

Manuale completo per la **Cistite femminile**

**Una guida a sintomi, diagnosi
e prevenzione per le cistiti ricorrenti**



Dott.ssa Cinzia Pajoncini
Ginecologa

Guida completa per la cistite ricorrente

Prefazione

Sono ginecologa da oltre quarant'anni. È un tempo sufficientemente lungo per aver visto cambiare profondamente la medicina, le conoscenze scientifiche, le possibilità terapeutiche e, soprattutto, il rapporto delle donne con il proprio corpo.

Quando mi sono specializzata in Ginecologia e Ostetricia alla Sapienza di Roma, nel 1986, non avrei immaginato quante strade avrebbe preso la mia vita professionale. Ho studiato, lavorato in ospedale, insegnato, partecipato a ricerche scientifiche, lavorato in centri universitari italiani e stranieri. Mi sono occupata di ginecologia, uroginecologia, incontinenza urinaria, disfunzioni del pavimento pelvico. Ho conosciuto medici straordinari, incontrato idee nuove e assistito a importanti cambiamenti nel modo di comprendere e curare le malattie femminili.

Ma se oggi dovessi dire dove ho imparato di più, risponderei senza esitazione: nel mio studio, ascoltando le mie pazienti.

La medicina si studia sui libri, si approfondisce attraverso la ricerca e si aggiorna leggendo la letteratura scientifica. Ma è davanti a una donna che racconta i propri sintomi che quelle conoscenze acquistano un significato diverso. Perché una malattia non è soltanto un insieme di alterazioni biologiche. È qualcosa che entra nella vita delle persone, nelle loro abitudini, nelle relazioni, nella sessualità, nel modo di guardare al futuro.

Non credo che l'esperienza renda un medico infallibile. Anzi, se c'è una cosa che il tempo mi ha insegnato è che bisogna conservare la capacità di dubitare delle proprie convinzioni. Alcune certezze della medicina di quarant'anni fa oggi ci appaiono ingenue, altre sono state completamente abbandonate. È ragionevole pensare che anche parte di ciò che oggi consideriamo acquisito sarà rivisto in futuro.

Per questo continuo a studiare. Non per inseguire ogni novità, ma per distinguere ciò che rappresenta un vero progresso da ciò che è soltanto una promessa interessante.

C'è poi un aspetto del mio carattere che credo abbia influenzato profondamente il mio modo di lavorare: la curiosità. Mi piace capire come funzionano le cose, andare oltre le spiegazioni più immediate, cercare connessioni che inizialmente non sono evidenti.

È una curiosità che non appartiene soltanto alla medicina.

Amo viaggiare e fotografare. La fotografia, soprattutto quella di viaggio, mi ha insegnato quanto possa cambiare ciò che vediamo quando cambiamo il punto di osservazione. Un dettaglio trascurato può diventare il centro di un'immagine; qualcosa che sembrava insignificante può rivelare una storia intera.

Credo che, in fondo, anche una buona visita medica richieda questa attenzione. Bisogna conoscere il quadro generale, ma saper riconoscere quel particolare che rischia di sfuggire. E soprattutto bisogna evitare di vedere soltanto ciò che ci aspettiamo di trovare.

La mia professione ha occupato una grande parte della mia vita. Non è stata soltanto un lavoro, ma un modo di conoscere le persone e, inevitabilmente, anche me stessa.

In tanti anni ho visto cambiare le donne. Ho conosciuto generazioni cresciute con l'idea che alcuni disturbi intimi dovessero essere sopportati in silenzio e altre, più giovani, che fortunatamente chiedono spiegazioni, vogliono comprendere le proprie diagnosi e partecipare alle decisioni terapeutiche.

Considero questo cambiamento un grande progresso.

Una paziente informata non è una paziente che pretende di sostituirsi al medico. È una donna che può comprendere meglio ciò che le accade, fare domande pertinenti e scegliere con maggiore consapevolezza.

È anche per questo che ho creato il sito [La Mia Ginecologa.com](http://LaMiaGinecologa.com), uno spazio nel quale cerco di mettere a disposizione conoscenze scientifiche ed esperienza clinica, utilizzando un linguaggio comprensibile senza sacrificare la complessità degli argomenti.

La cistite è uno degli esempi più evidenti di questa distanza, talvolta enorme, tra la definizione medica di una malattia e l'esperienza di chi ne soffre.

Per un medico, una cistite può essere un'infezione delle vie urinarie, identificata attraverso sintomi, esami di laboratorio e una terapia antibiotica. Per una donna che ne soffre ripetutamente, può diventare molto altro: la paura di partire per un viaggio, l'incertezza prima di un rapporto sessuale, la necessità di sapere sempre dove si trova un bagno, il timore che un semplice bruciore annunci l'inizio di un altro episodio.

Ho ascoltato donne che avevano finito per considerare normale convivere con questi disturbi. Altre che avevano assunto numerosi antibiotici senza riuscire a interrompere il ripetersi delle infezioni. Altre ancora nelle quali il dolore urinario veniva attribuito alla cistite, anche quando non esistevano prove di un'infezione batterica.

A volte il problema era stato sottovalutato. Altre volte, al contrario, era stato affrontato con una successione di esami e trattamenti senza che nessuno si fosse fermato a ricostruire la storia nel suo insieme.

Sono situazioni che mi hanno insegnato quanto sia importante non fermarsi alla prima spiegazione, anche quando sembra la più ovvia.

Con gli anni il mio interesse professionale si è concentrato sempre di più su quelle condizioni nelle quali i sintomi urinari, il dolore pelvico, le alterazioni del pavimento pelvico, la sessualità e i cambiamenti ormonali si intrecciano. Ho compreso quanto sia necessario saper distinguere problemi apparentemente simili, ma determinati da meccanismi differenti. E quanto possa essere dannoso curare una diagnosi presunta, anziché cercare di capire ciò che sta realmente accadendo.

Questa guida sulla cistite nasce dallo stesso desiderio.

Ho voluto affrontare non soltanto la cistite acuta, ma soprattutto quelle situazioni nelle quali le infezioni ritornano, le terapie sembrano non funzionare, i sintomi persistono nonostante gli esami negativi oppure le cause sono più complesse di quanto inizialmente si pensasse.

Ho cercato di spiegare il ruolo dei batteri, i meccanismi delle recidive, il significato dell'urinocoltura e dell'antibiogramma, le possibilità e i limiti delle terapie antibiotiche, l'importanza della prevenzione e le relazioni tra vescica, vagina, ormoni e pavimento pelvico.

Senza proporre soluzioni universali, perché non esistono. Senza alimentare paure ingiustificate nei confronti degli antibiotici, che rimangono farmaci preziosi quando sono indicati. E senza presentare come certezze scientifiche ipotesi ancora in discussione.

Ma soprattutto ho voluto rispondere alle domande che tante donne mi hanno rivolto nel corso degli anni.

Perché la cistite continua a tornare? Perché spesso compare dopo un rapporto sessuale? Perché gli antibiotici qualche volta sembrano non risolvere il problema? E perché posso continuare ad avere bruciore anche quando l'urinocoltura è negativa?

Dietro queste domande non c'è soltanto la ricerca di una cura. C'è il desiderio di tornare a vivere senza dover organizzare ogni cosa intorno alla possibilità che il disturbo si ripresenti.

Oggi, dopo tanti anni di professione, sento sempre di più il valore di ciò che può essere trasmesso. Le conoscenze scientifiche appartengono a tutti, ma l'esperienza clinica è fatta anche di osservazioni, errori riconosciuti, convinzioni riconsiderate, piccoli particolari che acquistano significato soltanto con il tempo.

Scrivere questa guida è un modo per condividere entrambe le cose.

Non mi interessa che chi la legge impari a formulare da sola una diagnosi o a prescriversi una terapia. Vorrei, piuttosto, che imparasse a riconoscere le domande giuste, a comprendere le ragioni delle scelte terapeutiche e a non rassegnarsi all'idea che soffrire ripetutamente sia una condizione inevitabile.

Se c'è una convinzione che ho maturato in questi quarant'anni, è che una buona medicina richieda competenza, ma anche tempo, attenzione e disponibilità a rimettere in discussione le proprie idee.

E che ascoltare una paziente non sia qualcosa che viene prima della medicina.

È già una parte della medicina.

Dott.ssa Cinzia Pajoncini

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Pajoncini', with a stylized, cursive script.

Indice navigabile

Clicca su una voce per raggiungere la sezione corrispondente.

I numeri rimandano alle pagine stampate nella guida, conservate inalterate.

Prefazione **1**

1° Capitolo – Come riconoscere una vera cistite? **4**

- Prima di tutto: che cos'è una cistite? 4
- Cistite “non complicata”: utilizziamo ancora questo termine? 5
- Quali sono i sintomi più caratteristici della cistite? 5
- Perché la cistite provoca bruciore quando si urina? 6
- Perché durante una cistite bisogna urinare continuamente? 6
- Urgenza e frequenza urinaria sono la stessa cosa? 6
- Il dolore o il peso al basso ventre è presente? 7
- Può comparire sangue nelle urine? 7
- 'urina torbida significa che c'è una cistite? 7
- E l'odore? 7
- È possibile avere una cistite senza bruciore? 8
- La cistite si può diagnosticare soltanto dai sintomi? 8
- Se ci sono perdite vaginali è meno probabile che sia una cistite? 8
- Il bruciore dopo un rapporto significa sempre cistite post-coitale? 9
- Quando non dobbiamo più parlare di una semplice cistite? 9
- E se ho tutti i sintomi della cistite ma l'urinocoltura è negativa? 10
- La prima domanda deve essere sempre: è veramente un'infezione? 10

2° Capitolo – Esame urine e urinocoltura: che cosa ci dicono davvero? **11**

- Esame urine e urinocoltura sono la stessa cosa? 11
- Che cosa sono i leucociti nelle urine? 12
- Che cos'è l'esterasi leucocitaria? 12
- Che cosa significano i nitriti? 12
- Quindi un esame delle urine negativo esclude la cistite? 13
- Il sangue nelle urine conferma l'infezione? 13
- Che cos'è esattamente l'urinocoltura? 13
 - Servono davvero 100.000 batteri per avere una cistite? 14
- Che cos'è la MIC e come si interpreta? 14
- Una MIC più bassa significa che quell'antibiotico è migliore? 14

Indice navigabile

• Quindi la MIC a cosa serve nella pratica?	15
• Perché E. coli a basse cariche può essere importante?	15
• Un'urinocoltura può quindi risultare "negativa" anche se l'infezione c'è?	15
• Perché è così importante fare l'urinocoltura prima di assumere l'antibiotico?	16
• Bisogna aspettare la prima urina del mattino?	16
• Bisogna bere molto prima dell'urinocoltura?	17
• Come si raccoglie correttamente l'urina?	17
• Quanto rapidamente deve arrivare il campione in laboratorio?	17
• Che cosa significa "flora batterica mista"?	17
• E se anche la seconda urinocoltura risulta contaminata?	18
• Che cosa significa "nessuna crescita"?	18
• Che cosa sono PCR, sequenziamento e colture "potenziate"?	18
• Che cos'è l'antibiogramma?	19
• Se nell'antibiogramma ci sono dieci antibiotici "S", sono tutti equivalenti?	19
• Dopo l'antibiotico devo sempre rifare l'urinocoltura?	20
• E se i sintomi non passano?	20
• Perché nelle cistiti ricorrenti l'urinocoltura diventa così importante?	20
• L'urinocoltura deve essere interpretata, non venerata	21

3° Capitolo – Da dove arrivano i batteri della cistite? 23

• Dall'intestino alla vescica: il percorso ascendente dell'infezione	23
• Tutti gli Escherichia coli sono uguali?	23
• Come fa E. coli a non essere trascinato via dalla pipì?	24
• FimH e mannosio: è da qui che nasce l'idea del D-mannosio?	24
• Che cosa succede quando il batterio aderisce alla vescica?	25
• Se abbiamo tutte queste difese, perché la cistite riesce comunque a svilupparsi?	25
• Che ruolo hanno i rapporti sessuali nel trasferimento dei batteri?	26
• Il biofilm batterico: uno dei possibili protagonisti della cistite ricorrente	26
• Il ruolo del biofilm batterico	26
• Come comincia il biofilm dell'UPEC nella vescica?	27
• Dopo l'adesione i batteri cominciano ad aggregarsi	27
• Il biofilm matura e diventa una struttura protettiva	27
• Nel biofilm alcuni batteri persistono rallentando il metabolismo	28
• Resistenza e tolleranza: due meccanismi differenti	28
• Il biofilm protegge anche dalla risposta immunitaria	28

Indice navigabile

• Nel biofilm i batteri possono scambiarsi materiale genetico	29
• Il biofilm non è una struttura permanente	29
• Le comunità batteriche intracellulari nella cistite da UPEC	29
• Le comunità batteriche intracellulari sono veri e propri biofilm intracellulari	29
• Che cosa succede quando la comunità intracellulare “matura”?	30
• I serbatoi batterici intracellulari quiescenti	30
• Il reservoir dei batteri quiescenti può riattivarsi?	30
• Questo potrebbe spiegare alcune cistiti che “tornano sempre uguali”	30
• Biofilm e antibiotico: perché talvolta la paziente migliora e poi ha la recidiva?	31
• Perché l’antibiogramma può non raccontarci tutta la storia?	31
• Biofilm non significa però “serve sempre più antibiotico!”	31
• Un nuovo modo di pensare la cistite ricorrente	32
• Quindi, una cistite che ritorna spesso, viene dall’intestino o dalla vescica?	32
• Se ritorna sempre lo stesso E. coli significa che è rimasto nascosto nella vescica?	33
• Se esistono batteri intracellulari, significa che dobbiamo usare antibiotici più lunghi o “intracellulari”?	34
• La vescica sana è davvero sterile?	34
• Ma allora che differenza c’è tra microbiota urinario e cistite?	34
• Esiste un “microbiota urinario sano” che protegge dalle cistiti?	35
• E il microbiota vaginale?	35
• Perché alcune donne eliminano E. coli senza problemi e altre sviluppano cistite?	35
• La cistite ricorrente non è necessariamente una nuova infezione identica ogni volta	36

4° Capitolo – Quando una cistite diventa ricorrente? **37**

• Quando possiamo parlare realmente di cistite ricorrente/recidivante?	37
• Ma quegli episodi erano davvero tutti cistiti?	37
• Perché è così importante documentare le recidive?	38
• Una cistite che ritorna è sempre la stessa infezione?	38
• Che cos’è una reinfezione?	38
• Che cos’è invece una ricaduta?	39
• Che cos’è una persistenza?	39
• Perché una cistite può ricomparire dopo pochi giorni?	39
• Reinfezione, ricaduta e persistenza non sono la stessa cosa	40
• Perché il tempo tra due episodi è così importante?	40
• La scomparsa dei sintomi tra un episodio e l’altro è un’informazione importante?	41

Indice navigabile

• “Ho la cistite cronica” è un termine corretto?	41
• Quanto è frequente che una cistite ritorni?	41
• Le cistiti ricorrenti vogliono dire che “ho le difese immunitarie basse”?	42
• Perché alcune donne hanno sempre la cistite dopo i rapporti?	42
• E se le cistiti non hanno alcun rapporto con il sesso?	42
• Più cistiti significano necessariamente più esami?	43
• Cistite ricorrente non significa automaticamente anomalia anatomica	43
• Le cistiti ricorrenti hanno un impatto nella vita della donna molto più grande del numero di episodi	43
• Anche la paura può diventare parte del problema	44
• Una donna può avere cistiti vere e contemporaneamente avere anche dolore non infettivo?	44
• Cistite ricorrente significa quindi imparare a riconoscere il pattern	45
• Dalla terapia dell’episodio alla prevenzione della recidiva	45

5° Capitolo – Perché alcune donne hanno cistiti ricorrenti e altre no? 46

• Non tutte le donne con cistiti ricorrenti hanno lo stesso problema	46
• Nella donna giovane il rapporto sessuale è uno dei fattori di rischio più importanti	46
• Un nuovo partner aumenta il rischio perché porta “nuovi batteri”?	47
• Gli spermicidi hanno davvero un ruolo?	47
• Perché alcune donne sembrano essere “costituzionalmente” predisposte?	48
• “Mia madre aveva sempre la cistite e ora ce l’ho anch’io”: può essere significativo?	48
• La menopausa cambia davvero il rischio di cistite	48
• La terapia ormonale sistemica protegge dalle cistiti come gli estrogeni vaginali?	49
• Perché il residuo urinario può favorire le infezioni?	49
• Perché una donna può non svuotare bene la vescica?	49
• Il cistocele provoca cistiti?	50
• E l’incontinenza urinaria?	50
• Il pavimento pelvico ipertonico può favorire una cistite batterica?	50
• Una cistite può essere a sua volta la causa dell’ipertono?	51
• Il diabete aumenta il rischio?	51
• E il freddo?	52
• E la stitichezza?	52
• La sindrome dell’intestino irritabile	52
• Gli antibiotici stessi possono favorire il problema?	53
• Esiste quindi “la donna predisposta alle cistiti”?	53

Indice navigabile

6° Capitolo – Cistite dopo i rapporti: perché succede? **55**

- Ma perché un rapporto sessuale dovrebbe provocare una cistite? 55
- Quindi la vagina può essere una tappa importante del percorso. 55
- Che cosa fa concretamente il rapporto sessuale? 55
- Il pavimento pelvico ipertonico può rendere il rapporto più traumatico? 56
- Il rapporto potrebbe riattivare batteri già presenti nella vescica? 56
- Quindi dopo il rapporto abbiamo due possibili vie? 57
- Perché i sintomi non iniziano necessariamente subito dopo il rapporto? 57
- E se il bruciore compare immediatamente? 58
- Perché alcune donne hanno una cistite dopo quasi ogni rapporto e altre mai? 58
- Perché un nuovo partner aumenta il rischio di cistite? 58
- E in menopausa? 58
- La lubrificazione è davvero importante? 59
- Bisogna urinare immediatamente dopo il rapporto? 59
- Lavarsi molto prima e dopo il rapporto serve? 59
- Il partner deve fare urinocolture o prendere antibiotici? 59
- Quando la profilassi post-coitale diventa la soluzione più razionale? 60
- La profilassi post-coitale significa prendere “troppi antibiotici”? 60
- Come si sceglie l'antibiotico? 60
- E se nonostante la profilassi la cistite continua a comparire? 61
- Il punto centrale della cistite post-coitale 61

7° Capitolo – Menopausa e cistiti ricorrenti: perché cambiano le difese dell'apparato urinario? **62**

- Che cosa succede quando diminuiscono gli estrogeni? 62
- Che cos'è la sindrome genitourinaria (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) della menopausa? 62
- Gli estrogeni vaginali riducono davvero le recidive? 62
- Estrogeni vaginali e terapia ormonale sistemica sono la stessa cosa? 63
- Quanto vengono assorbiti gli estrogeni vaginali? 63
- E nelle donne con precedente tumore mammario? 63
- DHEA e testosterone locale prevengono le cistiti? 63
- In menopausa dobbiamo quindi curare anche il terreno 63

Indice navigabile

8° Capitolo – Come prevenire le cistiti ricorrenti senza antibiotici? 64

- Bere più acqua funziona? 64
- D-mannosio: funziona davvero e sempre? 64
- Cranberry: più convincente del D-mannosio? 65
- Xiloglucano, ibisco e propoli: agire sul serbatoio intestinale di UPEC 65
- N-acetilcisteina: può aiutare a disgregare il biofilm? 66
- E i probiotici? 66
- Metenamina ippurato: una vera alternativa non antibiotica 67
- Uro-Vaxom: può prevenire le cistiti ricorrenti? 67
- Possiamo parlare di nuovi “vaccini contro la cistite”? 67
- Acido ialuronico e condroitin solfato in vescica 68
- La prevenzione non antibiotica non significa accumulare integratori 68
- E i batteriofagi? 68

9° Capitolo – Come si cura una cistite? 69

- Gli antibiotici servono davvero nella cistite? 69
- Una cistite può essere trattata senza antibiotico? 70
- Prima di scegliere l'antibiotico bisogna valutare: è un episodio occasionale o una cistite ricorrente? 70
- Esiste “l'antibiotico migliore” per tutte le cistiti? 70
- Nitrofurantoina: perché è tornata ad avere un ruolo così importante? 71
- Perché la nitrofurantoina è particolarmente interessante in Italia? 71
- Nitrofurantoina: quali sono i limiti? 72
- Nitrofurantoina: gli effetti collaterali polmonari ed epatici? 72
- Fosfomicina: perché Monuril è diventato così popolare? 72
- Fosfomicina e cistite acuta occasionale 73
- Ma nelle cistiti ricorrenti la Fosfomicina può avere controindicazioni 73
- Perché una bustina di Monuril può non funzionare? 73
- Fosfomicina: perché a volte l'antibiogramma dice “sensibile” ma il Monuril non funziona? 74
- Cotrimossazolo: un buon antibiotico, ma quando il batterio è sensibile! 75
- Amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico: perché non sono sempre la scelta più semplice? 75
- E le Cefalosporine? 76

Indice navigabile

• Fluorochinoloni: perché ciprofloxacina non dovrebbe più essere assunta automaticamente	76
• Quindi un antibiotico “più forte” non cura meglio una cistite localizzata	76
• Che cos’è la self-start therapy?	77
• Quanto deve durare la terapia?	77
• Dopo quanto tempo dovrebbe migliorare una cistite?	77
• Se dopo due giorni ho ancora bruciore devo cambiare antibiotico?	78
• Se sto meglio dopo un giorno posso interrompere l’antibiotico?	78
• Perché non dobbiamo fare urinocoltura di controllo se la paziente sta bene?	78
• Possiamo trattare il dolore mentre aspettiamo che l’antibiotico agisca?	78
• Se la cistite ritorna dopo pochi giorni, non è semplicemente “un’altra cistite”	79
• Nelle cistiti ricorrenti il vero errore è curare ogni episodio come se fosse il primo	79
• L’antibiotico giusto è quello più mirato e calibrato per la situazione in atto, non quello più potente	79

10° Capitolo – Cos’è la profilassi antibiotica? 81

• Che tipo di profilassi possiamo usare?	81
• Quando prendere in considerazione una profilassi antibiotica?	82
• Come scegliere l’antibiotico per la profilassi delle cistiti recidivanti?	82
• Perché la nitrofurantoina è particolarmente utile nella profilassi delle cistiti ricorrenti?	82
• La nitrofurantoina può essere usata per mesi?	84
• Quanto deve durare la profilassi continuativa?	84
• La profilassi antibiotica seleziona resistenze?	84
• Perché è necessaria la profilassi antibiotica?	85
• Come capiamo se la profilassi sta funzionando?	85

11° capitolo - Non tutte le cistiti sono causate da Escherichia Coli.. 86

• Staphylococcus saprophyticus: la cistite della donna giovane	86
• Klebsiella pneumoniae: il problema della resistenza batterica	87
• Proteus mirabilis: quando una cistite può far pensare a calcoli	87
• Enterococcus faecalis: un Gram-positivo con caratteristiche proprie	88
• Pseudomonas Aeruginosa: dobbiamo chiederoci perché sia comparso	88
• Enterobacter, Citrobacter, Serratia e Morganella	89
• Perché conoscere il batterio cambia il ragionamento clinico?	89
• Anche l’antibiogramma va interpretato in modo diverso a seconda del batterio	90

Indice navigabile

12° Capitolo – Quando servono accertamenti e perché le cistiti continuano a tornare? 91

- Quando una cistite ricorrente smette di essere “tipica”? 91
- La prima cosa da ricontrollare è davvero la diagnosi 91
- Ecografia renale e vescicale: sono utili? 92
- Il residuo post-minzionale può cambiare l’interpretazione del caso 92
- A cosa serve l’uroflussometria? 92
- Il pavimento pelvico può essere parte del problema di svuotamento 92
- Serve veramente la cistoscopia? 92
- Quando serve la TC? 93
- Quando bisogna pensare a un calcolo o a un focolaio persistente 93
- L’obiettivo degli accertamenti non è trovare per forza qualcosa 93

13° Capitolo – Urinocoltura negativa: c’è ancora un’infezione oppure no? 94

- Una coltura negativa può essere veramente negativa 94
- Ma una coltura negativa a volte è poco affidabile! 94
- Il vecchio limite di 100.000 UFC/ml è troppo rigido? 94
- Che cosa ci dice la piuria? 94
- L’urinocoltura vede quello che c’è nelle urine, non quello che succede nella parete vescicale! 95
- Quando ha senso ripetere l’urinocoltura? 95
- EQUC, PCR e Sequenziamento: stiamo cambiando il modo di cercare i batteri nelle urine 95
- Che cos’è l’EQUC? 96
- Trovare più batteri non significa necessariamente diagnosticare meglio una cistite. 96
- Che cosa aggiunge la PCR? 96
- E il sequenziamento di nuova generazione, NGS? 97
- Se troviamo dieci batteri, quale sta provocando la cistite? 97
- E allora quando possono diventare interessanti? 97
- Quando dobbiamo iniziare a pensare a qualcosa di diverso da una cistite batterica? 98
- Che cos’è la bladder pain syndrome, o “cistite interstiziale”? 98
- Come differisce la cistite batterica ricorrente dalla bladder pain syndrome? 99
- Un’infezione urinaria può lasciare dolore dopo che il batterio è scomparso? 100
- Che ruolo ha la cistoscopia nell’IC/BPS? 100
- Attenzione: Quattro situazioni da non confondere! 101

Indice navigabile

14° Capitolo – Cistite e pavimento pelvico: qual è il rapporto? 102

- Una cistite può provocare ipertono? 102
- L'ipertono può interferire con lo svuotamento della vescica? 102
- Il rapporto sessuale aggiunge un secondo meccanismo 102
- Perché alcune pazienti descrivono "cistite" subito dopo il rapporto? 103
- Come riconosciamo una componente del pavimento pelvico? 103
- La fisioterapia può ridurre anche il rischio di cistite? 103
- Antibiotico e fisioterapia non sono terapie alternative! 103

15° Capitolo – Cistite, rapporti sessuali e qualità della vita 105

- Quando il rapporto diventa un rischio invece che un piacere 105
- La paura della cistite può produrre dolore alla penetrazione? 105
- Bisogna sospendere i rapporti? 105
- Lubrificazione, menopausa e tessuti vulnerabili 105
- Il partner deve essere trattato? 106
- La profilassi post-coitale può avere un effetto che va oltre la vescica 106

16° Capitolo – Vita quotidiana e falsi miti: che cosa serve davvero? 107

- Bere poco favorisce davvero le cistiti? 107
- Trattenere la pipì fa venire la cistite? 107
- Bisogna urinare subito dopo il rapporto? 107
- Pulirsi da avanti verso dietro conta? 108
- La stipsi conta più di quanto si pensi! 108
- E il freddo? È solo un mito? 108
- Costume bagnato, piscina e mare 108
- Lavarsi molto protegge dalle cistiti? 109
- Bagni pubblici: si prende la cistite dalla tavoletta del wc? 109
- Perizoma, pantaloni stretti e biancheria sintetica 109
- Esiste una dieta anticistite? 109
- La vita quotidiana non deve diventare una profilassi permanente! 110

17° Capitolo – Situazioni particolari: quando la cistite richiede un ragionamento diverso 111

- Gravidanza 111
- Batteriuria asintomatica: quando i batteri non sono una malattia 111

Indice navigabile

• Diabete	111
• Calcoli e ostruzione	112
• Insufficienza renale	112
• Immunodepressione	112
• Cateteri e dispositivi urinari	112
• Febbre, brividi e dolore al fianco: non è più una semplice cistite!	112
• E nell'uomo?	113

18° Capitolo – Quando nulla sembra funzionare: ricostruire il caso dall'inizio!

