(20–23)
- Attività sessuale – da tenere in considerazione in particolare tra gli adolescenti.
- Catetere vescicale – Il rischio di IVU aumenta con l'aumentare della durata della permanenza del catetere vescicale o nel caso di ripetuti cateterismi estemporanei.
- Prematurità – I neonati pretermine sono a più alto rischio di sviluppo di IVU rispetto ai neonati a termine, a causa del loro stato relativamente immunocompromesso e dell'uso di dispositivi invasivi (ad esempio, cateteri urinari). (24)

3.1.4 Microbiologia

Le IVU sono quasi sempre di natura batterica, in particolare sono causate da batteri residenti la normale flora intestinale. *L'Escherichia coli* è il batterio più comunemente causa di IVU ed è responsabile di circa l'80% delle IVU nei pazienti pediatrici. (25) In questo caso si parla di IVU tipiche. Altri batteri Gram-negativi responsabili delle IVU atipiche sono *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* e *Citrobacter*, mentre tra i Gram-positivi si riscontrano *Staphylococcus Saprophyticus*, *Enterococcus*, e, raramente, *Staphylococcus Aureus*.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'*E. coli* è il patogeno maggiormente associato ad IVU nel genere femminile e nei pazienti senza alterazioni del tratto genitourinario, mentre gli altri patogeni sono più frequentemente coinvolti nelle infezioni urinarie del sesso maschile o in presenza di malformazioni.

L'infezione provocata da un organismo diverso da *E. coli* è inoltre associata ad una maggiore probabilità di sviluppare cicatrici renali. In una meta-analisi di dati provenienti da nove studi, in cui sono stati inclusi 1280 bambini (da 0 a 18 anni) che hanno eseguito scintigrafia renale almeno cinque mesi dopo il loro primo

episodio di IVU, le infezioni urinarie associate ad un maggior rischio di sviluppare cicatrici renali erano quelle provocate da un batterio diverso da *E. coli*. (26)

I virus (come *Adenovirus*, *Enterovirus*, *Coxsackievirus*, *Ecovirus*) e i funghi (*Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*) sono cause rare di IVU nei bambini. Le IVU virali sono di solito limitate al tratto urinario inferiore e più frequenti in pazienti immunocompromessi. Le IVU fungine sono di solito infezioni nosocomiali e sono quindi più frequentemente associate all'immunosoppressione e all'uso prolungato di terapia antibiotica ad ampio spettro, in particolare se associate all'uso di catetere urinario. (27,28)

Considerando invece i neonati pretermine, gli agenti patogeni più frequentemente responsabili di IVU sono *Stafilococco coagulasi-negativo* e *Klebsiella*. Anche le specie di *Candida* sono patogeni urinari frequenti nei neonati pretermine, in particolare nei neonati con peso alla nascita estremamente basso. (29)

3.1.5 Patogenesi

Tra gli *E. coli*, i ceppi uropatogeni (UPEC) sono i principali patogeni responsabili di IVU. Si tratta di infezioni generalmente endogene ed ascendenti, cioè derivano da batteri che costituiscono la normale flora microbica del colon del paziente. (30,31)

La colonizzazione dell'area periuretrale da parte di uropatogeni è il primo passo nello sviluppo di una IVU. La presenza di agenti patogeni sulla mucosa periuretrale, tuttavia, non è sufficiente a causare l'IVU. (32) I patogeni si attaccano alle cellule uroepiteliali attraverso un processo attivo mediato dai recettori glicosfingolipidici sulla superficie delle cellule epiteliali. L'adesione batterica recluta recettori toll-like (TLR), una famiglia di co-recettori transmembrana coinvolti nel riconoscimento di modelli proteici associati agli agenti patogeni. Il legame alla TLR innesca una risposta delle citochine, che genera a sua volta una risposta infiammatoria locale. (3)

Un'ampia varietà di fattori di virulenza consente ai batteri di ascendere alla vescica e ai reni. I geni della virulenza sono codificati su isole patogenetiche ben specifiche. I fattori di virulenza meglio studiati in *E. coli* sono le fimbrie P, appendici presenti sulla superficie cellulare. I batteri che possiedono le fimbrie possono aderire efficacemente all'uroepitelio e salire nel rene, anche nei bambini senza reflusso vescico-ureterale, grazie alla presenza di adesine all'estremità distale delle fimbrie. Nel rene, l'inoculo batterico genera una risposta infiammatoria intensa, che può

infine portare a cicatrici renali. L'entità dell'inflammazione determina la severità del quadro clinico e la capacità di eliminare il batterio.

Altri fattori di virulenza sono i flagelli, che consentono il movimento del batterio e la produzione di emolisina, che permette la formazione di pori a livello della membrana cellulare.

La suscettibilità alle IVU varia notevolmente nella popolazione, così come la gravità della malattia negli individui suscettibili. Gli studi nei bambini inclini alla pielonefrite hanno identificato dei soggetti "high responders", caratterizzati da anomalie che esacerbano gli aspetti dannosi, piuttosto che protettivi, dell'immunità innata. I neutrofili sono agenti critici della difesa dell'ospite nel tratto urinario e le disfunzioni dei neutrofili, a causa dell'espressione difettosa del recettore IL-8, causano pielonefriti acute e cicatrici renali. Ci sono invece i soggetti "low responders" nei quali pur in presenza di batteriuria non si ha un'importante risposta infiammatoria, dimostrando quindi che la soppressione dei segnali infiammatori può essere protettiva anche se l'infezione rimane.

Studi eseguiti sui topi hanno dimostrato il ruolo di IL-8 e CXCR1 nella patogenesi delle IVU. L'Interleuchina (IL)-8 e CXCR1 consentono la migrazione diretta dei neutrofili attraverso la barriera epiteliale nel lume cellulare. Infatti, i topi knockout per il recettore omologo dell'IL8 (mIL-8Rh KO) hanno mostrato che la migrazione dei neutrofili transepiteliali è alterata, portando ad un accumulo nel tessuto di neutrofili ed alla conseguente cicatrizzazione del tessuto renale infettato. I topi knockout presentavano quindi una difesa antibatterica difettosa ed erano pronti a sviluppare una pielonefrite acuta con batteriemia. Una bassa espressione di CXCR1 è stata rilevata anche nei bambini con pielonefrite acuta. Questi risultati dimostrano che le chemochine e i recettori delle chemochine sono essenziali per orchestrare una difesa antimicrobica funzionale della mucosa del tratto urinario. L'inattivazione mutazionale dell'IL-8R si è dimostrata responsabile sia di malattie acute che di danni cronici ai tessuti.(33)

3.1.6 Clinica

Nei lattanti e nei bambini sotto i 23 mesi, le IVU di solito si presentano con sintomi e segni non specifici, come febbre e irritabilità.(34) I genitori possono talvolta riferire urine maleodoranti o la presenza di sintomi gastrointestinali (ad esempio vomito, diarrea, scarsa alimentazione), che però non sono specifici e unici della diagnosi di IVU.(35,36)

La febbre può essere l'unica manifestazione di IVU nei lattanti e nei bambini sotto i 2 anni di età, ma può essere anche assente nei primi mesi di vita. Numerosi studi osservazionali hanno riportato come l'IVU sia più comune nei bambini con temperature superiori a 39 °C rispetto a quelli con febbre più bassa. La febbre risulta più comune nel primo anno di età, per poi presentare un'incidenza decrescente negli anni successivi.(37,38)

La presenza di altri segni e/o sintomi che possano giustificare la presenza della febbre come, ad esempio, la presenza di flogosi delle alte vie respiratorie diminuisce il rischio che si tratti di IVU, ma non lo elimina. Numerosi studi osservazionali che coinvolgevano bambini con meno di 2 anni di vita che si presentavano in Pronto Soccorso con febbre hanno dimostrato come nel 6-8% dei casi la causa della febbre era l'IVU ma nel 2-3% dei casi concomitavano l'IVU e un'altra causa infettiva. Questo evidenzia l'importanza di eseguire stick urine ed urinocoltura in tutti i bambini con febbre senza localizzazione. (39)

Uno studio multicentrico/singolo centro retrospettivo/prospettico, che ha coinvolto bambini di età compresa tra i 2 e i 23 mesi con IVU, ha identificato dei fattori predittivi di coltura positiva:

- Età <12 mesi;
- Temperatura massima riferita >39°C;
- Sesso femminile;
- Genere maschile e non circonciso;
- Nessun'altra fonte di febbre identificata (ad esempio, otite media acuta, infezione del tratto respiratorio superiore, gastroenterite, bronchiolite, o altra sindrome virale, polmonite, meningite).

Ulteriori fattori che aumentano il rischio di IVU nei bambini piccoli includono una storia di pregresse IVU e la durata della febbre maggiore di 48 ore. Questi fattori sono stati utilizzati per sviluppare un calcolatore che permetta di stimare la probabilità di IVU nei bambini di età compresa tra 2 e 23 mesi (UTICalc, disponibile presso l'Università di Pittsburgh). (40)

I sintomi e i segni di IVU nei bambini sopra i 2 anni di età includono febbre, sintomi urinari (disuria, urgenza, frequenza, incontinenza da esordio nuovo), dolore addominale, tensione sovrapubica e dolorabilità a livello dell'angolo costovertebrale. La presenza di febbre, brividi e dolore ai fianchi è indicativa di pielonefrite. (41,42)

In una meta-analisi che accertava l'accuratezza diagnostica dei risultati clinici delle IVU nei bambini in grado di esprimersi verbalmente, i seguenti risultati sono stati i più utili per identificare i bambini con IVU (35):

- Dolore addominale;
- Mal di schiena;
- Disuria, aumento della frequenza della minzione, o entrambi;
- Incontinenza urinaria di nuovo riscontro.

L'IVU nell'infanzia, soprattutto quando associata a malformazioni del tratto urinario, può anche essere accompagnata da uno pseudoipoadosteronismo transitorio con iponatriemia profonda con o senza iperkaliemia.

Anche nei neonati a termine i segni e i sintomi di IVU non sono specifici. I neonati possono presentare letargia, irritabilità, tachipnea o cianosi, vomiti e possono presentarsi in condizioni generali scadute. Va sottolineato come a questa età la febbre possa non essere il principale motivo di presentazione a valutazione. I risultati clinici identificano come sintomi più comuni la febbre (20-40%), lo scarso aumento di peso (15-43%), l'ittero (3-41%), il vomito (9-41%), le feci molli (3-5%) e la scarsa alimentazione (3-5%). (43)

L'iperbilirubinemia associata alle IVU è tipicamente coniugata e correlata alla colestasi. L'ittero può essere il primo segno di IVU in alcuni neonati.

Per quanto riguarda invece i neonati prematuri, le manifestazioni cliniche di IVU sono simili a quelle dei neonati a termine, con l'aggiunta di episodi di apnea e ipossia. In uno studio su 56 bambini pretermine con IVU nati tra il 1995 e il 2003, sono stati osservati i seguenti sintomi: intolleranza alimentare (62%), apnea e bradicardia (45%), letargia (30%), tachipnea (30%), distensione addominale (12%) e ipossia con desaturazione documentata di ossigeno (12%). (24)

3.1.7 Diagnosi

Valutazione clinica

Il riconoscimento precoce e il trattamento tempestivo delle IVU sono fondamentali per prevenire la formazione di cicatrici renali.

Al momento della valutazione è importante raccogliere informazioni riguardo la durata della febbre e la temperatura massima raggiunta, ed in base all'età del bambino che si sta valutando la presenza o meno di sintomi urinari (disuria, frequenza, urgenza, incontinenza), il dolore addominale o sovrapubico, dolore a

livello della schiena, le malattie recenti, gli antibiotici già eventualmente somministrati nelle settimane o mesi precedenti, e l'eventuale attività sessuale.

L'anamnesi dovrebbe includere fattori di rischio per IVU.

Gli aspetti importanti da ricercare all'esame fisico nel bambino con sospetta IVU includono: la documentazione della pressione sanguigna (pressione sanguigna elevata può essere segno di cicatrici renali) e della temperatura (se sopra ai 39°C è spesso associata alla pielonefrite acuta). Devono essere valutati inoltre i parametri di crescita, nei lattanti lo scarso aumento di peso può essere infatti un segnale di allarme di insufficienza renale cronica. All'esame obiettivo addominale e laterale si possono riscontrare dolorabilità dell'angolo sovrappubico e costovertebrale, l'ingrossamento della vescica o del rene (segno di ostruzione urinaria) e feci palpabili nel colon, indice di costipazione.

Deve essere eseguito poi un esame dei genitali esterni, per ricercare eventuali anomalie anatomiche (fimosi, ipospadia), aderenze labiali e segni di vulvovaginite, corpo estraneo vaginale o infezioni sessualmente trasmesse, che possono predisporre a IVU. È utile per la diagnosi differenziale, eseguire una valutazione approfondita per altre cause di febbre. (26,44)

Valutazione e diagnosi di laboratorio su urina

La valutazione di laboratorio per sospetta IVU comprende lo stick urine, l'analisi microscopiche e la coltura delle urine.

Indicazioni per raccolta di campioni di urina

In tutti i bambini con febbre >38 C° senza segni di localizzazione ed in tutti i bambini che presentano sintomatologia suggestiva di IVU (febbre, scarsa crescita, diarrea, vomito, urine maleodoranti, dolore addominale) si deve eseguire un esame urine. (37,45)

Come ottenere il campione di urina

La raccolta del campione di urina deve avvenire in maniera il più possibile sterile. Nei bambini non educati all'uso del WC, la cateterizzazione estemporanea o il prelievo sovrappubico rappresentano i metodi preferiti per la raccolta delle urine. L'urina ottenuta nel sacchetto perineale non dovrebbe invece essere utilizzata per lo stick urine ed in particolare per l'esame colturare. (46,47)

Nei bambini che hanno raggiunto il controllo dello sfintere si predilige la raccolta di urine tramite il metodo del mitto intermedio, raccogliendo le urine in un contenitore vuoto e sterile.

Tutti i campioni di urina devono essere esaminati il prima possibile dopo la raccolta: un ritardo anche di poche ore mantenendo il campione a temperatura ambiente aumenta sostanzialmente sia i tassi di falsi positivi che di falsi negativi.

Le urine devono essere raccolte con mitto intermedio; se ciò non è possibile in tempi rapidi, il campione sarà raccolto mediante cateterismo vescicale.

La puntura sovrapubica (PS), considerata il gold standard, di fatto non viene eseguita perché è una metodica invasiva; presenta una percentuale di successo variabile dal 23% al 90% essendo operatore-dipendente; la percentuale si eleva al 100% solo se eseguita sotto guida ecografica, e quindi comporta costi elevati e la necessità di personale esperto. Tale metodica non può essere proposta come scelta routinaria o nelle cure primarie. Il cateterismo vescicale ha una specificità tra l'83% e l'89% se comparata alla PS e la specificità aumenta al 95- 99% se si considera positiva una crescita > 1000 UFC.

Nella pratica clinica però, sia in ospedale che nel territorio, la raccolta delle urine avviene prevalentemente con l'applicazione di sacchetto perineale; nella letteratura recente tale metodo è considerato accettabile anche se di seconda scelta. Tuttavia, data l'invasività dell'esecuzione del cateterismo estemporaneo, è possibile ottenere un primo campione di urina con l'uso del sacchettino perineale per eseguire lo stick urine ed eventualmente riservare il prelievo con cateterismo estemporaneo in caso di positività al primo stick urine, in modo da ripetere l'esame urine ed eventualmente raccogliere l'urina in maniera il più possibile sterile. (2,48)

Test rapidi disponibili

I risultati dello stick urine e dell'analisi microscopica possono essere rapidamente disponibili e possono pertanto essere utilizzati per determinare la probabilità di IVU. I risultati ottenuti, combinati con le manifestazioni cliniche, guidano le decisioni sulla terapia antimicrobica.

Lo stick urine è un test rapido, economico e facile da eseguire anche da personale non esperto e presenta una sensibilità dell'88%. Permette di individuare quei soggetti che hanno un'alta probabilità di avere in atto un'infezione urinaria e in caso di negatività permette di escludere la diagnosi di IVU. (48,49)

L'esterasi leucocitaria positiva sull'analisi dello stick urine è indicativa di IVU, ma non è specifica. I globuli bianchi possono infatti essere presenti nelle urine anche in assenza di infezioni delle vie urinarie.

In caso di compresenza di globuli bianchi e di nitriti, l'IVU risulta una diagnosi più probabile. La presenza di nitriti è altamente specifica, con un basso tasso di falsi positivi. Al contrario i falsi negativi sono comuni, perché l'urina deve rimanere nella vescica per almeno quattro ore per accumulare una quantità rilevabile di nitrito. Pertanto, un test negativo sui nitriti non esclude una IVU. (50,51)

L'esame al microscopio invece, richiede più attrezzature e formazione rispetto allo stick urine. Se disponibile, è da preferire la microscopia migliorata alla microscopia standard o automatizzata, specialmente per la rilevazione di batteriuria. L'esame microscopico delle urine a fresco permette di evidenziare la batteriuria e di dirimere l'orientamento diagnostico quando lo stick urine è dubbio.

Con la microscopia standard, un campione centrifugato di urina non contaminata viene esaminato per globuli bianchi e batteri. La piuria è definita dalla presenza di almeno 5 WBC su high-power field (hpf), mentre la batteriuria da almeno un batterio per hpf. (49,52)

Con la microscopia avanzata (o analisi delle urine potenziata), disponibile in alcuni centri accademici, ci si riferisce, invece, all'esame di un campione di urina non contaminato utilizzando un emocitometro (risultati riportati come WBC/ mm³) e uno striscio Gram-colorato.

Con un'analisi delle urine migliorata, la piuria è definita come 10 WBC/mm³ e la batteriuria come qualsiasi batterio per 10 campi di immersione in olio di uno striscio con colorazione Gram. Nei bambini piccoli, in cui la diagnosi rapida e il trattamento dell'IVU sono fondamentali, l'analisi delle urine migliorata offre la migliore combinazione di sensibilità e specificità. Tuttavia, l'analisi delle urine potenziata non è disponibile in molti ambulatori.(53,54)

Molti laboratori ospedalieri hanno sostituito la microscopia manuale con la microscopia automatizzata, che usa la citometria a flusso e gli analizzatori microscopici per individuare i globuli bianchi e i batteri. Le definizioni di piuria e di batteriuria variano con il sistema automatizzato di microscopia.

Urinocoltura

Per accertare la presenza di IVU è necessario eseguire l'urinocoltura: lo stick urine o l'esame microscopico non possono sostituire l'esecuzione della coltura del campione di urina.(55)

In passato questo esame veniva svolto di routine nei bambini sotto i 2 anni, nonostante lo stick urine e l'esame microscopico fossero negativi, mentre ora, secondo le linee guida, i risultati dello stick urine o dell'analisi microscopica possono essere utilizzati per decidere se ottenere una coltura urinaria, preferendo il monitoraggio clinico in caso di stick urine negativo.(48)

L'urina ottenuta per la coltura deve essere posta il più rapidamente possibile in coltura oppure mantenuta in frigorifero fino a quando non è possibile inviarla presso la microbiologia per metterla in coltura. Un ritardo anche di poche ore, a temperatura ambiente, aumenta sia i tassi di falsi positivi che di falsi negativi.

Altri test di laboratorio

L'esecuzione di esami ematochimici per la valutazione dei marcatori di infiammazione (ad esempio, velocità di sedimentazione degli eritrociti, proteina C-reattiva, o procalcitonina) è riservata solo a casi specifici e non è raccomandata a tutti i bambini con IVU. (56)

I marcatori di infiammazione possono essere utili per escludere un franco coinvolgimento del parenchima renale, in quanto risultano spesso aumentati in caso di pielonefrite. In una meta-analisi di studi che valutavano l'accuratezza di PCT, PCR e VES nel predire la pielonefrite confermata dalla scintigrafia con l'acido dimercaptosuccinico nei bambini con urinocoltura positiva, la sensibilità variava dall'81 al 93% e la specificità dal 37 al 76%. Anche se una PCR <20 mg/L sembrava essere utile per escludere la pielonefrite e una PCT >0,5 ng/mL sembrava essere utile per confermare la pielonefrite, limitazioni metodologiche (ad esempio, un piccolo numero di studi, eterogeneità non spiegata) hanno impedito conclusioni definitive.(57)

La misurazione della creatinina sierica non è necessaria di routine nei bambini con sospetta IVU; tuttavia, si consiglia di misurarla in bambini con una storia di IVU ricorrente e coinvolgimento renale sospetto o se si presume una lesione renale acuta dovuta a disidratazione o sepsi.

L'emocoltura non è raccomandata di routine nei lattanti con IVU ed età superiore ai 2-3 mesi di vita, ma va ovviamente eseguita in presenza di segni e sintomi compatibili con sepsi a prescindere dall'età. (48,58)

L'esecuzione della puntura lombare è raccomandata in tutti i neonati con diagnosi di IVU possibilmente prima dell'avvio della terapia antibiotica dato il rischio più elevato in questa fascia di età di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Nei lattanti tra i 29 e i 90 giorni di vita, dato il minor rischio di meningite, la rachicentesi è da valutare caso per caso ed eseguire nel dubbio di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. (59)

Criteri diagnostici

L'IVU è meglio definita come la presenza di un patogeno con una determinata carica nelle urine di un paziente con sintomi compatibili con IVU. La piuria è presente nella maggior parte dei casi; tuttavia, è assente nel 10-20% bambini con IVU.(45)

Ciò che costituisce una batteriuria significativa dipende dal metodo di raccolta e dall'identificazione dell'organismo isolato.

Si considera positiva un'urinocoltura che dimostra la crescita di un unico germe con conta colonie superiore a 10.000 CFU/ml per campione raccolto con cateterismo vescicale; mentre superiore a 100.000 CFU/ml con mitto intermedio.(2,48)

Per la diagnosi di IVU nei bambini, la piuria è definita da uno dei seguenti criteri:

- Esterasi leucocitaria positiva (traccia) allo stick urine;
- 5 WBC/hpf con microscopia standardizzata o automatizzata;
- 10 WBC/mm³ su un emocitometro con un'analisi delle urine migliorata.

La presenza di WBC nelle urine non è specifica per IVU. Altre cause di piuria in bambini con i sintomi che imitano un'IVU includono l'appendicite, l'infezione da streptococco di gruppo A e la malattia di Kawasaki.

3.1.8 Terapia

Gli obiettivi del trattamento per le IVU includono il trattamento dell'infezione, la prevenzione dell'urosepsi e il sollievo dei sintomi acuti (ad esempio, febbre, disuria, frequenza minzionale). (45) Un'adeguata terapia antibiotica è fondamentale per la prevenzione delle recidive e delle complicanze a lungo termine, tra cui l'ipertensione, le cicatrici renali e l'inadeguata crescita e funzione dei reni. Uno

studio recente suggerisce tuttavia che la presenza di IVU ricorrenti non sia associata allo sviluppo di complicanze, suggerendo un comportamento meno aggressivo nei confronti delle recidive di IVU, pur continuando a raccomandare di iniziare il prima possibile la terapia antibiotica.

La gestione acuta delle IVU nei bambini consiste nella terapia antimicrobica per trattare l'infezione acuta e nella valutazione di possibili fattori predisponenti (ad esempio, anomalie urologiche). (60)

Quando è necessario il ricovero in ospedale?

La maggior parte dei bambini di età superiore ai due mesi con IVU può essere gestita sul territorio, purché sia garantito uno stretto follow-up.

Le indicazioni per il ricovero e/o la terapia antibiotica parenterale includono (45,61):

- Neonato e lattante con età inferiore ai 90 giorni;
- Quadro clinico severo, come l'urosepsi o la presenza di disidratazione;
- Paziente immunocompromesso;
- Vomito o incapacità di tollerare farmaci per via orale;
- Mancanza di un adeguato follow-up ambulatoriale (ad esempio per famiglia inaffidabile);
- Nessuna risposta alla terapia ambulatoriale, con persistenza della febbre dopo almeno 48-72 ore di terapia antibiotica adeguata.

La terapia antibiotica va iniziata subito dopo aver raccolto il campione di urine, in base al sospetto clinico, alla positività dell'esame urine al microscopio e allo stick urine. (48)

In attesa dell'antibiogramma va effettuata una terapia antibiotica empirica, possibilmente in base alle conoscenze sulle resistenze locali. È in ogni caso indicato l'uso di un antibiotico orale con bassi profili di resistenza, per esempio una l'associazione amoxicillina-acido clavulanico o in alternativa le cefalosporine. Se l'antibiotico orale non può essere usato, è consigliato un antibiotico endovena come il cefotaxime, il ceftriaxone o l'amoxicillina-acido clavulanico o un aminoglicoside per 2-4 giorni, seguito da un antibiotico orale per una durata totale di 10 giorni. Il dosaggio consigliato dei farmaci è quello medio previsto. (30,62,63) L'esposizione recente agli antibiotici, sia per il trattamento di un'infezione che come profilassi antimicrobica, è una considerazione importante nella scelta della terapia antibiotica empirica. I pazienti che sono stati recentemente trattati con antibiotici hanno

maggiori probabilità di avere un uropatogeno resistente a tale agente; in attesa della coltura e dei risultati di suscettibilità, può essere somministrato un antibiotico di una classe diversa.

Nella maggior parte dei casi si assiste ad un miglioramento clinico entro 24-48 ore dall'inizio della terapia antimicrobica appropriata. Non è raccomandato l'uso degli antibiotici profilattici ai bambini che seguono un primo episodio di IVU febbrile, a meno che non presentino VUR.

La terapia antibiotica empirica scelta deve includere un antibiotico con adeguata copertura per *E. coli*. Recenti studi hanno dimostrato un progressivo aumento di ceppi resistenti all'ampicillina, che rappresentano ora quasi il totale dei ceppi in alcuni paesi europei e un progressivo aumento dei ceppi resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico, che ora rappresentano quasi il 50% dei ceppi. (64–68)

In alcune comunità sono stati inoltre segnalati tassi crescenti di resistenza alle cefalosporine di prima generazione (ad esempio, Cefalexina), amoxicillina-clavulanato o ampicillina-sulbactam e trimetoprim-sulfametazolo (TMP-SMX). Di sempre più frequente riscontro sono inoltre i ceppi di *E. coli produttori di beta-lattamasi a spettro esteso* (ESBL) che rendono sempre più difficile la gestione terapeutica di questi pazienti.

Il trattamento combinato con ampicillina e aminoglicoside (netilmicina, amikacina, gentamicina) oppure cefalosporine di seconda o terza generazione (Cefuroxime, Cefpodoxime, Cefixime, Cefdinir, Ceftibuten, Cefotaxime, Ceftriaxone) si è dimostrato efficace nel trattamento della maggior parte dei casi di IVU. Le cefalosporine e gli aminoglicosidi sono agenti appropriati di prima linea per il trattamento empirico dell'IVU nella maggior parte dei bambini, in particolare nei neonati e nei lattanti con meno di 3 mesi e in quelli ad aumentato rischio di coinvolgimento renale (ossia febbre $>39^{\circ}\text{C}$). Cefalosporine di prima generazione (ad esempio, Cefalexin) sono ragionevoli per i bambini a basso rischio di coinvolgimento renale, a condizione che la resistenza locale di *E. coli* alle cefalosporine di prima generazione non sia aumentata. Tuttavia, le cefalosporine non sono efficaci nel trattamento di infezioni da *Enterococcus* e non dovrebbero essere pertanto usate in monoterapia per pazienti con fattori di rischio per questo tipo di patogeni (ad esempio, quelli con un catetere urinario, strumentazione del tratto urinario o un'anomalia anatomica). In tali pazienti, è necessario aggiungere molecole quali ad esempio l'ampicillina. Gli aminoglicosidi vanno presi in considerazione per la loro farmacocinetica, l'efficacia e il basso costo; in mono-

somministrazione sono efficaci e sicuri. Ciò si spiega considerando alcune caratteristiche di questa classe di antibiotici: attività battericida dose-dipendente (picco alto, maggiore efficacia) e minor rischio di resistenze (ridotti livelli basali, minori resistenze). Picco alto e ridotti livelli basali sono meglio ottenibili con dose unica giornaliera. Lo stato di idratazione e la funzione renale devono essere controllati nei pazienti in trattamento con aminoglicosidi per i possibili effetti collaterali.

Via di somministrazione

In caso di IVU “complicata”, o in presenza di bambino in condizioni generali scadute, in presenza di vomito, iperpiressia, disidratazione di grado medio o severo, e previsione di scarsa compliance, è indicato l’avvio della terapia parenterale, seguita dopo 2-4 giorni e miglioramento clinico da terapia per via orale.

In caso di IVU “non complicata”, con bambino febbrile ma in buone condizioni generali, disidratato in modo lieve, in grado di assumere liquidi e farmaci per os e con prevedibile buona compliance, è consigliata terapia per via orale.

Non sono riportate differenze tra le due modalità terapeutiche per quanto riguarda tempo di defervescenza, recidiva di infezione, incidenza di lesioni parenchimali (scar) a 6-12 mesi. (48)

Durata della terapia

Non vi è consenso in letteratura sulla durata ottimale della terapia antibiotica; non vi sono studi che confrontino regimi antibiotici di diversa durata nella terapia della pielonefrite acuta. Comunemente è consigliata una terapia di 7-14 giorni, ma una durata di 10 giorni sembra ragionevole e adeguata nella maggior parte dei casi. (48)

3.1.9 Diagnostica strumentale

Lo scopo della diagnostica strumentale nei bambini con IVU è quello di identificare le anomalie del tratto genito-urinario che richiedono ulteriore valutazione o gestione (ad esempio, uropatie ostruttive, dilatazione del bacinetto, reflusso vescico-ureterale). Se vengono rilevate tali anomalie, possono essere adottate misure per modificare il rischio di danni renali successivi quali ad esempio la profilassi antibiotica o l’intervento chirurgico quando indicato.(26,69,70)

Le prove a sostegno dell'utilità dell'imaging di routine nel ridurre le sequele a lungo termine (cicatrici renali, ipertensione, insufficienza renale) sono limitate e vi è una mancanza di consenso sulla strategia di imaging ottimale. (71,72)

Ecografia

L'ecografia renale e vescicale (renal and bladder ultrasound, RBUS) è un test non invasivo che può valutare la dimensione e la forma dei reni, la presenza di duplicazione e dilatazione degli ureteri e l'esistenza di gravi anomalie anatomiche. (73) L'RBUS può anche identificare l'ascesso renale o perirenale o la pielonefrite nei bambini con IVU acuta che non riescono a migliorare con la terapia antimicrobica. Anche se RBUS non è affidabile nella diagnosi di cicatrici renali o VUR, anomalie su RBUS dopo la prima IVU sono utili per prevedere il rischio di cicatrici renali o VUR. Essendo operatore-dipendente, la tecnica dovrà essere il più possibile standardizzata valutando la dimensione dei reni e la misurazione a vescica vuota e a vescica piena del diametro antero-posteriore della pelvi. L'esecuzione dell'ecografia non è raccomandata in acuto a meno che non si sospettino complicanze quali ascessi renali, ma va eseguita a distanza dall'evento acuto, entro il primo mese dall'infezione. Laddove non si assista allo sfebbramento entro i primi tre giorni dell'avvio della terapia antibiotica, è necessario effettuare in urgenza una valutazione ecografica.

Dato il potenziale grande vantaggio di rilevare malformazioni urinarie per un piccolo numero di bambini e il basso rischio di danni, l'ecografia è consigliata per i bambini di età inferiore ai due anni con una prima infezione delle vie urinarie, per i bambini di qualsiasi età con IVU febbrile ricorrente o da germi atipici, per bambini di qualsiasi età con IVU che hanno una storia familiare di malattia renale o urologica, scarsa crescita o ipertensione e per bambini che non rispondono come previsto per una terapia antimicrobica appropriata. (74)

Se l'ecografia renale è normale e non vi sono associati fattori di rischio, non sussistono le indicazioni a ulteriori indagini strumentali. Di contro l'ecografia renale patologica e/o fattori di rischio associati rappresentano indicazioni all'esecuzione di uno studio morfologico delle vie urinarie e del rene completo (cistografia, scintigrafia renale), come indicato in figura 1. (75,76)

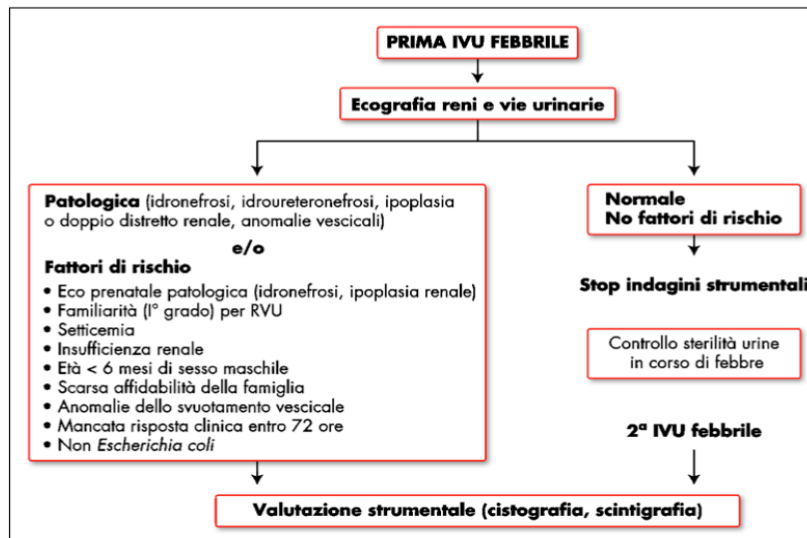


Figura 1. Diagnosi strumentale consigliata in caso di infezione delle vie urinarie

Cistografia

La cistografia minzionale è il gold standard per stabilire la presenza ed il grado di VUR, fattore di rischio importante per lo sviluppo di cicatrici renali. Deve essere svolta in bambini di qualsiasi età con due o più IVU febbrili o in bambini di qualsiasi età con una prima infezione urinaria febbrile associata ad eventuali anomalie all'ecografia renale oppure in caso di IVU atipica. (26,70)

Scintigrafia renale

La scintigrafia renale con acido meso-2,3-dimercaptosuccinico (DMSA) può essere utilizzata per rilevare la pielonefrite acuta e le cicatrici renali in contesti clinici acuti e cronici, rispettivamente. Il DMSA viene iniettato per via endovenosa e l'assorbimento da parte del rene viene misurato da due a quattro ore dopo. Le aree di assorbimento ridotto rappresentano la pielonefrite o le cicatrici. Le scansioni DMSA sono costose, invasive ed espongono i bambini alle radiazioni.(77,78)

Il ruolo della scintigrafia renale nella gestione dei bambini con IVU acuta è controverso. La scintigrafia al momento di una IVU acuta fornisce informazioni sull'entità del coinvolgimento parenchimale renale. Inoltre, il DMSA identificherà la maggior parte (>70%) dei bambini con VUR da moderata a grave (grado III o superiore). Questa osservazione ha spinto alcuni esperti a suggerire che il DMSA sia usato come test di imaging iniziale per identificare i bambini a più alto rischio di cicatrici renali (l'approccio "top down"). (79,80)

Tuttavia, utilizzare il DMSA come test iniziale per identificare i bambini ad alto rischio è più costoso e comporta una maggiore esposizione alle radiazioni. Inoltre, poiché la maggior parte dei bambini febbrili con IVU presenta una pielonefrite e la scintigrafia DMSA positiva, questa strategia può portare all'identificazione di un gran numero di falsi positivi.

Le linee guida raccomandano di eseguire la scintigrafia renale con DMSA in tutti i bambini con ecografia patologica e in quelli nei quali viene diagnosticato un VUR, a distanza di sei mesi dall'IVU febbrile, per una precisa valutazione morfo-funzionale del parenchima renale. (76)

Di contro, nel bambino con IVU febbrile, che non presenta alcun fattore di rischio tra quelli contemplati, lo studio morfologico scintigrafico delle vie urinarie e del parenchima renale non viene consigliato. Verrà data adeguata informazione sanitaria alla famiglia e verrà attuato un programma di sorveglianza, che prevede controlli urinari (esame urine e urinocoltura) in coincidenza di episodi febbrili senza localizzazione. Nel caso di una nuova infezione urinaria febbrile verrà effettuato lo studio urologico nei tempi e nei modi sopradescritti per il primo episodio.

3.1.10 Follow-up e prognosi

Da una recente rivalutazione dei dati della letteratura risulta che la prevalenza di IVU nei lattanti con febbre di origine sconosciuta è di circa il 5%. La diagnosi di IVU sintomatica ha comportato fino a oggi l'esecuzione di accertamenti invasivi e un follow-up prolungato giustificati da ipotizzate gravi conseguenze: ipertensione arteriosa, riduzione della funzione renale, insufficienza renale terminale (IRT), complicazioni in corso di gravidanza, riduzione della crescita. (1)

La natura causale dell'associazione fra IVU ed esiti a distanza è attualmente oggetto di discussione: l'IVU da un lato può dar esito a una lesione parenchimale (scar) come conseguenza del processo infiammatorio, dall'altro può anche costituire il segno rivelatore di una possibile anomalia delle vie urinarie associata o meno a una lesione congenita displasica del parenchima renale. (12) Secondo la teoria di Stephens, durante le prime fasi della vita fetale, solo da un adeguato contatto temporale tra l'abbozzo delle vie urinarie e il mesenchima metanefrico, che rappresenta il rene primitivo, deriva un corretto sviluppo di entrambe le strutture. Un non adeguato contatto provoca, da una parte, una malformazione delle vie urinarie, più o meno accentuata e, dall'altra, una ipodisplasia renale.(48) Lo studio

scintigrafico di neonati con VUR giunti alla diagnosi sul sospetto dell'ecografia prenatale, in assenza di IVU, ha dimostrato coesistenza di danno parenchimale congenito nel 29-50% dei casi. La genetica sembra inoltre giocare un ruolo importante anche nello sviluppo della lesione cicatriziale secondaria all'evento infiammatorio acuto. Studi su animali da esperimento e in patologia umana hanno evidenziato che alcuni polimorfismi di geni codificanti per fattori infiammatori e fibrogenetici sono più frequenti in soggetti con maggiore comparsa e più rapida progressione del danno renale. Negli ultimi 20 anni si è dunque arrivati, da un lato all'identificazione di altri fattori eziologici importanti delle complicanze a lungo termine, dall'altro alla possibilità di diagnosi e terapia tempestiva dell'infezione. In effetti studi più recenti su casistiche di bambini con IRC e IRT dimostrano una netta riduzione di incidenza del danno funzionale renale e di ipertensione sicuramente secondari a pielonefriti. (8)

I caregivers di neonati e lattanti che sono stati trattati per una IVU febbrile e bambini con disfunzione intestinale e della vescica (un fattore di rischio per IVU ricorrente) dovrebbero essere istruiti a chiedere una valutazione tempestiva in caso di successivo episodio febbrile, per garantire un rapido riconoscimento e trattamento delle IVU ricorrenti. La valutazione di questi episodi dovrebbe comprendere l'analisi delle urine e l'urinocoltura.

L'IVU ricorrente è un fattore di rischio per la cicatrizzazione renale e il rischio di cicatrici renali è notevolmente aumentato con la seconda IVU febbrile. L'identificazione dei bambini a rischio di recidiva dell'IVU febbrile e il trattamento della disfunzione intestinale e della vescica che predispone molti bambini a IVU è importante tanto quanto l'identificazione di anomalie genito-urinarie anatomiche o funzionali, dopo la prima IVU febbrile, nella prevenzione di cicatrici renali.

Il follow-up di cure primarie per neonati e lattanti che hanno avuto una IVU febbrile dovrebbe includere un monitoraggio regolare dell'altezza, del peso e della pressione sanguigna. (81)

Profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica non dovrebbe essere raccomandata di routine in lattanti e bambini a seguito di un primo episodio di IVU.

La profilassi antibiotica può essere considerata in lattanti e bambini con IVU ricorrenti:

- dopo la terapia dell'episodio acuto fino agli accertamenti strumentali (cistografia minzionale radioisotopica, radiologica o cistosonografia);
- nei VUR di grado uguale o superiore al terzo;
- nei VUR di grado inferiore al terzo può essere considerata in caso di infezioni urinarie frequenti (> 3 episodi in 6 mesi o più di 4 episodi in un anno).

Nei maschi è necessario valutare ed eventualmente considerare il trattamento di eventuale fimosi.