• Prima domanda: erano davvero tutte cistiti batteriche?	114
• Seconda domanda: reinfezione o ricaduta?	114
• Terza domanda: il batterio sta arrivando nuovamente dall'intestino o sta persistendo nella vescica?	115
• Quarta domanda: esiste un trigger riconoscibile?	115
• Quinta domanda: la menopausa è stata realmente trattata?	115
• Sesta domanda: la vescica si svuota davvero bene?	115
• Settima domanda: il trattamento scelto è davvero efficace in vivo?	116
• Ottava domanda: stiamo ancora trattando un'infezione o stiamo cercando di trattare il dolore che l'infezione ha lasciato?	116
• Nona domanda: abbiamo realmente capito qual è la prevenzione più adatta?	116
• Decima domanda: abbiamo un piano per il prossimo episodio?	116
• Si può davvero uscire dal ciclo delle cistiti ricorrenti?	117
• Che cosa significa realmente successo terapeutico?	117

Conclusione – La cistite ricorrente non si cura soltanto episodio dopo episodio

1° Capitolo – Come riconoscere una vera cistite?

La cistite è probabilmente una delle condizioni che le donne imparano a riconoscere più rapidamente.

Bruciore mentre si urina, bisogno di andare continuamente in bagno, sensazione di non riuscire a trattenere la pipì, peso al basso ventre: quando questi sintomi compaiono improvvisamente, molte donne non hanno dubbi. «Mi è tornata la cistite.»

Molto spesso hanno ragione. Ma non sempre.

Il primo passo per curare correttamente una cistite, e ancora di più una cistite che continua a tornare, è essere sicuri che ciò che stiamo chiamando “cistite” sia realmente un’infezione della vescica.

Sembra un'affermazione ovvia, ma nella pratica clinica non lo è affatto.

Bruciore, urgenza e frequenza urinaria possono comparire anche in altre condizioni: una vulvovaginite, una vestibolodinia, una sindrome genitourinaria della menopausa, un pavimento pelvico molto contratto o una sindrome della vescica dolorosa possono produrre sintomi che la paziente percepisce come quasi indistinguibili da quelli di una cistite.

D'altra parte può accadere anche l'errore opposto: **una vera cistite batterica può essere sottovalutata perché un'urinocoltura eseguita in condizioni non corrette risulta negativa.**

Per questo, prima ancora di parlare di antibiotici, D-mannosio, cranberry o profilassi, dobbiamo imparare a capire **che cosa intendiamo davvero quando diciamo “cistite”.**

Prima di tutto: che cos'è una cistite?

La cistite è un'infezione della vescica.

Nella grande maggioranza delle cistiti acute che vediamo nelle donne, questa infiammazione è provocata da **un'infezione batterica**, generalmente causata da batteri provenienti dall'intestino.

Il protagonista più frequente è **Escherichia coli**, un batterio che normalmente vive nel nostro intestino senza creare alcun problema ma che, quando riesce a raggiungere l'uretra e risalire fino alla vescica, può diventare un patogeno urinario.

La cistite è quindi una infiammazione provocata da un'infezione delle **basse vie urinarie**: l'infezione è localizzata prevalentemente alla vescica e non provoca i segni sistemici che caratterizzano invece le infezioni che coinvolgono il rene o l'organismo nel suo complesso.

Questa distinzione è molto importante. Una donna con bruciore urinario, urgenza e frequenza ma senza febbre e senza dolore lombare può avere una **classica cistite**.

Una donna che presenta gli stessi sintomi associati però a **febbre, brividi, dolore al fianco, nausea o importante malessere generale** non deve essere considerata semplicemente una paziente con “una cistite un po' più forte”.

Il problema potrebbe essersi esteso alle alte vie urinarie o essere diventato un'infezione sistemica e richiede una valutazione differente.

Cistite “non complicata”: utilizziamo ancora questo termine?

Per molti anni abbiamo distinto le infezioni urinarie in **complicate e non complicate**.

La classica cistite non complicata era, semplificando, quella che compariva in una donna sana, non gravida, senza anomalie anatomiche o funzionali importanti delle vie urinarie e senza condizioni capaci di aumentarne il rischio.

Questa definizione rimane molto utilizzata nella pratica clinica e nella letteratura.

Le classificazioni più recenti, tuttavia, stanno progressivamente cambiando prospettiva.

Le linee guida europee preferiscono oggi distinguere innanzitutto tra:

- **infezione urinaria localizzata, come la cistite,**
- **e infezione urinaria sistemica,** quando sono presenti manifestazioni che indicano un coinvolgimento che va oltre la sola vescica.

A questa prima distinzione vengono poi aggiunti i vari possibili **fattori di rischio** che presenta la singola paziente.

Questo è un modo più utile di ragionare, perché **una stessa cistite può avere un significato molto diverso** in una ragazza di 25 anni perfettamente sana rispetto a una donna con importante residuo urinario, calcolosi, insufficienza renale o immunodepressione.

In questa guida continueremo comunque a utilizzare anche l'espressione “**cistite non complicata**”, perché è un termine conosciuto dalle pazienti e ancora ampiamente utilizzato, ma tenendo presente questo nuovo modo di classificare le infezioni urinarie.

Quali sono i sintomi più caratteristici della cistite?

I sintomi classici sono soprattutto tre:

- **bruciore o dolore durante la minzione,**
- **aumento della frequenza delle minzioni**
- **e urgenza urinaria.**

Quando questi sintomi compaiono improvvisamente **in una donna che non presenta perdite vaginali o sintomi vulvovaginali importanti**, la probabilità che si tratti di una cistite è elevata.

Ma vale la pena capire meglio che cosa sta realmente succedendo.

Perché la cistite provoca bruciore quando si urina?

Il termine medico è **disuria**.

La mucosa della vescica e dell'uretra è ricca di terminazioni sensitive. Durante un'infezione batterica si attiva una risposta infiammatoria locale che rende queste terminazioni molto più sensibili. Il passaggio dell'urina attraverso un'uretra infiammata viene quindi percepito come bruciore, dolore o una sensazione di taglio.

Alcune donne descrivono il fastidio soprattutto **alla fine della minzione**, quando la vescica ormai quasi vuota si contrae con maggiore intensità. Altre lo percepiscono lungo tutta l'uretra. Altre ancora indicano genericamente la vulva dicendo: «Mi brucia tutto quando faccio pipì.»

Ed è proprio qui che può iniziare la difficoltà diagnostica: **la sede percepita del bruciore non ci dice sempre da quale tessuto stia realmente partendo il dolore**.

Una **vestibolodinia** molto intensa, per esempio, può provocare bruciore quando l'urina entra in contatto con il vestibolo pur in presenza di una vescica perfettamente sana.

Per questo il sintomo deve sempre essere interpretato nel contesto.

Perché durante una cistite bisogna urinare continuamente?

Un altro sintomo tipico è l'**aumento della frequenza urinaria** (detta anche pollachiuria), cioè la necessità di urinare molto più frequentemente del normale.

La donna va in bagno, urina pochissimo e dopo dieci o venti minuti sente nuovamente il bisogno di urinare.

Non significa necessariamente che la vescica si sia nuovamente riempita. È la parete vescicale infiammata che diventa **ipersensibile alla distensione**. Stimoli che normalmente non verrebbero nemmeno percepiti possono essere interpretati come un segnale di riempimento.

La conseguenza è che la soglia alla quale compare lo stimolo minzionale si abbassa drasticamente. La paziente può quindi percepire come “piena” una vescica che contiene pochissima urina.

Urgenza e frequenza urinaria sono la stessa cosa?

No. La **frequenza** significa urinare più spesso. L'**urgenza** è invece la sensazione improvvisa e difficile da rimandare di dover urinare. Spesso le due cose compaiono insieme, ma descrivono due fenomeni diversi.

Durante una cistite, la vescica infiammata può generare segnali sensitivi molto intensi e la donna può avvertire: «Devo trovare immediatamente un bagno.»

Questa urgenza può essere estremamente fastidiosa ma, se compare bruscamente insieme a disuria e pollachiuria e scompare dopo la guarigione dell'infezione, **è molto diversa dall'urgenza cronica** che osserviamo, per esempio, nella vescica iperattiva.

Il dolore o il peso al basso ventre è presente?

Può esserlo. Alcune donne avvertono una sensazione di **peso, pressione o dolore sovrapubico**, cioè nella parte bassa dell'addome immediatamente sopra il pube. Questo sintomo è compatibile con l'infiammazione della parete vescicale.

Quello che invece cambia il significato del quadro è la comparsa di un dolore importante al fianco o alla regione lombare, soprattutto se associato a febbre o brividi. In quel caso non dobbiamo limitarci a pensare alla vescica.

Può comparire sangue nelle urine?

Sì. Una cistite acuta può provocare **ematuria**, cioè la presenza di sangue nelle urine.

A volte il sangue è rilevabile soltanto con l'esame urine; altre volte è visibile a occhio nudo e l'urina può diventare rosata o francamente rossa.

Questo può spaventare molto la paziente, ma durante un episodio infettivo acuto può accadere. La cosa importante è il contesto. Se l'ematuria scompare insieme all'infezione, può essere spiegata dalla cistite.

Se invece il sangue continua a comparire quando l'infezione è stata risolta, oppure compare indipendentemente dagli episodi di cistite, il problema deve essere approfondito e non attribuito automaticamente alle infezioni urinarie.

'urina torbida significa che c'è una cistite?

Non necessariamente. Un'urina torbida può essere associata alla presenza di leucociti, batteri, sangue, cristalli o altri materiali e può quindi comparire durante un'infezione. Ma **l'aspetto dell'urina da solo non permette di diagnosticare una cistite**.

Allo stesso modo un'urina perfettamente limpida non esclude necessariamente un'infezione. Il colore e la trasparenza dipendono anche dalla concentrazione dell'urina e da numerosi altri fattori.

In alcune strategie diagnostiche la comparsa di urina francamente torbida insieme ad altri sintomi aumenta la probabilità di cistite, ma non dovrebbe diventare un test-fai-da-te con cui decidere autonomamente se assumere un antibiotico.

E l'odore?

Anche questo è un punto sul quale esistono molti equivoci. L'urina può cambiare odore per numerosissime ragioni: quantità di acqua bevuta, alimentazione, farmaci, integratori e concentrazione urinaria.

Durante una cistite l'odore può effettivamente cambiare, ma **un'urina maleodorante in assenza di sintomi non è sufficiente per diagnosticare un'infezione urinaria**.

È importante ricordarlo soprattutto per le donne che eseguono continuamente urinocolture perché hanno notato un odore diverso. Non dobbiamo curare l'odore

dell'urina. Dobbiamo curare un'infezione quando esistono elementi clinici e, quando necessario, microbiologici che la dimostrano.

È possibile avere una cistite senza bruciore?

Sì. Non tutte le pazienti presentano la triade perfetta di disuria, frequenza e urgenza.

Una donna può avere prevalentemente urgenza e frequenza, oppure dolore sovrapubico e aumento delle minzioni. Questo diventa particolarmente importante con l'età: **nelle donne più anziane i sintomi genitourinari sono spesso meno specifici** e possono essere influenzati anche da atrofia genitale, incontinenza, prolasso, alterazioni dello svuotamento vescicale e altre condizioni.

Per questo **più il quadro è atipico, meno dobbiamo affidarci soltanto ai sintomi.**

La cistite si può diagnosticare soltanto dai sintomi?

In alcune situazioni sì, con una probabilità abbastanza elevata.

Nella donna adulta senza particolari fattori di rischio, la comparsa improvvisa di **disuria, frequenza e urgenza in assenza di perdite vaginali** costituisce un quadro clinico molto suggestivo di cistite.

Questo è importante perché significa che non tutte le donne con un singolo episodio tipico devono necessariamente aspettare diversi giorni il risultato di un'urinocoltura prima di essere trattate.

Ma questa regola non deve essere estesa a qualsiasi situazione. Un episodio isolato e perfettamente tipico è molto diverso da:

- una cistite che continua a tornare,
- un episodio che non risponde all'antibiotico,
- sintomi che ricompaiono immediatamente dopo la terapia,
- un quadro clinico insolito,
- una paziente con importanti fattori di rischio,
- oppure mesi di bruciore con urinocolture ripetutamente negative.

Ed è proprio per questo che nelle cistiti ricorrenti l'urinocoltura acquista un ruolo maggiore rispetto all'episodio acuto occasionale.

Se ci sono perdite vaginali è meno probabile che sia una cistite?

Sì, e questo è un dettaglio diagnostico molto utile. Una cistite batterica tipica provoca sintomi urinari, ma **non dovrebbe provocare una vera secrezione vaginale patologica.**

Quando una donna presenta bruciore associato a perdite, prurito, arrossamento vulvare o dolore prevalentemente vaginale, dobbiamo considerare anche altre diagnosi. Per esempio:

- candida,

- vaginosi o altre vaginiti,
- cerviciti,
- uretriti,
- infezioni sessualmente trasmesse,
- vestibolodinia,
- sindrome genitourinaria della menopausa.

Questo non significa che una donna non possa avere contemporaneamente una cistite e una vaginite.

Significa semplicemente che **la presenza di sintomi vaginali riduce la specificità dei sintomi urinari per una cistite** e deve allargare il ragionamento diagnostico.

Il bruciore dopo un rapporto significa sempre cistite post-coitale?

Assolutamente no. Questo sarà uno dei temi più importanti della guida.

Un rapporto può essere seguito da una vera cistite batterica, soprattutto nelle donne predisposte. **Ma un bruciore che inizia immediatamente dopo la penetrazione può avere anche un'origine completamente diversa:** attrito vestibolare, secchezza, microtrauma, ipertono del pavimento pelvico, vulvodinia o irritazione uretrale.

La **tempistica** può darci informazioni importanti. La classica cistite post-coitale spesso compare nelle ore o nei giorni successivi al rapporto, non necessariamente durante la penetrazione stessa.

Una donna che descrive invece: «Appena termina il rapporto mi brucia violentemente l'ingresso vaginale e quando faccio pipì l'urina sembra fuoco» potrebbe avere un problema vestibolare più che vescicale. Non possiamo diagnosticarlo dalla sola descrizione, ma dobbiamo almeno porci la domanda.

Quando non dobbiamo più parlare di una semplice cistite?

Ci sono sintomi che devono cambiare immediatamente il livello di attenzione. In particolare: **febbre, brividi, dolore al fianco o alla regione lombare, nausea o vomito, importante malessere generale.**

Questi sintomi possono indicare che l'infezione non è più confinata alla vescica. Anche un peggioramento rapido delle condizioni generali richiede una valutazione.

Lo stesso vale per alcune condizioni nelle quali il rischio è differente: gravidanza, immunodepressione, importante insufficienza renale, anomalie delle vie urinarie, calcolosi ostruttiva o altri fattori che possono modificare il decorso dell'infezione.

Il messaggio fondamentale è semplice: **una cistite localizzata provoca soprattutto sintomi urinari; quando compaiono manifestazioni sistemiche dobbiamo pensare oltre la vescica.**

E se ho tutti i sintomi della cistite ma l'urinocoltura è negativa?

È una delle domande più difficili e più importanti. E non esiste una sola risposta.

L'urinocoltura potrebbe essere realmente negativa perché il problema non è un'infezione batterica.

Ma potrebbe anche essere stata eseguita **dopo aver iniziato l'antibiotico**, il campione potrebbe essere stato raccolto o conservato male, la carica batterica potrebbe essere inferiore alla soglia utilizzata dal laboratorio oppure il risultato potrebbe essere stato interpretato in modo troppo rigido.

Per questo una singola urinocoltura negativa **non deve automaticamente trasformare una cistite in una “cistite interstiziale”**.

Allo stesso tempo, urinocolture correttamente eseguite e ripetutamente negative in una donna con sintomi cronici devono impedirci di continuare a prescrivere antibiotici all'infinito senza riaprire la diagnosi.

Dedicheremo un intero capitolo a questo problema perché è proprio sul confine tra **cistite batterica, dolore persistente dopo un'infezione, pavimento pelvico ipertonico e bladder pain syndrome/cistite interstiziale** che si verificano alcuni degli errori diagnostici più importanti.

La prima domanda deve essere sempre: è veramente un'infezione?

Quando una donna ha avuto molte cistiti, il rischio è che ogni sensazione proveniente dalla vescica, dall'uretra o dalla vulva venga interpretata automaticamente come l'inizio di una nuova infezione.

Il risultato può essere un circolo difficile da interrompere: bruciore → antibiotico → miglioramento incerto → nuovo bruciore → nuovo antibiotico.

Ma se vogliamo curare davvero le cistiti ricorrenti dobbiamo uscire da questo automatismo. Per ogni episodio dobbiamo cercare di capire:

- **è plausibile che ci sia un'infezione batterica?**
- **Il quadro è tipico oppure atipico?**
- **Abbiamo bisogno di un'urinocoltura?**
- **Ci sono elementi che suggeriscono una diagnosi diversa o una condizione sovrapposta?**

È da qui che comincia una gestione corretta della cistite. Perché **curare bene una cistite non significa soltanto scegliere l'antibiotico giusto. Significa prima di tutto essere sicuri di stare curando una cistite.**

2° Capitolo – Esame urine e urinocoltura: che cosa ci dicono davvero?

Quando una donna presenta i sintomi tipici della cistite, uno dei primi pensieri è spesso: **«Devo fare subito l'urinocoltura?» La risposta è: non sempre.**

Nella donna giovane, senza particolari fattori di rischio, con comparsa improvvisa di bruciore urinario, frequenza e urgenza e senza perdite vaginali, la diagnosi di cistite può avere già una probabilità clinica elevata.

Le linee guida EAU 2026 riconoscono infatti che, nei quadri tipici, esame urine e urinocoltura aggiungono relativamente poco alla diagnosi; raccomandano invece la coltura quando i sintomi sono atipici, quando si sospetta un'infezione sistemica, quando i sintomi non si risolvono o ricompaiono precocemente, in gravidanza, quando esiste un rischio significativo di resistenze antibiotiche.

Nelle cistiti ricorrenti, però, il ragionamento cambia.

Se una donna riferisce di avere quattro, otto o dieci “cistiti” l'anno, non possiamo costruire una strategia preventiva senza sapere se almeno una parte significativa di quegli episodi corrisponda realmente a infezioni batteriche.

In questo contesto l'urinocoltura non è soltanto un esame per scegliere l'antibiotico. Diventa uno strumento per rispondere a domande molto più importanti:

- **è davvero un'infezione?**
- **Quale batterio la provoca?**
- **È sempre lo stesso?**
- **Sta diventando resistente?**

Oppure alcuni degli episodi che la donna interpreta come cistite hanno un'origine diversa?

Ed è proprio qui che bisogna conoscere non soltanto l'utilità dell'urinocoltura, ma anche i suoi limiti. **Perché un'urinocoltura non è un verdetto infallibile.**

Può, in determinate condizioni, risultare negativa o poco significativa anche quando l'infezione è reale.

Esame urine e urinocoltura sono la stessa cosa?

No. L'**esame urine** analizza diverse caratteristiche dell'urina: presenza di leucociti, sangue, nitriti, proteine, glucosio, densità e altri parametri.

Può essere eseguito mediante una striscia reattiva, oppure essere eseguito in laboratorio come esame fisico-chimico ed esame microscopico del sedimento.

L'**urinocoltura**, invece, è un esame microbiologico. Il laboratorio cerca di far crescere gli eventuali microrganismi presenti nel campione, li identifica e, quando indicato, esegue l'**antibiogramma** per verificarne la sensibilità agli antibiotici.

Sono quindi due esami diversi che rispondono a domande diverse. L'esame urine ci mostra soprattutto **come sta reagendo l'apparato urinario**. L'urinocoltura cerca di dirci **se è presente un microrganismo e in quale quantità**.

La diagnosi migliore nasce dall'integrazione tra sintomi, esame urine e microbiologia, non dalla lettura isolata di uno solo di questi elementi.

Che cosa sono i leucociti nelle urine?

I leucociti sono cellule del sistema immunitario. Quando vengono richiamati nelle vie urinarie in quantità aumentata parliamo di **leucocituria** o, più propriamente, di **piuria**.

Durante una cistite batterica la mucosa vescicale riconosce la presenza del batterio patogeno e attiva una risposta immunitaria. Una delle conseguenze è proprio il richiamo di neutrofili e altre cellule infiammatorie nella vescica e quindi nell'urina.

Per questo la presenza di leucociti è **un elemento che sostiene la diagnosi di infezione**. Ma non la dimostra da sola. La piuria può comparire anche in altre condizioni: uretriti, calcolosi, infiammazioni urogenitali, alcune infezioni sessualmente trasmesse, presenza di cateteri e altre situazioni non necessariamente riconducibili a una classica cistite batterica.

Leucociti nelle urine significano quindi infiammazione, non automaticamente infezione. Il contrario, però, è altrettanto interessante.

Quando in una paziente con sintomi urinari l'esame urine è ripetutamente privo di leucociti, la probabilità di una vera cistite si riduce e diventa importante considerare diagnosi alternative.

L'assenza di piuria ha infatti un valore soprattutto "negativo": è spesso più utile per mettere in dubbio una cistite che la presenza di leucociti per confermarla.

Non dobbiamo però trasformare neppure questo concetto in una regola assoluta. Nella donna giovane con sintomi molto tipici di cistite possono esistere eccezioni e il test deve sempre essere interpretato alla luce del quadro clinico.

Che cos'è l'esterasi leucocitaria?

Sull'esame delle urine troviamo la voce "**esterasi leucocitaria**". È un test indiretto. Non identifica direttamente i leucociti, ma un enzima contenuto principalmente nei granulociti (un tipo di leucociti).

Quando è positiva suggerisce quindi la presenza di cellule infiammatorie nell'urina. Anche in questo caso una positività aumenta il sospetto di infiammazione urinaria, ma non identifica la causa.

Che cosa significano i nitriti?

I nitriti sono uno dei parametri più interessanti dell'esame delle urine.

Molti batteri responsabili delle infezioni urinarie, soprattutto alcuni Gram-negativi come **Escherichia coli**, sono in grado di trasformare i nitrati normalmente presenti

nell'urina in nitriti. Quando il test per i nitriti è positivo, quindi, la probabilità di batteriuria aumenta significativamente.

Ma il problema è il contrario: **nitriti negativi non significano necessariamente urinocoltura negativa e non escludono una cistite.** Per diversi motivi.

- Non tutti i batteri responsabili di UTI producono nitriti.
- La trasformazione dei nitrati richiede che l'urina rimanga per un certo tempo nella vescica.
- Una donna con cistite acuta può urinare ogni venti minuti.
- L'urina rimane quindi nella vescica così poco tempo che il batterio può non avere la possibilità di produrre una quantità di nitriti sufficiente perché lo stick diventi positivo.

È uno dei paradossi della cistite: **più una donna urina frequentemente, meno sensibile può diventare il test dei nitriti.**

Le linee guida europee sull'analisi delle urine sottolineano infatti che una maggiore permanenza dell'urina in vescica migliora la sensibilità del test dei nitriti e della coltura; nelle infezioni acute, però, urgenza e frequenza possono rendere impossibile attendere diverse ore.

Quindi un esame delle urine negativo esclude la cistite?

Non necessariamente. Dipende ancora una volta dalla probabilità di partenza. Se una donna ha un quadro assolutamente tipico, un singolo parametro negativo non cancella i sintomi.

Se invece il quadro è poco convincente e sia nitriti sia esterasi leucocitaria risultano negativi, la probabilità di batteriuria si abbassa e diventa ragionevole chiedersi se stiamo realmente osservando una cistite.

Le linee guida EAU considerano l'esame urine una parte della diagnosi, ma il suo valore dipende molto dal contesto clinico.

Il sangue nelle urine conferma l'infezione?

No. Durante una cistite può comparire sangue, microscopico o visibile, perché la mucosa infiammata può sanguinare. Ma l'ematuria non è specifica per infezione. Può essere presente anche in calcolosi, patologie renali o altre condizioni urologiche più importanti.