La batteriuria asintomatica in lattanti e bambini non dovrebbe essere trattata con terapia antibiotica.(48)

3.2 Antibiotico-resistenza

3.2.1 Problema mondiale

Gli antibiotici sono la classe più rilevante di farmaci e sono una delle scoperte mediche più importanti del XX secolo. Gli antibiotici sono stati innegabilmente un vantaggio per la società umana nella lotta contro i batteri, salvando milioni di vite. Tuttavia, il numero di infezioni causate da batteri multiresistenti (MDR) è in aumento in tutto il mondo e la minaccia di infezioni incurabili si profila dall'inizio del XXI secolo. Nonostante gli antibiotici abbiano permesso lo sviluppo di diversi campi della pratica medica, consentendo di ottenere risultati efficaci in paziente sottoposti a operazioni chirurgiche e terapia immunosoppressive e di gestire le possibili complicanze infettive, la resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una sfida significativa per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Sebbene lo sviluppo di resistenze sia un processo naturale, come tutti gli organismi, i batteri sviluppano anche mutazioni genetiche per prevenire la pressione letale di selezione. L'AMR è pertanto un risultato evolutivo inevitabile. Secondo il rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) del 2019, l'AMR è responsabile della morte di 700.000 persone, mentre si stima che entro il 2050 tale valore sarà aumentato fino a 20 milioni, costando oltre 2,9 trilioni di dollari. (82) Di conseguenza, è diventato un problema importante, che rappresenta un grave pericolo per la nostra vita e per l'economia. Oltre agli elevati costi della ricerca e della crescita antibiotica, l'evoluzione accelerata dell'AMR ha comportato minori rendimenti degli investimenti per l'industria farmaceutica. Diverse aziende farmaceutiche, infatti, hanno già abbandonato la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici. Questa condizione problematica per il nostro presente rappresenta una minaccia per il

nostro futuro ed è legata a cause diverse ed interconnesse. Nonostante Alexander Fleming avesse avvertito la comunità scientifica e medica sull'uso eccessivo di antibiotici nel 1945, è comunque seguita un'era di abuso di antibiotici in agricoltura, bestiame, veterinaria e pratiche mediche umane. Questo abuso è stato il principale motore dell'evoluzione della resistenza nei batteri. Inoltre, la cattiva pratica medica ha contribuito a selezionare ceppi di batteri MDR attraverso la prescrizione non necessaria, inappropriata o non ottimale, che è stata osservata nel 30% - 60% delle terapie antibiotiche somministrate ai pazienti ambulatoriali e ai pazienti ricoverati. (83,84)

L'uso improprio di antibiotici è la causa più importante dell'espansione della resistenza agli antibiotici. Le radici dell'uso improprio di antibiotici sono la scarsa conoscenza degli agenti patogeni associati alle diverse infezioni e delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle classi antibiotiche specifiche. Queste caratteristiche dovrebbero influenzare la scelta del farmaco, le dosi corrette, la posologia e la durata di un trattamento. Inoltre, gli antibiotici sono ancora comunemente prescritti per diagnosi errate, come le infezioni virali, soprattutto nelle cure ambulatoriali. (85)

I bambini sono noti per ricevere antibiotici più spesso di qualsiasi altro tipo di farmaco, in quanto sono soggetti a frequenti infezioni di varie eziologie, dalle più comuni infezioni del tratto urinario alla meningite meno frequente.

Nel 2012, il gruppo Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) ha ottenuto informazioni dettagliate sull'uso di antibiotici in neonati e bambini ospedalizzati. Questo studio retrospettivo multicentrico di coorte ha analizzato oltre 17.000 ricoveri ospedalieri pediatrici in 226 ospedali provenienti da 41 paesi in tutto il mondo. 6499 pazienti ricoverati hanno ricevuto almeno un antibiotico. Tale studio ha mostrato un elevato uso di antibiotici ad ampio spettro in alcune regioni, forse spiegato dall'elevata incidenza di organismi Gram-negativi produttori o resistenti ai carbapenemi. Tuttavia, il largo utilizzo empirico di antibiotici ad ampio spettro può indicare che almeno una parte di questa prescrizione può essere inadeguata. È stato riscontrato tale uso inappropriato anche nelle unità di terapia intensiva pediatrica e nei reparti pediatrici, che gli autori attribuiscono alla mancata interruzione o de-escalation della terapia. (86) In ambienti più poveri e limitati dalle risorse, dove la de-escalation può essere considerata meno e dove le colture batteriologiche sono meno spesso eseguite, è stata comunque riportata una riuscita de-escalation dei carbapenemi. Lo studio

ARPEC ha anche rilevato un uso significativamente elevato di amikacina nei neonati ammessi negli ospedali dell'Europa occidentale, dell'Europa meridionale, dell'Asia e dell'America Latina, mentre per quanto riguarda l'uso dei carbapenemi, il meropenem è stato prescritto su scala allarmante ai neonati asiatici.

D'altra parte, una sorprendente differenza regionale nella prescrizione di antibiotici è stata osservata tra i bambini ricoverati in ospedale (più di 28 giorni). Un'alta percentuale di bambini africani, australiani, dell'Europa occidentale e del Nord Europa ha continuato a ricevere antibiotici a spettro ristretto, principalmente benzilpenicillina, trimetoprim-sulfametazolo, amoxicillina e gentamicina. In Europa orientale e meridionale, Asia, Nord America e America Latina, i bambini hanno ricevuto più antibiotici ad ampio spettro, principalmente cefalosporine di terza generazione e carbapenemi. (87) Così, sembra che le risorse limitate favoriscano l'impiego empirico di vecchi antibiotici a spettro ristretto, mentre i paesi sviluppati preferiscono prescrivere antibiotici di nuova generazione, che offrono uno spettro più ampio. In conclusione, lo studio ARPEC del 2016 ha identificato potenziali indicatori di qualità per un corretto uso antimicrobico nelle popolazioni pediatriche:

- la prevalenza di antibiotici ad ampio spettro;
- l'interruzione o la de-escalation di antibiotici in base ai risultati della coltura microbica;
- tassi di utilizzo degli antibiotici in base al reparto, ospedale o nazione;
- il passaggio precoce dalla terapia parenterale a quella orale;
- una buona documentazione del motivo della prescrizione nelle cartelle cliniche del paziente;
- la somministrazione perioperatoria di antibiotici per la profilassi chirurgica (entro 24 ore).

La resistenza agli antibiotici è quindi una minaccia mondiale, che pone il rischio di giungere in un'era post-antibiotica in cui i bambini moriranno ancora una volta a causa di semplici infezioni precedentemente curabili. Le prescrizioni antibiotiche sconsiderate per diagnosi sbagliate, le opzioni limitate, la mancanza di studi sui bambini e la natura evolutiva di questa popolazione diversificata, sono i colpevoli in questa complessa prospettiva, che necessita di nuove soluzioni. (88) Un problema relativamente nuovo, dopo l'introduzione degli antibiotici nel mondo medico, ha bisogno di nuove soluzioni. Questi possono includere la creazione di nuove figure sanitarie (infettivologo, farmacista clinico) per migliorare le

prescrizioni antibiotiche nei reparti, l'uso di un software in grado di prendere in considerazione più variabili e restituire un farmaco e un dosaggio specifici, l'attuazione di test rapidi di suscettibilità antimicrobica per dirigere una terapia empirica, incoraggiare l'uso di nuovi antibiotici e favorire l'inclusione dei bambini nelle sperimentazioni di farmaci vecchi e nuovi. (89)

3.2.1 Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBLs) e carbapenemasi

Esiste un livello allarmante di resistenza antimicrobica che si sviluppa negli agenti patogeni delle IVU, a seguito di un uso indiscriminato e diffuso di antibiotici. I batteri che producono *beta-lattamasi a spettro esteso* (ESBL), che quindi mostrano resistenza alla maggior parte degli antibiotici betalattamici ad eccezione del gruppo dei carbapenemi, sono in costante aumento nella popolazione. Secondo recenti aggiornamenti, gli agenti patogeni isolati ESBL sono considerati resistenti solo alle cefalosporine di terza generazione e per definizione non ad altri β -lattamici, quali Cefepime o piperacillina-tazobactam, che possono mantenere la loro attività in vitro e quindi il loro significato clinico.

Gli ESBLs sono enzimi in grado di idrolizzare cefalosporine di terza generazione e monobattami di terza generazione. I carbapenemi di solito resistono agli effetti delle ESBL e potrebbero rimanere una delle poche opzioni di trattamento per le infezioni gravi. Tuttavia, una potenziale minaccia è la resistenza ai carbapenemi mediata dalle carbapenemasi, che potrebbero conferire resistenza a tutti gli antibiotici betalattamici disponibili. I batteri ESBL mostrano spesso un fenotipo multiresistente, comprendendo anche resistenze ad aminoglicosidi e fluorochinoloni. I determinanti genetici sono generalmente associati a plasmidi. (87,90)

Gli ESBL rappresentano un problema di salute pubblica, a causa dell'elevata prevalenza di *E. coli* nella comunità, e hanno una prevalenza variabile in *K. pneumoniae* (più alta negli ospedali). Negli ultimi anni, gli enzimi beta-lattamasi CTX-M si sono trasformati negli ESBLs più prevalenti, sia nelle infezioni nosocomiali, sia in quelle di comunità.

Sono noti almeno cinque diversi gruppi filogenetici (90%). Il primo CTX-M è stato identificato nel 1989 in *E. coli*, isolato dall'essudato nell'orecchio di un neonato ed era altamente resistente al cefotaxime e alla maggior parte degli antibiotici betalattamici. Contemporaneamente, ceppi di *Salmonella typhimurium* resistenti alla maggior parte dei beta-lattamici, cotrimossazolo, tobramicina e gentamicina sono

stati isolati in Argentina, presentando un enzima diverso da quello isolato in *E. coli*, e chiamato CTX-M-2. (91)

Con il passare degli anni l'epidemiologia degli ESBLs sta cambiando. Secondo l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), il principale sistema di sorveglianza dell'Unione Europea (UE) per agenti patogeni multi-resistenti isolati nelle infezioni del sangue e raccolti in 28 Stati membri dell'UE, la resistenza di *E. coli* e *K. pneumoniae* alle classi antibatteriche più comuni utilizzate nella pratica clinica è alta, in particolare in alcune nazioni, nelle quali questi farmaci non possono più essere utilizzati empiricamente per il trattamento delle IVU (ad esempio in Italia nel 2014, i tassi di resistenza di *E. coli* per le ampicilline, per gli aminoglicosidi e i fluorochinoloni erano rispettivamente 65%, 19% e 44%).

Negli Stati Uniti si è verificato un aumento significativo delle infezioni ESBL nei bambini, correlato alla diffusione dei ceppi *E. coli* produttori di MDR ST131 CTX-M. L'acquisizione di ESBL ha una grande variabilità a seconda del paese, dell'età, degli accessi ospedalieri, dell'organismo e del genotipo ESBL. Gli studi internazionali condotti in ospedale hanno identificato dei fattori associati ad un aumento del rischio di colonizzazione da parte di ESBL tra i neonati: l'età gestazionale più giovane, il basso peso alla nascita, l'uso di antibiotici e la ventilazione meccanica prolungata. Al di fuori dell'età neonatale, i fattori di rischio per le infezioni da ESBL sono comparabili a quelli degli adulti, tra cui l'uso di antibiotici, le condizioni cliniche croniche, l'accesso all'assistenza sanitaria e le infezioni ricorrenti. Le malattie neurologiche possono essere, invece, un rischio predisponente tipico della popolazione pediatrica. Le opzioni terapeutiche per ESBL includono piperacillina-tazobactam, ceftazidime-avibactam, Cefepime, fluorochinoloni, aminoglicosidi, tigeciclina, fosfomicina e carbapenemi, anche se alcune di queste opzioni rimangono limitate per i bambini, a causa dei profili di sicurezza e della mancanza di dosaggi adeguati all'età pediatrica. (92,93)

La resistenza ai carbapenemi nelle popolazioni pediatriche è stata descritta come in forte aumento negli ultimi decenni e il rapporto del CDC (centre for disease control) del 2013 ha identificato questa come una minaccia urgente, evidenziando un tasso di mortalità del 50% nei pazienti ospedalizzati con infezione da CRE (enterobatteri resistenti ai carbapenemi) nel sangue. È stato osservato un aumento significativo della frequenza di CRE in alcune popolazioni pediatriche, in particolare per le specie *Enterobacter*, dallo 0% nel 2000 al 4,5% nel 2012, specialmente negli

ambienti intensivi. Le opzioni terapeutiche per la CRE sono poche e le opzioni pediatriche sono ulteriormente limitate: l'uso della tigeciclina è attentamente pesato per le persone sotto i 18 anni di età a causa del suo profilo di sicurezza; colistina e altre polimixine hanno problemi di dosaggio ottimali per la popolazione pediatrica; la fosfomicina orale può essere utilizzata per la cistite CRE, sebbene i dosaggi siano disponibili solo per i bambini più grandi e per gli adolescenti. Inoltre, i batteri che producono ESBL e carbapenemasi sono spesso portatori di altri geni trasmessi dal plasmide che conferiscono resistenza anche agli aminoglicosidi, sulfamidici e fluorochinoloni, che caratterizzano questi batteri come veri MDR.

Nel 2017, l'OMS ha designato i batteri resistenti ai carbapenemi e i batteri Gram-negativi a spettro esteso (ESBL-GNB) come priorità critiche per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici efficaci. Diversi studi hanno dimostrato che l'antibiotico-terapia è un importante fattore di rischio per la colonizzazione e le infezioni da parte di batteri Gram-negativi resistenti agli antibiotici.

In tabella I sono forniti i dati italiani di antibiotico-resistenza per *E. coli*.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)	95% IC R (%)
Penicilline	Ampicillina	5.521	58,9	57,6-60,2
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	20.128	39,7	39,0-40,3
	Piperacillina-Tazobactam	20.809	8,2	7,8-8,6
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	17.122	23,3	22,7-24,0
	Ceftazidime	20.774	19,0	18,5-19,6
	Ceftriaxone	2.529	24,6	22,9-26,3
	Ceftazidime-Avibactam	7.562	0,8	0,6-1,0
	Cefepime	16.225	18,2	17,7-18,9
Carbapenemi	Imipenem	12.307	0,5	0,4-0,6
	Meropenem	19.556	0,3	0,2-0,4
	Ertapenem	13.399	0,8	0,6-0,9
Aminoglicosidi	Amikacina	20.382	1,9	1,7-2,1
	Gentamicina	20.640	13,2	12,8-13,7
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	20.539	32,5	31,8-33,1
	Levofloxacina	4.386	29,5	28,1-30,9
Glicilciline	Tigeciclina	9.639	3,9	3,5-4,3
Altro	Fosfomicina i.v.	5.502	2,6	2,2-3,1

Tabella I. Profilo di antibiotico resistenza per *E. coli*, Italia 2021

3.2.3 Classificazione AWaRe

La resistenza antimicrobica rappresenta una crisi della sanità pubblica globale, che sta emergendo rapidamente. In risposta, l'Organizzazione mondiale della sanità ha

pubblicato un piano d'azione globale sulla resistenza antimicrobica, uno dei cui obiettivi è ottimizzare l'uso degli antibiotici. Le lacune di conoscenza sull'uso globale degli antibiotici devono essere affrontate per permettere l'attuazione e il monitoraggio delle attività di gestione antimicrobica. Nel 2014, l'OMS ha raccomandato una migliore sorveglianza dell'uso di antibiotici come una delle sue strategie chiave. I bambini sono grandi utilizzatori di antibiotici (con alcune stime che mostrano che tra il 37 e il 61% dei neonati ricoverati in ospedale e dei bambini ricevono antibiotici), ma sono stati compiuti pochissimi progressi nello sviluppo di programmi di gestione degli antibiotici pediatrici. Una delle difficoltà nello sviluppo di tali programmi è che il metodo della dose giornaliera definita, utilizzata nella sorveglianza antibiotica degli adulti, non è adatto per l'uso nei neonati e nei bambini, che hanno un peso corporeo ampiamente variabile. (94) Nel marzo 2017, il gruppo di lavoro EML (elenco dei farmaci essenziali dell'OMS) ha classificato gli antibiotici nell'EML per bambini (EMLc) in tre gruppi: Access, Watch e Reserve (tabella II).

Il gruppo Access contiene generalmente antibiotici a spettro ristretto, raccomandati come prima e seconda scelta per la maggior parte delle comuni sindromi infettivologiche pediatriche. Le prime scelte sono generalmente agenti a spettro ristretto con un basso rischio di tossicità. Le seconde scelte per le sindromi specifiche sono antibiotici a spettro più ampio, rispetto alle prime scelte, che potrebbero avere un rischio aumentato di selezione di resistenza o di tossicità. La designazione Access rappresenta quindi i 29 antibiotici che dovrebbe essere costantemente disponibili ovunque e ad una qualità appropriata, dose, durata, formulazione e prezzo.

Il gruppo Watch comprende classi di antibiotici associati a maggiori problemi di tossicità o di potenziale resistenza rispetto al gruppo Access. Questo gruppo contiene generalmente classi antibiotiche a spettro più ampio, corrispondenti agli agenti di massima priorità nella lista dei farmaci antimicrobici di importanza critica per la medicina umana. Si tratta quindi di antibiotici che non dovrebbero essere utilizzati a scopo profilattico in animali da produzione alimentare e nell'agricoltura. Un piccolo numero di antibiotici del gruppo Watch sono stati anche raccomandati come trattamenti di prima o seconda scelta per alcune indicazioni specifiche. Gli antibiotici sono stati designati al gruppo Watch per aiutare lo sviluppo di strumenti per la gestione a livello locale, nazionale e globale. Il monitoraggio attivo degli

antibiotici Watch è incoraggiato attraverso indagini di prevalenza puntuale per garantire che l'uso si allinei con le linee guida.

Il gruppo Reserve invece consiste in antibiotici di ultima generazione, da utilizzare in modo mirato per infezioni multiresistenti. Questo gruppo include gli antibiotici che dovrebbero essere utilizzati come ultima risorsa. Questi dovrebbero essere accessibili quando necessario, ma l'uso deve essere mirato per pazienti e situazioni molto specifiche: quando altre alternative hanno fallito o non possono essere sfruttate (ad esempio, infezioni gravi o pazienti critici a causa di infezioni da batteri multi-resistenti). (95) Per preservarne l'efficacia, questi farmaci dovrebbero essere protetti, come obiettivo chiave dei programmi di gestione nazionale e internazionale ad alta intensità che prevedono il monitoraggio e la rendicontazione centralizzati. Il gruppo Reserve comprende anche gli antibiotici più recenti.

Questi gruppi sono conosciuti collettivamente come classificazione AWaRe ed i codici di colore del semaforo sono stati suggeriti per indicare le categorie differenti: verde per la categoria Access, giallo per quella Watch e rosso per gli antibiotici Reserve.

Il piano d'azione globale dell'OMS ha evidenziato la necessità che le reti e i centri di sorveglianza della resistenza antimicrobica collaborino per creare e rafforzare una sorveglianza coordinata a livello regionale e globale.

Uno dei limiti di questa nuova classificazione è rappresentato dalla necessità di categorizzare gli antibiotici in tre gruppi e non tutte le classi di antibiotici sono incluse nella lista. Non vi sono evidenze forti che giustifichino l'ingresso di alcuni antibiotici nelle diverse categorie; tuttavia, per facilitare il procedimento di classificazione, l'associazione tra l'uso di specifiche classi e la propensione alla selezione di resistenza è sembrata sufficiente per raccomandare questa categorizzazione. È riconosciuto che l'EML avrà bisogno di un adattamento locale e di un'ulteriore revisione nel tempo. (96)

È stato istituito un gruppo di lavoro permanente EML per rivedere sindromi aggiuntive, adattare nuove sinossi che si presentano in brevi documenti strutturati, coordinare l'elaborazione di un documento di orientamento sulla dose e la durata dei trattamenti antibiotici e migliorare i metodi per comunicare aggiornamenti sulla classificazione degli antibiotici.

Questa classificazione potrebbe consentire alle parti interessate di monitorare i progressi compiuti nell'ottimizzazione dell'uso dei farmaci, negli effetti degli interventi e nel definire gli obiettivi di qualità di miglioramento. Gli stati membri

dell'OMS avrebbero bisogno di essere supportati attraverso linee guida per la gestione clinica nella propria assistenza sanitaria.

ACCESS	WATCH	RESERVE
Amikacina	Cefixima	Doxiciclina
Amoxicillina	Cefotaxima	Linezolid
Amoxicillina + clavulanato	Cefpodoxime	Tigeciclina
Ampicillina	Ceftazidima	Ceftolozano+tazobactam
Ampicillina + sulbactam	Ceftibuten	
Cefazolina	Ceftriaxone	
Clindamicina	Cefuroxime	
Cotrimossazolo	Ciprofloxacina	
Gentamicina	Claritromicina	
Metronidazolo	Levofloxacina	
Oxacillina	Meropenem	
Benzilpenicillina	Azitromicina	
Cefalexina	Cefepime	
Trimetoprim-sulfemetazolo	Teicoplanina	
Nitrofurantoina	Vancomicina	
	Rifampicina	
	Cefaclor	
	Netilmicina	
	Piperacillina + tazobactam	

Tabella II. Antibiotici divisi in base alla classificazione AWaRe

3.2.4 Programmi di Stewardship antibiotica

Un passo necessario per il controllo dell'AMR è l'implementazione di una strategia di gestione antimicrobica nell'evento acuto, nell'assistenza a lungo termine e nelle impostazioni di cura ambulatoriale. Il concetto di Stewardship antibiotica è stato formalmente introdotto nel 2007 dalla Infectious Disease Society of America (IDSA) ed è definito come "interventi coordinati volti a migliorare e misurare l'uso appropriato di agenti antibiotici, promuovendo la selezione del regime farmacologico ottimale, compreso il dosaggio, la durata della terapia e la via di somministrazione". (97,98) Pertanto, le azioni che devono essere attuate in un contesto pediatrico per evitare l'emergere di AMR e invertire la tendenza attuale dovrebbero includere (99):

- la creazione di un team istituzionalizzato di esperti formati da specialisti di malattie infettive, farmacologi clinici, microbiologi e pediatri in grado di elaborare linee guida locali, fornire consulenza sull'uso antimicrobico e anche di attuare interventi educativi;

- audit regolari e revisione delle prescrizioni antimicrobiche locali;
- dosaggio farmacodinamico/farmacocinetico-guidato, considerando i processi fisiologici di sviluppo del bambino.