Se compare durante una classica cistite e scompare completamente con la risoluzione dell'episodio, può essere coerente con l'infezione. Se invece persiste quando i sintomi sono scomparsi, deve essere valutata separatamente.

Che cos'è esattamente l'urinocoltura?

Per eseguire un'urinocoltura il laboratorio deposita una quantità standardizzata di urina su terreni nei quali i batteri possono crescere.

Dopo l'incubazione vengono valutate le colonie che si sono sviluppate. Il risultato viene generalmente espresso in **UFC/ml**, che vuol dire **unità formanti colonia per millilitro**.

In parole semplici, è una stima della quantità di batteri presenti nel campione. Ed è qui che nasce uno degli equivoci più persistenti nella diagnosi della cistite.

Servono davvero 100.000 batteri per avere una cistite?

Per molti anni si è diffusa l'idea secondo cui:

- **meno di 100.000 UFC/ml = non è cistite**
- **100.000 UFC/ml o più = è cistite.**

La realtà è molto più complessa. La famosa soglia di **10⁵ UFC/ml** nasce storicamente soprattutto dalla necessità di distinguere la vera batteriuria dalla contaminazione e non rappresenta una sorta di confine biologico oltre il quale la vescica improvvisamente diventa infetta.

Nelle donne con sintomi acuti tipici, soprattutto quando viene isolato **E. coli**, cariche molto inferiori possono corrispondere a vera batteriuria vescicale.

Questo non significa che qualunque batterio trovato a bassa carica debba essere considerato responsabile dei sintomi. Conta:

- **quale microrganismo è stato isolato,**
- la presenza di sintomi tipici,
- la piuria,
- la qualità del campione,
- e la possibilità di contaminazione.

La carica batterica deve essere interpretata, non semplicemente confrontata con un numero.

Che cos'è la MIC e come si interpreta?

Quando viene eseguita un'urinocoltura con antibiogramma, accanto al nome di alcuni antibiotici può comparire un numero chiamato **MIC**, acronimo di *Minimum Inhibitory Concentration*, cioè **concentrazione minima inibente**.

La MIC indica **la più bassa concentrazione di uno specifico antibiotico che, in laboratorio, è in grado di impedire la crescita visibile del batterio isolato.**

Per esempio, una MIC di 1 mg/L significa che, nelle condizioni del test microbiologico, quella specifica concentrazione dell'antibiotico è sufficiente a inibire la crescita del microrganismo.

Una MIC più bassa significa che quell'antibiotico è migliore?

Assolutamente no. Questo è uno degli errori più frequenti nella lettura dell'antibiogramma.

Non è corretto confrontare direttamente:

- antibiotico A: MIC 0,25
- antibiotico B: MIC 2

e concludere che **A sia otto volte più efficace di B.**

La MIC di ciascun antibiotico deve essere confrontata **con il valore soglia previsto per quello specifico antibiotico nei confronti di quel batterio.**

Può quindi accadere che una MIC di **0,25 per l'antibiotico A sia superiore al breakpoint di sensibilità previsto per A**, indicando che il batterio non è sensibile a quell'antibiotico, mentre una MIC di **2 per l'antibiotico B sia invece inferiore al breakpoint previsto per B**, indicando sensibilità adeguata.

In questo caso, **nonostante il valore numerico della MIC di B sia più alto, è l'antibiotico B ad avere attività microbiologica contro quel batterio e quindi a essere il candidato terapeutico più appropriato.**

La MIC, quindi, **non va confrontata tra antibiotici diversi**: ogni valore va interpretato esclusivamente in relazione al proprio antibiotico e al relativo breakpoint.

Quindi la MIC a cosa serve nella pratica?

La MIC serve soprattutto a **quantificare la sensibilità del batterio a uno specifico antibiotico.**

Può essere particolarmente utile in alcune infezioni complesse o quando le possibilità terapeutiche sono limitate.

Nella comune cistite, però, **la scelta dell'antibiotico non dovrebbe essere fatta semplicemente scegliendo quello con la MIC numericamente più bassa.**

Devono essere considerati insieme: **sensibilità microbiologica, sede dell'infezione, concentrazione raggiunta dal farmaco nelle urine, caratteristiche della paziente, eventuali allergie, precedenti terapie, rischio di effetti avversi e impatto sulle resistenze antibiotiche.**

Perché E. coli a basse cariche può essere importante?

Perché **E. coli è il principale uropatogeno della cistite** e la sua presenza in una donna sintomatica ha un significato diverso rispetto alla crescita occasionale di microrganismi che normalmente possono colonizzare la regione periuretrale o vaginale.

Questo ci insegna una cosa importante: **non tutte le “positività” dell'urinocoltura hanno lo stesso significato microbiologico.**

Un'urinocoltura può quindi risultare “negativa” anche se l'infezione c'è?

Sì, in alcune circostanze. Ed è proprio questo uno dei punti che vorrei sottolineare maggiormente nella guida.

Un'urinocoltura negativa può significare realmente che non c'è una cistite batterica. Ma prima di utilizzare quel risultato per cambiare completamente diagnosi bisogna chiedersi **come l'urinocoltura è stata eseguita.**

Una coltura può perdere sensibilità e risultare negativa se:

- il campione viene raccolto dopo aver iniziato un antibiotico;

- l'urina è estremamente diluita;
- il tempo trascorso dall'ultima minzione è molto breve;
- il laboratorio utilizza soglie di refertazione che non valorizzano basse cariche batteriche;
- la raccolta o la conservazione non sono adeguate.

Il risultato deve quindi essere sempre letto nel suo contesto.

Perché è così importante fare l'urinocoltura prima di assumere l'antibiotico?

Perché l'antibiotico inizia rapidamente a modificare la popolazione batterica presente nelle urine.

Il principio è comprensibile: se assumiamo un farmaco capace di inibire o uccidere il batterio e solo dopo cerchiamo di coltivarlo in laboratorio, abbiamo già alterato ciò che stiamo cercando di misurare.

Nella cistite ricorrente questo diventa particolarmente importante. La paziente che appena sente il primo bruciore prende automaticamente una bustina di antibiotico e il giorno successivo porta l'urina in laboratorio rischia di ricevere un risultato impossibile da interpretare.

Poi può sentirsi dire: **«L'urinocoltura è negativa: quindi non era una cistite.»** Ma quella conclusione potrebbe essere troppo semplicistica.

Quando vogliamo realmente documentare l'infezione, il campione dovrebbe essere raccolto, quando clinicamente possibile, **prima di iniziare l'antibiotico.**

Bisogna aspettare la prima urina del mattino?

Non necessariamente. In una donna con cistite acuta potrebbe essere semplicemente impossibile.

La prima urina del mattino ha però alcuni vantaggi: è generalmente più concentrata ed è rimasta più a lungo nella vescica. Questo può aumentare la possibilità di rilevare batteri e nitriti.

Le raccomandazioni europee di laboratorio sottolineano che una permanenza di circa quattro ore in vescica può migliorare la sensibilità microbiologica, ma riconoscono esplicitamente che urgenza e frequenza delle infezioni urinarie acute spesso impediscono di raggiungere questo intervallo.

Quindi non ha senso dire a una donna con una cistite dolorosa: **«Non urinare per quattro ore.»** Il dato va piuttosto considerato quando interpretiamo una coltura con una carica molto bassa.

Se la donna urinava ogni venti minuti, la concentrazione batterica può essere diversa rispetto a quella di un campione rimasto in vescica tutta la notte.

Bisogna bere molto prima dell'urinocoltura?

No. Bere una quantità enorme di acqua per “riuscire a fare pipì” prima del prelievo non rende l'esame più preciso. Può anzi produrre un campione molto diluito.

L'obiettivo non è presentarsi al laboratorio con la vescica piena a tutti i costi, ma raccogliere un campione che rappresenti il più possibile ciò che sta realmente accadendo nelle vie urinarie.

Bere normalmente è sufficiente.

Come si raccoglie correttamente l'urina?

Il campione abitualmente utilizzato è quello del **mitto intermedio**.

La donna si lava i genitali esterni e, seduta sul WC inizia a urinare in un contenitore sterile posto al di sotto dei genitali (non a contatto), raccogliendo la parte intermedia della minzione.

Il motivo è semplice. La prima parte del getto può trascinare nel contenitore una maggiore quantità di microrganismi presenti nell'area periuretrale.

Anche mantenere separate le grandi labbra durante la raccolta può contribuire a ridurre il contatto dell'urina con la superficie vulvare.

Le linee guida europee di laboratorio continuano comunque a considerare appropriata una raccolta accurata, ma **non raccomandano l'uso di antisettici**, che possono interferire con la crescita batterica. Non serve quindi “sterilizzare” la vulva. Serve soprattutto **raccogliere bene il campione**.

Quanto rapidamente deve arrivare il campione in laboratorio?

Questo è un dettaglio spesso sottovalutato. L'urina è un buon terreno di crescita. Se rimane per molte ore a temperatura ambiente, i batteri presenti nel campione — compresi eventuali contaminanti — possono moltiplicarsi.

Il risultato quindi può non rappresentare fedelmente la situazione presente nella vescica al momento della raccolta.

Quando il campione non può essere analizzato rapidamente, sono utilizzati refrigerazione o specifici sistemi di conservazione e trasporto. Le raccomandazioni di microbiologia sottolineano proprio l'importanza della corretta conservazione per limitare la proliferazione dei contaminanti.

Per questo, quando una coltura appare inspiegabilmente “strana”, vale sempre la pena chiedere anche: **come è stata raccolta e quanto tempo è passato prima dell'analisi?**

Che cosa significa “flora batterica mista”?

Quando il laboratorio trova diverse specie batteriche senza che emerga chiaramente un singolo uropatogeno dominante, il referto può riportare espressioni come: **flora mista, flora polimicrobica, probabile contaminazione**.

Nella donna che raccoglie spontaneamente l'urina, questo risultato è spesso dovuto al passaggio del campione attraverso una zona — vulva, vagina, perineo — naturalmente ricca di microrganismi.

Non significa necessariamente che la vescica sia infetta da cinque batteri contemporaneamente. Se la paziente non ha sintomi, molto spesso non bisogna fare nulla. Se invece presenta sintomi molto suggestivi e il risultato è poco interpretabile, la scelta migliore può essere semplicemente **ripetere correttamente l'urinocoltura**, piuttosto che trattare indiscriminatamente tutti i microrganismi comparsi nel referto.

E se anche la seconda urinocoltura risulta contaminata?

In alcune pazienti ottenere un campione spontaneo interpretabile può essere molto difficile. Succede soprattutto quando esistono perdite vaginali importanti, prolasso genitale, difficoltà nella raccolta.

In casi selezionati può essere utile ottenere un campione mediante **cateterismo estemporaneo**. Non è un esame da fare routinariamente. Ma può essere molto utile quando la domanda clinica è importante e ripetuti campioni spontanei non riescono a distinguere una vera batteriuria vescicale dalla contaminazione proveniente dall'esterno.

Il cateterismo riduce infatti il passaggio dell'urina attraverso la regione periuretrale e permette di ottenere un campione più direttamente rappresentativo della vescica.

Che cosa significa “nessuna crescita”?

Significa che nelle condizioni standard utilizzate dal laboratorio non è stata rilevata una crescita batterica significativa. È un'informazione importante. Ma non equivale alla frase: **«Nella tua vescica non esiste alcun batterio.»**

Oggi sappiamo che la vescica non è necessariamente un ambiente completamente sterile e che tecniche più sofisticate possono identificare comunità microbiche che la coltura standard non rileva.

Ma attenzione: anche questo concetto viene facilmente frainteso. **Trovare più batteri con tecniche più sensibili non significa che proprio tutti quei batteri provochino malattia.**

La presenza di un microrganismo e l'esistenza di un'infezione sono due concetti differenti. Per parlare di cistite batterica dobbiamo sempre tornare alla relazione tra: **sintomi, risposta infiammatoria e presenza plausibile di un uropatogeno.**

Che cosa sono PCR, sequenziamento e colture “potenziate”?

Negli ultimi anni sono state studiate tecniche in grado di identificare microrganismi non rilevati dalla coltura standard.

Tra queste troviamo metodiche molecolari come PCR e sequenziamento e sistemi di coltura più estesi, come l'**Enhanced Quantitative Urine Culture**, spesso abbreviata in EQUIC.

Queste tecniche sono estremamente interessanti dal punto di vista scientifico e hanno contribuito a superare il vecchio concetto della vescica completamente sterile. Ma la loro maggiore sensibilità crea anche un nuovo problema: **più siamo capaci di trovare microrganismi, più dobbiamo capire quali di questi abbiano realmente significato clinico.**

La sola identificazione di DNA batterico non dimostra che quel batterio sia vivo, sia metabolicamente attivo e sia responsabile del dolore della paziente.

Per questo, almeno oggi, questi strumenti non possono essere utilizzati indiscriminatamente per affermare: **«La coltura era negativa, ma la PCR ha trovato un batterio, quindi la cistite c'era.»**

Il loro ruolo nelle cistiti ricorrenti è ancora in evoluzione.

Che cos'è l'antibiogramma?

Quando viene identificato un batterio ritenuto clinicamente significativo, il laboratorio può verificare la sua sensibilità a diversi antibiotici. Questo è l'**antibiogramma**.

Molte pazienti ricevono un foglio con una lunga serie di lettere: **S – I – R**. Ma anche qui è necessario capire bene il significato. Secondo l'attuale sistema europeo EUCAST:

- **S** significa *sensibile con esposizione standard*;
- **I** non significa più semplicemente "intermedio": significa **sensibile con aumentata esposizione**;
- **R** significa resistente, cioè esiste un'elevata probabilità di fallimento anche aumentando adeguatamente l'esposizione al farmaco.

Questa distinzione è importante perché una "I" non deve essere automaticamente letta come: **«questo antibiotico non funziona»**. Può invece significare che l'antibiotico può essere efficace se viene raggiunta un'esposizione appropriata, attraverso una dose maggiore, un intervallo di somministrazione ridotto o una maggiore concentrazione nel sito dell'infezione.

Se nell'antibiogramma ci sono dieci antibiotici "S", sono tutti equivalenti?

Assolutamente no. L'antibiogramma ci dice se il batterio è sensibile. Non ci dice quale sia **il miglior antibiotico per quella paziente**. Per scegliere una terapia bisogna considerare anche:

- la capacità del farmaco di raggiungere concentrazioni adeguate nelle urine e nella vescica;
- gli effetti collaterali;
- le allergie;
- la funzione renale;
- eventuali interazioni;
- la gravidanza;

- la capacità dell'antibiotico di alterare il microbiota e favorire la selezione di batteri resistenti;
- la necessità di evitare antibiotici a spettro eccessivamente ampio quando esiste una scelta più mirata.

Per questo leggere: **“ciprofloxacina: S”** non significa automaticamente: **“la ciprofloxacina è l'antibiotico da usare”**.

L'antibiogramma è una guida microbiologica. La terapia rimane una decisione clinica.

Dopo l'antibiotico devo sempre rifare l'urinocoltura?

No. Se la donna ha avuto una cistite, ha completato la terapia e **sta bene**, le linee guida EAU non raccomandano routinariamente né esame urine né urinocoltura di controllo.

Fare una coltura “per vedere se il batterio è sparito” in una paziente completamente asintomatica può addirittura generare nuovi problemi. Potremmo trovare una batteriuria asintomatica che non avrebbe mai dato alcun disturbo e iniziare una nuova terapia antibiotica senza un reale beneficio.

Questo sarà un tema importante più avanti nella guida: **non dobbiamo curare l'urinocoltura. Dobbiamo curare la paziente.**

E se i sintomi non passano?

Qui la situazione cambia. Se al termine della terapia i sintomi persistono, oppure se scompaiono e ricompaiono rapidamente, **è importante raccogliere una nuova urinocoltura con antibiogramma e rivalutare la diagnosi.**

L'EAU raccomanda specificamente la coltura nelle pazienti che non rispondono adeguatamente o nelle quali i sintomi recidivano poco dopo il trattamento. Potremmo trovarci davanti a:

- un batterio resistente;
- un antibiotico non adeguato;
- una persistenza dello stesso microrganismo;
- una nuova infezione;
- oppure un problema che non è più — **o non è mai stato** — una cistite batterica.

Ed è proprio in questo momento che **aggiungere semplicemente un altro antibiotico senza raccogliere l'urina può essere uno degli errori più importanti.**

Perché nelle cistiti ricorrenti l'urinocoltura diventa così importante?

Perché una donna che ha un solo episodio ogni cinque anni non pone lo stesso problema clinico di una donna che riferisce otto episodi all'anno.

Nel secondo caso vogliamo costruire una strategia di prevenzione. E prima di prevenire dobbiamo sapere **che cosa stiamo prevenendo.**

Se le colture mostrano ripetutamente E. coli con episodi tipici, il quadro è coerente con una vera cistite batterica ricorrente. Se ogni episodio mostra batteri differenti, possiamo essere di fronte a reinfezioni ripetute.

Se ricompare rapidamente sempre lo stesso organismo, dovremo chiederci se esista una persistenza o un fattore predisponente alla cistite.

Se invece una paziente riferisce numerose “cistiti” ma le colture correttamente eseguite durante i sintomi risultano ripetutamente negative e manca anche una risposta infiammatoria urinaria convincente, dobbiamo avere il coraggio di **riaprire la diagnosi**.

- Potrebbe esserci una vestibolodinia.
- Un pavimento pelvico molto ipertonico.
- Una sindrome genitourinaria della menopausa.
- Un’infiammazione o un’infezione dell’uretra, per esempio un’uretrite da infezione sessualmente trasmessa.
- Una sindrome della vescica dolorosa.
- Più condizioni contemporaneamente.

Ma attenzione all’errore opposto. Ed è questo uno dei punti che considero più importanti. Un’urinocoltura negativa non equivale automaticamente a cistite interstiziale.

Prima di fare questo salto diagnostico dobbiamo sapere:

- se il campione è stato raccolto prima dell’antibiotico;
- se è stato raccolto correttamente;
- se era eccessivamente diluito;
- quanto tempo era rimasto in vescica;
- come era stato conservato;
- se erano presenti leucociti;
- se il laboratorio aveva segnalato basse cariche batteriche;
- se si trattava davvero di “nessuna crescita” oppure di una coltura poco interpretabile.

Solo dopo possiamo attribuire il giusto peso a un risultato negativo.

Il capitolo dedicato alla **cistite batterica versus bladder pain syndrome/cistite interstiziale** partirà proprio da questo punto.

Perché esistono due errori ugualmente pericolosi: **continuare a chiamare infezione un dolore che non è più batterico**, e **negare troppo rapidamente una vera infezione perché una coltura eseguita in condizioni non ideali è risultata negativa**.

L’urinocoltura deve essere interpretata, non venerata

La lezione fondamentale di questo capitolo è che nessun esame deve essere letto fuori dal contesto.

- Un’urinocoltura positiva non dimostra automaticamente una cistite.
- Un’urinocoltura negativa non la esclude sempre.
- 100.000 UFC/ml non sono una soglia magica.

- UFC/ml non significano automaticamente contaminazione.
- La piuria sostiene l'ipotesi infettiva, ma da sola non identifica il batterio.
- I nitriti positivi sono molto suggestivi, ma quelli negativi non escludono l'infezione.
- E l'antibiogramma non sceglie da solo l'antibiotico migliore.

La diagnosi nasce dall'incontro tra la storia della paziente, i sintomi, la risposta infiammatoria e una microbiologia interpretata correttamente.

Nelle cistiti ricorrenti questo approccio diventa ancora più importante. Perché se vogliamo evitare sia l'abuso di antibiotici sia l'errore di negarli quando realmente servono, dobbiamo prima di tutto imparare a utilizzare bene lo strumento che ci permette di dimostrare l'infezione.

Fare un'urinocoltura è facile. Fare un'urinocoltura nel momento giusto, raccoglierla correttamente e soprattutto interpretarla bene è tutta un'altra cosa.

3° Capitolo – Da dove arrivano i batteri della cistite?

Quando una donna ha una cistite, soprattutto se gli episodi continuano a ripetersi, una delle domande più frequenti è: **«Ma dove continuo a prendermi questo batterio?»**

Molte pazienti pensano immediatamente a un contagio esterno: un bagno pubblico, una piscina, un asciugamano, un'igiene insufficiente, il partner!

Nella maggior parte delle cistiti, però, il batterio non arriva da lontano. **Arriva da noi stesse.** Il principale serbatoio dei microrganismi responsabili delle infezioni urinarie femminili è infatti l'**intestino**.

Il protagonista assoluto è l'**Escherichia coli**, un batterio che fa normalmente parte della flora intestinale e che nell'intestino può vivere senza provocare alcuna malattia.

Il problema nasce quando alcuni ceppi di E. coli riescono a raggiungere una sede nella quale non dovrebbero trovarsi: prima la regione perineale e periuretrale, poi l'uretra e infine la vescica.

Per capire perché alcune donne hanno una sola cistite nella vita mentre altre sviluppano continue recidive, dobbiamo quindi seguire il percorso del batterio e capire che cosa gli permette di superare le difese dell'apparato urinario.

Dall'intestino alla vescica: il percorso ascendente dell'infezione

Nella donna l'ano, l'ingresso vaginale e l'apertura esterna dell'uretra sono anatomicamente molto vicini. I batteri intestinali possono quindi raggiungere facilmente la cute perineale e la regione periuretrale. Da qui alcuni riescono a entrare nell'uretra e a risalire verso la vescica. Si parla per questo di **via ascendente**.

L'anatomia femminile facilita questo percorso anche perché l'uretra è relativamente breve. Ma è importante capire un punto: **la presenza di batteri vicino all'uretra non significa automaticamente cistite.** Se fosse sufficiente la semplice vicinanza dell'intestino all'uretra, tutte le donne avrebbero continuamente infezioni.

In realtà l'apparato urinario possiede numerosi sistemi di difesa e la maggior parte dei batteri che raggiunge la regione periuretrale viene eliminata senza riuscire a stabilire un'infezione. Perché compaia una cistite è necessario che **si verifichi una combinazione favorevole al batterio e sfavorevole all'ospite donna.**

Il microrganismo deve arrivare alla vescica, riuscire a non essere eliminato con la minzione, aderire all'urotelio, moltiplicarsi e resistere alla risposta immunitaria.

Ed è qui che alcuni E. coli sono molto più abili di altri.

Tutti gli Escherichia coli sono uguali?

No. Questa distinzione è fondamentale. E. coli è una specie estremamente eterogenea. Molti ceppi vivono tranquillamente nell'intestino per tutta la vita senza provocare

infezioni urinarie. Altri possiedono invece caratteristiche che facilitano la colonizzazione dell'apparato urinario.

Questi ceppi vengono comunemente definiti **UPEC**, *Uropathogenic Escherichia coli*, cioè E. coli uropatogeni. Non costituiscono una specie batterica differente. Sono E. coli che possiedono combinazioni di caratteristiche genetiche e funzionali che consentono loro di competere meglio nell'ambiente urinario.

Possono, per esempio, aderire con maggiore efficacia all'urotelio, acquisire il ferro necessario per la loro crescita, resistere ad alcune difese immunitarie o produrre molecole che favoriscono il danno e l'infiammazione dei tessuti.

Questo spiega perché dire semplicemente: «**È sempre E. coli**» non significa necessariamente che tutti gli episodi siano biologicamente identici.

Come fa E. coli a non essere trascinato via dalla pipì?

La vescica possiede una difesa molto semplice ma estremamente efficace: **si svuota**.

Ogni volta che uriniamo, il flusso trascina verso l'esterno una parte dei microrganismi presenti nelle vie urinarie. Per poter produrre un'infezione, quindi, il batterio deve trovare il modo di **aggrapparsi alla mucosa** prima di essere eliminato.

Gli E. coli uropatogeni possiedono sulla loro superficie sottilissime strutture filamentose chiamate **fimbrie o pili**. Possiamo immaginarle come piccoli dispositivi di ancoraggio. All'estremità delle fimbrie di tipo 1 si trova una proteina chiamata **FimH**.

E. coli riesce ad aderire alla parete vescicale mediante FimH, che si lega a strutture presenti sulle cellule dell'urotelio ricche di mannosio. Ed è proprio questo legame che gli permette di **non essere eliminato facilmente con la minzione**.

Il batterio quindi non galleggia semplicemente nell'urina. **Si ancora alla parete**. Ed è proprio l'adesione che rappresenta uno dei primi passaggi fondamentali dell'infezione.

FimH e mannosio: è da qui che nasce l'idea del D-mannosio?

Sì. Il razionale biologico del D-mannosio nasce proprio dall'osservazione della capacità della FimH di riconoscere e legarsi in modo specifico a **molecole presenti sulla superficie delle cellule dell'urotelio vescicale contenenti mannosio**.

Il D-mannosio assunto per bocca viene eliminato nelle urine. Qui può legarsi al batterio mediante FimH e agire come una sorta di "falso bersaglio": il batterio si lega al D-mannosio libero invece che ai recettori contenenti mannosio presenti sull'urotelio.

In questo modo E. coli può aderire alla vescica con maggiore difficoltà e il complesso E.Coli/D-mannosio può essere più facilmente eliminato con la minzione.

Nella pratica clinica molte donne riferiscono un beneficio, soprattutto negli episodi urinari occasionali o nelle fasi iniziali dei sintomi, e alcuni studi hanno osservato una riduzione della sintomatologia.

Le prove scientifiche, tuttavia, non sono ancora sufficientemente solide per considerarlo una terapia equivalente agli antibiotici nella cistite batterica acuta.

Inoltre, quando viene utilizzato quotidianamente **per prevenire le cistiti ricorrenti, gli studi più recenti non hanno dimostrato in modo convincente una riduzione delle recidive.**

Possiamo quindi considerare il D-mannosio **uno strumento potenzialmente utile in alcune pazienti, soprattutto come supporto o nelle forme occasionali.**

Quando parleremo di prevenzione analizzeremo separatamente i risultati degli studi clinici, che sono molto più complessi e meno entusiasmanti di quanto spesso faccia pensare la pubblicità degli integratori.

Che cosa succede quando il batterio aderisce alla vescica?

L'urotelio non è una parete inerte. È un tessuto biologicamente attivo che riconosce la presenza dei microrganismi e reagisce. Quando l'UPEC aderisce alla superficie, le cellule uroteliali producono segnali che richiamano cellule immunitarie, in particolare neutrofili.

È questa risposta, peraltro necessaria per eliminare l'infezione, che contribuisce anche alla comparsa dei sintomi! Infiammazione della mucosa, attivazione delle terminazioni sensitive e mediatori immunitari partecipano infatti alla comparsa di **bruciore, urgenza, aumento della frequenza urinaria e dolore.**

La vescica tenta anche di eliminare le cellule superficiali infette attraverso un processo di **esfoliazione dell'urotelio**. In pratica può sacrificare alcune delle cellule più esterne per liberarsi dei batteri che vi si sono attaccati.

Il sistema immunitario, il flusso urinario e il continuo ricambio dell'epitelio costituiscono quindi un insieme di barriere che nella maggior parte dei casi riesce a controllare l'infezione.

Se abbiamo tutte queste difese, perché la cistite riesce comunque a svilupparsi?

Perché l'infezione è il risultato dell'equilibrio tra due forze: **la capacità del batterio di colonizzare la vescica e la capacità della donna di impedirglielo.** Non esiste quindi una singola "causa delle cistiti". **Conta il batterio, ma conta anche l'ospite!**

La stessa quantità di E. coli può non produrre alcun problema in una donna e determinare un'infezione in un'altra. Possono intervenire differenze anatomiche, ormonali, immunitarie, microbiologiche e funzionali.

In menopausa, per esempio, la riduzione degli estrogeni modifica profondamente l'ambiente vaginale e periuretrale. In altre donne possono essere importanti i rapporti sessuali. In altre ancora uno svuotamento vescicale incompleto. In alcune può esserci una particolare vulnerabilità individuale dell'urotelio o della risposta immunitaria.

La cistite ricorrente nasce quasi sempre dall'interazione tra batterio e terreno biologico della paziente. Dedicheremo un intero capitolo proprio a questi fattori predisponenti.

Che ruolo hanno i rapporti sessuali nel trasferimento dei batteri?

Il rapporto sessuale è uno dei fattori di rischio più importanti per la cistite ricorrente nelle donne giovani. **Ma questo non significa che sia il partner che ha necessariamente “trasmesso” l'infezione!**

Il movimento e l'attrito del rapporto possono favorire lo spostamento dei batteri già presenti nella regione perineale e periuretrale verso l'uretra. Il rapporto può quindi facilitare **meccanicamente** un processo ascendente.

Questo spiega perché una donna possa avere ripetutamente cistiti dopo i rapporti anche con lo stesso partner e senza che nessuno dei due abbia un'infezione sessualmente trasmessa. Ed è anche il motivo per cui, nella maggior parte delle cistiti da E. coli, **trattare il partner non risolve il problema.**

Approfondiremo questo meccanismo nel capitolo dedicato specificamente alla cistite post-coitale.

Il biofilm batterico: uno dei possibili protagonisti della cistite ricorrente

Per molti anni abbiamo immaginato la cistite in modo relativamente semplice. I batteri arrivano nella vescica, si moltiplicano nell'urina, provocano infiammazione e vengono poi eliminati dall'antibiotico e dal sistema immunitario.

Oggi sappiamo che, almeno per l'**Escherichia coli uropatogeno – UPEC**, la realtà può essere molto più complessa.

L'UPEC non è soltanto capace di vivere come batterio isolato e libero nell'urina. Può **aderire all'urotelio, aggregarsi con altri batteri, modificare il proprio metabolismo e organizzarsi in comunità strutturate**, nelle quali i microrganismi diventano molto più difficili da eliminare.

Questa modalità di vita viene definita biofilm.

Il biofilm rappresenta oggi uno dei meccanismi più interessanti per comprendere perché alcune infezioni urinarie possano persistere, rispondere solo temporaneamente agli antibiotici o ricomparire dopo un periodo apparentemente libero da infezione.

Il ruolo del biofilm batterico

Un biofilm non è semplicemente un gruppo di batteri ammassati uno vicino all'altro. È una **comunità batterica organizzata.**

I batteri aderiscono a una superficie, si aggregano e producono intorno a sé una matrice extracellulare composta da diverse sostanze: polisaccaridi, proteine, fibre adesive, lipidi e DNA extracellulare.

Possiamo immaginarla come una sorta di **impalcatura protettiva** all'interno della quale i batteri vivono, comunicano e modificano il proprio comportamento. In questa comunità non tutte le cellule batteriche sono uguali.

Quelle più esterne possono essere metabolicamente attive e moltiplicarsi rapidamente. Più in profondità possono invece trovarsi batteri che ricevono meno ossigeno e nutrienti, rallentando drasticamente il proprio metabolismo.

Si crea quindi una popolazione estremamente eterogenea. Ed è proprio questa diversità che rende il biofilm così difficile da eliminare.

Come comincia il biofilm dell'UPEC nella vescica?

Il primo passaggio è l'**adesione**. Se E. coli rimanesse semplicemente sospeso nell'urina, una buona parte dei batteri verrebbe trascinata fuori durante la minzione. L'UPEC possiede però strutture specializzate che gli permettono di ancorarsi all'urotelio.

Tra le più importanti ci sono le **fimbrie di tipo 1**. Come abbiamo visto, alla loro estremità si trova FimH, una proteina che funziona come un piccolo gancio e riconosce molecole contenenti mannosio presenti sulla superficie delle cellule della vescica.

In questo modo il batterio si ancora all'urotelio e resiste meglio alla forza del flusso urinario. L'adesione tramite fimbrie di tipo 1 e FimH è uno dei passaggi fondamentali non soltanto dell'infezione ma anche della successiva organizzazione delle comunità batteriche.

Dopo l'adesione i batteri cominciano ad aggregarsi

Una volta aderiti alla superficie, i batteri possono moltiplicarsi e legarsi anche tra loro.

L'UPEC utilizza diverse strutture per favorire questa aggregazione. Tra queste troviamo: **fimbrie di tipo 1, curli, Antigen 43 e altri fattori di adesione**. A questi elementi si aggiungono polisaccaridi, DNA extracellulare e altre componenti che costruiscono progressivamente la matrice del biofilm.

A questo punto non abbiamo più semplicemente singoli batteri aderenti alla parete. Abbiamo una **microcolonia**.

Il biofilm matura e diventa una struttura protettiva

Continuando a moltiplicarsi, le microcolonie diventano progressivamente più organizzate.

La matrice extracellulare forma una rete tridimensionale attraversata da spazi nei quali circolano acqua, nutrienti e prodotti del metabolismo batterico. Il biofilm diventa quindi un piccolo ecosistema. E questo offre ai batteri numerosi vantaggi.

Prima di tutto impedisce che vengano facilmente eliminati dalla minzione. Inoltre **crea una barriera fisica e chimica** che può ridurre l'accessibilità di alcune componenti del sistema immunitario e **modificare la penetrazione o l'attività degli antimicrobici.**

Ma forse il vantaggio più importante deriva da ciò che accade **all'interno** della comunità.

Nel biofilm alcuni batteri persistono rallentando il metabolismo

Nel biofilm, nutrienti e ossigeno non sono distribuiti uniformemente. I batteri situati negli strati più profondi possono entrare in uno stato metabolico molto lento.

Alcuni possono diventare cellule cosiddette **persistenter**, cioè batteri temporaneamente molto tolleranti all'azione degli antibiotici pur non essendo necessariamente geneticamente resistenti. **Questa distinzione è fondamentale.**

Resistenza e tolleranza: due meccanismi differenti

Un batterio è **resistente** perché possiede caratteristiche genetiche che gli permettono di crescere nonostante la presenza di un determinato antibiotico.

Un batterio all'interno di un biofilm può invece risultare **tollerante**: cioè avere la capacità di sopravvivere temporaneamente all'esposizione a un antibiotico, pur risultando ancora sensibile all'antibiogramma. Quindi è **"sensibile"** all'antibiogramma ma è comunque molto più difficile da eliminare **quando vive nella comunità del biofilm.**

Questo perché l'antibiogramma viene generalmente eseguito sui batteri in forma **planctonica**, cioè quelli che sono liberi in vescica e che hanno la capacità di crescita in laboratorio. Ma nella vescica, alcuni di quegli stessi batteri possono trovarsi in un ambiente completamente diverso: aderenti, immersi nella matrice e metabolicamente rallentati.

Per questo **"sensibile all'antibiogramma" non significa necessariamente che ogni batterio presente in un biofilm possa venire eliminato con la stessa facilità.** È uno dei concetti più importanti per comprendere alcune recidive.

Il biofilm protegge anche dalla risposta immunitaria

Quando l'UPEC invade la vescica, il sistema immunitario richiama rapidamente globuli bianchi e attiva una potente risposta infiammatoria. E i batteri liberi sono aggredibili da queste difese.

Dentro una comunità organizzata, invece, la situazione cambia. La matrice e la disposizione tridimensionale dei batteri possono renderne più difficile l'eliminazione.

Inoltre l'UPEC possiede ulteriori strategie per sfuggire al sistema immunitario. Il risultato è che una parte della popolazione batterica può sopravvivere anche quando la maggior parte dei batteri presenti nell'urina viene eliminata.

Nel biofilm i batteri possono scambiarsi materiale genetico

La stretta vicinanza tra i microrganismi del biofilm favorisce lo scambio di materiale genetico.

Il biofilm può quindi rappresentare un ambiente favorevole al **trasferimento di geni**, compresi geni coinvolti nella virulenza e nella resistenza agli antibiotici.

Questo significa che il biofilm crea un ambiente nel quale selezione e adattamento possono essere facilitati.

Il biofilm non è una struttura permanente

Un biofilm attraversa diverse fasi. **Adesione. Aggregazione. Maturazione. E infine dispersione.**

A un certo punto una parte dei batteri può staccarsi dalla comunità e **tornare a uno stato libero**. Questi batteri possono nuovamente comparire nell'urina, colonizzare altre aree dell'urotelio e dare origine a un nuovo ciclo infettivo.

Questo meccanismo è particolarmente interessante nella cistite ricorrente. Una paziente può attraversare una fase nella quale la carica batterica urinaria diminuisce molto o i sintomi scompaiono, mentre una quota di batteri rimane protetta in nicchie tissutali o comunità organizzate.

Quando una parte di questa popolazione torna a proliferare o viene rilasciata nel lume vescicale, può comparire un nuovo episodio di cistite.

Le comunità batteriche intracellulari nella cistite da UPEC

L'UPEC non si limita a costruire comunità sulla superficie della vescica. Può anche **entrare nelle cellule dell'urotelio**.

Il legame tra FimH e i recettori delle cellule superficiali della vescica può attivare modificazioni che facilitano l'ingresso del batterio.

Una volta all'interno della cellula, l'UPEC può moltiplicarsi rapidamente e formare aggregati estremamente compatti. Sono le cosiddette comunità batteriche intracellulari: **Intracellular Bacterial Communities (IBC)**.

Le comunità batteriche intracellulari sono veri e propri biofilm intracellulari

Presentano molte caratteristiche tipiche del biofilm e vengono spesso definite “**biofilm-like intracellular communities**”. All'interno della cellula uroteliale, centinaia o migliaia di batteri possono organizzarsi in una comunità compatta e strutturata.

Il batterio ha quindi ottenuto due livelli di protezione. Non soltanto vive in una comunità biofilm-like. Questa comunità si trova anche **dentro una cellula della paziente**.

Le IBC consentono all'UPEC di essere meno accessibile ai globuli bianchi, ad alcune componenti della risposta immunitaria e agli antibiotici che raggiungono meno efficacemente il compartimento intracellulare.

Che cosa succede quando la comunità intracellulare “matura”?

A un certo punto, una parte dei batteri può uscire nuovamente dalla cellula e tornare nel lume della vescica.

I batteri liberati possono quindi aderire ad altre cellule, penetrarvi e ricominciare il ciclo.

Questo produce una sequenza: **adesione → invasione → IBC → fuoriuscita dei batteri → nuova infezione di altre cellule.**

I serbatoi batterici intracellulari quiescenti

Una parte dei batteri presenti nelle **comunità batteriche intracellulari** può invece sopravvivere più a lungo in cellule uroteliali più profonde, in uno stato poco replicativo o quiescente. Si formano così i **serbatoi batterici intracellulari quiescenti (Quiescent Intracellular Reservoirs – QIR).**

Sono piccoli serbatoi intracellulari nei quali i batteri possono restare protetti e scarsamente replicanti. In questa fase possono essere molto difficili da intercettare. Spesso non vengono rilasciati in quantità sufficiente nell'urina. Possono quindi non essere rilevati dalla normale urinocoltura.

E, essendo metabolicamente poco attivi, possono essere meno vulnerabili ad antibiotici che agiscono soprattutto sulla replicazione batterica.

Il reservoir dei batteri quiescenti può riattivarsi?

È proprio questa una delle ipotesi più importanti per spiegare la recidiva.

In determinate condizioni, i batteri quiescenti possono tornare metabolicamente attivi. Possono moltiplicarsi, raggiungere nuovamente la superficie dell'urotelio, essere liberati nell'urina e generare una nuova infezione.

In questo modello la recidiva non nascerebbe necessariamente da un nuovo E. coli arrivato dall'intestino. Potrebbe essere la **riattivazione di una popolazione batterica rimasta nella vescica dopo l'episodio precedente.** I due meccanismi non si escludono.

Una donna può avere nuove reinfezioni provenienti dal reservoir intestinale e, contemporaneamente, possedere una popolazione batterica persistente nella vescica.

Questo potrebbe spiegare alcune cistiti che “tornano sempre uguali”

Soprattutto quando ritroviamo ripetutamente lo stesso ceppo o infezioni molto ravvicinate, la possibilità di una persistenza tissutale diventa biologicamente molto plausibile.

Non significa che possiamo dimostrarla con una normale urinocoltura. Ma ci aiuta a comprendere perché il vecchio modello: **batterio nell'urina → antibiotico → urinocoltura negativa → vescica necessariamente sterile**, sia probabilmente troppo semplice.

La vescica è un organo rivestito da un tessuto biologicamente attivo nel quale l'UPEC può aderire, penetrare e, almeno in alcune pazienti, persistere.

Biofilm e antibiotico: perché talvolta la paziente migliora e poi ha la recidiva?

Durante l'episodio acuto esistono molti batteri liberi nell'urina e altri aderenti o organizzati in comunità. La paziente assume un antibiotico al quale E. coli risulta sensibile. La maggior parte dei batteri planctonici viene eliminata. L'infiammazione diminuisce. L'urinocoltura diventa negativa. La paziente sta meglio...

Ma se una piccola popolazione batterica sopravvive protetta in una comunità biofilm-like o in una nicchia intracellulare, la situazione microbiologica potrebbe non essere completamente conclusa.

Successivamente questa popolazione può nuovamente espandersi e rilasciare batteri nell'urina. Compare una nuova cistite.

Questo modello è oggi considerato **uno dei possibili meccanismi biologici della recidiva**.

Perché l'antibiogramma può non raccontarci tutta la storia?

L'antibiogramma rimane fondamentale. Ma misura prevalentemente la capacità che ha l'antibiotico di impedire la crescita del batterio in condizioni di laboratorio. Il comportamento dello stesso microrganismo all'interno di un biofilm o di una cellula può essere differente.

È quindi possibile che un batterio risulti microbiologicamente sensibile e che l'antibiotico curi perfettamente l'episodio acuto, senza necessariamente eliminare ogni sottopopolazione batterica presente in nicchie protette.

Questo non rende inutile l'antibiogramma. Significa semplicemente che **sensibilità in vitro ed eradicazione completa di una popolazione presente nel biofilm non sono concetti completamente sovrapponibili**.

Biofilm non significa però “serve sempre più antibiotico!”

Questa conclusione sarebbe sbagliata. Anzi, proprio la biologia del biofilm ci spiega perché aumentare semplicemente numero, durata o tipo degli antibiotici potrebbe non essere la soluzione.

E una maggiore esposizione antibiotica può contemporaneamente selezionare resistenze nell'intestino e negli altri microbioti.

La ricerca moderna sta studiando strategie differenti:

- impedire l'adesione del batterio,
- interferire con la formazione o la matrice del biofilm,
- favorire la dispersione del biofilm,
- colpire le cellule persister,
- impedire l'ingresso intracellulare dei batteri,
- prevenire la formazione dei reservoir batterici.

Sono strategie estremamente interessanti, ma molte non fanno ancora parte della pratica clinica routinaria.

Un nuovo modo di pensare la cistite ricorrente

Il concetto di biofilm modifica quindi profondamente il modo con cui possiamo immaginare almeno una parte delle cistiti ricorrenti. Perché non sempre siamo davanti a episodi completamente indipendenti nei quali ogni volta un nuovo batterio entra dall'esterno.

In alcune donne può esistere un vero **continuum di persistenza batterica**:

UPEC aderisce all'urotelio → forma microcolonie e comunità biofilm → invade le cellule → forma IBC → una parte dei batteri viene eliminata, un'altra può persistere → si formano reservoir intracellulari → in determinate condizioni i batteri riemergono → nuova batteriuria e nuova cistite.

E parallelamente, nuovi UPEC possono continuare ad arrivare dal reservoir intestinale.

Questi due modelli — **reinfezione dall'esterno e persistenza nella vescica** — non sono necessariamente alternativi. Possono coesistere nella stessa paziente. Ed è probabilmente proprio questa complessità biologica a spiegare perché la cistite ricorrente sia, in alcune donne, molto più difficile da interrompere rispetto alla semplice cistite occasionale.

Quindi, una cistite che ritorna spesso, viene dall'intestino o dalla vescica?

Potenzialmente da entrambi. Questo è uno dei concetti più importanti di tutto il capitolo. Esistono più modelli, che non si escludono tra loro.

Oggi sappiamo che **l'intestino rappresenta il principale serbatoio di UPEC**, gli *Escherichia coli* capaci di provocare infezioni urinarie. Il batterio può rimanere nell'intestino per mesi, talvolta per periodi molto più lunghi, senza provocare alcuna malattia intestinale. Da questo serbatoio può però raggiungere nuovamente l'apparato urinario.

Il modello meglio documentato è quello della **migrazione ascendente: intestino → regione perineale e periuretrale → vagina o introito vaginale → uretra → vescica**. In altre parole, UPEC esce dal proprio habitat intestinale con le feci, colonizza

temporaneamente la regione perineale e può raggiungere la zona periuretrale. Da qui può entrare nell'uretra e risalire fino alla vescica.

La vagina, soprattutto in alcune donne, può rappresentare una **tappa intermedia di colonizzazione**. Non significa che la cistite “nasca dalla vagina”, ma che l'ecosistema vaginale può favorire o ostacolare la permanenza degli enterobatteri vicino all'uretra.

Questo è particolarmente importante dopo la menopausa, quando la riduzione dei lattobacilli e l'aumento del pH vaginale possono facilitare la colonizzazione da parte di E. coli.

Ma il batterio può anche passare direttamente attraverso la parete intestinale fino alla vescica.

Sono stati studiati possibili rapporti fra alterata permeabilità intestinale, disbiosi e cistiti ricorrenti.

L'UPEC possiede la capacità biologica di aderire, invadere e, almeno sperimentalmente, attraversare l'epitelio intestinale, il cosiddetto “**gut-bladder axis**”.

Il concetto di **asse intestino-vescica** è più ampio del semplice viaggio fisico del batterio. Comprende almeno quattro elementi.

- Il primo è il **serbatoio intestinale di UPEC**: l'intestino continua a fornire i ceppi che possono raggiungere l'apparato urinario.
- Il secondo riguarda il **microbiota intestinale**. Le donne con infezioni urinarie ricorrenti possono presentare un ecosistema intestinale differente, con alterazioni della diversità microbica. Questo potrebbe modificare la capacità dell'intestino di contenere UPEC e anche la risposta immunitaria dell'ospite.
- Il terzo riguarda proprio la **migrazione dei ceppi**: un E. coli presente nell'intestino può colonizzare i tessuti genitali e periuretrali e successivamente raggiungere la vescica.
- Il quarto è un altro meccanismo oggi sempre più studiato: l'aumentata permeabilità intestinale, o “leaky gut”. Quando la barriera intestinale perde parte della sua integrità, batteri o loro componenti possono attraversarla più facilmente, favorendo infiammazione sistemica e anche la traslocazione di uropatogeni verso altri distretti.

Per questo oggi la cistite ricorrente non viene più vista soltanto come una malattia della vescica. In molte donne è il risultato di un vero **circuito intestino-vagina-vescica**. Nella singola paziente, tuttavia, capire quale meccanismo prevalga può essere molto difficile.

Se ritorna sempre lo stesso E. coli significa che è rimasto nascosto nella vescica?

È una possibilità, ma non è l'unica. Il **medesimo ceppo può persistere anche nell'intestino** e colonizzare nuovamente l'apparato urinario.

Quindi ritrovare lo stesso microrganismo in episodi successivi è compatibile sia con una **persistenza urinaria** sia con una **nuova reinoculazione dallo stesso serbatoio intestinale**.

Se esistono batteri intracellulari, significa che dobbiamo usare antibiotici più lunghi o “intracellulari”?

No. Il fatto che i modelli sperimentali abbiano identificato IBC e reservoir intracellulari è molto importante per comprendere la biologia delle recidive e per sviluppare future strategie terapeutiche.

Ma le linee guida cliniche sulle cistiti ricorrenti non raccomandano di trattare tutte le donne con cicli antibiotici lunghi o ripetuti con l'obiettivo di “sterilizzare i reservoir intracellulari”.

Ed esporrebbe la paziente a uno dei problemi che vogliamo evitare in tutta questa guida: **antibiotici più numerosi, maggiore selezione di resistenze e più effetti indesiderati senza una certezza di beneficio**.

La ricerca sulle IBC ci aiuta soprattutto a capire perché la biologia della cistite può essere più complessa di quanto sembri. Non autorizza a inseguire ipotetici batteri nascosti con antibiotici indefiniti.

La vescica sana è davvero sterile?

Per decenni nei manuali di medicina abbiamo imparato che **l'urina è sterile**. Oggi sappiamo che questa affermazione è troppo semplice.

Tecniche di sequenziamento e sistemi di coltura più sensibili hanno dimostrato che anche la vescica di donne senza una classica infezione urinaria può contenere comunità microbiche. Queste comunità vengono indicate complessivamente come **microbiota urinario** o, più informalmente, **urobioma**.

Quindi la vecchia equivalenza: **batteri = infezione** non è più sostenibile.

Ma allora che differenza c'è tra microbiota urinario e cistite?

C'è una differenza enorme.

Un microbiota è una **comunità di microrganismi che può essere presente senza provocare malattia**. Una cistite batterica è invece una condizione nella quale un microrganismo si comporta da **patogeno** e provoca una risposta dell'ospite associata a sintomi.

Ecco perché trovare DNA batterico con una metodica estremamente sensibile non significa automaticamente aver trovato la causa del bruciore della paziente.

Oggi sappiamo contemporaneamente due cose: **la vescica non è necessariamente sterile e la cistite batterica è una vera infezione**. Le due affermazioni non sono in contraddizione.

La vera sfida è distinguere la semplice presenza microbica dalla malattia.

Esiste un “microbiota urinario sano” che protegge dalle cistiti?

È una delle domande più interessanti della ricerca attuale, ma non abbiamo ancora una risposta definitiva. Diversi studi hanno mostrato associazioni tra composizione del microbiota urinario, età, stato ormonale e alcune patologie delle basse vie urinarie.

Ma esiste una grande variabilità tra una donna e l'altra e anche il metodo con cui viene raccolta l'urina modifica profondamente ciò che viene identificato. È quindi plausibile che alcune comunità microbiche contribuiscano all'equilibrio dell'ecosistema urinario e che alterazioni di questo equilibrio possano influenzare la vulnerabilità alle infezioni.

Ma siamo ancora lontani dal poter dire: **«Hai questo batterio buono, quindi sei protetta»** oppure

«Il tuo urobioma è alterato, quindi questa è la causa delle tue cistiti». Siamo molto più avanti della semplice idea di “urina sterile”, ma non siamo ancora arrivati a un test clinico capace di guidare routinariamente la terapia delle cistiti ricorrenti.

E il microbiota vaginale?

Il microbiota vaginale merita un discorso separato perché rappresenta uno degli ambienti immediatamente vicini all'uretra.

Nella donna in età fertile, un ecosistema vaginale ricco di **Lactobacilli** contribuisce a creare un ambiente che può ostacolare la colonizzazione da parte di alcuni patogeni intestinali.

Quando questo ecosistema cambia — per esempio in menopausa, quando la riduzione estrogenica modifica epitelio, glicogeno, pH e lattobacilli — può diventare più facile la colonizzazione vaginale e periuretrale da parte di enterobatteri.

Non significa che “la cistite nasce dalla vagina”. Significa che **la vagina può rappresentare una tappa tra il serbatoio intestinale e l'uretra**. Può però diventare un ambiente di passaggio o di permanenza dei batteri intestinali, soprattutto quando si riducono i lattobacilli protettivi, aumenta il pH vaginale o si verifica atrofia in menopausa.

Da lì, la breve distanza anatomica consente ai batteri di raggiungere l'uretra e risalire fino alla vescica. Questo meccanismo sarà particolarmente importante nel capitolo dedicato alla menopausa.

Perché alcune donne eliminano E. coli senza problemi e altre sviluppano cistite?

Probabilmente perché l'infezione non dipende mai da un solo elemento. Possiamo immaginarla come l'incontro tra tre fattori: **il batterio, la barriera e l'ambiente**.