Per quanto riguarda l'ultimo punto, in pediatria il dosaggio di precisione è di estrema importanza, soprattutto per la terapia antimicrobica. L'uso di un software che sia in grado di prevedere il corretto dosaggio tenendo conto delle caratteristiche del particolare farmaco, dei cambiamenti evolutivi in farmacocinetica e farmacodinamica in base alla fase di maturazione e alle effettive condizioni cliniche del neonato o bambino, dovrebbe essere implementato nella pratica clinica. In linea con questo, le Linee Guida dell'EMA sul ruolo della farmacocinetica nello sviluppo di medicinali nella popolazione pediatrica raccomandano di impegnarsi nel trovare marcatori correlati ai cambiamenti della farmacocinetica legati alla maturazione, rendendo possibile l'individualizzazione della dose tra gli individui, così come all'interno di un individuo nel tempo.

È stato dimostrato che tra il 20 e il 50% delle prescrizioni di antibiotici nella popolazione pediatrica sono potenzialmente inutili o inadeguate e che molti bambini ricevono ancora antibiotici ad ampio spettro per infezioni virali o cicli di antibiotici che sono significativamente più lunghi del necessario.(99)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e le Nazioni Unite all'Assemblea Generale del 2016 hanno identificato lo sviluppo di programmi di stewardship antibiotica (ASPs) a livello nazionale e internazionale, come uno strumento chiave per affrontare questo problema. Il Comitato per le Malattie Infettive Pediatriche sulla Gestione Antimicrobica ha definito lo sviluppo delle ASPs in tre diversi contesti: pazienti ricoverati, popolazioni speciali (ad es. oncologia) e pazienti ambulatoriali. In effetti, le caratteristiche di specifici APS possono variare in funzione delle esigenze dei diversi contesti.

La valutazione degli atteggiamenti e delle conoscenze che sono alla base delle abitudini di prescrizione da parte dei medici è un prerequisito per migliorare la prescrizione. I medici sono i principali responsabili della decisione di utilizzare antibiotici; di conseguenza, sarebbe di grande interesse identificare in che modo la conoscenza e le credenze dei medici su questioni di uso e resistenza antimicrobica possano migliorare l'efficacia degli interventi mirati a migliorare l'uso antimicrobico.

La paura di complicanze, la compiacenza con i pazienti e le conoscenze insufficienti sono i fattori più comunemente legati alla prescrizione di antibiotici da parte dei

medici. In considerazione del fatto che le conoscenze e gli atteggiamenti sono potenzialmente modificabili, l'attuazione di strategie specificamente mirate a modificare questi fattori potrebbe ridurre la prescrizione errata di antibiotici nell'assistenza primaria. (100)

Gli ASP si basano principalmente su due strategie fondamentali: audit prospettico e feedback, che comporta l'interazione e il feedback tra un medico delle malattie infettive e il prescrivente e requisiti di restrizione e pre-autorizzazione per agenti specifici. L'implementazione di entrambe le strategie principali è fortemente raccomandata dalle linee guida ASP. Questi sono stati implementati di più negli Stati Uniti, meno frequentemente in Europa. Maggiore accuratezza nel dosaggio e migliore aderenza alle linee guida sono stati ottenuti da numerosi studi in tutto il mondo, insieme a una diminuzione complessiva della durata della terapia e dei giorni di terapia (DOT), in particolare per cefalosporine e fluorochinoloni. (101)

Secondo le linee guida di IDSA, i ASPs dovrebbero migliorare l'uso degli antibiotici e portare ad una riduzione della resistenza antimicrobica, degli eventi avversi dei farmaci, dei costi della sanità e dei tassi delle infezioni di *C. difficile*.

È stato dimostrato che gli ASPs comportano una significativa riduzione delle prescrizioni inadeguate. (102)

I Programmi di stewardship antibiotica sono già ampiamente implementati nel setting degli adulti ma ancora poco utilizzati in ambito pediatrico. Sebbene gli ASPs pediatrici abbiano un impatto significativo sull'uso di antibiotici, sui costi sanitari e sulla resistenza antimicrobica sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale, il loro utilizzo è ancora limitato. L'utilizzo di ASP si sta rapidamente diffondendo negli Stati Uniti, mentre la loro attuazione in Europa è ancora limitata, probabilmente a causa del fatto che le linee guida pubblicate finora (IDSA/SHEA) sono progettate per il sistema sanitario statunitense e sono facilmente adottate in questo contesto, mentre la diversità dei sistemi sanitari in Europa e in Asia implica una vasta gamma di approcci allo stesso problema. In secondo luogo, in tutta Europa è stata riscontrata un'elevata variabilità delle opportunità di finanziamento e della disponibilità di specialisti con formazione avanzata in pediatria, risorse più coerenti e facilmente accessibili negli Stati Uniti. Sono urgentemente necessari ulteriori sforzi nello sviluppo di ASPs pediatriche, in particolare al fine di migliorare la raccolta di dati di sorveglianza sull'uso di antibiotici e la resistenza antimicrobica nelle popolazioni pediatriche. Un maggiore coordinamento, armonizzazione e condivisione delle informazioni comporterà effetti più precisi sui sistemi sanitari e,

di conseguenza, anche sulla salute dei pazienti. Questo è particolarmente importante per i pazienti pediatrici, poiché la mancanza di dati rappresenta una sfida maggiore per i pediatri nella loro pratica quotidiana rispetto ai medici che trattano pazienti adulti.

Dal 2007, le ASP hanno dimostrato di ridurre l'uso e la resistenza antimicrobica inappropriata, migliorare la sicurezza dei pazienti e ridurre i costi dei farmaci sia nelle popolazioni adulte che pediatriche. (103)

Alla luce dell'elevata incidenza delle infezioni delle vie urinarie nella popolazione pediatrica e delle possibili complicanze è necessaria una tempestiva e adeguata gestione terapeutica. A causa però della crescente diffusione di ceppi ESBL è fondamentale attuare misure che migliorino l'iter diagnostico e la prescrizione antibiotica. A tale scopo i programmi di stewardship antibiotica si sono dimostrati efficaci e pertanto il loro utilizzo deve essere implementato.

4. Scopi dello studio

Lo scopo principale dello studio è stato quello di valutare il cambiamento nella prescrizione di antibiotici sia parenterali che per os per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie in seguito all'introduzione di un programma di stewardship antibiotica nel reparto di Pediatria d'Urgenza dell'Ospedale Universitario di Padova in un periodo di 8 anni.

L'implementazione del programma di gestione della terapia antibiotica mirava a ridurre la prescrizione empirica di antibiotici ad ampio spettro (appartenenti alla classe Watch secondo la classificazione AWaRe) e a guidare il clinico nella scelta della miglior terapia specifica senza inficiare l'outcome del paziente.

Secondariamente lo scopo è stato quello di correlare l'uso di specifici antibiotici allo spettro di resistenze e la compliance da parte dei medici all'intervento proposto.

5. Materiali e metodi

5.1 Setting e disegno dello studio

Lo studio è stato condotto nel Reparto di Pediatria d'Urgenza dell'Ospedale di Padova. L'ospedale fornisce assistenza primaria e specialistica a un'area metropolitana che conta 350.000 abitanti, di cui 45.000 hanno un'età inferiore ai 15 anni, e offre cure di livello terziario sia alla popolazione regionale che a quella extraregionale. Il Dipartimento di Emergenza Pediatrica gestisce circa 25.000 visite all'anno e, su 100 visite, in media 7 richiedono un ricovero ospedaliero.

Il Reparto di Pediatria d'Urgenza dell'Ospedale di Padova è attrezzato con cinque stanze con tre letti ciascuna e una stanza di isolamento. Questo reparto accoglie bambini affetti da varie patologie, che vanno dalle infezioni delle vie respiratorie inferiori alle infezioni delle vie urinarie, alla neutropenia febbrile e all'epilessia. Durante la pandemia di COVID-19, la Pediatria d'Urgenza è stata riorganizzata per poter ospitare bambini e genitori risultati positivi al tampone per SARS-COV-2 e necessitanti ricovero, sia per il COVID-19 in sé che per altri motivi acuti o cronici. Durante la prima ondata e il picco della terza ondata, il Reparto di Pediatria d'Urgenza è stato completamente riconfigurato come unità Covid-19, con 16 letti destinati ai pazienti affetti da questa malattia.

Si tratta di uno studio quasi-sperimentale con raccolta dati di 8 anni retrospettiva da ottobre 2014 a dicembre 2022, e così suddivisa:

- periodo pre-implementazione, da ottobre 2014 a settembre 2015. Periodo che precede l'avvio dell'implementazione dell'ASP della durata di circa un anno;
- periodo post-implementazione, da ottobre 2015 a marzo 2020, che vede l'avvio di un programma di stewardship antibiotica con più interventi, con l'introduzione di linee guida locali e clinical pathways riguardanti differenti sindromi infettivologiche, lezioni educative sulle sindromi infettive più comuni e la presenza di un medico specializzato in malattie infettive ai giri di reparto della Pediatra d'Urgenza;
- periodo COVID-19, da aprile 2020 a dicembre 2022, durante il quale, a causa della pandemia, quasi tutte le sessioni educative e le riunioni multidisciplinari sono state interrotte per oltre un anno e poi riprese in modalità telematica.

Durante questo periodo, il medico specializzato in malattie infettive pediatriche era reperibile per telefono, ma non poteva partecipare ai giri di reparto a causa delle restrizioni dovute al COVID-19. In questo periodo è stata però resa disponibile a

tutti i medici strutturati e specializzandi l'app Firstline®, che ha raccolto tutte le linee guida già pubblicate rendendole più facilmente accessibili.

5.2 Popolazione dello studio

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti ammessi in Pediatria d'Urgenza dal Pronto Soccorso Pediatrico con una diagnosi di infezione delle vie urinarie e con una prescrizione di antibiotici, nel periodo compreso tra il 1° ottobre 2014 e il 31 dicembre 2022.

Sono stati esclusi dall'analisi i bambini già ricoverati in altri ospedali e trasferiti in Pediatria d'Urgenza con terapia antibiotica in atto.

I pazienti trasferiti in altri reparti o ospedali sono stati persi dopo il giorno del trasferimento.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici, clinici, microbiologici e relativi alle terapie antibiotiche.

Gli antibiotici sono stati analizzati considerando sia la classificazione AWaRe, sia il tipo di antibatterico utilizzato.

I dati sulle prescrizioni di antibiotici sono stati analizzati in due gruppi separati:

- Antibiotici totali prescritti in regime di ricovero, a prescindere dalla via di somministrazione e separatamente per la sola terapia parenterale;
- Antibiotici orali prescritti in generale, sia come terapia iniziale che dopo la terapia endovenosa, e antibiotici orali prescritti dopo la sola terapia endovenosa senza considerare se il cambio è stato effettuato durante il ricovero o al momento della dimissione.

5.3 Interventi

Ad ottobre 2015 è stato avviato presso il Pronto Soccorso Pediatrico e la Pediatria d'Urgenza un programma di stewardship antibiotica costituito da multipli interventi.

5.3.1 I percorsi clinici

Nell'ambito dell'implementazione del programma di stewardship antibiotica, il primo intervento è stato avviato nell'ottobre 2015 mediante l'introduzione progressiva dei Percorsi Clinici (CP: Clinical Pathways) per la gestione di diverse patologie infettive sia nel Dipartimento di Emergenza che nel Reparto di Pediatria d'Urgenza. I CP sono algoritmi decisionali presentati su una singola pagina che

riassumono le principali linee guida nazionali e internazionali. Questi strumenti aiutano il medico nella diagnosi e nella gestione dei pazienti con specifiche sindromi infettive, fornendo indicazioni sulla scelta del miglior trattamento antibiotico, il dosaggio più appropriato e la durata corretta di terapia.

5.3.2 Linee guida interne

Le linee guida interne rappresentano documenti redatti dagli esperti del settore e vengono aggiornati ogni tre o quattro anni per fornire ai medici informazioni chiare sull'epidemiologia, le manifestazioni cliniche, gli strumenti diagnostici e le opzioni di trattamento riguardanti specifiche patologie. A partire dal 2017, sono state pubblicate revisioni progressive delle linee guida relative alle malattie infettive più comuni, comprese le infezioni delle vie urinarie. Tuttavia, l'aggiornamento previsto per il periodo tra il 2020 e il 2021 è stato posticipato a causa della pandemia da COVID-19 e ha ripreso solo nel 2022. Durante questo periodo, la maggiore attenzione è stata focalizzata sull'infezione da COVID-19, con la pubblicazione e l'aggiornamento costante delle linee guida specifiche per questa sindrome infettiva.

5.3.3 Lezioni didattiche

L'Ospedale di Padova è un ospedale universitario e i medici in formazione hanno un ruolo fondamentale sia dal punto di vista clinico che didattico. Contestualmente all'introduzione dei primi clinical pathways, è iniziato un percorso di incontri educativi sulle principali patologie infettive, tenutesi fino a marzo 2020, quando a causa delle restrizioni dovute alla pandemia sono state inizialmente sospese. Successivamente gli incontri educativi sono ripresi online. Oltre alle lezioni frontali tenute da docenti e ricercatori della scuola di specialità, anche le lezioni più interattive tenute dai medici in formazione specialistica supervisionati da un esperto del settore hanno permesso di affrontare ed illustrare le novità riguardanti le principali patologie infettivologiche pediatriche. Tali incontri non solo forniscono informazioni rispetto alle principali novità della letteratura e della comunità scientifica, ma consentono anche di presentare casi clinici reali

Per quanto riguarda la gestione delle infezioni delle vie urinarie, le lezioni didattiche hanno permesso di diffondere due importanti aggiornamenti introdotti nel periodo preso in esame. Nel 2018 è stato introdotto un aggiornamento in merito all'utilizzo dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico a favore della sua somministrazione anche per via endovenosa per tutti i lattanti (>1 mese) e i bambini

che si presentavano all'osservazione con sospetta infezione delle vie urinarie. Nei pazienti con meno di un mese di vita continuava ad essere raccomandato l'uso dell'associazione ampicillina-netilmicina o ampicillina-gentamicina.

Un ulteriore aggiornamento del 2021 ha cambiato le indicazioni sulla molecola da preferire nei pazienti con meno di 3 mesi di vita. Infatti, grazie ai risultati ottenuti con lo studio WISCA, che ha mostrato un incremento dei ceppi di *E. coli* resistenti all'amoxicillina - acido clavulanico, veniva raccomandata la somministrazione di ceftriaxone in tutti i lattanti tra 1 e 3 mesi con sospetta infezione delle vie urinarie, per il rischio di acquisizione di ceppi di *E. coli* resistenti ad amoxicillina-acido clavulanico dalla madre. Rimaneva invece indicato l'uso di amoxicillina-acido clavulanico nei lattanti con più di 3 mesi ed in buone condizioni generali.

5.3.4 Introduzione del ruolo del medico delle malattie infettive nel team della Pediatria d'Urgenza

Tra il 2017 e marzo 2020, la figura del medico delle malattie infettive è stata aggiunta al team multidisciplinare della Pediatria d'Urgenza e ha assunto un ruolo importante nei giri di reparto quotidiani, partecipando anche alle riunioni multidisciplinari e rendendosi disponibile per eventuali aggiornamenti e consulti su bambini con sindromi infettivologiche gravi.

La presenza del medico di malattie infettive pediatriche ha avuto lo scopo di favorire la diminuzione dell'uso di antibiotici a largo spettro, scegliere gli antibiotici più appropriati e alle dosi più adeguate, sia in caso di terapia empirica che terapia mirata e a seconda delle diverse malattie infettive, tenendo in considerazione l'età del paziente, il sito di infezione e nel caso della terapia mirate l'eventuale risultato microbiologico, fornendo spiegazioni in merito alle raccomandazioni.

5.3.5 Applicazione Firstline®

Per facilitare ulteriormente le scelte cliniche, nell'aprile 2021 è stata introdotta Firstline®, ossia un'app creata da medici e specializzandi del dipartimento di pediatria, per massimizzare la diffusione di linee guida, percorsi clinici e lezioni didattiche svolte in passato, rendendoli prontamente disponibili sul telefono.

Accedendo all'app, l'utente può scegliere tra tre diverse macro-aree: antimicrobici, patogeni e linee guida. La sezione antimicrobici contiene un elenco di antibiotici, antivirali e antifungini, per ciascuno dei quali si riporta la via di somministrazione e la dose, compreso l'aggiustamento della stessa in caso di insufficienza renale o

epatica specifica per la popolazione pediatrica. La sezione patogeni elenca i batteri più comuni, indicando la loro sensibilità o resistenza intrinseca a specifici antibiotici. Infine, la sezione linee guida contiene un elenco delle sindromi infettivologiche pediatriche più comuni con informazioni sull'epidemiologia, segni e sintomi principali ed eventuali fattori di rischio, iter diagnostico, eventuali complicazioni e approccio terapeutico.

5.4 Fonti dei dati e risultati

I dati clinici, demografici, diagnostici e di prescrizione giornaliera sono stati raccolti manualmente dai registri medici elettronici utilizzando un modulo di raccolta dati REDCap protetto da password. Tutti i dati sono stati archiviati nel server protetto dell'Università di Padova. Per garantire l'anonimato e la privacy, è stato assegnato a ciascun paziente un numero unico specifico dello studio.

Per quanto riguarda i dati di prescrizione, sono stati raccolti per ciascun paziente il tipo di antibiotico, la via di somministrazione, il dosaggio, l'inizio e la fine della terapia e il motivo per cui è stata interrotta o modificata. Le prescrizioni per il trattamento antifungino, antivirale e antitubercolare sono state escluse.

Per quanto riguarda i dati microbiologici, sono stati raccolti per ciascun paziente gli eventuali accertamenti microbiologici eseguiti, con il risultato degli stessi ed in caso di positività il risultato dell'antibiogramma qualora effettuato.

5.4.1 Outcome

L'outcome primario dello studio è stato quello di valutare il cambiamento nella prescrizione di antibiotici in seguito all'introduzione di un programma di stewardship antibiotica, sia valutando la specifica molecola prescritta che utilizzando la classificazione AWaRe.

Gli outcome secondari consistevano nel valutare il cambiamento nell'epidemiologia e la correlazione tra molecole ad ampio spettro e il riscontro microbiologico di patogeno multi-resistente; nell'analizzare la terapia antibiotica somministrata per via endovenosa e per via orale; nell'accertare la compliance dei medici nella prescrizione della terapia empirica e della terapia mirata sulla base dell'antibiogramma.

Al fine di analizzare la compliance nella prescrizione della terapia empirica, è stata considerata l'adesione alle linee guida nella scelta dell'antibiotico.

Seppur l'aggiornamento delle linee guida specifiche per l'IVU sia stato pubblicato nel 2018, già dal 2016 con la presenza dell'infettivologo ai giri di reparto si era introdotta la raccomandazione all'utilizzo dell'amoxicillina-acido clavulanico nei lattanti al di sopra del mese di vita. Tuttavia, dato il riscontro di crescente aumento di resistenze all'amoxicillina acido clavulanico nei ceppi di *E. coli*, già dal 2020 si era iniziato a raccomandare l'utilizzo delle cefalosporine di III generazione (ceftriaxone o cefotaxime) nei lattanti di 1-3 mesi e in quelli in condizioni generali scadute. Tale indicazione ha portato all'aggiornamento nell'anno successivo del protocollo inerente le IVU.

Per tale ragione, la compliance alla terapia empirica è stata analizzata secondo i tre periodi già identificati, pre, post e COVID-19.

Lo studio è stato approvato dal Comitato etico dell'Ospedale Universitario di Padova (Protocollo Numero 295n/AO/22).

5.4.2 Analisi statistica

I risultati dei diversi periodi sono stati riassunti come numeri e percentuali (variabili categoriche) e come mediana e range interquartile 25° e 75° (variabili continue).