- Il batterio deve avere caratteristiche adatte alla colonizzazione.

- La barriera uroteliale e immunitaria deve, almeno temporaneamente, non riuscire a bloccarlo.
- L'ambiente circostante deve facilitare il suo arrivo o la sua permanenza.

Questo ambiente può essere modificato dai rapporti sessuali, dagli estrogeni, dal microbiota vaginale, dalla capacità della vescica di svuotarsi, dalla quantità di urina prodotta, da alcune condizioni anatomiche e da caratteristiche individuali che non conosciamo ancora completamente.

Per questo nelle cistiti ricorrenti dobbiamo chiederci: **«Perché in questa donna il batterio riesce continuamente a tornare?»**

La cistite ricorrente non è necessariamente una nuova infezione identica ogni volta

Questo capitolo ci permette quindi di superare un'immagine troppo semplice. Perché la cistite non è sempre: **un batterio entra → antibiotico → batterio scompare → problema finito.**

In molte donne funziona esattamente così. Nella cistite ricorrente possiamo trovarci di fronte a fenomeni differenti:

- una nuova risalita di batteri dal serbatoio intestinale;
- una nuova colonizzazione periuretrale favorita dai rapporti;
- un terreno vaginale più vulnerabile;
- un difetto di svuotamento della vescica;
- una particolare combinazione tra caratteristiche del batterio e suscettibilità della paziente;
- forme di persistenza batterica all'interno dell'urotelio.

Dobbiamo capire quale modello descrive meglio la storia della singola donna. Ed è proprio questa la domanda che ci accompagnerà nel capitolo sulle cistiti ricorrenti: **se il batterio continua a tornare, che cosa gli sta permettendo di farlo?**

4° Capitolo – Quando una cistite diventa ricorrente?

Avere avuto due cistiti nella vita non significa soffrire di cistite ricorrente.

Ma quando gli episodi cominciano ad avvicinarsi, a ripetersi dopo i rapporti o a presentarsi più volte nello stesso anno, il problema cambia natura. E ci dobbiamo chiedere **«Perché continua a tornare?»**

È un cambiamento molto importante. Perché continuare a trattare ogni episodio come se fosse il primo può significare prescrivere per anni antibiotici diversi senza arrivare mai a capire quale sia il meccanismo che favorisce le recidive.

La **cistite ricorrente** richiede invece un altro approccio: documentare bene gli episodi, ricostruirne la successione, identificare i batteri responsabili, cercare eventuali fattori predisponenti e infine scegliere una strategia di prevenzione adatta a quella particolare donna.

Quando possiamo parlare realmente di cistite ricorrente/recidivante?

La definizione utilizzata dalle linee guida europee è molto precisa. Parliamo di **cistite ricorrente/recidivante quando si verificano almeno tre episodi in dodici mesi oppure almeno due episodi negli ultimi sei mesi.**

Questa è una definizione epidemiologica e clinica utile per stabilire quando il problema ha bisogno di una strategia preventiva.

Ma non bisogna interpretarla in modo troppo rigido. Una donna che ha avuto due cistiti documentate nel giro di poche settimane, per esempio, merita comunque attenzione anche se non ha ancora formalmente raggiunto il terzo episodio dell'anno.

L'obiettivo non è aspettare che la paziente accumuli abbastanza infezioni per "meritare" una diagnosi. La definizione ci serve soprattutto a distinguere **l'episodio occasionale da un vero pattern di recidiva.**

Ma quegli episodi erano davvero tutti cistiti?

Questa è la domanda che considero più importante. Una donna può raccontare: **«Ho avuto sette cistiti quest'anno.»** Ma quando ricostruiamo la storia scopriamo talvolta che soltanto una o due sono state documentate microbiologicamente. Negli altri episodi c'era bruciore. Oppure urgenza.

Oppure dolore dopo i rapporti. E ogni volta è stato assunto un antibiotico senza urinocoltura.

Non possiamo quindi sapere con certezza se fossero sette infezioni batteriche. Potrebbero esserlo. Ma potrebbero esserci stati anche episodi di irritazione vestibolare, ipertono del pavimento pelvico, sindrome genitourinaria della menopausa, dolore uretrale o una persistenza dei sintomi dopo la guarigione dell'infezione precedente.

Per questo l'EAU raccomanda che **la diagnosi iniziale di cistite ricorrente venga confermata dall'urinocoltura.**

Nelle donne con recidive, la microbiologia smette quindi di essere soltanto un aiuto nella scelta dell'antibiotico. Diventa parte della diagnosi.

Perché è così importante documentare le recidive?

Perché una successione di urinocolture ci racconta una storia che i sintomi da soli non possono raccontarci. Possiamo scoprire che compare sempre **E. coli**, oppure batteri diversi, oppure lo stesso **E. coli** con un antibiogramma progressivamente differente, oppure ancora che durante alcuni episodi molto sintomatici l'urinocoltura è ripetutamente negativa.

Ognuna di queste situazioni pone domande differenti. Se vogliamo capire perché una donna continua ad avere infezioni, dobbiamo quindi smettere di considerare ogni urinocoltura come un foglio isolato. **Dobbiamo leggerle in sequenza.**

La cronologia degli episodi, il microrganismo isolato e la distanza temporale dalla terapia precedente possono infatti aiutarci a distinguere due fenomeni molto diversi: **la reinfezione e la ricaduta o relapse.**

Una cistite che ritorna è sempre la stessa infezione?

No. Ed è proprio qui che nasce uno degli equivoci più frequenti.

La paziente dice: **«L'infezione non è mai andata via.»** Ma non è necessariamente così.

Nella maggior parte delle donne con cistiti ricorrenti, gli episodi sono soprattutto **nuove infezioni**, cioè reinfezioni, piuttosto che la continuazione ininterrotta della stessa infezione. Le revisioni cliniche stimano che la maggioranza delle recidive appartenga a questo modello.

Quindi una donna può guarire completamente dalla prima cistite e, qualche settimana o mese più tardi, svilupparne una nuova. La cistite è ricorrente perché ritorna. Non perché l'infezione sia necessariamente rimasta sempre presente.

Che cos'è una reinfezione?

La **reinfezione** è un nuovo episodio infettivo dopo la risoluzione del precedente. Può essere provocata da un batterio differente.

Per esempio, prima urinocoltura: **E. coli**; seconda urinocoltura tre mesi dopo: **Klebsiella pneumoniae**. In questo caso è abbastanza intuitivo pensare a due infezioni distinte.

Ma una reinfezione spesso può essere provocata nuovamente da **E. coli**. Ed è qui che le cose diventano più interessanti.

Il fatto che il laboratorio scriva "**E. coli**" in entrambe le urinocolture non significa necessariamente che si tratti esattamente dello stesso ceppo batterico. Esistono

moltissimi ceppi differenti di E. coli e l'urinocoltura ordinaria generalmente identifica la specie, non esegue una caratterizzazione genetica approfondita del ceppo.

Una donna può quindi guarire dalla prima infezione e successivamente acquisire una nuova infezione da un altro E. coli proveniente ancora una volta dal proprio serbatoio intestinale.

Come abbiamo visto nel capitolo precedente, l'intestino rappresenta il principale serbatoio degli uropatogeni. Lo stesso ceppo di E. coli può persistere nell'intestino per molto tempo.

Quindi ritrovare un E. coli microbiologicamente molto simile dopo settimane o mesi **non dimostra automaticamente che il batterio sia rimasto nascosto nella vescica per tutto quel periodo**. Potrebbe essersi verificata una nuova risalita dallo stesso reservoir intestinale.

In altre parole **stesso batterio non significa necessariamente stessa infezione mai guarita**.

Che cos'è invece una ricaduta?

La situazione cambia quando i sintomi ricompaiono **molto rapidamente dopo la fine della terapia** e l'urinocoltura mostra lo stesso microrganismo.

Tradizionalmente si parla di **ricaduta** quando la stessa infezione ricompare entro circa **due settimane dalla conclusione del trattamento** ed è causata dallo stesso microrganismo. Il limite delle due settimane non è una frontiera biologica assoluta. Serve soprattutto come indicazione clinica.

Più la ricomparsa è vicina alla terapia precedente e più troviamo lo stesso batterio, più dobbiamo chiederci se l'infezione iniziale sia stata realmente eradicata.

Che cos'è una persistenza?

La persistenza batterica significa invece che il microrganismo responsabile, nonostante un transitorio miglioramento dei sintomi, non è stato eradicato con la terapia precedente. Può continuare a essere presente nelle vie urinarie oppure in un serbatoio capace di mantenere l'infezione, per esempio in presenza di calcoli, residuo urinario, anomalie anatomiche o popolazioni batteriche aderenti all'urotelio o intracellulari.

L'AUA richiama proprio l'attenzione sulle pazienti nelle quali i sintomi non si risolvono o nelle quali esiste una persistenza batterica, perché in questi casi può essere necessario cercare un possibile serbatoio.

Perché una cistite può ricomparire dopo pochi giorni?

Le possibilità sono diverse. Il batterio poteva essere resistente all'antibiotico utilizzato. L'antibiotico poteva non essere appropriato. La terapia potrebbe non essere stata assunta correttamente. Potrebbe esistere un fattore che permette al microrganismo di persistere.

In casi selezionati dobbiamo pensare a calcoli infetti, anomalie delle vie urinarie, difficoltà importanti di svuotamento o altri reservoir. Esiste inoltre, come abbiamo visto, la possibilità biologica di persistenza batterica nei tessuti urinari.

Quindi la donna che termina l'antibiotico lunedì, sta meglio per tre giorni e venerdì presenta di nuovo gli stessi sintomi **non dovrebbe semplicemente ricevere una nuova terapia empirica come se fosse una cistite completamente indipendente**. Quella sequenza merita un'urinocoltura e una rivalutazione.

Reinfezione, ricaduta e persistenza non sono la stessa cosa

I termini vengono utilizzati con sfumature differenti.

La **reinfezione** è un nuovo episodio infettivo dopo la risoluzione del precedente. Può essere provocata da un batterio differente.

La **ricaduta** è la manifestazione clinica in cui la paziente migliora o sembra guarita e poco dopo ricompare un'infezione provocata dallo stesso organismo.

Con **persistenza batterica** intendiamo in senso generale che il microrganismo responsabile dell'infezione non è stato completamente eliminato, generalmente i sintomi hanno un modesto miglioramento.

Quindi:

- **cistite ricorrente/recidivante** = problema generale;
- **reinfezione** = una nuova infezione dopo l'eradicazione della precedente.
- **ricaduta (relapse)** = ritorno precoce della stessa infezione;
- **persistenza** = il batterio non era stato eradicato;
- Esiste poi il vero **fallimento microbiologico durante il trattamento**, nel quale sintomi e batterio continuano a essere presente nonostante la terapia.

Sono situazioni concettualmente differenti, ma tutte pongono la stessa domanda: **perché quel microrganismo non è stato eliminato?** Ed è una domanda molto diversa da quella che ci poniamo davanti a una nuova reinfezione tre mesi dopo.

Nella pratica clinica la distinzione non è sempre semplice. Ritrovare E. coli non significa automaticamente che sia lo stesso ceppo: l'intestino può reinoculare ripetutamente ceppi uguali o molto simili. Per questo, intervallo tra gli episodi, risposta alla terapia e sequenza delle colture devono essere interpretati insieme.

Perché il tempo tra due episodi è così importante?

Perché la cronologia modifica la probabilità delle diverse spiegazioni.

Consideriamo due situazioni. Una donna ha una cistite da E. coli, viene trattata, guarisce completamente e dopo **sei mesi** presenta una nuova cistite da E. coli. È molto probabile che stiamo osservando una nuova infezione.

Un'altra donna ha una cistite da E. coli, conclude la terapia, sta bene quattro giorni e poi ricompaiono identici sintomi con urinocoltura nuovamente positiva per E. coli. Qui dobbiamo pensare molto più seriamente a una persistenza o a un fallimento terapeutico.

La distanza temporale tra gli episodi è quindi un vero dato diagnostico.

Per questo durante la visita dovremmo ricostruire: quando sono avvenute le cistiti, quanto sono durate, quale antibiotico è stato utilizzato, quanto tempo è passato prima della recidiva, quale batterio è stato isolato, e se tra un episodio e l'altro la donna fosse realmente tornata asintomatica.

La scomparsa dei sintomi tra un episodio e l'altro è un'informazione importante?

Sì, moltissimo. La donna con vere cistiti ricorrenti può stare **perfettamente bene tra un'infezione e l'altra**. Per esempio: cistite a gennaio, completa guarigione, nessun disturbo per tre mesi, nuovo episodio ad aprile. Questo andamento episodico è molto caratteristico delle reinfezioni.

È completamente diverso da quello di una donna che racconta: **«Da otto mesi ho bruciore tutti i giorni. Ogni tanto peggiora e mi dicono che è un'altra cistite.»** In quel secondo caso dobbiamo essere molto più prudenti.

Potrebbero esserci infezioni sovrapposte, ma un dolore urinario o pelvico praticamente continuo obbliga a considerare anche altri meccanismi. Questo diventerà particolarmente importante quando confronteremo cistite batterica, dolore persistente dopo infezioni urinarie e bladder pain syndrome/cistite interstiziale.

“Ho la cistite cronica” è un termine corretto?

È un'espressione molto utilizzata dalle pazienti. Ma per descrivere episodi batterici distinti preferisco parlare di **cistite ricorrente**, non di “cistite cronica”. La parola cronica può infatti far pensare che esista necessariamente una singola infezione batterica presente senza interruzione per mesi o anni.

Nella maggior parte delle donne con infezioni urinarie ricorrenti non è questo ciò che accade. Ci sono episodi. L'infezione viene trattata. La paziente guarisce. Poi, per qualche motivo, arriva una nuova infezione.

Parlare di **recidive** ci costringe quindi a fare una domanda più utile: **che cosa rende questa donna vulnerabile al prossimo episodio?**

Quanto è frequente che una cistite ritorni?

Abbastanza. La cistite ricorrente non è affatto un fenomeno raro. Diverse casistiche mostrano che dopo un primo episodio una quota significativa di donne sviluppa una nuova infezione nei mesi successivi.

Le stime riportate nella letteratura indicano che circa **un quarto fino alla metà delle donne può avere una recidiva entro un anno**.

Questo è importante anche dal punto di vista psicologico. Avere una seconda cistite non significa necessariamente che esista una grave malattia anatomica. La recidiva può far parte della storia naturale delle infezioni urinarie in alcune donne.

Il problema diventa clinicamente rilevante quando gli episodi raggiungono una frequenza tale da modificare la qualità della vita o da richiedere una strategia preventiva.

Le cistiti ricorrenti vogliono dire che “ho le difese immunitarie basse”?

Quasi mai possiamo ridurre il problema a questa spiegazione. Una donna con cistiti ricorrenti non è necessariamente immunodepressa. Nella maggior parte dei casi il sistema immunitario generale funziona perfettamente.

La vulnerabilità dipende molto più spesso dall'interazione tra: **caratteristiche del batterio, anatomia, rapporti sessuali, ambiente vaginale, stato ormonale, capacità di svuotare la vescica e predisposizione individuale.**

Esistono inoltre differenze nella risposta immunitaria locale dell'urotelio che potrebbero rendere alcune donne più suscettibili di altre. Ma questo è molto diverso dal dire genericamente: **«Ha le difese basse.»**

Una frase del genere spiega poco e spesso porta a terapie immunostimolanti o integratori senza aver prima identificato il vero pattern delle infezioni.

Perché alcune donne hanno sempre la cistite dopo i rapporti?

Quando analizziamo i tempi di comparsa degli episodi di cistite, spesso emerge un quadro molto netto. La donna sta bene. Ha un rapporto. Dopo alcune ore o entro uno-due giorni compare la cistite. Passano settimane. Nuovo rapporto, nuova cistite.

Quando questa relazione è ripetitiva, il rapporto sessuale può rappresentare un **trigger molto chiaro**. È un'informazione estremamente utile perché permette di passare da una prevenzione generica a una prevenzione mirata.

In queste donne, per esempio, un'eventuale profilassi post-coitale può avere molto più senso di una terapia antibiotica assunta frequentemente.

Dedicheremo un intero capitolo a questo fenomeno perché la cistite post-coitale è uno dei fenotipi più riconoscibili e, quando viene gestito correttamente, anche uno di quelli nei quali una strategia personalizzata può cambiare radicalmente la qualità di vita.

E se le cistiti non hanno alcun rapporto con il sesso?

Allora dobbiamo cercare altrove. Nella donna giovane potremo valutare altri fattori predisponenti. Nella donna dopo la menopausa diventano particolarmente importanti: la carenza estrogenica, la modificazione del microbiota vaginale, l'atrofia uro-genitale, l'incontinenza, il prolasso, e l'aumento del residuo post-minzionale.

L'EAU distingue infatti nettamente i principali fattori associati alle recidive nelle donne giovani da quelli che diventano più frequenti dopo la menopausa. E questa distinzione è fondamentale.

La stessa strategia preventiva non può essere applicata a una donna di 25 anni con cistiti esclusivamente post-coitali e a una donna di 70 anni con atrofia vaginale e residuo urinario elevato.

Sono entrambe pazienti con cistite ricorrente. Ma probabilmente non hanno la stessa cistite ricorrente.

Più cistiti significano necessariamente più esami?

No. Anche questo è un punto sul quale bisogna evitare gli automatismi. Una donna giovane con cistiti ricorrenti tipiche, documentate da urinocoltura e senza elementi sospetti **non ha automaticamente bisogno di cistoscopia, TAC e una lunga serie di accertamenti urologici.**

L'EAU sottolinea che accertamenti estesi di routine non migliorano la diagnosi e sconsigliano indagini invasive sistematiche nelle donne giovani senza fattori di rischio o caratteristiche atipiche.

Questo non significa che gli esami non servano mai. **Servono quando la storia ci indica un motivo per cercare qualcosa.** Per esempio: recidive molto ravvicinate con lo stesso batterio, calcolosi sospetta, ematuria persistente, alterazioni dello svuotamento, infezioni sistemiche ricorrenti, batteri insoliti, o sintomi non coerenti con la classica cistite.

Cistite ricorrente non significa automaticamente anomalia anatomica

È importante rassicurare le pazienti su questo punto. Molte donne, dopo la quarta o quinta cistite, pensano: **«Deve esserci qualcosa che non va nella mia vescica.»** E a volte esiste effettivamente un fattore anatomico o funzionale.

Ma nella donna giovane e sana le cistiti ricorrenti possono comparire anche in presenza di un apparato urinario perfettamente normale. Rapporti sessuali, spermicidi, predisposizione familiare e precedenti cistiti nell'infanzia sono, per esempio, fattori associati alle recidive nelle donne premenopausali.

Quindi "non troviamo nulla all'ecografia" non significa necessariamente che i sintomi non siano reali. Può semplicemente significare che il problema non è legato a una malformazione anatomica.

Le cistiti ricorrenti hanno un impatto nella vita della donna molto più grande del numero di episodi

La definizione parla di due episodi in sei mesi o tre in un anno. Ma questi numeri non raccontano realmente che cosa significa vivere con una cistite ricorrente. Per molte

donne il problema principale non è soltanto il dolore durante i giorni dell'infezione. È quello che accade **tra un episodio e l'altro**.

Comincia l'anticipazione. «Posso avere un rapporto stasera?» «Posso partire per un viaggio senza antibiotico?» «Se vado al mare mi tornerà?» «Domani ho una riunione: e se questa notte comincia?»

Alcune donne modificano profondamente la propria sessualità. Riducono i rapporti. Li programmano quando sanno di poter restare a casa il giorno successivo. Portano sempre con sé antibiotici e integratori. Controllano continuamente l'odore dell'urina. Bevono quantità enormi di acqua. Urinano compulsivamente prima e dopo ogni rapporto.

L'EAU riconosce chiaramente che la cistite ricorrente può compromettere **relazioni sociali e sessuali, autostima e capacità lavorativa**. Per questo la nostra terapia non deve avere come unico obiettivo: **ridurre il numero di urinocolture positive**. Deve restituire alla donna una vita nella quale la possibilità della prossima cistite non governi ogni decisione.

Anche la paura può diventare parte del problema

Dopo molti episodi la paziente impara a riconoscere ogni minima sensazione proveniente dalla vescica o dall'uretra. Questo è comprensibile. Ha già sperimentato che un piccolo bruciore può trasformarsi in poche ore in una cistite molto dolorosa. Di conseguenza aumenta l'attenzione.

Una sensazione che prima sarebbe passata inosservata viene immediatamente interpretata come:

«**Sta iniziando di nuovo.**» Questo non significa che i sintomi siano psicologici. Significa che l'esperienza ripetuta della malattia modifica inevitabilmente il modo in cui vengono percepiti e interpretati i segnali corporei.

E nelle pazienti che contemporaneamente sviluppano ipertono del pavimento pelvico o sensibilizzazione locale, la distinzione tra **inizio di una nuova infezione e riaccensione di un dolore non batterico** può diventare sempre più difficile. È un altro motivo per cui, dopo molte recidive, l'urinocoltura diventa preziosa.

Una donna può avere cistiti vere e contemporaneamente avere anche dolore non infettivo?

Certamente. Questa possibilità deve accompagnarci per tutta la guida. Non dobbiamo dividere le pazienti in due categorie rigide: “**ha infezioni**” oppure “**non ha infezioni**”.

Una donna può avere tre cistiti da E. coli perfettamente documentate e, dopo questi episodi, sviluppare anche un'ipersensibilità uretrale o vestibolare. Può avere un pavimento pelvico che si contrae continuamente in risposta al dolore. Può entrare in menopausa e sviluppare una sindrome genitourinaria. Può persino avere una bladder

pain syndrome e, contemporaneamente, sviluppare occasionalmente vere infezioni batteriche.

La diagnosi diventa più difficile proprio quando **due problemi veri coesistono**. E in questi casi attribuire qualsiasi sintomo futuro all'infezione oppure, all'opposto, considerarlo sempre "dolore cronico" può portare allo stesso errore.

Cistite ricorrente significa quindi imparare a riconoscere il pattern

Prima di scegliere una profilassi dovremmo riuscire a descrivere la storia della paziente in poche righe.

Per esempio: **Donna di 32 anni. Quattro cistiti da E. coli documentate nell'ultimo anno, tutte comparse entro 24–48 ore da un rapporto, completamente asintomatica negli intervalli.**

Oppure: **Donna di 67 anni, sei infezioni negli ultimi dodici mesi, batteri differenti, importante atrofia vaginale, cistocele e residuo post-minzionale elevato.**

Oppure: **Donna di 40 anni, precedente cistite da E. coli, da allora bruciore quasi quotidiano con ripetute urinocolture correttamente eseguite negative.**

Tutte e tre possono arrivare in ambulatorio dicendo: **«Ho sempre la cistite.»** Ma sono tre problemi completamente differenti. Ed è proprio questa capacità di riconoscere il pattern che trasforma la gestione della cistite ricorrente da una serie di prescrizioni episodiche in una vera strategia clinica.

Dalla terapia dell'episodio alla prevenzione della recidiva

Quando facciamo la diagnosi di cistite ricorrente, dobbiamo quindi cambiare prospettiva.

Naturalmente continueremo a curare correttamente ogni episodio batterico. Ma non possiamo limitarci a questo.

Dobbiamo capire **quando compaiono le infezioni, quali batteri le provocano, quanto tempo passa tra un episodio e l'altro, se si tratta prevalentemente di reinfezioni o se esiste il sospetto di ricaduta, se la paziente torna completamente asintomatica, quali fattori possono favorire l'arrivo del batterio alla vescica, e infine quale di questi fattori possiamo realmente modificare.**

Perché una profilassi efficace non consiste necessariamente nel dare a tutte le donne lo stesso integratore o lo stesso antibiotico. Consiste nel capire **perché quella particolare donna continua ad avere cistiti**. Ed è proprio questa la domanda del prossimo capitolo.

5° Capitolo – Perché alcune donne hanno cistiti ricorrenti e altre no?

Questa è probabilmente una delle domande più importanti di tutta la guida. Due donne possono avere la stessa età, una vita sessuale simile e avere entrambe *Escherichia coli* nel proprio intestino. Una non avrà mai una cistite. L'altra ne avrà cinque in un anno.

Perché?

La risposta è che la cistite ricorrente non ha quasi mai una sola causa. Nasce dall'incontro tra le caratteristiche del batterio e una serie di caratteristiche della donna che possono facilitare, in momenti diversi della vita, il suo arrivo all'uretra, la risalita verso la vescica, l'adesione all'urotelio oppure la permanenza nelle vie urinarie.

Per questo cercare “la causa” come se dovessimo trovare un unico difetto spesso porta fuori strada. È molto più utile chiedersi **quali sono, in questa donna, i fattori che rendono più facile al batterio arrivare alla vescica o più difficile eliminarlo.**

Ed è proprio questa domanda che ci permette poi di costruire una prevenzione personalizzata.

Non tutte le donne con cistiti ricorrenti hanno lo stesso problema

Consideriamo tre pazienti.

- La prima ha 28 anni, sta perfettamente bene fra un episodio e l'altro e presenta una cistite da *E. coli* quasi esclusivamente dopo i rapporti sessuali.
- La seconda ha 65 anni, è in menopausa da molti anni, presenta una marcata sindrome genitourinaria della menopausa e ha iniziato ad avere infezioni che prima non aveva mai avuto.
- La terza ha 72 anni, un importante cistocele e lascia sistematicamente una quantità significativa di urina nella vescica dopo la minzione.

Tutte possono arrivare dal medico dicendo «**Ho le cistiti ricorrenti.**» Ma probabilmente non hanno lo stesso meccanismo. Nella prima il rapporto sessuale può essere il principale fattore precipitante. Nella seconda la carenza estrogenica può aver modificato l'ecosistema vaginale e periuretrale. Nella terza può essere determinante l'incompleto svuotamento della vescica.

L'EAU distingue proprio due gruppi di associazioni: nelle donne giovani e premenopausali prevalgono rapporti sessuali, nuovo partner, familiarità materna e storia di cistiti nell'infanzia; nelle donne postmenopausali diventano invece più importanti carenza estrogenica, incontinenza, cistocele e aumento del residuo post-minzionale.

Nella donna giovane il rapporto sessuale è uno dei fattori di rischio più importanti

L'associazione fra attività sessuale e cistite ricorrente è una delle più solide. **Il rapporto non deve però essere interpretato come un “contagio” dal partner.** Nella maggior

parte delle classiche cistiti post-coitali da E. coli il batterio appartiene alla flora intestinale della donna stessa.

Il rapporto può favorire meccanicamente lo spostamento dei batteri dalla regione perineale e periuretrale verso l'uretra, facilitandone la risalita. Per alcune donne questa associazione è talmente ripetitiva che la cronologia diventa quasi diagnostica: **rapporto → intervallo di alcune ore o alcuni giorni → disuria, urgenza e pollachiuria → urinocoltura positiva.**

È proprio in questo tipo di pazienti che una prevenzione legata specificamente al rapporto può essere molto razionale rispetto a cicli di antibiotico ripetuti di continuo.

L'EAU include il rapporto sessuale fra i principali fattori associati alla cistite ricorrente nella donna giovane e il NICE riconosce il rapporto come uno dei possibili "trigger" individuali delle recidive.

Alla cistite post-coitale dedicheremo però un intero capitolo, perché merita un ragionamento molto più approfondito.

Un nuovo partner aumenta il rischio perché porta "nuovi batteri"?

Gli studi epidemiologici mostrano un'associazione fra **nuovo partner sessuale e maggiore rischio di cistiti ricorrenti**, tanto che le EAU lo inseriscono tra i fattori riconosciuti nelle donne giovani. Ma non possiamo ridurlo semplicemente a questo.

Il meccanismo può comprendere cambiamenti nella frequenza dei rapporti, nelle pratiche sessuali e nell'ecosistema genitale, ma non significa automaticamente che il nuovo partner "abbia trasmesso E. coli". La cistite batterica classica non deve essere confusa con un'infezione sessualmente trasmessa.

Ed è importante dirlo, perché attribuire la responsabilità al partner può creare ansia e conflitti completamente inutili.

Gli spermicidi hanno davvero un ruolo?

Sì. L'uso di spermicidi è uno dei fattori di rischio meglio riconosciuti per le recidive nelle donne in età fertile. Gli spermicidi, in particolare quelli contenenti nonoxynol-9 storicamente utilizzati, **possono modificare l'ecosistema vaginale e ridurre la presenza di lattobacilli protettivi, favorendo una maggiore colonizzazione da parte di enterobatteri.**

Per una donna con cistiti ricorrenti che utilizza regolarmente spermicidi, quindi, modificare il metodo contraccettivo può rappresentare un intervento molto più razionale che aggiungere l'ennesimo integratore.

Anche alcuni diaframmi contraccettivi sono stati associati storicamente a un maggiore rischio, soprattutto perché frequentemente utilizzati insieme agli spermicidi.

Perché alcune donne sembrano essere “costituzionalmente” predisposte?

L'EAU riporta tra i fattori associati alle cistiti ricorrenti sia **una madre con storia di cistiti**, sia l'aver sofferto di cistiti durante l'infanzia. Questo suggerisce che possano esistere caratteristiche biologiche condivise.

Possono riguardare anatomia, recettori uroteliali, risposta immunitaria locale, caratteristiche genetiche o perfino la composizione dei microbiota intestinali. Non conosciamo ancora tutti questi determinanti abbastanza bene da poterli misurare nella singola paziente.

Ma ci dicono una cosa importante: **una donna può essere realmente più predisposta alle cistiti di un'altra senza avere alcuna anomalia urologica**. Non è quindi necessario trovare per forza una malformazione, un difetto immunitario o un comportamento “sbagliato” per spiegare ogni caso.

“Mia madre aveva sempre la cistite e ora ce l'ho anch'io”: può essere significativo?

Sì. Ma non significa che esista un semplice “gene della cistite”. La familiarità può riflettere contemporaneamente fattori genetici, anatomici, ormonali, microbiologici e anche ambientali condivisi.

La ricerca ha studiato, per esempio, differenze individuali che potrebbero modificare la capacità dei batteri di aderire all'urotelio. L'EAU include in queste differenze anche il cosiddetto **“stato secretore degli antigeni dei gruppi sanguigni”**, cioè la capacità, geneticamente determinata, di secernere nelle mucose antigeni dei gruppi sanguigni.

Nelle persone **secretrici**, gli antigeni fluttuano liberamente nel muco che riveste le pareti della vescica e della vagina. Funzionano come dei “falsi bersagli”: i batteri si legano a questi antigeni liberi e vengono poi eliminati facilmente con il flusso dell'urina.

Ma circa il 20% della popolazione appartiene alla categoria dei “non-secretori”. Quindi in queste persone, gli antigeni del gruppo sanguigno non vengono secreti nei fluidi corporei (saliva, lacrime, muco vaginale e secrezioni della mucosa vescicale) e quindi il meccanismo di difesa viene meno.

È un elemento interessante dal punto di vista biologico, ma non è qualcosa che oggi utilizziamo routinariamente per decidere la terapia di una paziente.

La menopausa cambia davvero il rischio di cistite

Sì, e il meccanismo è molto importante. **Dopo la menopausa la riduzione degli estrogeni modifica progressivamente i tessuti vaginali e periuretrali**. L'epitelio vaginale diventa più sottile, cambia la presenza di glicogeno, diminuisce la dominanza dei lattobacilli e il pH vaginale tende ad aumentare. Questo ambiente può facilitare una maggiore colonizzazione vaginale e periuretrale da parte di batteri intestinali.

L'EAU include esplicitamente l'atrofia vaginale da deficit estrogenico tra i principali fattori associati alle cistiti ricorrenti dopo la menopausa. NICE raccomanda infatti di considerare gli estrogeni vaginali nella prevenzione delle recidive nelle donne in peri- e postmenopausa quando le misure comportamentali non sono sufficienti.

È un passaggio fondamentale perché in queste donne limitarsi a curare ogni episodio con antibiotici significa spesso intervenire sul risultato finale senza correggere il terreno che continua a favorirlo.

Dedicheremo alla menopausa un capitolo autonomo.

La terapia ormonale sistemica protegge dalle cistiti come gli estrogeni vaginali?

No, non possiamo considerarli equivalenti. Questo è un punto importante.

Le evidenze riguardano principalmente **gli estrogeni vaginali locali**. Il NICE raccomanda esplicitamente di non prescrivere una terapia ormonale sistemica con lo scopo di prevenire le cistiti ricorrenti, mentre considera efficaci gli estrogeni vaginali nelle donne in menopausa con infezioni urinarie ricorrenti.

Quindi una donna può essere già in terapia ormonale sistemica e continuare comunque ad avere un problema locale uro-genitale che richiede una valutazione specifica.

Perché il residuo urinario può favorire le infezioni?

Una delle difese più semplici della vescica è il suo svuotamento. Ogni minzione elimina meccanicamente una parte dei batteri presenti nell'urina. Se dopo aver urinato rimane invece una quantità significativa di urina, questo meccanismo di "lavaggio" diventa meno efficiente.

L'EAU include infatti **l'aumento del volume residuo post-minzionale** tra i fattori associati alle cistiti ricorrenti nelle donne postmenopausali e anziane.

Questo non significa che debbano rimanere esattamente "zero millilitri" dopo ogni minzione. Piccoli residui possono essere fisiologici e non esiste neppure una singola soglia universale valida per tutte le donne.

Il dato acquista significato quando è consistente, ripetuto e coerente con la storia clinica.

Perché una donna può non svuotare bene la vescica?

Le cause possono essere molte.

- La vescica può contrarsi poco efficacemente.
- Può esserci un ostacolo anatomico o funzionale all'uscita dell'urina.
- Può esistere un prolasso importante.
- Alcuni farmaci possono interferire con la minzione.
- Malattie neurologiche possono alterare il controllo vescicale.

- **E in alcune donne può esistere una mancata coordinazione tra contrazione della vescica e rilassamento dello sfintere e del pavimento pelvico.**

Per questo, quando la storia suggerisce uno svuotamento inefficiente, può essere utile misurare con l'ecografia il **residuo post-minzionale** invece di limitarci a supporlo.

Il cistocele provoca cistiti?

Non automaticamente. Molte donne hanno un cistocele e non svilupperanno mai un'infezione urinaria.

Tuttavia il cistocele è incluso dall'EAU tra i fattori associati alle recidive nelle donne anziane, soprattutto quando modifica lo svuotamento vescicale e favorisce un residuo significativo.

Quindi il problema non è semplicemente: **“la vescica è scesa”**. La domanda più utile è: **“questa alterazione impedisce alla vescica di svuotarsi correttamente?”**

È un esempio importante di come anatomia e funzione debbano essere valutate insieme.

E l'incontinenza urinaria?

Anche l'incontinenza è associata alle cistiti ricorrenti nelle donne in postmenopausa e anziane.

Non significa però che ogni perdita di urina provochi direttamente un'infezione.

L'incontinenza può essere il segnale di un sistema urinario più complesso: prolasso, alterazioni della funzione vescicale, uso di ausili assorbenti, maggiore fragilità urogenitale o problemi di svuotamento possono coesistere.

Ancora una volta, quindi, l'associazione non deve essere trasformata troppo rapidamente in un unico rapporto causa-effetto.

Il pavimento pelvico ipertonico può favorire una cistite batterica?

Sì, esiste una situazione nella quale il pavimento pelvico può diventare rilevante.

Per urinare correttamente, mentre il muscolo della vescica (detrusore) si contrae, lo sfintere uretrale e il pavimento pelvico devono rilassarsi.

In alcune donne invece, durante la minzione, non solo il pavimento pelvico non si rilassa ma si contrae al momento sbagliato, impedendo la corretta minzione.

L'EAU definisce questo quadro **dysfunctional voiding**, una forma di minzione disfunzionale caratterizzata da contrazioni involontarie della muscolatura periuretrale o del pavimento pelvico durante la minzione. Il risultato può essere un flusso intermittente, una minzione difficoltosa e, in alcune pazienti, uno svuotamento meno efficiente con residuo post-minzionale.

Le stesse linee guida riportano che un training mirato al **rilassamento** del pavimento pelvico può ridurre il residuo post-minzionale in donne con disturbi dello svuotamento.

Il collegamento corretto quindi non è: **ipertono → cistite**. È piuttosto: **disfunzione del rilassamento durante la minzione → possibile svuotamento inefficiente → in alcune donne maggiore vulnerabilità alle infezioni**.

Ma il possibile rapporto fra ipertono del pavimento pelvico e cistiti ricorrenti non riguarda soltanto lo svuotamento della vescica.

Durante il rapporto sessuale un pavimento pelvico molto contratto rende l'introito vaginale meno distensibile. La penetrazione richiede quindi una pressione maggiore e aumenta **attrito e sollecitazione meccanica dei tessuti vestibolari, periuretrali e dell'uretra**.

In una donna predisposta alle cistiti questo potrebbe avere almeno due conseguenze.

- **La prima** è facilitare il trasferimento dei batteri presenti nella regione perineale e periuretrale verso l'uretra, contribuendo al noto meccanismo della cistite post-coitale. L'attività sessuale è infatti uno dei fattori di rischio più solidamente associati alle cistiti ricorrenti.
- **La seconda** possibilità è più recente e interessante. **È biologicamente plausibile che il rapporto sessuale, soprattutto quando avviene contro un pavimento pelvico molto ipertonico e poco distensibile, possa contribuire non soltanto alla nuova ascensione batterica ma, in alcune donne, anche a creare condizioni favorevoli alla riattivazione di popolazioni UPEC persistenti.**

Una cistite può essere a sua volta la causa dell'ipertono?

Sì, ed è probabilmente una relazione altrettanto importante. Il dolore produce facilmente una risposta muscolare difensiva. Una donna che ha avuto numerose cistiti dolorose può imparare involontariamente a contrarre il pavimento pelvico quando avverte urgenza, bruciore o durante i rapporti.

Se questo schema persiste anche tra un'infezione e l'altra, può comparire una vera disfunzione muscolare. A quel punto una paziente può avere contemporaneamente: **cistiti batteriche reali e sintomi urinari o vulvari prodotti o amplificati dal pavimento pelvico**.

È una distinzione importante perché se un antibiotico cura il batterio, non corregge però un muscolo che ha perso la capacità di rilassarsi. Approfondiremo questo rapporto in un capitolo specifico.

Il diabete aumenta il rischio?

Il diabete merita una considerazione particolare. Il NICE considera il diabete tra le condizioni che possono rendere un'infezione urinaria più complessa, soprattutto perché può associarsi ad alterazioni delle difese dell'ospite e a una minore efficacia terapeutica.

Ma il rischio non è identico in tutte le persone con diabete. Contano il controllo glicemico, la durata della malattia, eventuali complicanze neurologiche, la funzione renale e soprattutto la possibile comparsa di una vescica che si svuota meno efficacemente.

Quindi **il diabete può essere uno dei fattori che modificano la vulnerabilità e il decorso dell'infezione, soprattutto se non ben controllato o complicato.**

E il freddo?

Il classico: **«Ho preso freddo e mi è venuta la cistite»** è molto comune.

Molte donne con cistiti ricorrenti riferiscono che un'esposizione importante al freddo precede l'inizio dei sintomi. Un piccolo studio sperimentale ha mostrato che il raffreddamento poteva precipitare una cistite batterica in donne particolarmente predisposte.

Non si conosce ancora con precisione il meccanismo. Il freddo può modificare la regolazione neurovegetativa della vescica, la perfusione dei tessuti e probabilmente anche alcune componenti della risposta uroteliale e immunitaria locale.

È quindi plausibile che, in una vescica già predisposta o nella quale persistano UPEC in reservoir intracellulari o comunità biofilm-like, il freddo possa contribuire a rompere un equilibrio e favorire la riacutizzazione.

Il freddo va quindi considerato più correttamente come **un possibile fattore scatenante**, non come la causa primaria dell'infezione.

E la stitichezza?

La stipsi probabilmente merita più attenzione di quanto le venga abitualmente attribuito nelle cistiti ricorrenti. E in alcuni studi la stipsi cronica risulta significativamente associata alle cistiti ricorrenti.

L'intestino rappresenta il principale serbatoio di UPEC, sappiamo che gli stessi ceppi di E. coli possono persistere nell'intestino e successivamente raggiungere la vescica.

Quando il transito intestinale è rallentato, aumenta il tempo di permanenza delle feci nel colon e si modifica l'ecosistema intestinale. E questo può favorire, in alcune donne, una maggiore persistenza degli uropatogeni nel serbatoio intestinale e aumentare le possibilità di contaminazione della regione perineale e di successiva migrazione verso l'uretra.

Non si tratta quindi soltanto di una relazione anatomica generica tra intestino e vescica: stipsi, serbatoio intestinale di UPEC, contaminazione perineale e funzione minzionale possono costituire diversi anelli dello stesso circuito.

Per questo, in una donna con infezioni urinarie ricorrenti e stipsi importante, **normalizzare l'alvo non è un consiglio accessorio**, ma dovrebbe entrare nella strategia complessiva di prevenzione.

La sindrome dell'intestino irritabile

Il rapporto diventa ancora più interessante. La **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)** può presentarsi con stipsi, diarrea oppure alternanza delle due, ed è frequentemente associata a modificazioni del microbiota intestinale, disturbi del pavimento pelvico e ipersensibilità viscerale.

Nelle forme con **diarrea frequente**, è ragionevole ipotizzare anche una maggiore esposizione della regione perineale alla flora intestinale e quindi maggiori occasioni di colonizzazione dell'introito e della regione periuretrale.

Quando la barriera intestinale perde parte della propria integrità, batteri o loro componenti possono attraversarla più facilmente e modificare la risposta immunitaria sistemica. Questo potrebbe contribuire al cosiddetto **gut-bladder axis**, insieme alla disbiosi e alla presenza di un serbatoio intestinale di UPEC. Molti studi enfatizzano infatti una maggiore traslocazione batterica.

C'è inoltre un'altra possibilità da non trascurare: nell'IBS può esistere un'**ipersensibilità viscerale condivisa tra intestino, pavimento pelvico e vescica**. Questo significa che alcune donne con IBS possono avere urgenza, frequenza o dolore pelvico anche **senza un'infezione batterica**. Quindi IBS e infezioni urinarie possono realmente coesistere, ma l'IBS può anche amplificare sintomi urinari non infettivi. È proprio per questo che, in queste pazienti, l'urinocoltura durante gli episodi diventa particolarmente importante.

Gli antibiotici stessi possono favorire il problema?

Certo. Possono contribuire a modificare il terreno microbiologico. Questo non significa naturalmente che non debbano essere utilizzati quando servono. Ma ogni antibiotico esercita una pressione selettiva sull'ecosistema batterico. I batteri sensibili vengono eliminati più facilmente e quelli resistenti possono essere selezionati.

Il NICE raccomanda infatti, quando si valuta una profilassi nelle infezioni urinarie ricorrenti, di considerare esplicitamente le precedenti urinocolture e **l'uso precedente di antibiotici, che può aver selezionato batteri resistenti**.

Nella donna che ha assunto ripetutamente antibiotici senza la guida dell'antibiogramma, quindi, le nuove infezioni possono diventare microbiologicamente più difficili da prevedere.

Esiste quindi “la donna predisposta alle cistiti”?

In un certo senso sì. Ma predisposizione non significa destino!

Una donna può avere una maggiore suscettibilità per ragioni che non possiamo modificare, come familiarità o caratteristiche biologiche individuali.

Può però avere contemporaneamente fattori sui quali possiamo intervenire. Un uso di spermicidi. Un trigger sessuale molto preciso. Una scarsa assunzione di liquidi. Una marcata carenza estrogenica. Un importante residuo post-minzionale. Una disfunzione dello svuotamento. Un prolasso significativo.

Il compito della visita non è quindi compilare un elenco infinito di possibili cause. È individuare **quali fattori sono realmente presenti e plausibilmente rilevanti in quella donna. Prima della profilassi dobbiamo costruire il “fenotipo” della cistite ricorrente**.

Questo è il punto al quale vorrei arrivare. Prima di prescrivere una prevenzione, dovremmo essere capaci di descrivere il problema. Per esempio:

1. **Donna giovane, episodi esclusivamente post-coitali, sempre E. coli, nessun sintomo tra una cistite e l'altra.**
2. Oppure:
3. **Donna in postmenopausa, nuove cistiti dopo molti anni senza episodi, marcata GSM e colonizzazione ricorrente da enterobatteri.**
4. Oppure:
5. **Donna con infezioni da batteri diversi, cistocele e residuo urinario elevato.**
6. Oppure ancora:
7. **Donna che riferisce numerose cistiti, ma presenta dolore praticamente continuo e urinocolture correttamente eseguite ripetutamente negative.**

Quattro donne che utilizzano la stessa parola: **“cistite”**. Ma quattro situazioni nelle quali la strategia preventiva deve essere completamente differente.

La domanda è “perché la cistite ritorna proprio in questa donna?” Solo dopo possiamo decidere se intervenire:

- sui rapporti,
- sull'ambiente vaginale,
- sul deficit estrogenico,
- sulla quantità di liquidi,
- sullo svuotamento della vescica,
- su un problema anatomico o funzionale,
- oppure direttamente sulla prevenzione dell'adesione e della crescita batterica.

E in alcune donne, dopo aver analizzato tutti questi elementi, non identificheremo comunque una causa unica. Non è un fallimento. Significa semplicemente che **la cistite ricorrente è una condizione multifattoriale**, nella quale la vulnerabilità individuale nasce dall'interazione tra batterio, ospite e ambiente.

La vera svolta terapeutica consiste nel passare dalla ricerca della fantomatica “causa unica” alla costruzione di una **strategia di prevenzione adatta al fenotipo della singola paziente**.

Nel prossimo capitolo partiremo da uno dei fenotipi più riconoscibili:

la cistite post-coitale.

6° Capitolo – Cistite dopo i rapporti: perché succede?

Tra le diverse forme di cistite ricorrente, quella **post-coitale** è probabilmente una delle più caratteristiche.

La donna sta bene. Ha un rapporto sessuale. Dopo alcune ore, il giorno successivo o talvolta nei due-tre giorni successivi compaiono bruciore urinario, urgenza, pollachiuria e spesso un'urinocoltura positiva, nella maggior parte dei casi per *Escherichia coli*.

Quando questa sequenza si ripete più volte, il rapporto sessuale non è una semplice coincidenza: è diventato **il trigger riconoscibile della recidiva**.

L'associazione tra attività sessuale e infezioni urinarie è una delle più solide che conosciamo. Alcuni studi dimostrano che il rischio di infezioni urinarie aumenta progressivamente con l'aumentare dei rapporti nella settimana precedente. E che la frequenza dei rapporti è uno dei principali fattori associati alle recidive.

Ma perché un rapporto sessuale dovrebbe provocare una cistite?

La risposta è probabilmente più complessa del semplice “i batteri entrano nell'uretra”. Il principale serbatoio di UPEC, gli *Escherichia coli* uropatogeni, è infatti **l'intestino della donna stessa**.

Il batterio può passare dall'intestino alla regione perineale, colonizzare temporaneamente la zona vaginale o periuretrale e da qui raggiungere l'uretra e risalire verso la vescica. La sequenza più probabile è quindi: **intestino → perineo/vagina → regione periuretrale → uretra → vescica**.

Studi microbiologici hanno dimostrato da decenni che la colonizzazione periuretrale da parte dello stesso microrganismo precede frequentemente la comparsa della batteriuria e che le donne predisposte alle infezioni urinarie ricorrenti presentano più frequentemente colonizzazione vaginale da enterobatteri.

Quindi la vagina può essere una tappa importante del percorso.

Dire che la vagina partecipa al meccanismo non significa naturalmente che “la cistite venga dalla vagina”. Significa che la vagina può diventare **una tappa intermedia di colonizzazione tra il serbatoio intestinale e l'uretra**.

In una vagina dominata da lattobacilli, l'ambiente tende a essere meno favorevole alla colonizzazione persistente da parte degli enterobatteri.

Le ricerche più recenti confermano una stretta relazione tra microbiota vaginale e urinario e mostrano che una riduzione della dominanza dei lattobacilli si associa a una maggiore presenza di uropatogeni e a una maggiore vulnerabilità alle infezioni urinarie.

Che cosa fa concretamente il rapporto sessuale?

Durante la penetrazione si verificano pressione, attrito e movimento dei tessuti vulvari, vestibolari e periuretrali. Questo movimento può favorire **lo spostamento dei batteri**

presenti vicino all'introito e all'uretra verso il canale uretrale. Una volta entrati nell'uretra, i batteri possono risalire fino alla vescica.

Il rapporto quindi non “crea” il batterio. **Facilita un passaggio che, in quella donna, era biologicamente possibile.**

Questo spiega anche perché la stessa attività sessuale non provochi cistiti in tutte le donne. La differenza dipende dalla quantità e dal tipo di batteri presenti nei serbatoi intestinali e genitali, dalla capacità di questi batteri di aderire ai tessuti, dall'ecosistema vaginale e dalle difese locali della donna.

Le donne con infezioni urinarie ricorrenti sembrano infatti avere una maggiore predisposizione alla colonizzazione vaginale da uropatogeni e, almeno in alcuni studi, una maggiore adesività di *E. coli* alle cellule epiteliali.

Il pavimento pelvico ipertonico può rendere il rapporto più traumatico?

Qui entra un elemento che secondo me merita molto spazio. Un pavimento pelvico normale deve essere capace di **lasciarsi distendere durante la penetrazione**. Se invece è ipertonico, l'introito vaginale oppone maggiore resistenza.

Per ottenere la penetrazione è necessaria una pressione maggiore e aumentano attrito e sollecitazione dei tessuti vestibolari, periuretrali e dell'uretra. Questo può produrre microtraumi e una maggiore irritazione locale.

In una donna che presenta già una colonizzazione periuretrale da UPEC, è plausibile che questa maggiore sollecitazione faciliti ulteriormente il trasferimento dei batteri verso l'uretra.

Questo quindi è **un possibile meccanismo aggiuntivo**, particolarmente interessante nelle donne con cistiti post-coitali associate a penetrazione difficile, dolore, vestibolodinia o evidente ipertono del pavimento pelvico.

Il rapporto potrebbe riattivare batteri già presenti nella vescica?

Questa è la parte più interessante. Il modello tradizionale della cistite post-coitale è: **rapporto → nuova risalita di batteri → nuova infezione.**

Ma oggi sappiamo che UPEC può avere una biologia molto più complessa. Come abbiamo visto nel capitolo precedente, *E. coli* può aderire all'urotelio, penetrare all'interno delle cellule vescicali, formare comunità batteriche intracellulari biofilm-like e, almeno nei modelli sperimentali, lasciare piccole popolazioni quiescenti all'interno dell'urotelio.

Queste popolazioni possono persistere anche quando la batteriuria è scomparsa. Nei modelli animali è stato inoltre dimostrato che determinati stimoli che modificano l'urotelio possono favorire la **riemersione di UPEC da reservoir intracellulari latenti.**

Questo apre una prospettiva nuova. Il rapporto sessuale potrebbe non limitarsi a “spingere nuovi batteri nell’uretra”. Potrebbe anche modificare temporaneamente l’ambiente uro-genitale e, in alcune donne predisposte, contribuire a creare le condizioni che favoriscono la riattivazione di popolazioni batteriche persistenti.

Il modello permette di capire perché probabilmente non tutte le cistiti post-coitali seguano esattamente lo stesso meccanismo.

Quindi dopo il rapporto abbiamo due possibili vie?