I dati sono stati raccolti in 16 semestri per consentire un'adeguata numerosità in ciascun gruppo ad eccezione di un trimestre finale. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test esatto di Fisher a due code o con il test del χ^2 in una tabella di contingenza, mentre le variabili continue con il test non parametrico di Kruskal-Wallis. La significatività statistica è stata fissata al livello del 0,05.

I dati sono stati analizzati utilizzando Microsoft Excel per Mac, versione 16.68.

6. Risultati

6.1 Caratteristiche generali della popolazione oggetto dello studio

Negli 8 anni considerati dallo studio sono stati ricoverati in Pediatria d'Urgenza 7229 pazienti; di questi, 310 bambini dimessi con diagnosi di Infezione delle vie urinarie. Tuttavia, 31 soggetti sono stati esclusi dall'analisi poichè l'urinocoltura eseguita all'ingresso era risultata negativa, e non rispettavano pertanto i criteri diagnostici di infezione delle vie urinarie.

Sono stati pertanto inclusi nell'analisi finale 279 soggetti, pari al 3,8% di tutti i pazienti ricoverati, le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella III. Il 63,8% della popolazione era di sesso maschile, mentre il 36,2% di sesso femminile.

L'età mediana dei pazienti è risultata essere di 77 giorni; nonostante un aumento nell'età mediana in giorni tra il periodo pre e il post e il COVID-19, tale aumento non è risultato statisticamente significativo ($p=0,67$).

Considerando le diverse fasce di età, si può notare come più della metà dei pazienti avessero meno di tre mesi di vita.

Il numero di pazienti con IVU e comorbidità è rimasto stabile nei tre periodi, con un leggero incremento non significativo durante la pandemia ($p=0,54$).

Nel contesto delle infezioni delle vie urinarie è importante porre attenzione al numero di bambini con malformazione delle vie urinarie, che corrisponde al 12,5% dei pazienti totali. Durante il periodo COVID-19 la percentuale di pazienti ricoverati per IVU con malformazione delle vie urinarie è stata più alta, tuttavia questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($p=0,52$).

La mediana della durata del ricovero è rimasta stabile nei tre periodi in esame ($p=0,76$).

La percentuale di pazienti con terapia antibiotica in atto al momento della valutazione in PS è risultata più o meno stabile nei tre periodi ed intorno al 6,5% ($p=0,73$).

La maggior parte dei pazienti è stata dimessa (94%) senza differenze significative nei tre periodi, mentre solo il 6% dei bambini è stato trasferito in un altro reparto per accertamenti e gestione dello stato clinico ($p=0,51$).

	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOTALE	p
Numero di pazienti ricoverati in Pediatria d'Urgenza	739	4293	2197	7229	
Numero di pazienti con diagnosi di infezioni delle vie urinarie	35 (4.7%)	148 (3,4%)	96 (4,4%)	279 (4%)	0.08
Sesso					
• Maschile	27 (77.1%)	97 (65.5%)	54 (56.3%)	178(63.8%)	0.16
• Femminile	8 (22.9%)	51 (34.5%)	42 (43.7%)	101(36.2%)	0.16
Mediana dell'età in giorni (25°-75°)	59.00 (22-145)	79.00 (34-308.5)	74.00 (32.25-425.25)	77.00 (31.50-312.5)	0.67
Numero di pazienti per età					
• 0-28 giorni	12 (34.3%)	31 (20.9%)	24 (25%)	67 (24%)	0.2
• 1-3 mesi	10 (28.6%)	47 (31.8%)	32 (33.3%)	89 (31.9%)	0.9
• 3-12 mesi	8 (22.9%)	36 (24.3%)	14 (14.6%)	58 (20.8%)	0.2
• 1-5 anni	2 (5.7%)	19 (12.8%)	14 (14.6%)	35 (12.5%)	0.4
• Più di 5 anni	3 (8.5%)	15 (10.2%)	12 (12.5%)	30 (10.8%)	0.8
Comorbidità					
• Nessuna	29 (82.9%)	115 (77.7%)	71 (74%)	215 (77.1%)	0.54
• Una o più	6 (17.1%)	33 (22.3%)	25 (26%)	64 (22.9%)	0.54
Numero di pazienti con malformazioni delle vie urinarie	3 (8.6%)	18 (12.2%)	15 (15.6%)	36 (12.5%)	0.52
Mediana della durata del ricovero in giorni (25°-75°)	5 (4-7.5)	5 (4-8)	5 (4-8)	5 (4-8)	0.76
Numero di pazienti che al momento del ricovero risultano già in terapia antibiotica (non profilattica)	3 (8.6%)	8 (5.4%)	7 (7.3%)	18 (6.5%)	0.73
Numero di pazienti					
Dimessi	33 (94.3%)	141 (95.3%)	88 (91.7%)	262 (94%)	0.51
Trasferiti in un altro reparto	2 (5.7%)	7 (4.7%)	8 (8.3%)	17 (6%)	0.51

Tabella III. Caratteristiche generali della popolazione oggetto dello studio

6.2 Andamento delle prescrizioni antibiotiche secondo il sistema AWaRe

	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOT	p
Prescrizioni di antibiotici della classe ACCESS	13 (37.1%)	89 (60.1%)	49 (51%)	151 (54.1%)	0.03
Prescrizioni di antibiotici della classe WATCH	22 (62.9%)	59 (39.9%)	47 (49%)	128 (45.9%)	0.03
Prescrizioni di antibiotici della classe RESERVE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tabella IV. Andamento delle prescrizioni antibiotiche secondo il sistema AWaRe

Analizzando l'andamento delle prescrizioni di antibiotici nel corso tre periodi secondo la classificazione AWaRe, si può osservare un aumento statisticamente significativo delle prescrizioni di antibiotici della classe Access e una conseguente riduzione delle prescrizioni di antibiotici della classe Watch ($p=0,03$). In particolare, si nota come, nel periodo pre-implementazione, le prescrizioni di antibiotici della classe Watch corrispondevano al 62,9%, mentre durante il periodo post-implementazione questa percentuale scendeva al 39,9%. Di conseguenza, durante questa fase, si è registrato un aumento delle prescrizioni di antibiotici della classe Access, che passavano dal 37,1% al 60,1% e raggiungendo un picco del 65,2% nel semestre 01/10/2018 - 31/03/2019.

Durante il periodo COVID-19 si è osservato un calo nella prescrizione degli antibiotici della classe Access, tuttavia nel semestre 01/10/2020 - 31/03/2021 si è raggiunto un picco dell'81,8%.

Nel contesto dello studio non sono stati prescritti antibiotici della classe Reserve.

Nel grafico che segue (grafico 1) viene mostrato con il sistema di colori AWaRe l'andamento delle prescrizioni di antibiotici delle classi Access e Watch. Viene evidenziata la soglia del 60%, raccomandata come valore minimo accettabile dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per le prescrizioni sia ospedaliere che territoriali.

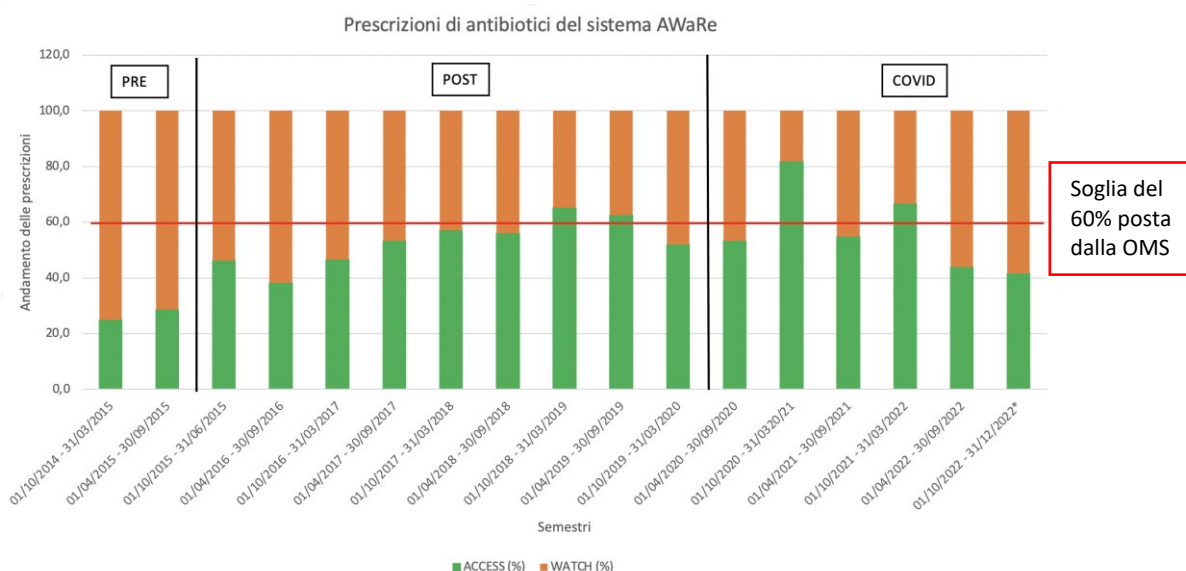


Grafico 1. Andamento delle prescrizioni antibiotiche secondo il sistema di colori AWaRe

6.3 Le prescrizioni dei singoli antibiotici

Nella tabella VI si pone attenzione sull'impiego dei singoli e specifici antibiotici, i quali sono stati in alcuni casi considerati a gruppi, dati i numeri ridotti che si sarebbero ottenuti considerandoli singolarmente e lo spettro d'azione simile. Ad esempio, è stato possibile sommare le prescrizioni di amoxicillina + clavulanato e dell'associazione ampicillina + sulbactam, anziché considerare le prescrizioni singole delle due combinazioni menzionate, per il simile meccanismo d'azione.

Gli antibiotici inoltre sono stati distinti in base alla via di somministrazione.

238 pazienti hanno avviato terapia parenterale al momento del ricovero, mentre 41 soggetti hanno avviato terapia antibiotica per via orale nonostante il ricovero.

	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE (N=35)	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE (N=148)	PERIODO COVID-19 (N=96)	TOT (N=279)	p
Terapia parenterale all'ingresso	33 (94.3%)	121 (81.8%)	84 (87.5%)	238 (85.3%)	0.1
Terapia per os all'ingresso	2	27	12	41	0.1

Tabella V. Terapia all'ingresso

Analizzando l'andamento degli antibiotici somministrati per via endovenosa, si osserva un aumento statisticamente significativo dell'associazione tra una penicillina e un inibitore delle beta-lattamasi ($p=0,02$).

Contestualmente, è interessante notare che le prescrizioni di cefalosporine di III generazione (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime) mostrano una diminuzione dal periodo pre-implementazione (38,3%) al periodo post-implementazione (29,5%), con una successiva risalita durante la pandemia (32%).

Si segnala inoltre un incremento statisticamente significativo ($p=0,006$) delle prescrizioni di piperacillina-tazobactam.

ANTIBIOTICI PRESCRITTI	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE (N prescr = 60)	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE (N prescr = 254)	PERIODO COVID-19 (N prescr = 175)	TOT (489)	p
Antibiotici ENDOVENA					
Ampicillina	11 (18.3%)	34 (13.3%)	24 (13.7%)	69 (14.1%)	0.6
Aminoglicoside	13 (21.7%)	36 (14.2%)	23 (13.2%)	72 (14.7%)	0.3
Amoxicillina+clavulanato Ampicillina + sulbactam	1 (1.7%)	38 (15%)	20 (11.5%)	59 (12.1%)	0.02
Cefalosporine di III generazione	23 (38.3%)	75 (29.5%)	56 (32%)	154 (31.5%)	0.4
Piperacillina-tazobactam	0 (0%)	1 (0.4%)	7 (4%)	8 (1.6%)	0.006
Meropenem	2 (3.3%)	6 (2.4%)	2 (1.1%)	10 (2.1%)	0.5
Altri	3 (5%)	6 (2.4%)	2 (1.1%)	11 (2.2%)	0.2
Antibiotici ORALI					
Amoxicillina+clavulanato os	3 (5%)	40 (15.7%)	25 (14.3%)	68 (13.9%)	0.09
Cefalosporine di II e III generazione os	4 (6.7%)	11 (4.3%)	10 (5.7%)	25 (5.1%)	0.7
Altri	0 (0%)	7 (2.8%)	6 (3.4%)	13 (2.7%)	0.7

Tabella VI. Andamento delle prescrizioni delle principali classi antibiotiche nei pazienti con infezione delle vie urinarie

Nel grafico 2 viene rappresentato l'andamento nelle prescrizioni degli antibiotici maggiormente utilizzati nelle infezioni delle vie urinarie. L'associazione ampicillina-aminoglicoside non è stata rappresentata graficamente poiché si è mantenuta costante nell'arco dei tre periodi. Le cefalosporine di terza generazione (rappresentate dalla linea gialla) sono state gli antibiotici più impiegati nei tre periodi in esame, ad eccezione del semestre 01/10/2020 - 31/03/2021, nel quale l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (linea verde) è stata la classe antibiotica più utilizzata. È interessante notare che la prescrizione di amoxicillina-

acido clavulanico ha registrato un notevole aumento nel periodo post-implementazione rispetto al periodo precedente. Durante il periodo COVID-19 la prescrizione di amoxicillina-acido clavulanico ha subito un calo iniziale, seguito da un picco che raggiunge il 40%, per poi calare nuovamente.

L'andamento degli antibiotici ad ampio spettro (linea arancione) si è mantenuto sostanzialmente stabile, ad eccezione di un picco (12%) nel semestre 01/04/2018 - 30/09/2018 del periodo di post-implementazione e in due semestri (10%) del periodo COVID-19 (01/04/2021 - 30/09/2021 e 01/04/2022 - 30/09/2022).

Gli antibiotici considerati ed inclusi nel gruppo "ampio spettro" sono stati meropenem, piperacillina-tazobactam e amikacina. Anche questi antibiotici rientrano nella classe Watch nella classificazione AWaRe.

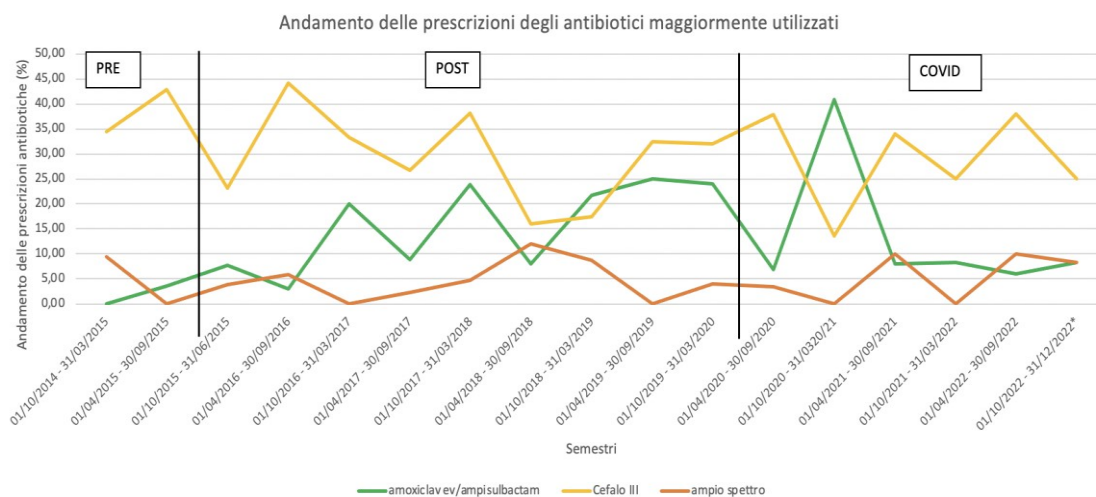


Grafico 2. Andamento delle prescrizioni delle principali classi antibiotiche nei pazienti con infezione delle vie urinarie

6.4 Il passaggio dalla terapia parenterale a quella orale

Un altro aspetto valutato nello studio è stato quello inerente al numero dei pazienti delle tre coorti che hanno ricevuto una terapia orale dopo la terapia endovenosa (switch to oral).

La maggior parte dei pazienti (72,8%) ha iniziato la terapia orale al momento della dimissione, ma la percentuale di pazienti che ha fatto il cambio alla terapia orale alla dimissione è diminuita nel periodo post-implementazione. Nel 27,2% dei casi, invece, l'inizio della terapia orale è avvenuto durante il ricovero, al completamento della terapia parenterale.

Dalla tabella VII si può notare che il passaggio alla terapia orale è stato effettuato nel:

- 71,4% dei casi (25 pazienti su 35 arruolati) nel periodo pre-implementazione;
- 75% dei casi (111 pazienti su 148 arruolati) nel periodo post-implementazione;
- 72,9% dei casi (70 pazienti su 96 arruolati) nel periodo COVID-19.

La percentuale di pazienti che hanno fatto il passaggio alla terapia orale non ha subito variazioni significative nel tempo.

Per quanto riguarda i singoli antibiotici, non sono noti i dati di dieci pazienti.

Analizzando le molecole prescritte, si è riscontrato un aumento progressivo nel tempo del numero dei casi in cui, al termine della terapia endovenosa, è stata prescritta Amoxicillina + acido clavulanico. Questo passaggio è avvenuto nel 33,3% dei pazienti nel periodo pre-implementazione, nel 56,9% nel periodo post-implementazione, fino a raggiungere il 58,6% nel periodo COVID-19.

Di conseguenza si osserva una riduzione statisticamente significativa ($p=0,03$) della prescrizione di cefalosporine di II e III generazione, che è scesa dal 62,5% nel periodo pre-implementazione al 35,3% del periodo post-implementazione e al 34,3% del periodo Covid-19.

	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE (N=35)	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE (N=148)	PERIODO COVID-19 (N=96)	TOT (N=279)	p
Switch to oral					
No	10 (28.6%)	36 (24.3%)	26 (27.1%)	72 (25.8%)	0.8
Si	25 (71.4%)	111 (75%)	70 (72.9%)	206 (73.8%)	0.8
Alla dimissione	21 (84%)	85 (76.6%)	44 (62.9%)	150 (72.8%)	0.06
Durante il ricovero	4 (16%)	26 (23.4%)	26 (37.1%)	56 (27.2%)	0.06
Missing data	1 (4%)	9 (8.1%)	0 (0%)	10 (4.9%)	0.5
Molecola					
Amoxicillina+clavulanato os	8 (33.3%)	58 (56.9%)	41 (58.6%)	107 (54.6%)	0.08
Cefalosporine di II e III generazione os	15 (62.5%)	36 (35.3%)	24 (34.3%)	75 (38.3%)	0.03
Altri antibiotici	1 (4.2%)	8 (7.8%)	5 (7.1%)	14 (7.1%)	0.8

Tabella VII. Antibiotici per via orale prescritti al termine della terapia parenterale

Nel seguente grafico (grafico 3) viene rappresentato l'andamento della terapia orale, considerando sia i casi in cui l'antibiotico somministrato per via orale è stata la prima scelta terapeutica, sia i casi in cui è stata prescritta successivamente alla terapia parenterale. Si nota che dall'inizio del periodo post-implementazione l'uso

dell'amoxicillina + acido clavulanico aumenta in modo esponenziale, fino ad un picco nel semestre 01/10/2017 - 31/03/2018 in cui rappresentava la principale scelta terapeutica. Nel grafico si può anche notare che successivamente la prescrizione di amoxicillina + acido clavulanico per via orale tende a diminuire nel periodo COVID-19, con un aumento conseguente delle cefalosporine.

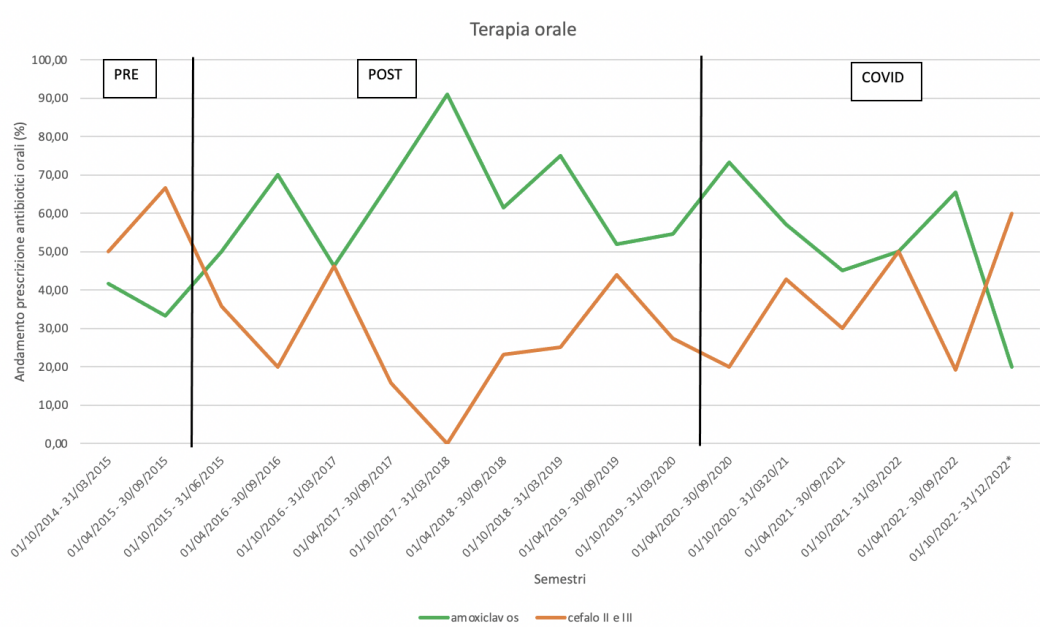


Grafico 3. Andamento delle prescrizioni della terapia orale nei pazienti con infezione delle vie urinarie

6.5 Diagnosi alla dimissione

La pielonefrite acuta, con un totale di 266 casi, su 279 pazienti, di cui 141 nel periodo post-implementazione, è stata l'infezione delle vie urinarie più frequentemente diagnosticata nei pazienti arruolati (tabella VIII). La percentuale di tale condizione sul totale delle diagnosi di IVU si è mantenuta sostanzialmente stabile nei 3 periodi. La seconda diagnosi per incidenza è rappresentata dalla cistite (3,9%), seguita dalla pielonefrite complicata, in particolare con ascesso (0,8%).

DIAGNOSI	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOTALE	p
Pielonefrite acuta	33 (94.3%)	141 (95.3%)	92 (96%)	266 (95.3%)	0.9
Cistite	2 (5.7%)	6 (4.0%)	3 (3%)	11 (3.9%)	0.8
Pielonefrite complicata con ascesso	0 (0%)	1 (0.7%)	1 (1%)	2 (0.8%)	0.8

Tabella VIII. Incidenza dei diversi tipi di infezione delle vie urinarie nei tre periodi

Andando a valutare la presenza di complicanze dell'IVU (tabella IX) quali la sepsi e la meningite/encefalite, si osserva che nel periodo pre-implementazione vi è stato un maggior numero di diagnosi di sepsi concomitante all'infezione delle vie urinarie rispetto agli altri periodi. Al contrario, la diagnosi di meningite/encefalite è risultata assente nel periodo pre-implementazione, ma si è attestata al 3% durante il periodo COVID-19.

DIAGNOSI CONCOMITANTE	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOTALE	p
Sepsi	2 (5.7%)	6 (4.1%)	2 (2.1%)	10 (3.6%)	0.5
Meningite/encefalite	0 (0%)	1 (0.7%)	3 (3.1%)	4 (1.4%)	0.1
Infezione da SarsCoV2	0 (0%)	0 (0%)	9 (9.3%)	9 (9.3%)	-
Altre infezioni concomitanti	1 (2.9%)	5 (3.4%)	6 (6.18%)	12 (4.3%)	0.5

Tabella IX. Incidenza delle diagnosi concomitanti nei tre periodi

6.6 Le emocolture e i patogeni isolati

EMOCOLTURA	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOT	p
Non eseguita	7 (20%)	13 (8.8%)	14 (14.6%)	34 (12.2%)	0.13
Eseguita	28 (80%)	135 (91.2%)	82 (85.4%)	245(87.8%)	0.13
• Negativa	24 (85.7%)	121 (89.6%)	78 (95.1%)	223 (91%)	
• Positiva	4 (14.3%)	8 (6%)	4 (4.9%)	16 (6.5%)	
• Contaminata	0 (0%)	6 (4.4%)	0 (0%)	6 (2.5%)	
Positiva a					
• E. coli	2 (50%)	6 (75%)	1 (25%)	9 (56.3%)	0.25
• Altri	2 (50%)	2 (25%)	3 (75%)	7 (43.7%)	0.25

Tabella X. Le emocolture

Come si evince dalla tabella X l'emocoltura è stata eseguita in 245 pazienti, quindi in più dell'80% dei casi, mentre non è stata eseguita in soli 34 pazienti, ottenendo nella maggior parte dei casi un risultato negativo. Si è osservato un lieve aumento nel numero di emocolture eseguite nell'arco dei 3 periodi, con picco durante il periodo post, ma senza differenze statisticamente significative (p=0,13).

Nella maggior parte dei casi l'emocoltura ha dato esito negativo. Nelle poche emocolture positive, E.coli si è dimostrato il patogeno maggiormente isolato.

6.7 Urinocoltura

L'esame fondamentale per la diagnosi di un'infezione delle vie urinarie è rappresentato dall'urinocoltura. Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno eseguito urinocoltura, in sette casi (2 nel periodo post implementazione, 5 nel periodo COVID-19) sono risultate contaminate.

Un dato importante che si evince dalla tabella XI è l'epidemiologia dei diversi patogeni isolati nelle urine. *E. coli* risulta essere il responsabile della maggior parte delle infezioni dei soggetti coinvolti.

UROCOLTURA	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOT	p
Non eseguita	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Eseguita	35 (100%)	148 (100%)	96 (100%)	279 (100%)	
• Negativa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
• Positiva	35 (100%)	146 (98.6%)	91 (94.8%)	272 (97.5%)	
• Contaminata	0 (0%)	2 (1.4%)	5 (5.2%)	7 (2.5%)	
Positiva a*					
<i>E. coli</i>	34 (97.1%)	124 (84.9%)	68 (74.7%)	226(83.1%)	0.005
<i>K. Pneumoniae</i>	0 (0%)	4 (2.7%)	9 (9.9%)	13 (4.8%)	0.02
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0%)	6 (4.1%)	4 (4.4%)	10 (3.7%)	0.9
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2.9%)	0 (0%)	5 (5.5%)	6 (2.2%)	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2.9%)	4 (2.7%)	0 (0%)	5 (1.8%)	0.9
<i>K. Oxytoca</i>	0 (0%)	2 (1.4%)	2 (2.2%)	4 (1.5%)	0.6
<i>Enterobacter spp</i>	0 (0%)	2 (1.4%)	2 (2.2%)	4 (1.5%)	0.6
<i>S. agalactiae</i>	0 (0%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0.7
<i>Citrobacter</i>	0 (0%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0.7
<i>Candida</i>	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)	-
<i>Morganella</i>	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)	-

*due urocolture (una nel periodo pre-implementazione e una nel periodo Covid-19) sono state considerate due volte in quanto sono risultate positive a due patogeni

Tabella XI. Urinocolture

226 urocolture (corrispondenti all'83,1% delle urocolture totali risultate positive nei tre periodi considerati) sono risultate positive per *E. coli*, di cui 34 nel primo periodo (97.1% delle urocolture eseguite e risultate positive), 124 (84.9%) nel periodo post- implementazione e 68 (corrispondenti al 74.7% dei campioni totali) nel periodo COVID-19. Si è pertanto assistito ad un lieve calo nella percentuale di isolati di *E. coli* nell'ultimo periodo che è risultato statisticamente significativo (p=0,005).

Il secondo patogeno più frequentemente isolato è stato la *Klebsiella pneumoniae*, che è stata riscontrata in quasi il 10% delle urinocolture nel periodo COVID-19 con

un aumento statisticamente significativo ($p=0,02$), seguito da *Pseudomonas aeruginosa* (3.7% sul totale dei periodi).

Un altro dato interessante è che, nonostante la costante predominanza di *E. coli*, nel periodo post-implementazione e soprattutto nel periodo COVID-19 risulta aumentare l'incidenza di altri patogeni, in particolare *Klebsiella Pneumoniae* e *Pseudomonas Aeruginosa* (grafico 4).

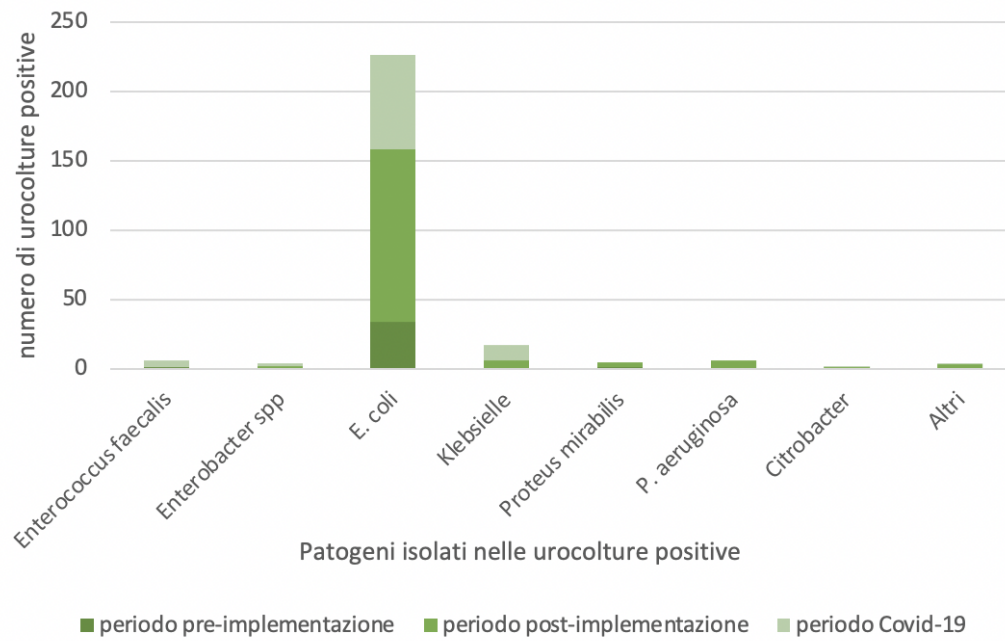


Grafico 4. *Patogeni isolati nelle urocolture positive*

Al fine di indagare la sensibilità dei differenti patogeni isolati, sono stati valutati i differenti antibiogrammi (tabella XII).

Considerando la sensibilità del totale dei patogeni isolati nelle urocolture della popolazione oggetto dello studio, si riscontra un totale di 180 ceppi multisensibili, corrispondenti al 66.4% dei patogeni totali ($p=0,00001$). Prendendo in esame invece la sensibilità ad un antibiotico di uso comune, in particolare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico, si nota un importante aumento dei ceppi resistenti nel periodo COVID-19 (43,9%) rispetto ai periodi precedenti ($p=0,00001$).

Il numero di ceppi ESBL ha subito un incremento nel periodo post implementazione passando dal 2,8% del periodo precedente al 5,5%, arrivando fino al 7,7% nel periodo COVID-19 ($p=0,00001$).

È stato isolato solo in un campione un ceppo MDR.

ANTIBIOGRAMMA	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOT	p
Totali					
Multisensibile	28 (80%)	109 (75.2%)	43 (47.3%)	180 (66.4%)	0.00001
Resistente ad antibiotico di uso comune	6 (17.2%)	28 (19.3%)	40 (43.9%)	74 (27.3%)	0.00001
ESBL	1 (2.8%)	8 (5.5%)	7 (7.7%)	16 (5.9%)	0.00001
MDR	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	-
E. coli					
Multisensibile	28 (82.4%)	95 (76.6%)	30 (44.1%)	150 (66.4%)	<0.00001
Resistente ad antibiotico di uso comune	5 (14.7%)	22 (17.7%)	36 (52.9%)	66 (29.2%)	<0.00001
ESBL	1 (2.9%)	7 (5.7%)	2 (3%)	10 (4.4%)	<0.00001
MDR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tabella XII. Andamento delle resistenze generali dei patogeni isolati e di *E. coli*

Il seguente grafico (grafico 5) rappresenta l'andamento della resistenza di tutti i patogeni isolati nei campioni di urina dei pazienti oggetti dello studio. Risulta evidente il drastico calo dei ceppi multisensibili (linea blu) all'inizio del periodo post-implementazione e la contemporanea salita del numero dei ceppi resistenti ad un antibiotico di uso comune (linea fucsia).

Il numero di ceppi ESBL (linea azzurra) rimane pressochè uguale in tutti e tre i periodi analizzati, ad eccezione di un picco nel semestre 01/04/2018 - 30/09/2018.

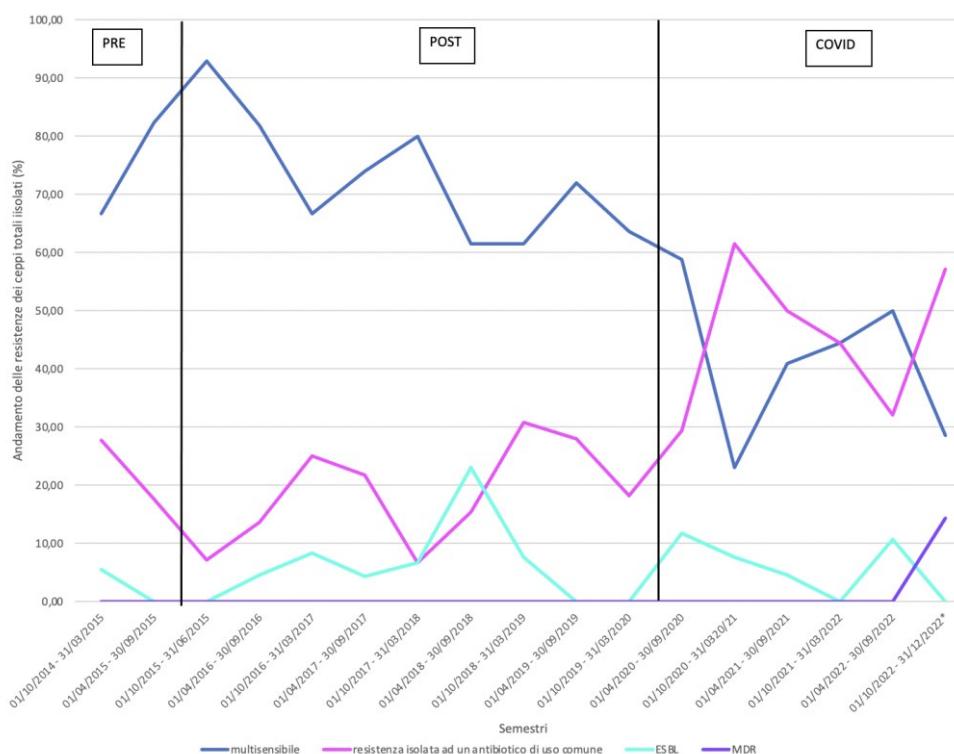


Grafico 5. Andamento delle resistenze dei patogeni totali isolati alle uroculture positive

Soffermandosi in particolare sull'*E. coli* e analizzando la sensibilità dei ceppi di *E. coli* isolati nelle colture in esame, si evidenzia una progressiva riduzione dei ceppi multisensibili partendo dall'82,4% del periodo pre-implementazione, arrivando al 76,6% dei ceppi di *E. coli* totali, fino al 44,1% del periodo COVID-19 ($p < 0,0001$). Contestualmente a ciò si è assistito ad un notevole e progressivo incremento dei ceppi di *E. coli* resistenti ad amoxicillina-acido clavulanico, in particolare nel periodo COVID-19 (tabella XII); la percentuale di ceppi resistenti passa dal 2,9% nel periodo pre-implementazione al 17,7% nel periodo post-implementazione e infine al 52,9% nel periodo Covid-19 ($p < 0,0001$).

Osservando il grafico 6, è possibile notare che i ceppi di *E. coli* ESBL raggiungono un picco intorno al 30% a metà del periodo post-implementazione, per poi rimanere invece stabili ed inferiore al 10% degli isolati totali negli altri periodi.

Si evidenzia che non sono stati isolati ceppi di *E. coli* MDR.

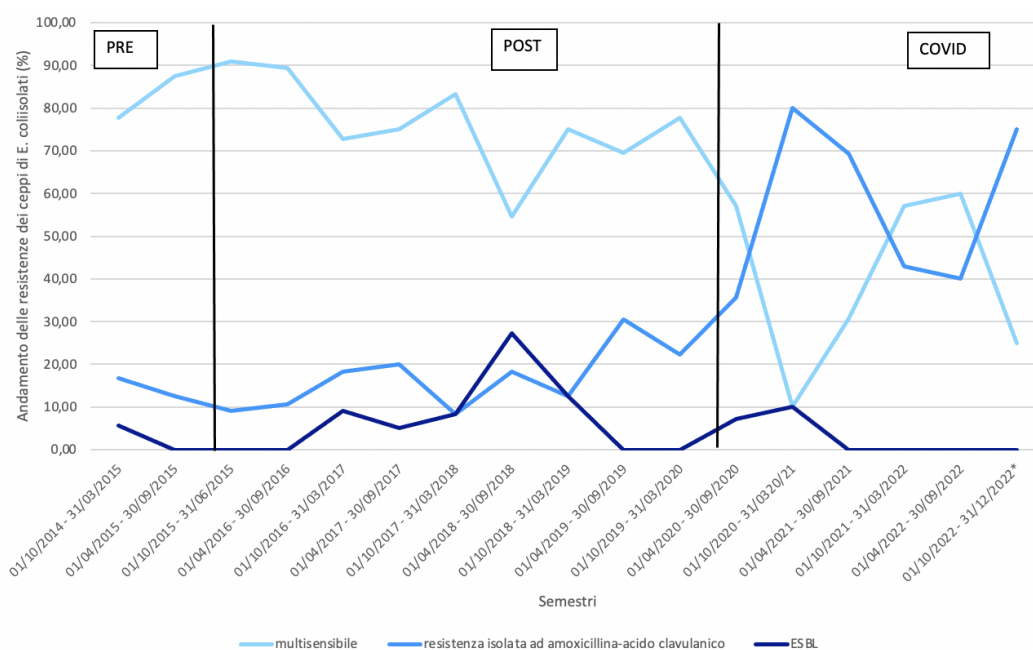


Grafico 6. Andamento delle resistenze dei ceppi di *E. coli* isolati dalle uroculture positive

6.8 Rachicentesi

RACHICENTESI	PERIODO PRE-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO POST-IMPLEMENTAZIONE	PERIODO COVID-19	TOT	p
Non eseguita	32 (91.4%)	129 (87.2%)	74 (77.1%)	235 (84.2%)	0.2
Eseguita	3 (8.6%)	19 (12.8%)	18 (18.7%)	40 (14.3%)	0.2
Non riuscita	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.2%)	4 (1.5%)	-
Array					
• Negativa	3 (100%)	18 (94.7%)	16 (88.9%)	37 (92.5%)	0.5
• Positiva	0 (0%)	1 (5.3%)	2 (11.1%)	3 (7.5%)	0.5
Liquorcoltura					
Non eseguita	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (2.5%)	
Eseguita	3 (100%)	19 (100%)	17 (94.4%)	39 (97.5%)	
• Negativa	3 (100%)	18 (94.7%)	17 (100%)	38 (97.4%)	
• Positiva	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (2.6%)	

Tabella XIII. Rachicentesi

Nel 14,3% dei pazienti totali presentati all'osservazione medica è stata eseguita la rachicentesi. Nello specifico è stata eseguita in 3 pazienti nel periodo pre-implementation, in 19 nel periodo post e in 18 pazienti nel periodo COVID-19. In 4 pazienti la rachicentesi è stata effettuata ma la procedura non è riuscita.

L'analisi array del liquor ha dato risultato positivo in soli tre campioni: uno nel periodo post-implementation e due nel periodo COVID-19.

Nella quasi totalità dei pazienti il campione di liquor è stato poi messo in coltura (97,5%), risultando positivo solo in un paziente (tabella XIII).

6.9 Relazione tra lo spettro di resistenza dei ceppi di *E. coli* isolati e gli antibiotici prescritti

Il grafico 7 mette in relazione l'andamento dello spettro di resistenza dei ceppi di *E. coli* isolati all'urocoltura (rappresentati tramite un istogramma) e l'andamento della prescrizione delle singole molecole antibiotiche (rappresentate dalle linee) durante i semestri presi in esame. Il grafico è dotato quindi di un asse orizzontale che indica i semestri e due assi verticali ad indicare la proporzione di ceppi multisensibili, resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico o ESBL sul totale dei ceppi di *E. coli* (lato sinistro) e la proporzione di prescrizione di un antibiotico specifico rispetto al totale delle prescrizioni (lato destro).

Nel periodo pre-implementazione si osserva un elevato uso di cefalosporine, che in alcuni periodi rappresentano oltre il 40% delle prescrizioni totali e contemporaneamente la presenza di più dell'80% di ceppi di *E. coli* multisensibili. Nel periodo post-implementazione invece si nota una progressiva discesa dell'uso di cefalosporine e un contemporaneo incremento della prescrizione di amoxicillina-acido clavulanico. Analizzando lo spettro di resistenza dei ceppi di *E. coli*, si osserva sempre la prevalenza di ceppi multisensibili, ad eccezione di un picco di ceppi ESBL nel semestre 1/04/2018-1/10/2018, che coincide con un aumento della prescrizione degli antibiotici ad ampio spettro.