Potenzialmente sì.

La prima è quella classica e meglio dimostrata: **rapporto → trasferimento di UPEC dalla regione vaginale/periuretrale → uretra → vescica → nuova infezione.**

La seconda è un modello emergente: **precedente infezione → persistenza di UPEC nella vescica → trigger uro-genitale → riattivazione → nuova infezione.**

Le due vie non si escludono. Una donna può possedere contemporaneamente un serbatoio intestinale di UPEC, una colonizzazione periuretrale intermittente e, almeno in alcune situazioni, popolazioni batteriche persistenti nella vescica.

Questo potrebbe spiegare perché, per alcune pazienti, la relazione rapporto-cistite sia così ripetitiva.

Perché i sintomi non iniziano necessariamente subito dopo il rapporto?

Perché il rapporto non coincide necessariamente con il momento in cui la vescica è già infetta. Se il rapporto facilita l’ingresso di pochi batteri nell’uretra, questi devono prima raggiungere la vescica, aderire all’urotelio e moltiplicarsi fino a generare una risposta infiammatoria sufficiente a produrre sintomi.

È quindi perfettamente possibile che il rapporto avvenga la sera e che la donna inizi ad avvertire disuria e urgenza la mattina successiva o anche più tardi. La letteratura epidemiologica mostra infatti un aumento del rischio nelle **24–72 ore successive ai rapporti.**

Nelle donne con cistiti ricorrenti può aggiungersi un altro elemento. Molte assumono periodicamente antibiotici oppure utilizzano D-mannosio, cranberry o altre strategie preventive. **Una residua attività antibiotica nelle urine oppure un effetto antiadesivo dato da questi farmaci possono inizialmente ostacolare la crescita o l’adesione di UPEC senza necessariamente impedire del tutto l’infezione.**

È quindi spiegabile che, in alcune pazienti, l’instaurarsi della cistite sia rallentato e che i sintomi compaiano non immediatamente.

E se il bruciore compare immediatamente?

Dobbiamo cambiare ragionamento. Un bruciore che compare **durante il rapporto o nei minuti immediatamente successivi** può essere dovuto anche a: attrito vestibolare, scarsa lubrificazione, sindrome genitourinaria della menopausa, vestibolodinia o ipertono del pavimento pelvico.

Queste condizioni possono provocare una sensazione che la paziente descrive come: **“mi è venuta subito la cistite”**. Ma una risposta dolorosa immediata non dimostra che in pochi minuti sia comparsa una nuova infezione batterica.

La donna può comunque sviluppare una vera infezione urinaria nelle ore successive, e le due cose possono anche coesistere. Per questo, nelle cistiti post-coitali, la **cronologia dei sintomi** è una parte importante dell'anamnesi.

Perché alcune donne hanno una cistite dopo quasi ogni rapporto e altre mai?

Perché il rapporto sessuale è soltanto uno degli elementi. Conta quanto frequentemente la regione periuretrale viene colonizzata da UPEC. Conta la capacità del ceppo batterico di aderire alle cellule. Conta il microbiota vaginale. Contano gli estrogeni. Conta la lubrificazione. Può contare la distensibilità del pavimento pelvico. E può contare la presenza di precedenti infezioni che hanno lasciato una particolare vulnerabilità dell'urotelio.

È quindi più corretto pensare alla cistite post-coitale come all'incontro tra: **un trigger meccanico e sessuale + una predisposizione microbiologica e biologica della donna**.

Perché un nuovo partner aumenta il rischio di cistite?

Il nuovo partner è un fattore epidemiologicamente associato alle infezioni urinarie ricorrenti nelle giovani donne. Questo non significa automaticamente che il partner abbia trasmesso l'*E. coli*.

Un nuovo partner può coincidere con un cambiamento della frequenza dei rapporti, delle pratiche sessuali e dell'ecosistema genitale.

Il rapporto fra microbiomi dei partner è un campo di ricerca interessante, ma non dobbiamo trasformare una semplice associazione epidemiologica in una diagnosi di contagio.

E in menopausa?

Dopo la menopausa il meccanismo post-coitale può diventare ancora più evidente. La riduzione estrogenica modifica l'epitelio vaginale, riduce frequentemente la dominanza dei lattobacilli, aumenta il pH e favorisce la colonizzazione da uropatogeni.

Contemporaneamente i tessuti diventano più sottili e meno elastici. Il rapporto può quindi provocare maggiore attrito e microtrauma proprio in un ambiente che è già microbiologicamente più favorevole a *E. coli*.

Gli estrogeni locali migliorano non soltanto il trofismo, ma anche importanti componenti delle difese uro-genitali e dell'ecosistema vaginale. Per questo EAU e NICE raccomandano gli estrogeni vaginali nella prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti nelle donne postmenopausali.

In questa donna prescrivere soltanto un antibiotico dopo ogni rapporto può essere efficace, ma rischia di lasciare completamente intatto **il terreno che favorisce la recidiva**.

La lubrificazione è davvero importante?

Soprattutto se esistono secchezza e attrito, sì. Il lubrificante non impedisce direttamente a *E. coli* di aderire alla vescica. Ma ridurre l'attrito significa ridurre la sollecitazione meccanica dei tessuti vestibolari e periuretrali. Nelle donne con ipertonio o tessuti fragili questo può essere particolarmente importante.

In menopausa, naturalmente, il lubrificante migliora il rapporto ma **non sostituisce una terapia locale quando esiste una vera sindrome genitourinaria**.

Bisogna urinare immediatamente dopo il rapporto?

Possiamo consigliarlo, perché è semplice da fare e privo di particolari rischi. Ma è importante non attribuirgli un'efficacia che non è stata dimostrata.

L'EAU consiglia di evitare di ritardare la minzione dopo il rapporto, ma precisa che l'evidenza sulle modificazioni comportamentali è limitata.

La donna quindi può urinare dopo il rapporto. Ma non deve vivere con l'idea: **“se non urino entro dieci minuti mi verrà la cistite”**. La prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti post-coitali non può dipendere da questo rituale.

Lavarsi molto prima e dopo il rapporto serve?

No. La cistite post-coitale non è il risultato di una scarsa igiene. Lavaggi ripetuti, antisettici e lavande vaginali possono anzi irritare i tessuti e modificare l'ecosistema vaginale.

Una normale igiene è sufficiente. **La vulva non deve essere sterilizzata**.

Il partner deve fare urinocolture o prendere antibiotici?

Nella classica cistite ricorrente da *E. coli*, no. Non stiamo trattando una malattia sessualmente trasmessa.

Diverso è il caso nel quale sintomi, anamnesi o nuovo partner facciano sospettare clamidia, gonococco o altre infezioni sessualmente trasmesse. In quel caso la diagnosi e la gestione sono completamente differenti.

Quando la profilassi post-coitale diventa la soluzione più razionale?

Quando il pattern è molto chiaro. La paziente ha infezioni documentate. Tra un episodio e l'altro sta bene. Le cistiti compaiono quasi esclusivamente dopo i rapporti. Se evita i rapporti le cistiti non vengono!

La profilassi post-coitale **concentra la protezione esattamente nel momento in cui il rischio aumenta.**

L'EAU considera profilassi continuativa e profilassi post-coitale entrambe efficaci e non rileva una differenza significativa di efficacia tra le due strategie.

NICE arriva a una conclusione molto pratica: quando esiste un trigger identificabile, la profilassi in singola dose dovrebbe essere presa in considerazione prima della profilassi antibiotica quotidiana, dopo avere valutato le misure comportamentali e, quando appropriato, gli estrogeni vaginali.

Anche l'AUA 2025 sottolinea che, nelle donne con infezioni urinarie temporalmente associate all'attività sessuale, una singola dose prima o dopo il rapporto riduce significativamente le recidive e consente di limitare l'esposizione complessiva agli antibiotici.

La profilassi post-coitale significa prendere “troppi antibiotici”?

Non necessariamente. Anzi, nelle pazienti giuste può significare **assumerne molti meno.**

Pensiamo a una donna che sviluppa una cistite quasi ogni volta che ha un rapporto e che, per ogni episodio, assume poi cinque o sette giorni di antibiotico.

Se una singola dose post-coitale impedisce che l'infezione inizi, il consumo antibiotico complessivo può essere nettamente inferiore rispetto alla somma dei cicli necessari per curare le recidive.

Questo è un concetto importante di antibiotic stewardship:

ridurre gli antibiotici non significa evitare la profilassi. Può significare utilizzare una piccola quantità di antibiotico nel momento giusto per evitare quantità molto maggiori dopo.

Come si sceglie l'antibiotico?

Non sulla base dell'abitudine. Bisogna considerare le urinocolture precedenti, l'antibiogramma, gli antibiotici già utilizzati, la funzione renale, eventuali allergie e la risposta clinica ai trattamenti precedenti.

Tra i farmaci utilizzati negli studi e nelle linee guida per la profilassi post-coitale rientrano soprattutto nitrofurantoina, trimetoprim o trimetoprim-sulfametossazolo e cefalexina, con differenze legate ai paesi, alle resistenze e alle caratteristiche della paziente. NICE, per esempio, prevede la nitrofurantoina in singola dose in occasione di un trigger identificabile.

La scelta dovrebbe quindi essere **individuale e microbiologicamente ragionata**.

E se nonostante la profilassi la cistite continua a comparire?

Allora bisogna riaprire il problema. L'infezione è stata realmente documentata? Il batterio è sempre lo stesso? La terapia scelta è realmente efficace in vivo? Esiste una menopausa non trattata? Un importante ipertono del pavimento pelvico? Un problema di svuotamento? Oppure il dolore che compare dopo il rapporto non è sempre una nuova infezione?

La profilassi post-coitale funziona molto bene quando abbiamo identificato correttamente **il fenotipo batterico post-coitale**.

Funziona molto meno se stiamo cercando di prevenire con un antibiotico un bruciore vestibolare, un dolore miofasciale o una bladder pain syndrome.

Il punto centrale della cistite post-coitale

La cistite dopo i rapporti non deve essere banalizzata con: **“fai pipì subito dopo”** oppure: **“lavati meglio”**.

È un fenomeno nel quale possono incontrarsi: **un serbatoio intestinale di UPEC, la colonizzazione vaginale e periuretrale, la meccanica del rapporto, le caratteristiche del pavimento pelvico, l'ambiente ormonale e la persistenza batterica nella vescica**.

Capire quale di questi elementi pesa maggiormente nella singola paziente permette di costruire una strategia molto più precisa.

E soprattutto permette di raggiungere l'obiettivo vero: **fare in modo che una donna possa avere un rapporto sessuale senza sapere già che, il giorno dopo, inizierà un'altra cistite**.

7° Capitolo – Menopausa e cistiti ricorrenti: perché cambiano le difese dell'apparato urinario?

Molte donne raccontano una storia molto precisa: **«Non avevo mai avuto cistiti. Sono iniziate dopo la menopausa.»**

Non è una coincidenza rara. La menopausa modifica profondamente l'ambiente genito-urinario e può creare un terreno favorevole alle infezioni.

Che cosa succede quando diminuiscono gli estrogeni?

Gli estrogeni svolgono un ruolo importante nel mantenimento del trofismo dell'epitelio vaginale.

Con la menopausa l'epitelio tende a diventare più sottile, diminuisce il glicogeno disponibile, si modifica l'ecosistema vaginale e frequentemente si riduce la dominanza dei lattobacilli. Il pH vaginale tende ad aumentare.

Questo può facilitare una maggiore colonizzazione vaginale e periuretrale da parte di enterobatteri provenienti dall'intestino. Non è quindi semplicemente una questione di "secchezza". È un cambiamento dell'intero ecosistema uro-genitale.

Che cos'è la sindrome genitourinaria (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM)) della menopausa?

La GSM comprende un insieme di alterazioni e sintomi vulvari, vaginali e urinari legati prevalentemente al deficit ormonale. Possono comparire secchezza, bruciore, dolore ai rapporti, irritazione, urgenza, frequenza e maggiore vulnerabilità alle infezioni.

Questo è clinicamente importante anche per un altro motivo: **alcuni sintomi della GSM possono imitare una cistite anche in assenza di infezione.**

Una donna può quindi avere contemporaneamente maggiore rischio di vere infezioni urinarie e bruciore urinario non dovuto a batteri.

Gli estrogeni vaginali riducono davvero le recidive?

Sì, questa è una delle strategie preventive con basi più solide nelle donne in postmenopausa.

Un classico studio randomizzato con estriolo intravaginale ha dimostrato una marcata riduzione delle infezioni urinarie e contemporaneamente il ritorno dei lattobacilli e la riduzione del pH vaginale. Studi successivi con formulazioni moderne hanno confermato un beneficio preventivo.

Per questo EAU e NICE raccomandano di considerare gli estrogeni vaginali nelle donne in peri- e postmenopausa con cistiti ricorrenti.

Estrogeni vaginali e terapia ormonale sistemica sono la stessa cosa?

No. Questo è un errore frequente. NICE specifica chiaramente che **la terapia ormonale sistemica non deve essere prescritta con l'obiettivo di prevenire le cistiti ricorrenti**.

Una donna può quindi assumere una TOS sistemica e continuare ad avere una condizione genitourinaria locale che richiede una valutazione specifica.

Quanto vengono assorbiti gli estrogeni vaginali?

Dipende dalla formulazione e dalla fase del trattamento, ma con i prodotti a basso dosaggio l'assorbimento sistemico è generalmente molto limitato.

NICE sottolinea proprio questo punto nella discussione con le pazienti: l'assorbimento è prevalentemente locale e la quantità che raggiunge il circolo sistemico è minima rispetto alla terapia ormonale sistemica.

E nelle donne con precedente tumore mammario?

Qui non possiamo utilizzare regole generiche. La decisione deve essere individualizzata tenendo conto del tipo di tumore, della terapia oncologica, della gravità dei sintomi e delle alternative disponibili, con coinvolgimento dell'oncologo.

DHEA e testosterone locale prevengono le cistiti?

Non abbiamo oggi lo stesso livello di evidenza che possediamo per gli estrogeni vaginali.

Prasterone/DHEA può migliorare alcuni aspetti della GSM, ma non deve essere presentato come una terapia specificamente dimostrata per la prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti.

Analogamente il testosterone locale può avere un razionale in determinate condizioni trofiche vulvo-vestibolari, ma **non è una profilassi antibatterica standard delle cistiti ricorrenti**.

In menopausa dobbiamo quindi curare anche il terreno

Una donna di 65 anni con cistiti ricorrenti, marcata atrofia genitale e rapporti dolorosi non dovrebbe ricevere soltanto: antibiotico → guarigione → attesa della prossima infezione.

Dobbiamo correggere, quando possibile, anche il terreno biologico che favorisce le recidive. Ed è uno degli esempi più chiari di come **prevenzione delle infezioni urinarie e salute genitourinaria siano strettamente collegate**.

8° Capitolo – Come prevenire le cistiti ricorrenti senza antibiotici?

Quando una donna soffre di cistiti ricorrenti, è comprensibile desiderare una prevenzione che non comporti mesi di antibiotici. È proprio per questo che negli ultimi anni sono state studiate numerose strategie non antibiotiche.

Ma dobbiamo evitare un errore molto diffuso: mettere sullo stesso piano trattamenti con evidenze molto differenti.

“Non antibiotico” non significa automaticamente “efficace”, così come “naturale” non significa automaticamente “innocuo”.

Bere più acqua funziona?

In alcune donne sì. L'evidenza però è particolarmente interessante nelle donne che abitualmente bevono poco.

L'EAU considera questa una strategia di risparmio antimicrobico utile soprattutto nelle donne che partono da un consumo inferiore a circa 1,5 litri di liquidi al giorno. Questo non significa che una donna che già beve due litri debba arrivare a quattro.

Correggere una scarsa idratazione è utile; forzare quantità enormi di acqua non è necessariamente migliore.

D-mannosio: funziona davvero e sempre?

Il razionale biologico è interessante. Abbiamo visto che le fimbrie di tipo 1 di E. coli utilizzano la proteina FimH per aderire a strutture contenenti mannosio presenti sulla mucosa vescicale.

Il D-mannosio quindi potrebbe teoricamente interferire con questa adesione, sostituendosi al bersaglio uroteliale. Infatti per anni piccoli studi hanno alimentato un notevole entusiasmo.

Ma un importante trial randomizzato, in doppio cieco, pubblicato nel 2024 su 598 donne con cistiti ricorrenti ha modificato significativamente il quadro: dopo sei mesi, il 51% delle donne trattate con D-mannosio aveva avuto una nuova infezione urinaria clinicamente sospetta contro il 55,7% del gruppo placebo, senza differenza statisticamente significativa. Non sono quindi emersi benefici significativi.

L'EAU definisce oggi l'evidenza complessiva sul D-mannosio **debole e contraddittoria**. Quindi non direi che il D-mannosio “non funziona mai”. Direi però che **non abbiamo oggi prove sufficientemente solide per presentarlo come una profilassi affidabile delle infezioni urinarie ricorrenti.**

Cranberry: più convincente del D-mannosio?

Le evidenze sono migliori, anche se non perfette. Una revisione della letteratura conclude che i prodotti a base di cranberry possono ridurre il rischio di infezioni urinarie sintomatiche confermate microbiologicamente nelle donne con infezioni ricorrenti.

Anche AUA 2025 considera il cranberry una possibile opzione preventiva. Restano però molti problemi pratici: succo, estratti, quantità di proantocianidine, dosaggio e composizione dei prodotti sono estremamente variabili.

Quindi possiamo considerarlo una possibilità, ma **non possiamo garantire che qualsiasi integratore al mirtillo rosso abbia la stessa efficacia dei prodotti studiati nella ricerca scientifica.**

Xiloglucano, ibisco e propoli: agire sul serbatoio intestinale di UPEC

Una strategia non antibiotica particolarmente interessante associa **xiloglucano, ibisco (*Hibiscus sabdariffa*) e propoli.**

Il razionale è diverso da quello di un antibiotico: **non cerca di uccidere E. coli**, ma di ostacolare alcuni passaggi che permettono al batterio di arrivare dall'intestino alle vie urinarie.

Lo xiloglucano è un polisaccaride di origine vegetale che, assunto per via orale, **non viene assorbito in quantità significativa ma forma una barriera protettiva sulla mucosa intestinale.** In modelli sperimentali questa barriera riduce l'adesione e l'invasione delle cellule intestinali da parte di UPEC e contribuisce a preservare le giunzioni tra le cellule dell'epitelio.

Questo meccanismo è particolarmente interessante nelle cistiti ricorrenti perché, come abbiamo visto, **l'intestino rappresenta il principale serbatoio di UPEC.**

L'idea è quindi: **minore adesione e colonizzazione intestinale da parte di UPEC → minore disponibilità di batteri capaci di raggiungere il perineo e la regione periuretrale → minore probabilità di risalita verso la vescica.**

È, in altre parole, un tentativo di intervenire **a monte della cistite**, sul serbatoio dal quale frequentemente parte il batterio.

E ibisco e propoli che cosa fanno? Sembrano avere soprattutto un ruolo complementare.

Negli studi sperimentali la combinazione ha ridotto il contatto e l'adesione di UPEC alle cellule epiteliali intestinali e della mucosa vescicale. È interessante però sottolineare che, alle concentrazioni studiate, **xiloglucano, ibisco e propoli non mostravano una vera attività battericida o batteriostatica diretta.**

Questo è importante perché significa che il principio è **rendere a E. coli più difficile aderire, colonizzare e raggiungere le vie urinarie.** L'EAU ha quindi inserito esplicitamente questa combinazione tra le strategie che possono essere proposte per **ridurre le recidive e il consumo di antibiotici.**

N-acetilcisteina: può aiutare a disaggregare il biofilm?

La **N-acetilcisteina (NAC)** è conosciuta soprattutto come mucolitico e precursore del glutatione, ma da alcuni anni viene studiata anche per una possibile **attività antibiofilm**.

Il razionale è interessante. La matrice del biofilm è una struttura complessa che protegge i batteri e rende più difficile l'azione degli antibiotici. In diversi modelli sperimentali la NAC ha dimostrato di poter **ridurre la formazione del biofilm e destabilizzare biofilm già formati**, oltre a interferire con l'adesione batterica. In vitro ha mostrato attività contro uropatogeni importanti come *E. coli* ed *Enterococcus faecalis*.

Uno degli aspetti più interessanti riguarda proprio UPEC. In uno studio su cellule epiteliali vescicali, la NAC ha ridotto in maniera dose-dipendente l'invasione cellulare da parte di *E. coli* ed *Enterococcus*, ha ostacolato la formazione di biofilm e, in associazione alla ciprofloxacina, ha ridotto maggiormente la carica batterica nei biofilm già formati. Questo suggerisce un possibile ruolo non solo sulla matrice extracellulare, ma anche sui primi passaggi che portano alla formazione delle **comunità batteriche intracellulari**.

Esistono inoltre dati sperimentali specifici sulla combinazione **NAC + antibiotico**. In modelli di biofilm di *E. coli*, l'associazione con fosfomicina ha mostrato una maggiore capacità di ridurre la matrice rispetto ai singoli trattamenti. La NAC è stata studiata anche in biofilm associati a dispositivi urinari.

Ciò nonostante le linee guida EAU attuali sulla prevenzione delle cistiti ricorrenti non includono la NAC tra le strategie standard raccomandate.

La N-acetilcisteina è quindi una delle sostanze più interessanti nello studio del biofilm urinario. Il concetto importante è che, quando esiste un biofilm, non dobbiamo pensare soltanto a “quale antibiotico uccide il batterio”, ma anche a come rendere nuovamente accessibili all'antibiotico batteri protetti all'interno di una struttura complessa.

È proprio in questo ruolo di “disgregatore del biofilm” che la NAC viene oggi studiata.

E i probiotici?

Il razionale riguarda soprattutto il microbiota vaginale. Alcuni ceppi di *Lactobacillus* potrebbero favorire il ripristino di un ecosistema vaginale meno facilmente colonizzabile dagli enterobatteri.

Ma non possiamo parlare genericamente di “probiotici”. L'EAU sottolinea che le evidenze dipendono dai ceppi e che non sono ancora definiti con certezza via di somministrazione, dosaggio e durata ottimali. NICE considera ancora inconcludenti le prove complessive sui lattobacilli.

Quindi un probiotico non è automaticamente una terapia delle cistiti ricorrenti perché contiene Lactobacilli.

Metenamina ippurato: una vera alternativa non antibiotica

Questa è una strategia molto interessante.

La metenamina non è un antibiotico tradizionale. In ambiente urinario sufficientemente acido viene trasformata in sostanze con azione antisettica, in particolare formaldeide, che esercitano un effetto antimicrobico nelle urine.

L'EAU la raccomanda nelle donne con cistiti ricorrenti senza anomalie significative delle vie urinarie, mentre NICE dal 2024 la considera un'alternativa alla profilassi antibiotica quotidiana in pazienti selezionate.

È importante però ricordare che la sua azione è profilattica, **non cura una cistite acuta in corso**. Inoltre la sua attività dipende dall'ambiente urinario: NICE raccomanda di evitare contemporaneamente i prodotti alcalinizzanti contenenti, per esempio, citrato di potassio o di sodio, perché possono ridurre l'efficacia.

Uro-Vaxom: può prevenire le cistiti ricorrenti?

Uro-Vaxom (OM-89) è un immunomodulatore orale ottenuto da lisati di *Escherichia coli*. A differenza di un antibiotico, non agisce direttamente uccidendo il batterio: cerca di stimolare le difese immunitarie dell'organismo contro gli uropatogeni.

Per molti anni è stato considerato uno dei trattamenti non antibiotici più promettenti per la prevenzione delle cistiti ricorrenti.

Le evidenze più recenti sono però meno nette. Una meta-analisi del 2025 ha ancora rilevato meno cistiti nelle donne trattate con OM-89 rispetto al placebo, ma con una notevole variabilità tra gli studi e con un'efficacia apparentemente minore nelle ricerche più recenti.

Per questo oggi possiamo considerare Uro-Vaxom **una possibile opzione preventiva in alcune donne, generalmente ben tollerata, ma non una profilassi dall'efficacia certa o paragonabile per solidità di evidenza alla profilassi antibiotica.**

Possiamo parlare di nuovi “vaccini contro la cistite”?

Con molta cautela. Sono strategie immunomodulanti studiate con l'obiettivo di stimolare una risposta immunitaria contro uropatogeni.

L'EAU riconosce segnali di efficacia, soprattutto per MV140, ma nelle raccomandazioni attuali mantiene una posizione prudente e suggerisce un uso in ambito di ricerca.

Quindi non parlerei di una vaccinazione standard equivalente a quella per altre malattie infettive. Sono strategie promettenti, ma disponibilità, autorizzazione ed evidenze differiscono molto tra prodotti e Paesi.

Acido ialuronico e condroitin solfato in vescica

L'urotelio è rivestito da uno strato superficiale ricco di glicosaminoglicani che contribuisce alla funzione di barriera. Da questo razionale nasce l'utilizzo di instillazioni endovesicali di acido ialuronico, da solo o associato a condroitin solfato.

Una meta-analisi ha mostrato una riduzione delle recidive e un aumento del tempo al primo nuovo episodio, ma gli studi erano piccoli, eterogenei e con limiti metodologici.

L'EAU le considera quindi una possibilità **dopo il fallimento di strategie meno invasive**, informando la paziente che le prove sono ancora limitate.

La prevenzione non antibiotica non significa accumulare integratori

Una paziente può arrivare ad assumere contemporaneamente D-mannosio, cranberry, probiotici, vitamina C, preparati vegetali e altri prodotti senza sapere quale stia realmente funzionando. Questo rende difficile anche capire la propria malattia.

La strategia migliore è partire dal **fenotipo della paziente** e scegliere uno o pochi interventi razionali. Perché il nostro obiettivo non è costruire una montagna di prevenzione.