Verso la fine del periodo post-implementazione e soprattutto durante il periodo COVID-19, il grafico mostra un progressivo aumento dei ceppi resistenti ad amoxicillina-acido clavulanico, a cui corrisponde un progressivo aumento dell'uso di cefalosporine. Questo andamento cambia significativamente nel semestre 01/10/2020 - 31/03/2021, nel quale si osserva una resistenza ad amoxicillina-acido clavulanico pari al 80% e un picco nella prescrizione di amoxicillina-acido clavulanico, che rappresenta più del 40% delle prescrizioni totali.

Tuttavia, dopo questo picco, l'uso dell'amoxicillina-acido clavulanico scende al di sotto al 10% e si osserva una risalita della prescrizione di cefalosporine, contemporanea alla presenza di numerosi ceppi resistenti ad un antibiotico di uso comune, che raggiunge un picco del 75% nell'ultimo trimestre analizzato.

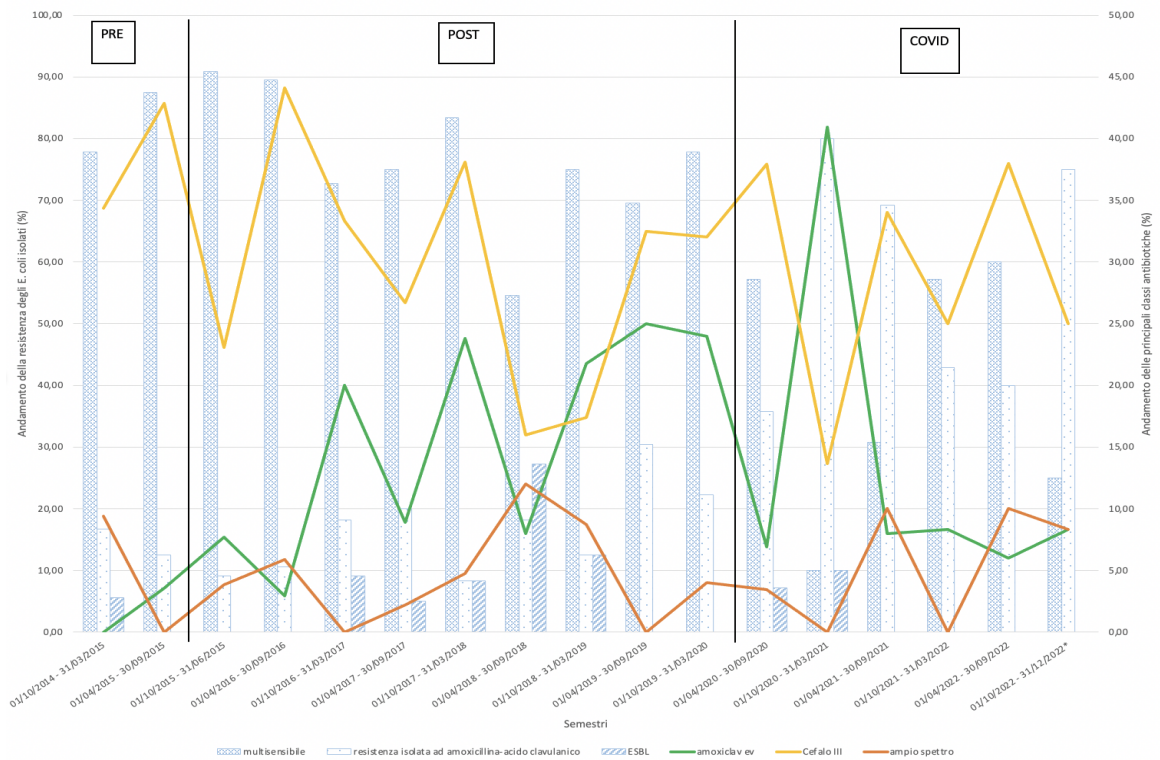


Grafico 7. *Relazione tra lo spettro di resistenza dei ceppi di E. coli isolati e gli antibiotici prescritti nei pazienti con infezione delle vie urinarie*

6.10 Compliance

Nel contesto dello studio, è stata analizzata anche la compliance dei medici alla scelta della molecola per la terapia empirica e alla scelta della terapia mirata sulla base dell'antibiogramma.

Per quanto riguarda la compliance alla terapia empirica (grafico 8) si è valutato se il primo antibiotico prescritto ai pazienti fosse conforme alle linee guida.

Non è stato possibile considerare i pazienti che presentavano delle comorbidità, come le malformazioni delle vie urinarie, in quanto non era possibile seguire le linee guida sopracitate, e che rientrano quindi nella classe "non valutabile".

Nell'istogramma seguente si osserva un importante aumento della compliance nel periodo post-implementazione, nel quale raggiunge il 50% e nel successivo periodo COVID-19 in cui la compliance si mantiene intorno al 55%.

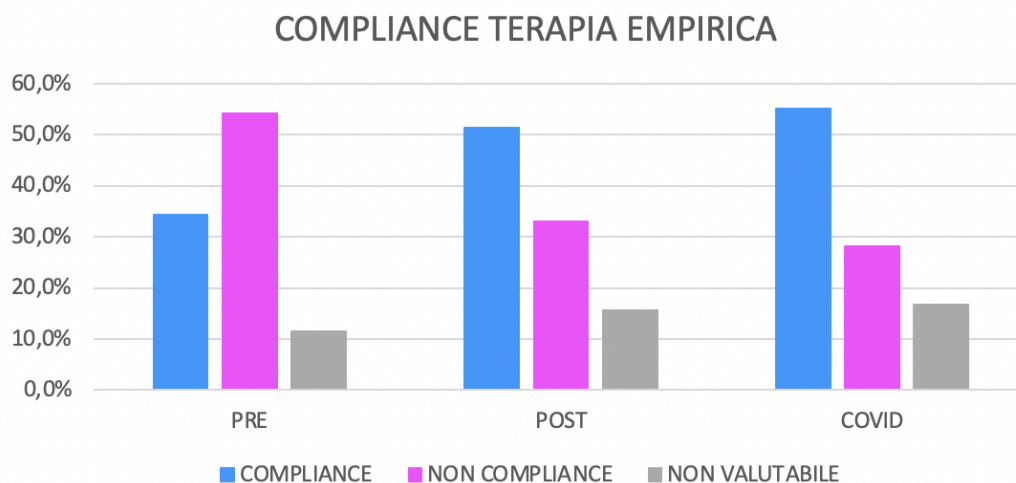


Grafico 8. *Andamento della compliance dei medici alla terapia empirica*

Nel caso invece della compliance alla target therapy (grafico 9), è stata presa in considerazione la scelta di una molecola appropriata in base allo spettro di resistenza ottenuto dall'antibiogramma. Nel grafico 8 si nota come nel periodo pre-implementazione più del 30% dei pazienti riceveva una molecola non adeguata rispetto allo spettro di resistenza fornito dall'antibiogramma, mentre nei due periodi successivi si osserva una discesa sotto il 10% delle scelte non complianti.

In questo caso rientrano nella classe “non valutabile” i pazienti che sono stati trasferiti in un altro reparto, nei quali non è stato quindi possibile analizzare la target therapy.

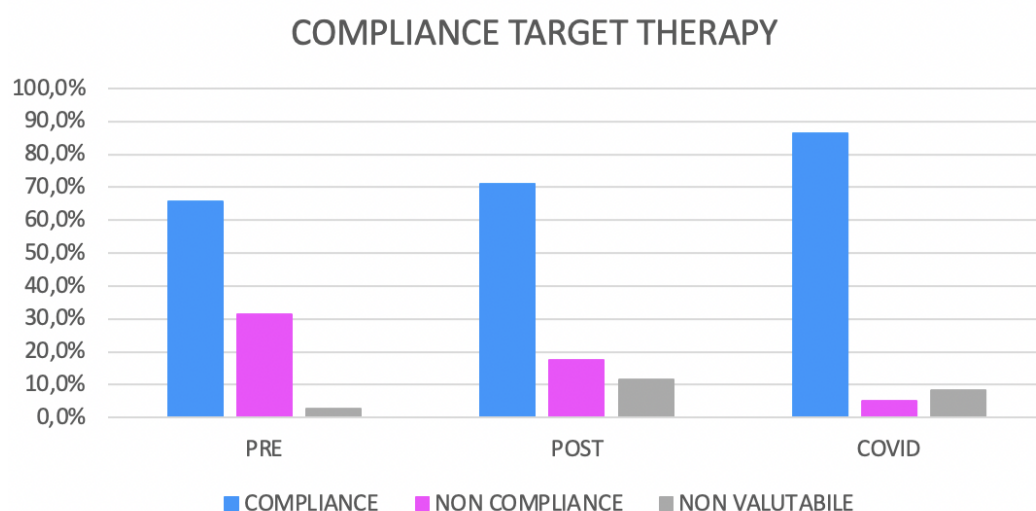


Grafico 9. *Andamento della compliance dei medici alla target therapy*

7. Discussione

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano le infezioni più frequenti in età pediatrica dopo quelle delle vie aeree. Nel nostro studio le IVU hanno rappresentato circa il 4% del totale dei ricoveri nei 3 periodi, in linea con quanto riportato da differenti studi che attestano che in Italia le IVU colpiscono circa il 2-5% della popolazione pediatrica. (104)

Dall'analisi della popolazione è emerso che il 63,8% dei pazienti era di sesso maschile, mentre solo il 36,2% di sesso femminile.

Nel nostro studio la fascia più colpita è risultata quella sotto l'anno di vita, in accordo con quanto riportato dalla letteratura. Infatti la maggior parte dei pazienti erano lattanti da 1 a 3 mesi (31,9%) e neonati (24%). Il numero di pazienti si riduce progressivamente considerando età maggiori.

Si stima che l'11,3% dei bambini di sesso femminile e il 3,6% di quelli di sesso maschile sviluppino almeno un episodio di IVU nei primi 16 anni di vita. Inoltre, i bambini di sesso maschile non circoncisi nei primi 6 mesi di vita e le bambine di sesso femminile dopo il primo anno di vita presentano il più alto tasso di incidenza. (105)

L'emergenza pandemica ha comportato dei cambiamenti significativi nelle caratteristiche della popolazione che accedeva al reparto di Pediatria d'Urgenza. Durante il periodo COVID-19 si nota infatti un aumento dei pazienti con malformazioni delle vie urinarie. Questo dato può essere spiegato dal fatto che il reparto di Pediatria d'Urgenza era l'unico in grado di ammettere pazienti COVID-19-positivi, obbligando quindi tutti i pazienti con una sospetta infezione delle vie urinarie in un quadro di malformazioni delle vie urinarie note e positività al tampone per il COVID-19 ad essere ricoverati in questo reparto anziché nei reparti più specialistici, che normalmente gestiscono questo tipo di pazienti.

In tutti i pazienti inclusi nello studio è stata eseguita un'urinocoltura, che rappresenta l'esame microbiologico fondamentale per la gestione clinica di questi pazienti e senza il quale non è possibile porre diagnosi di infezione delle vie urinarie.

I risultati delle urinocolture hanno evidenziato che il principale patogeno responsabile è *Escherichia coli*, che è stato il batterio più comunemente isolato in tutte e tre i periodi analizzati.

Questi dati concordano con quanto riportato nella letteratura, sebbene la proporzione di soggetti con urinocoltura positiva per *E. coli* sia risultata maggiore nello studio rispetto a quanto riportato in letteratura. Infatti, l'eziologia è tipicamente batterica e la maggior parte delle IVU in età pediatrica sono sostenute da Gram negativi (93.2%) con una prevalenza di *Escherichia coli* (58.3%), seguito da *Proteus mirabilis* (10.4%), *Klebsiella spp* (9.8%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6.1%). (106)

L'analisi dell'epidemiologia dei microrganismi responsabili dell'infezione nel nostro studio ha mostrato una leggera variazione nei tre periodi, in particolare nel periodo COVID-19. Durante la pandemia, si è riscontrato un aumento delle infezioni provocate da *K. Pneumoniae*, da *P. aeruginosa* e da *E. faecalis*. Questo cambiamento è attribuibile alle variazioni sopracitate della popolazione che accedeva al reparto di Pediatria d'Urgenza. Infatti, i pazienti con malformazioni delle vie urinarie presentano un maggior rischio di contrarre infezioni delle vie urinarie causate da patogeni diversi da *E. coli*.

Uno dei vantaggi principali dell'esecuzione dell'urocoltura, è la possibilità di identificare il patogeno responsabile dell'infezione delle vie urinarie e determinare il suo profilo di resistenza agli antibiotici.

L'infezione delle vie urinarie è una patologia che se non adeguatamente trattata può comportare gravi danni ai reni ed è quindi essenziale una gestione rapida e adeguata dell'infezione. Negli ultimi anni però la gestione delle IVU è risultata sempre più complessa a causa di un'importante antibiotico-resistenza. Infatti, la prescrizione esagerata e inappropriata di antibiotici ha comportato la diffusione di patogeni multi-resistenti. La resistenza di *E. coli* si sviluppa rapidamente attraverso mutazioni o mediante l'acquisizione di elementi genetici mobili che codificano meccanismi di resistenza. Percentuali di resistenza particolarmente critiche si osservano per l'ampicillina (58.9%) e per l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (39.7%). Inferiore è invece il tasso di resistenza alle cefalosporine di terza generazione (19%) e ai fluorochinoloni (29%). (93)

Sempre più frequentemente, infatti, dai campioni di urina dei pazienti pediatrici con IVU, vengono isolati ceppi di *E. coli* multi-resistenti, con una diffusione sempre più rapida di ceppi produttori di *beta lattamasi a spettro esteso* (ESBL). Le ESBL sono enzimi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, comprese cefalosporine di terza generazione, e sono spesso riscontrati in combinazione con altri meccanismi di resistenza, con conseguente resistenza a più

farmaci. I carbapenemi di solito sono efficaci contro patogeni ESBL e potrebbero rimanere una delle poche opzioni di trattamento per le infezioni gravi. Tuttavia, una potenziale minaccia è la resistenza ai carbapenemi mediata da carbapenemasi, che potrebbe conferire resistenza a tutti gli antibiotici beta-lattamici disponibili.

Numerosi studi hanno identificato come fattori di rischio associati ad un maggior rischio di sviluppare IVU resistenti la presenza di anomalie strutturali o funzionali del sistema urinario (in particolare il reflusso vescicoureterale), una storia di IVU ricorrenti, la recente ospedalizzazione, le IVU causate da *Klebsiella spp*, le patologie neurologiche, le condizioni cliniche croniche e la continua somministrazione di profilassi antibiotica, in particolare con cefalosporine. I neonati presentano un rischio maggiore di sviluppare IVU causate da ceppi resistenti, in particolare se con un basso peso alla nascita e se ricoverati presso un reparto di terapia intensiva.

I fattori sopracitati possono favorire lo sviluppo di un'infezione delle vie urinarie da parte di ceppi ESBL, che però possono essere la causa di IVU anche in assenza di questi fattori di rischio.

In passato i ceppi ESBL erano associati esclusivamente ad infezioni nosocomiali; tuttavia, negli ultimi anni la presenza di batteri ESBL si è diffusa in tutto il mondo, con differenze significative tra diverse aree geografiche, in relazione all'uso di antibiotici.

Attraverso l'analisi dell'urinocoltura è stato possibile individuare, per ogni paziente, il patogeno responsabile e le relative resistenze, grazie ai risultati dell'antibiogramma (ad eccezione del paziente con IVU da Candida). L'antibiogramma consente di distinguere tra ceppi batterici che sono sensibili a diversi tipi di antibiotici, ceppi resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico, ceppi con produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e ceppi MDR. Questi dati permettono di passare da un trattamento empirico iniziale a un trattamento mirato, aumentando così l'efficacia. In particolare, è stato analizzato l'andamento delle resistenze di *E. coli*, poiché è il principale patogeno responsabile delle IVU. Anche nel nostro studio si è osservata una progressiva riduzione dei ceppi multisensibili, con un corrispondente aumento esponenziale dei ceppi resistenti agli antibiotici di uso comune, soprattutto durante il periodo COVID-19. Tale cambiamento nello spettro di resistenza è concordo con i dati della letteratura sopra riportati.

In Europa i tassi dei ceppi di *E.coli* ESBL variano molto tra nord e sud, andando dal 3.3% (Islanda) al 40.4% (Bulgaria). In particolare, risultano più bassi in Nord

Europa (<10%) e più alti in Sud ed Est Europa (>25%). In Italia, infatti, sono stati riscontrati alti tassi di resistenza, con un notevole incremento dal 2011 al 2014, in linea con il resto dell'Europa. (87)

Per rispondere a questa emergenza mondiale e per ridurre i rischi di morbidità e mortalità per la popolazione pediatrica, è necessario attuare strategie finalizzate al miglioramento della prescrizione antibiotica.

Tra le strategie adottabili, i programmi di stewardship antibiotica (ASP) rappresentano una scelta efficace. (84)

Numerosi studi pubblicati nel corso degli anni hanno dimostrato l'efficacia di questi programmi, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica, sia nel setting ospedaliero che nel setting territoriale.

I risultati di questo studio sono in linea con quanto riportato in letteratura e confermano l'utilità dei programmi di stewardship antibiotica nel raggiungimento dell'obiettivo posto, nonostante sia ancora necessario lavorare sull'implementazione degli stessi al fine di migliorare ulteriormente l'andamento delle prescrizioni di antibiotici, soprattutto nel contesto pediatrico.

Tra le strategie proposte per il miglioramento della prescrizione antibiotica vi è l'introduzione del Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigrams (WISCA), che si propone come supporto per le ASP. WISCA è uno strumento sindrome-specifico che tenta di soddisfare la necessità di ottenere dati sulla sensibilità locale sindrome-specifici, con il fine di guidare la prescrizione empirica di antibiotici, fornendo stime più accurate sui picchi di copertura. WISCA permette di superare i limiti degli antibiogrammi cumulativi ospedalieri, che non sono specifici per la patologia e che non possono essere utilizzati a causa delle differenze nei tassi di prevalenza dei batteri e delle differenze all'interno di gruppi di età diverse. (104)

Uno studio condotto presso l'Università di Padova ha portato allo sviluppo di un modello WISCA per guidare la scelta della miglior terapia antibiotica empirica per i pazienti pediatrici con infezione delle vie urinarie. Tale studio ha dimostrato l'efficacia di WISCA nel fornire una stima adeguata della copertura antibiotica, superando i limiti dell'antibiogramma cumulativo. Questo modello WISCA rappresenta inoltre un valido strumento per monitorare i dati di resistenza, consentendo la rivalutazione del trattamento di prima linea da attuare nei bambini con infezione delle vie urinarie.

Lo studio WISCA ha permesso inoltre di valutare l'epidemiologia dei patogeni che causano IVU nei pazienti pediatrici ricoverati presso l'Ospedale di Padova, permettendo inoltre di valutare i loro spettri di resistenza. È quindi emerso un crescente aumento dei ceppi di *E.coli* resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico, soprattutto nei bambini sotto i tre mesi di vita. Questi risultati hanno permesso quindi di adattare la scelta terapeutica alle recenti evidenze, apportando miglioramenti nella gestione clinica dell'infezione.

La suddivisione del periodo di osservazione in tre fasi ha permesso sia di analizzare come le prescrizioni di antibiotici siano cambiate in seguito all'implementazione del programma di stewardship sia di valutare l'impatto del COVID-19 su tale programma di gestione della terapia antibiotica. La pandemia da COVID-19 ha portato a un cambiamento nell'organizzazione del reparto e, in parte, nel profilo dei pazienti ammessi, ma anche ad una significativa riduzione degli incontri educativi e delle discussioni multidisciplinari, che hanno rappresentato una parte fondamentale del programma di stewardship antibiotica.

Nel periodo precedente all'implementazione del programma di stewardship, le prescrizioni ospedaliere degli antibiotici della classe Access erano meno del 40% delle prescrizioni totali. Nel periodo post-implementazione, invece, le prescrizioni del gruppo Access hanno mostrato delle fluttuazioni, oltrepassando il 60% in alcuni trimestri. Anche nel corso del periodo COVID-19 si sono riscontrate delle fluttuazioni dei dati, raggiungendo però in un semestre un picco del 80% delle prescrizioni totali.

Molto importante è la riduzione significativa delle prescrizioni degli antibiotici della classe Watch, soprattutto nel periodo post-implementazione.

Le strategie messe in atto dal programma di stewardship hanno portato a significativi miglioramenti nell'iter diagnostico e nella riduzione delle prescrizioni antibiotiche non necessarie, come dimostrato anche da altri studi riportati in letteratura. Tali interventi includono lezioni educative, l'aggiornamento delle linee guida interne e l'introduzione della figura del medico specializzato in malattie infettive durante i giri visite.

L'implementazione del programma di stewardship messa in atto ha subito un inevitabile rallentamento a causa della diffusione del COVID-19.

La pandemia di COVID-19 infatti ha comportato un rallentamento nell'implementazione del programma di stewardship; infatti, le lezioni educative e la presenza del medico specializzato in malattie infettive sono venute meno durante

questo periodo di adattamento transitorio. La riduzione nella prescrizione degli antibiotici raccomandati durante la pandemia dimostra l'efficacia delle lezioni educative nel migliorare le prescrizioni. Tuttavia, è importante sottolineare che senza un costante richiamo, i risultati ottenuti con le misure adottate non vengono mantenuti nel tempo. L'app Firstline® ha in parte mitigato gli effetti negativi della pandemia. Essa è stata resa disponibile a tutti i medici strutturati e specializzandi, all'inizio del 2021 e ha permesso di rendere più facilmente fruibili tutte le linee guida già pubblicate, semplificandone la ricerca. Altri provvedimenti adottati includono la possibilità di consultare telefonicamente il medico specializzato in malattie infettive e la reintroduzione delle lezioni telematiche. Inoltre, il ritardo nell'aggiornamento delle linee guida interne per la gestione delle malattie infettive pediatriche potrebbe aver causato un rallentamento rispetto ai risultati positivi ottenuti nel periodo post implementazione con il programma di stewardship antibiotica.

Considerando il tipo di molecola prescritta in regime ospedaliero, le cefalosporine sono risultate la classe antibiotica più prescritta nel periodo precedente all'implementazione del programma di stewardship, costituendo oltre il 40% delle prescrizioni totali. L'elevato uso di cefalosporine è testimoniato anche dai dati della letteratura. Tuttavia, dopo l'avvio del programma, si è osservato un notevole aumento delle prescrizioni di amoxicillina-acido clavulanico, che ha raggiunto un picco dell'80% all'inizio della pandemia. Successivamente, si è verificato un calo nella prescrizione di questi antibiotici, con un corrispondente aumento nella prescrizione delle cefalosporine, a fronte tuttavia di un aumento nei ceppi con resistenza isolata ad amoxicillina-acido clavulanico. Tale dato è in linea con numerosi studi, tanto che differenti linee guida europee prevedono in realtà come prima linea terapeutica l'uso di una cefalosporina.

Unendo i dati ottenuti dallo spettro di resistenza dei ceppi di *E. coli* e i dati riguardanti gli antibiotici prescritti nei tre periodi in esame, è possibile valutare se la scelta terapeutica sia stata coerente con le resistenze dei ceppi isolati.

Durante il periodo pre-implementazione, in cui i ceppi di *E. coli* multisensibili erano prevalenti, le cefalosporine sono state l'antibiotico maggiormente prescritto. Questo dimostra che, prima dell'attuazione del programma di stewardship, la scelta dell'antibiotico non era supportata dal dato microbiologico. Questa situazione rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, che è ormai diffusa a livello globale.

Infatti, l'abuso delle cefalosporine di seconda e terza generazione è considerata una delle cause dell'aumento dei patogeni ESBL a livello mondiale. Per questo motivo, le cefalosporine di seconda e terza generazione sono state incluse nella classe Watch della classificazione AWaRe.

Nei dati ottenuti durante il periodo di post-implementazione, si nota una graduale riduzione delle prescrizioni di cefalosporine e un aumento conseguente dell'uso di amoxicillina-acido clavulanico, in un contesto microbiologico simile al periodo precedente, caratterizzato quindi dalla prevalenza di ceppi multisensibili.

Questo cambiamento dimostra l'efficacia del programma di stewardship nel migliorare la prescrizione antibiotica, che dopo l'avvio del programma risulta coerente con i risultati dell'antibiogramma.

Questa conclusione è ulteriormente supportata dalla presenza di un picco di ceppi *E. coli* ESBL durante il periodo di post-implementazione, a cui corrisponde un aumento delle prescrizioni di antibiotici ad ampio spettro, raccomandati dalle linee guida solo in questi casi.

Nonostante la diffusione della pandemia da COVID-19, i dati mostrano che anche in questo periodo la prescrizione antibiotica è rimasta in linea con il dato microbiologico.

Infatti, si osserva un aumento delle prescrizioni di cefalosporine, che però è correlato ad un concomitante incremento del numero di ceppi di *E. coli* resistenti ad un antibiotico di uso comune.

Vi sono tuttavia dei semestri durante il periodo COVID-19 in cui si nota un'elevato uso di amoxicillina acido clavulanico nonostante un'elevata presenza di ceppi resistenti a questa classe di antibiotici. Tale dato riflette probabilmente l'aderenza del medico prescrittore alle linee guida nella scelta della molecola empirica parenterale, con probabile successiva scelta di terapia mirata orale con cefalosporine.

Riguardo la terapia orale in generale, dopo l'implementazione del programma, si osserva un aumento esponenziale dell'uso dell'amoxicillina-acido clavulanico come scelta per la terapia antibiotica orale. Nel periodo centrale dell'implementazione, l'amoxicillina-acido clavulanico diventa il farmaco principale utilizzato nella terapia orale, mentre si registra una diminuzione corrispondente nell'utilizzo delle cefalosporine come scelta principale per la terapia antibiotica orale.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti sono stati dimessi con il passaggio alla terapia orale, in particolare con l'associazione amoxicillina-acido clavulanico.

Infine questo studio ha valutato la compliance dei medici nella prescrizione della terapia antibiotica, distinguendo la terapia empirica da quella specifica.

Per la terapia, sono state prese in considerazione le linee guida in vigore nel periodo considerato, tenendo conto degli eventuali aggiornamenti. I dati ottenuti hanno mostrato un aumento della compliance durante il periodo post- implementazione e nel periodo COVID-19, stabilizzandosi al 50%. È dunque evidente la necessità di lavorare maggiormente su questo aspetto, per migliorare ulteriormente la scelta della terapia empirica. Difatti, sebbene le linee guida interne raccomandino l'uso di amoxicillina-acido clavulanico al di sopra dei 3 mesi di vita, nel caso di bambino in condizioni generali scadute o nel caso in cui si sospetto per la clinica di presentazione un coinvolgimento sistemico e settico, è indicato l'uso di una cefalosporina di III generazione. Per tale motivo può essere talvolta difficile la scelta della molecola di antibiotico, poiché il dubbio di un possibile coinvolgimento sistemico potrebbe portare ad un uso maggiore di cefalosporine di III generazione anche in assenza di batteriemia o sepsi.

Analizzando invece la compliance alla target therapy, si è osservato che nel periodo pre-implementazione più del 30% dei pazienti riceveva una molecola non adeguata rispetto allo spettro di resistenza fornito dall'antibiogramma, mentre nei periodi successivi questa percentuale scende al di sotto del 10%.

L'implementazione del programma di stewardship ha quindi portato ad un miglioramento anche per quanto riguarda la compliance alla terapia, in particolare per la terapia specifica.

Vanno tuttavia considerati alcuni limiti del nostro studio, tra cui il suo disegno retrospettivo che non ci ha permesso di valutare l'appropriatezza della prescrizione. Come già in parte sopra riportato, la scelta della terapia antibiotica non si basa solo sui risultati microbiologici, ma anche sulla presentazione clinica del paziente. Pertanto, la conferma di un patogeno specifico tramite l'analisi microbiologica mira a ridurre, se possibile, il ricorso a una terapia antibiotica specifica a largo spettro qualora possibile, ma tale terapia può comunque rimanere indicata in caso di coinvolgimento sistemico. Inoltre, non abbiamo registrato eventuali modifiche alla terapia antibiotica dopo la dimissione a causa di isolamenti microbiologici specifici. Infine, data la lunga durata del periodo considerato nello studio, non è stato possibile contattare le famiglie dei pazienti per verificare l'effettiva adesione alla terapia antibiotica prescritta alla dimissione o la necessità di modificarla. È tuttavia

rilevante notare che nessuno dei pazienti inclusi nel nostro studio ha richiesto un secondo ricovero per motivi simili nei 30 giorni successivi alla dimissione.

Il programma di stewardship implementato in Pediatria d'Urgenza negli ultimi 8 anni ha previsto l'attuazione di diversi interventi contemporaneamente nell'arco di un breve periodo; pertanto, non è stato possibile valutare l'efficacia di singoli interventi tramite questo studio. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che l'implementazione di un singolo intervento spesso non è sufficiente per ottenere risultati significativi, mentre la combinazione di più interventi contemporaneamente può portare a risultati migliori.

8. Conclusione

L'introduzione di un programma di Stewardship antibiotica si è dimostrato efficace e sostenibile nel corso del tempo per promuovere un uso appropriato degli antibiotici nei pazienti con infezioni delle vie urinarie, sia per quanto riguarda la terapia empirica che mirata. L'utilizzo di amoxicillina-acido clavulanico è progressivamente aumentato nel tempo, a fronte di una riduzione nella prescrizione di cefalosporine e di antibiotici a più ampio spettro. Tuttavia in particolare nella seconda metà dello studio si è assistito ad un nuovo aumento nella prescrizione di cefalosporine contestuale all'aumento nell'isolamento di ceppi di *E. coli* resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico. Gli incontri educativi si sono dimostrati essenziali per la buona riuscita dell'implementazione, in particolare in un setting come la pediatria d'urgenza ad alto turnover di medici e specializzandi. I programmi di stewardship antibiotica richiedono un costante aggiornamento delle strategie di intervento, poiché l'evoluzione dei patogeni e la comparsa di nuove resistenze comportano la necessità di adattare e pianificare le azioni ogni anno. Nonostante i buoni risultati ottenuti, è necessario fare ulteriori sforzi per mantenere e migliorare ulteriormente i risultati finora raggiunti, come dimostrato dai dati sulla compliance alla terapia empirica.

9. Bibliografia

1. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 16 gennaio 2003;348(3):195–202.
2. Stein R, Dogan HS, Hoebeker P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol*. 1 marzo 2015;67(3):546–58.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. aprile 2008;27(4):302–8.
4. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. agosto 1998;102(2):e16.
5. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. agosto 2005;90(8):853–8.
6. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol*. novembre 1988;140(5):997–1001.
7. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. dicembre 2002;44(6):658–62.
8. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*. luglio 2015;136(1):e13-21.
9. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdóttir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis*. 15 aprile 2007;195(8):1227–34.
10. Mårild S, Wettergren B, Hellström M, Jodal U, Lincoln K, Orskov I, et al. Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr*. marzo 1988;112(3):348–54.
11. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MCU, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*. 1 agosto 2007;196(3):475–84.
12. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. gennaio 2001;16(1):69–72.
13. Panaretto K, Craig J, Knight J, Howman-Giles R, Sureshkumar P, Roy L. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health*. ottobre 1999;35(5):454–9.

14. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr.* aprile 2006;18(2):139–47.
15. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child.* febbraio 1991;66(2):232–4.
16. Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology.* ottobre 1991;38(4):341–4.
17. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. ottobre 2014;103(10):e454-458.
18. Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol.* agosto 1997;158(2):566–8.
19. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, Tönz M, Bianchetti MG. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol.* 2003;16(1):133–8.
20. Elo J, Tallgren LG, Sarna S, Alfthan O, Stenström R. The role of vesicoureteral reflux in paediatric urinary-tract infection. *Scand J Urol Nephrol.* 1981;15(3):243–8.
21. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 19 giugno 2014;370(25):2367–76.
22. van Gool JD, Hjälmås K, Tamminen-Möbius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *The International Reflux Study in Children. J Urol.* novembre 1992;148(5 Pt 2):1699–702.
23. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* giugno 2020;27(6):480–90.
24. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* marzo 2009;24(3):527–31.
25. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol.* luglio 2013;190(1):222–7.
26. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* ottobre 2014;168(10):893–900.

27. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol.* dicembre 1999;17(6):410–4.
28. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* gennaio 2000;30(1):14–8.
29. Eliakim A, Dolfin T, Korzets Z, Wolach B, Pomeranz A. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1997;17(4):305–8.
30. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* luglio 1999;104(1 Pt 1):79–86.
31. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ.* 7 maggio 1994;308(6938):1193–6.
32. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Hollis RJ, Pfaller MA, Wilson RA, et al. Comparison of expression of virulence factors by *Escherichia coli* causing cystitis and *E. coli* colonizing the periurethra of healthy girls. *J Infect Dis.* settembre 1995;172(3):772–7.
33. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Curr Opin Microbiol.* febbraio 2006;9(1):33–9.
34. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* aprile 2005;18(2):417–22.
35. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA.* 26 dicembre 2007;298(24):2895–904.
36. Struthers S, Scanlon J, Parker K, Goddard J, Hallett R. Parental reporting of smelly urine and urinary tract infection. *Arch Dis Child.* marzo 2003;88(3):250–2.
37. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* dicembre 1999;46(6):1111–24, vi.
38. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* settembre 2005;116(3):644–8.
39. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.* luglio 1993;123(1):17–23.
40. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability

- of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. *JAMA Pediatr.* 1 giugno 2018;172(6):550–6.
41. Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1974;(252):1–20.
 42. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr.* ottobre 1991;119(4):578–85.
 43. Maherzi M, Guignard JP, Torrado A. Urinary tract infection in high-risk newborn infants. *Pediatrics.* ottobre 1978;62(4):521–3.
 44. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* giugno 2006;53(3):379–400, vi.
 45. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* settembre 2011;128(3):595–610.
 46. Breinbjerg A, Mohamed L, Yde Nielsen S, Rittig S, Tullus K, Kamperis K. Pitfalls in Diagnosing Urinary Tract Infection in Children below the Age of 2: Suprapubic Aspiration vs Clean-Catch Urine Sampling. *J Urol.* dicembre 2021;206(6):1482–9.
 47. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* settembre 2011;128(3):595–610.
 48. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 21 luglio 2011;365(3):239–50.
 49. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics.* novembre 1999;104(5):e54.
 50. Coulthard MG. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* luglio 2019;34(7):1283–8.
 51. Liang T, Schibeci Oraa S, Rebollo Rodríguez N, Bagade T, Chao J, Sinert R. Predicting Urinary Tract Infections With Interval Likelihood Ratios. *Pediatrics.* gennaio 2021;147(1):e2020015008.
 52. Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Microscopic Bacteriuria Detected by Automated Urinalysis for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Pediatr.* novembre 2018;202:238–244.e1.

53. Hoberman A, Wald ER, PENCHANSKY L, Reynolds EA, Young S. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. *Pediatrics*. giugno 1993;91(6):1196–9.
54. Shaikh N, Shope MF, Kurs-Lasky M. Urine Specific Gravity and the Accuracy of Urinalysis. *Pediatrics*. novembre 2019;144(5):e20190467.
55. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics*. luglio 2016;138(1):e20160087.
56. Shaikh KJ, Osio VA, LeeFlang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 settembre 2020;9(9):CD009185.
57. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. ottobre 2014;168(10):893–900.
58. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. dicembre 2010;126(6):1074–83.
59. Nugent J, Childers M, Singh-Miller N, Howard R, Allard R, Eberly M. Risk of Meningitis in Infants Aged 29 to 90 Days with Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. settembre 2019;212:102–110.e5.
60. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D’Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 26 dicembre 2007;298(24):2895–904.
61. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. giugno 2006;53(3):379–400, vi.
62. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 luglio 2014;(7):CD003772.
63. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P, et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr*. settembre 2008;167(9):1037–47.
64. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15 marzo 2016;352:i939.
65. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. luglio 2013;190(1):222–7.

66. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, et al. Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. *J Glob Antimicrob Resist*. giugno 2022;29:499–506.
67. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. aprile 2016;171:116–21.
68. Tamma PD, Sklansky DJ, Palazzi DL, Swami SK, Milstone AM. Antibiotic susceptibility of common pediatric uropathogens in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 settembre 2014;59(5):750–2.
69. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr*. dicembre 2007;19(6):705–10.
70. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. dicembre 2010;126(6):1084–91.
71. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, Casale AJ, Greenfield SP, Cheng EY, et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI. *Pediatrics*. aprile 2012;129(4):e1051-1053.
72. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*. marzo 2013;131(3):e665-671.
73. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, Wang MH. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology*. ottobre 2013;82(4):905–9.
74. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics*. marzo 2014;133(3):e394-403.
75. Finkelstein JB, Rague JT, Chow J, Venna A, Logvinenko T, Nelson CP, et al. Accuracy of Ultrasound in Identifying Renal Scarring as Compared to DMSA Scan. *Urology*. aprile 2020;138:134–7.
76. Montini G, Zucchetto P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. *Pediatrics*. febbraio 2009;123(2):e239-246.
77. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, et al. Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*. gennaio 2012;51(1):23–30.
78. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*. settembre 2004;172(3):1071–3; discussion 1073-1074.

79. Craig JC, Wheeler DM, Irwig L, Howman-Giles RB. How accurate is dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the diagnosis of acute pyelonephritis? A meta-analysis of experimental studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. giugno 2000;41(6):986–93.
80. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 luglio 2016;7(7):CD010657.
81. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. aprile 2021;17(2):200–7.
82. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. dicembre 2021;14(12):1750–66.
83. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiot Basel Switz*. 6 aprile 2021;10(4):393.
84. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. aprile 2012;33(4):322–7.
85. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Quality appraisal of antibiotic consumption in the community, European Union/European Economic Area, 2009 and 2017. *J Antimicrob Chemother*. 26 luglio 2021;76(12 Suppl 2):ii60–7.
86. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. aprile 2016;71(4):1106–17.
87. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother*. 22 dicembre 2017;29(sup1):2–9.
88. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. marzo 2018;18(3):318–27.
89. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*. 16 aprile 2011;71(6):745–55.

90. Tacconelli E, Górska A, De Angelis G, Lammens C, Restuccia G, Schrenzel J, et al. Estimating the association between antibiotic exposure and colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria using machine learning methods: a multicentre, prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. gennaio 2020;26(1):87–94.
91. Mugnaioli C, Luzzaro F, De Luca F, Brigante G, Perilli M, Amicosante G, et al. CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases in Italy: Molecular Epidemiology of an Emerging Countrywide Problem. *Antimicrob Agents Chemother*. agosto 2006;50(8):2700–6.
92. Bitsori M, Galanakis E. Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. dicembre 2019;38(12):e332.
93. EpiCentro. *Escherichia coli* - Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza - AR-ISS [Internet]. [citato 8 settembre 2023]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto-escherichia-coli>
94. Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *Lancet Glob Health*. luglio 2019;7(7):e861–71.
95. Hsia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielicki JA. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis*. gennaio 2019;19(1):67–75.
96. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. gennaio 2018;18(1):18–20.
97. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. aprile 2012;33(4):322–7.
98. Bagga B, Stultz JS, Arnold S, Lee KR. A Culture Change: Impact of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Based on Guideline Implementation and Prospective Audit with Feedback. *Antibiot Basel Switz*. 27 ottobre 2021;10(11):1307.
99. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):3.
100. Gonzalez-Gonzalez C, López-Vázquez P, Vázquez-Lago JM, Piñeiro-Lamas M, Herdeiro MT, Arzamendi PC, et al. Effect of Physicians' Attitudes

- and Knowledge on the Quality of Antibiotic Prescription: A Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(10):e0141820.
101. Donà D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R, Perilongo G, Frigo AC, et al. Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. *PloS One*. 2018;13(2):e0193581.
 102. Zetts RM, Stoesz A, Smith BA, Hyun DY. Outpatient Antibiotic Use and the Need for Increased Antibiotic Stewardship Efforts. *Pediatrics*. giugno 2018;141(6):e20174124.
 103. Brigadoi G, Rossin S, Visentin D, Barbieri E, Giaquinto C, Da Dalt L, et al. The impact of Antimicrobial Stewardship Programmes in paediatric emergency departments and primary care: a systematic review. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361221141772.
 104. Barbieri E, Bottigliengo D, Tellini M, Minotti C, Marchiori M, Cavicchioli P, et al. Development of a Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram (WISCA) to guide the choice of the empiric antibiotic treatment for urinary tract infection in paediatric patients: a Bayesian approach. *Antimicrob Resist Infect Control*. 1 maggio 2021;10(1):74.
 105. Esposito S, Maglietta G, Di Costanzo M, Ceccoli M, Vergine G, La Scola C, et al. Retrospective 8-Year Study on the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Children Hospitalised for Urinary Tract Infection in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Antibiot Basel Switz*. 4 ottobre 2021;10(10):1207.
 106. Mazzone C, Laneve M, Resta F. Indagine epidemiologica locale delle infezioni delle vie urinarie in età pediatrica: eziologia e profilo di sensibilità agli antibiotici.