È utilizzare **il minor numero di strumenti necessario per ottenere il miglior controllo possibile delle recidive**.

E i batteriofagi?

I **batteriofagi**, o semplicemente fagi, sono virus capaci di infettare e distruggere specifici batteri. A differenza degli antibiotici, possono essere molto selettivi e colpire il microorganismo responsabile senza alterare in modo significativo il resto del microbiota.

Sono particolarmente interessanti nelle cistiti ricorrenti perché alcuni fagi possono agire anche sui **biofilm batterici** e possono essere utilizzati insieme agli antibiotici, talvolta aumentandone l'efficacia.

Le esperienze cliniche più interessanti riguardano soprattutto infezioni urinarie ricorrenti o sostenute da batteri multiresistenti. Alcuni studi hanno mostrato miglioramenti microbiologici e sintomatologici, ma i **risultati non sono ancora uniformi e gli studi disponibili sono pochi**.

Il principale limite è che **un fago deve essere attivo proprio contro il ceppo batterico della paziente**. Questo richiede spesso l'isolamento del batterio, il test di sensibilità ai fagi e, in alcuni casi, la preparazione di cocktail personalizzati.

Per questo oggi la terapia fagica deve essere considerata **una strategia sperimentale o di salvataggio**, particolarmente promettente nelle infezioni urinarie ricorrenti da batteri multiresistenti, ma non ancora una profilassi standard.

Il vero interesse futuro dei fagi potrebbe essere proprio la capacità di colpire popolazioni batteriche organizzate in biofilm e di essere associati agli antibiotici per superare alcune forme di persistenza batterica.

9° Capitolo – Come si cura una cistite?

Quando compaiono bruciore, urgenza e necessità di urinare continuamente, la domanda immediata è quasi sempre: **«Che antibiotico devo prendere?»**

È una domanda comprensibile, ma non dovrebbe essere la prima. La prima domanda dovrebbe essere:

- **«Siamo ragionevolmente sicuri che questa sia una cistite batterica?»**
- La seconda: **«È un episodio isolato oppure questa donna soffre di cistiti ricorrenti?»**

Solo dopo viene la scelta dell'antibiotico.

Questa distinzione è fondamentale perché **una cistite acuta occasionale e un nuovo episodio in una donna che ha già assunto molti antibiotici negli ultimi mesi non sono la stessa situazione clinica.**

Nella prima possiamo spesso prevedere con una certa affidabilità quali siano i batteri più probabili e le loro sensibilità. Nella seconda, ogni precedente terapia antibiotica può aver modificato l'ecosistema batterico e selezionato popolazioni resistenti.

Ed è proprio nelle donne con cistiti ricorrenti che l'automatismo: **bruciore → Monuril → nuovo bruciore → altro Monuril** rischia di diventare una delle principali cause di fallimento della terapia.

Gli antibiotici servono davvero nella cistite?

Sì. Una vera cistite batterica può raramente guarire spontaneamente in alcune donne, ma gli antibiotici aumentano la probabilità di risoluzione clinica e microbiologica e generalmente riducono la durata dei sintomi.

Questo va detto con chiarezza perché negli ultimi anni si è passati talvolta all'eccesso opposto.

Per decenni abbiamo utilizzato troppi antibiotici. Oggi rischiamo invece di trasmettere il messaggio che l'antibiotico sia quasi sempre evitabile o addirittura dannoso.

Quando esiste una vera infezione batterica sintomatica, l'antibiotico rimane uno degli strumenti terapeutici più efficaci che abbiamo.

Il problema non è utilizzare antibiotici. Il problema è **utilizzarli quando non servono, scegliere inutilmente molecole ad ampio spettro, usarle troppo a lungo oppure ripetere continuamente lo stesso antibiotico senza sapere se il batterio sia ancora sensibile.**

Questo è il significato dell'**antibiotic stewardship**: non usare meno antibiotici a qualunque costo, ma utilizzarli meglio.

L'EAU 2026 mantiene la terapia antimicrobica come trattamento efficace della cistite e raccomanda di scegliere il farmaco considerando sensibilità dei patogeni, efficacia, tollerabilità, effetti ecologici, costi e disponibilità.

Una cistite può essere trattata senza antibiotico?

In alcuni casi selezionati, sì. Una donna giovane, non gravida, senza fattori di rischio, con sintomi lievi e condizioni generali buone può discutere con il medico anche una strategia non antibiotica.

Le linee guida europee hanno progressivamente riconosciuto questa possibilità. Ma è importante spiegarla correttamente.

“Possiamo provare una terapia senza antibiotico” non significa “la cistite non è un’infezione” e non significa che le terapie non antibiotiche siano equivalenti all’antibiotico in qualunque paziente.

La decisione dipende dall’intensità dei sintomi, dalle recidive, dalle caratteristiche della donna, dal rischio che l’infezione progredisca e dalla possibilità di rivalutarla rapidamente se non migliora.

Una strategia antibiotico-sparing ha molto meno senso, per esempio, in una paziente con sintomi importanti, fattori di rischio, gravidanza o sospetto di coinvolgimento delle alte vie urinarie. **E soprattutto non deve diventare una battaglia ideologica.**

Prima di scegliere l’antibiotico bisogna valutare: è un episodio occasionale o una cistite ricorrente?

Questa distinzione cambia molto il nostro comportamento. Nella donna sana che presenta ogni molti anni un episodio assolutamente tipico di cistite, la terapia empirica può essere ragionevole.

Se invece la donna riferisce: **«È la quinta cistite quest’anno»** la situazione è diversa.

In quella paziente vogliamo ottenere, quando possibile, **l’urinocoltura prima dell’antibiotico**. Non perché dobbiamo lasciare la donna con dolore per giorni in attesa del risultato. Il campione può essere raccolto immediatamente e, quando il quadro lo richiede, la terapia può essere iniziata subito dopo.

Ma quella coltura ci permetterà di sapere se il batterio era davvero presente e soprattutto se l’antibiotico che abbiamo utilizzato era appropriato. Nella cistite ricorrente ogni episodio documentato aggiunge un pezzo importante alla storia microbiologica della paziente.

Esiste “l’antibiotico migliore” per tutte le cistiti?

No. E questo è forse il concetto più importante del capitolo.

La scelta dipende dal batterio presente, dalle precedenti urinocolture, dalle resistenze locali, dagli antibiotici utilizzati recentemente, dalla funzione renale, dalle allergie, dalla gravidanza, dagli effetti collaterali del farmaco.

Un antibiotico può essere ottimo per una donna e una cattiva scelta per un'altra.

L'antibiogramma non deve essere letto come un menù dal quale scegliere semplicemente il farmaco con la lettera "S".

Tra più antibiotici sensibili dobbiamo preferire quello che "tratta bene" la vescica con il minor impatto possibile sul resto dell'organismo e sul microbiota.

Nitrofurantoina: perché è tornata ad avere un ruolo così importante?

La **nitrofurantoina** è uno degli antibiotici più interessanti nel trattamento delle cistiti localizzate. È un farmaco antico, ma proprio alcune sue caratteristiche lo rendono ancora oggi particolarmente utile.

Dopo l'assunzione viene eliminata rapidamente attraverso i reni e raggiunge **concentrazioni elevate nelle urine**. Questo significa che agisce molto bene nel luogo in cui si trova l'infezione quando questa è confinata alla vescica.

Al contrario, raggiunge concentrazioni relativamente modeste nei tessuti e nel sangue. E di conseguenza ha poco impatto sul microbiota vaginale e intestinale.

Questa caratteristica è contemporaneamente il suo vantaggio e il suo limite.

Per la **cistite localizzata** è molto utile. Per una pielonefrite o un'infezione sistemica **non è adeguata**, perché non raggiunge concentrazioni tissutali sufficienti nel rene e nel sangue.

Le EAU la considerano ancora una delle opzioni di prima linea nella cistite femminile.

Perché la nitrofurantoina è particolarmente interessante in Italia?

Perché i dati italiani di antibiotico-resistenza della nitrofurantoina sono molto favorevoli. Nel rapporto AR-ISS relativo alle urinocolture del 2024, la resistenza di **E. coli alla nitrofurantoina risultava soltanto dell'1,3%**, nettamente inferiore a quella osservata per diversi antibiotici utilizzati frequentemente nelle infezioni urinarie.

Nello stesso database nazionale risultavano molto più elevate le resistenze ad ampicillina, amoxicillina/acido clavulanico, cotrimossazolo e fluorochinoloni.

Questi dati non devono naturalmente essere trasferiti in modo automatico alla singola paziente: la sorveglianza comprende popolazioni molto diverse e una quota importante di persone anziane e ospedalizzate.

Ma il quadro generale è comunque molto interessante. **La nitrofurantoina conserva una notevole attività nei confronti di E. coli urinario**. Questo spiega perché sia tornata ad avere un ruolo centrale nelle **strategie di risparmio degli antibiotici ad ampio spettro**.

Nitrofurantoina: quali sono i limiti?

Non è un farmaco adatto a tutte le situazioni.

Prima di tutto, come abbiamo detto, **non deve essere utilizzata quando sospettiamo una pielonefrite**. Febbre, brividi, dolore lombare o al fianco, importante compromissione generale devono far cambiare completamente strategia.

Inoltre la funzione renale è importante. Quando la filtrazione glomerulare è significativamente ridotta, il farmaco raggiunge concentrazioni urinarie meno affidabili e aumenta il rischio di effetti indesiderati.

Esistono poi situazioni particolari, come deficit di G6PD e alcune fasi della gravidanza, nelle quali la prescrizione richiede ulteriori precauzioni.

Nitrofurantoina: gli effetti collaterali polmonari ed epatici?

La nitrofurantoina è un farmaco utilizzato da molti decenni sia per il trattamento della cistite sia, a dosaggi più bassi, per la profilassi delle cistiti ricorrenti.

Gli effetti collaterali più temuti, come la tossicità polmonare interstiziale e il danno epatico, esistono ma sono molto rari.

L'AUA riporta stime storiche nell'ordine dello 0,001% per le reazioni polmonari e dello 0,0003% per quelle epatiche per ciclo di trattamento, soprattutto con l'esposizione molto prolungata e nelle donne più anziane.

Il rischio diventa più rilevante nelle terapie molto prolungate ma soprattutto nelle pazienti anziane o con fattori predisponenti. Questo non significa che la nitrofurantoina non possa essere utilizzata per mesi in profilassi: la profilassi a lungo termine è una delle sue indicazioni consolidate.

Significa semplicemente che, quando viene utilizzata a lungo, è opportuno controllare periodicamente la funzione epatica e ricordare alla paziente di segnalare sintomi nuovi e persistenti, soprattutto tosse, difficoltà respiratoria o affanno.

Nella grande maggioranza delle pazienti questi eventi non si verificano; conoscerli serve soprattutto a riconoscerli precocemente qualora dovessero comparire.

Fosfomicina: perché Monuril è diventato così popolare?

La **fosfomicina trometamolo**, conosciuta in Italia soprattutto con il nome commerciale Monuril, ha avuto enorme diffusione per un motivo semplice: **è facile da assumere**.

Per la classica cistite acuta non complicata può essere utilizzata in **dose singola da 3 g**, secondo le principali linee guida europee.

La comodità della singola dose ha però prodotto negli anni un problema culturale. Molte donne hanno imparato a gestirla autonomamente: **«Sento bruciore, prendo una bustina.»**

E nelle pazienti con cistiti ricorrenti questo automatismo può ripetersi decine di volte. È qui che un farmaco utile rischia di diventare uno strumento usato male.

Fosfomicina e cistite acuta occasionale

Nella donna con una **cistite acuta sporadica**, senza fattori di rischio e con elevata probabilità di infezione da un microrganismo sensibile, la fosfomicina rimane una possibilità terapeutica riconosciuta.

AIFA ed EMA ne indicano l'assunzione orale per la cistite acuta localizzata, non complicata nelle donne e nelle adolescenti. Quindi è corretto affermare che "la fosfomicina funziona".

Funziona quando il microrganismo è sensibile e quando viene utilizzata nella situazione appropriata!

Ma nelle cistiti ricorrenti la Fosfomicina può avere controindicazioni

La paziente con infezioni urinarie ricorrenti ha spesso una storia completamente diversa. Può aver assunto fosfomicina: tre volte, cinque volte, dieci volte, talvolta senza urinocoltura.

Queste esposizioni ripetute esercitano una **pressione selettiva** sulla popolazione batterica. I microrganismi sensibili vengono eliminati più facilmente, mentre quelli capaci di sopravvivere hanno maggiori possibilità di essere selezionati.

Inoltre una donna con infezioni urinarie ricorrenti presenta più probabilità di aver ricevuto altri antibiotici e di essere stata colonizzata da ceppi con profili di resistenza meno prevedibili rispetto alla donna con il primo episodio della vita.

Per questo nella **cistite ricorrente non considero corretto utilizzare automaticamente fosfomicina empirica a ogni episodio**. Qui l'urinocoltura acquista molto valore.

Perché una bustina di Monuril può non funzionare?

Le possibilità sono diverse. **Il batterio può essere resistente alla fosfomicina.**

L'infezione può non essere da E. coli. La carica batterica può essere elevata o non è una classica cistite sporadica. Potrebbe esserci una reinfezione precoce... Oppure il problema potrebbe non essere affatto una cistite batterica!

Quando una donna dice: **«Il Monuril una volta mi faceva passare tutto, adesso non mi fa più nulla»** la risposta non dovrebbe essere automaticamente: **«Prendine una seconda bustina.»**

Dovremmo invece chiederci: **che batterio c'è? È sensibile? Abbiamo fatto un'urinocoltura prima di iniziare la terapia? Più bustine sono meglio di due? Non necessariamente.**

Per la cistite acuta non complicata la posologia classica della fosfomicina trometamolo nelle linee guida europee è **3 g in dose singola**. Nella pratica vengono talvolta utilizzati schemi differenti.

Questo non significa che ripetere automaticamente le dosi dopo 24, 48 o 72 ore sia la risposta corretta a ogni fallimento. Se una prima dose non funziona, soprattutto in una paziente con cistiti ricorrenti, il problema potrebbe essere la resistenza o una diagnosi sbagliata.

Aumentare l'esposizione a un antibiotico non sensibile non trasforma quel batterio in un batterio sensibile.

Fosfomicina: perché a volte l'antibiogramma dice "sensibile" ma il Monuril non funziona?

Questo è un fenomeno che nella pratica clinica osserviamo abbastanza frequentemente, soprattutto nelle donne con cistiti ricorrenti.

L'urinocoltura identifica *Escherichia coli* e l'antibiogramma lo definisce **sensibile alla fosfomicina**. La paziente assume la classica dose unica di 3 grammi, ma i sintomi non scompaiono completamente oppure ritornano rapidamente. Non è necessariamente una contraddizione.

La sensibilità dimostrata in laboratorio non garantisce che l'intera popolazione batterica presente nella vescica venga eliminata in vivo.

La fosfomicina raggiunge concentrazioni urinarie molto elevate, ma viene normalmente somministrata in **un'unica dose o al massimo in due dosi: l'esposizione antibatterica è quindi intensa ma relativamente breve.**

Un trial clinico randomizzato pubblicato su *JAMA* ha infatti mostrato un'efficacia inferiore della monosomministrazione di fosfomicina rispetto a un trattamento di alcuni giorni con nitrofurantoina, nonostante l'elevata sensibilità in vitro di *E. coli* alla fosfomicina.

Esiste inoltre il fenomeno dell'**eteroresistenza**: all'interno di una popolazione apparentemente sensibile possono essere presenti piccolissime sottopopolazioni molto meno sensibili, non sempre evidenziate dall'antibiogramma standard, che sopravvivono all'esposizione e successivamente ricrescono.

Nelle cistiti ricorrenti può aggiungersi un ulteriore problema. UPEC può vivere in **biofilm e comunità batteriche intracellulari**. Studi sperimentali hanno dimostrato che ceppi di *E. coli* perfettamente sensibili alla fosfomicina possono essere ridotti nel biofilm ma non necessariamente eliminati quando si trovano all'interno delle cellule uroteliali.

Questo potrebbe contribuire a spiegare perché, soprattutto nella cistite ricorrente, vediamo talvolta una **discordanza tra antibiogramma ed efficacia clinica**.

Il problema quindi non è soltanto la comparsa della classica resistenza alla fosfomicina. Il largo e ripetuto utilizzo della monosomministrazione può esercitare pressione selettiva,

ma possono intervenire anche **eteroresistenza, breve durata dell'esposizione e persistenza di popolazioni batteriche protette.**

Per questo, nella donna con cistiti ricorrenti che ha già assunto più volte fosfomicina con beneficio scarso o transitorio, la semplice dicitura “**sensibile**” sull'**antibiogramma non dovrebbe obbligarci a utilizzare nuovamente lo stesso farmaco.**

La risposta clinica ai trattamenti precedenti è un dato importante quanto l'antibiogramma.

Cotrimossazolo: un buon antibiotico, ma quando il batterio è sensibile!

Il **trimetoprim-sulfametossazolo**, o cotrimossazolo (Bactrim), è stato per anni uno dei farmaci di riferimento della cistite. Può essere efficace. Il problema principale è la resistenza batterica.

Le linee guida europee suggeriscono l'utilizzo empirico del cotrimossazolo soltanto quando la resistenza locale di *E. coli* è sufficientemente bassa, generalmente inferiore al 20%.

In Italia questo criterio diventa problematico. Nel sistema AR-ISS 2024, circa il 25,3% degli *E. coli* isolati dalle urinocolture risultava resistente al cotrimossazolo.

Questo significa che, come terapia empirica nazionale “alla cieca”, è poco affidabile.

Perché la resistenza media della popolazione ci guida nella terapia empirica; l'antibiogramma della paziente ci guida nella terapia mirata.

Amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico: perché non sono sempre la scelta più semplice?

Molte pazienti pensano che amoxicillina, da sola o associata all'acido clavulanico, sia un antibiotico “tranquillo” e quindi adatto alla cistite.

Ma *E. coli* ha sviluppato livelli importanti di resistenza a questo antibiotico. Nei dati italiani 2024, la resistenza all'ampicillina superava il **50%** e quella ad amoxicillina/acido clavulanico era intorno al **31%** negli isolati urinari di *E. coli*.

Inoltre questi antibiotici hanno un impatto maggiore sulla flora intestinale rispetto a molecole più selettive per le vie urinarie. Per questo le aminopenicilline non sono considerate una buona terapia empirica di prima scelta della classica cistite.

Questo non significa che amoxicillina/acido clavulanico non debba mai essere utilizzata. Se l'antibiogramma mostra sensibilità e il contesto clinico lo giustifica, può essere appropriata.

Ma non dovrebbe essere scelta automaticamente soltanto perché è un antibiotico molto conosciuto.

E le Cefalosporine?

Alcune cefalosporine orali possono rappresentare un'alternativa in determinate situazioni.

Anche qui però il principio rimane lo stesso. Non sono necessariamente migliori perché appartengono a una generazione “più nuova”.

Un antibiotico più moderno o a spettro più ampio **non è automaticamente un antibiotico migliore per una semplice cistite. Anzi, quanto più ampio è lo spettro, tanto maggiore può essere l'impatto sulla flora batterica e la pressione selettiva verso organismi resistenti.**

Quando abbiamo un'alternativa efficace e più mirata, generalmente preferiamo quella.

Fluorochinoloni: perché ciprofloxacina non dovrebbe più essere assunta automaticamente

Per anni la ciprofloxacina è stata quasi sinonimo di “antibiotico per le vie urinarie”. Funziona bene. Viene assorbita bene. Raggiunge concentrazioni elevate nei tessuti. Ed è proprio per queste caratteristiche che è un farmaco importante.

Ma una cistite semplice non necessita normalmente di tutta questa “potenza” antibiotica!

I fluorochinoloni hanno un impatto ecologico rilevante, selezionano resistenze e possono provocare effetti indesiderati importanti a carico di tendini, sistema nervoso, muscoli e altri organi.

L'AIFA ha ribadito nel 2025 che nella cistite non complicata i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo come **seconda linea**, quando gli altri antibiotici comunemente raccomandati sono considerati inappropriati per resistenza, controindicazioni, effetti indesiderati o precedente fallimento.

Anche i dati di resistenza italiani non sono rassicuranti. **Nel 2024, tra gli E. coli delle urinocolture, la resistenza era circa 24,9% alla ciprofloxacina e 22,2% alla levofloxacina.**

Quindi un antibiotico “più forte” non cura meglio una cistite localizzata

Questo concetto merita di essere ripetuto. Le pazienti utilizzano spesso l'espressione: **«Mi ha dato un antibiotico più forte.»** Dal punto di vista microbiologico, però, “più forte” significa molto poco.

Se E. coli è sensibile alla nitrofurantoina, non otteniamo necessariamente un risultato migliore utilizzando un antibiotico ad amplissimo spettro. Possiamo ottenere lo stesso risultato sulla cistite producendo però un danno ecologico maggiore.

Il miglior antibiotico è quello sufficientemente efficace contro quel batterio, capace di raggiungere bene la sede dell'infezione e con il minor impatto complessivo possibile.

Che cos'è la self-start therapy?

Una paziente con infezioni urinarie ricorrenti ben documentate, capace di riconoscere il proprio quadro tipico e con un piano condiviso con il medico **può iniziare rapidamente una breve terapia quando compare un nuovo episodio**. L'EAU e l'AUA considerano questa possibilità in donne selezionate e affidabili.

Self-start non significa però assumere qualunque antibiotico rimasto in casa al primo bruciore. Idealmente la paziente deve sapere quando raccogliere l'urinocoltura prima della prima dose, quale farmaco utilizzare, per quanti giorni e quali segnali richiedono invece una valutazione medica.

Quanto deve durare la terapia?

Anche qui "più lungo" non significa "più efficace". Per la classica cistite acuta femminile gli schemi raccomandati sono generalmente brevi. La durata dipende dalla molecola. L'obiettivo è utilizzare l'antibiotico **per il tempo sufficiente a curare l'infezione, non per il maggior tempo possibile**.

Cicli inutilmente lunghi aumentano esposizione, effetti indesiderati e pressione selettiva sui batteri senza necessariamente migliorare il risultato.

Naturalmente il discorso cambia completamente quando non siamo più davanti a una cistite localizzata: pielonefrite, infezioni sistemiche, gravidanza o particolari fattori di rischio richiedono strategie differenti.

Dopo quanto tempo dovrebbe migliorare una cistite?

Molte donne si aspettano che il bruciore scompaia poche ore dopo la prima compressa. Non sempre avviene. L'antibiotico inizia ad agire sul batterio, ma l'infiammazione della parete vescicale non scompare immediatamente.

Per questo i sintomi possono richiedere **uno o più giorni** per ridursi significativamente. La cosa importante è osservare l'andamento. Se il quadro migliora progressivamente, è rassicurante.

Se invece i sintomi rimangono invariati o peggiorano, oppure compaiono febbre, dolore lombare, nausea o malessere generale, è necessario rivalutare la situazione.

L'EAU raccomanda urinocoltura e antibiogramma quando i sintomi non si risolvono al termine della terapia oppure quando scompaiono e ricompaiono entro circa due settimane. In queste situazioni bisogna considerare la possibilità che il microrganismo non sia sensibile all'antibiotico inizialmente utilizzato.

Se dopo due giorni ho ancora bruciore devo cambiare antibiotico?

Non automaticamente. **Prima dobbiamo capire se la terapia sta fallendo davvero.** Un residuo di bruciore può dipendere dall'infiammazione ancora presente anche mentre la carica batterica sta diminuendo.

Ma se non esiste alcuna tendenza al miglioramento, soprattutto in una donna con cistite ricorrente, è molto importante controllare: **urinocoltura, antibiogramma e correttezza della diagnosi.** Cambiare antibiotico “a tentativi” può trasformare una situazione semplice in un problema molto più difficile da interpretare.

Se sto meglio dopo un giorno posso interrompere l'antibiotico?

No. Una volta iniziato uno schema antibiotico correttamente prescritto, bisogna seguire **la durata prevista per quel regime.** Non bisogna né interromperlo arbitrariamente quando il bruciore scompare né prolungarlo autonomamente “per sicurezza”.

La durata della terapia è parte della prescrizione.

Perché non dobbiamo fare urinocoltura di controllo se la paziente sta bene?

Perché l'obiettivo non è ottenere un'urina teoricamente sterile. L'obiettivo è curare l'infezione sintomatica. In una donna che ha completato la terapia ed è completamente asintomatica, l'EAU non raccomanda di routine un'urinocoltura di controllo.

Se facciamo continuamente urinocolture a donne che stanno bene, prima o poi possiamo trovare una **batteriuria asintomatica.** A quel punto il rischio è prescrivere un altro antibiotico contro un batterio che non stava provocando alcuna malattia.

Vedremo più avanti che in molte donne trattare la batteriuria asintomatica non soltanto non porta beneficio, ma può addirittura favorire episodi sintomatici successivi.

Possiamo trattare il dolore mentre aspettiamo che l'antibiotico agisca?

Sì. Il trattamento della cistite non significa soltanto eliminare il batterio. Significa anche aiutare la donna durante la fase acuta. Analgesici e, in pazienti selezionate, antinfiammatori possono ridurre il dolore. Anche il calore locale sul basso addome può dare sollievo.

Queste misure non eliminano l'infezione, ma possono rendere molto più tollerabili le prime ore o i primi giorni. **È importante distinguere sempre la terapia sintomatica dalla terapia antibatterica.**

La prima riduce ciò che la donna sente. La seconda interviene sulla causa quando la causa è un batterio.

Se la cistite ritorna dopo pochi giorni, non è semplicemente “un'altra cistite”

Questo è un punto clinicamente molto importante. Se una donna conclude la terapia, sta meglio per pochi giorni e poi sviluppa nuovamente gli stessi sintomi, non dobbiamo necessariamente trattarla come se fosse un episodio completamente nuovo.

Potremmo essere davanti a: una **persistenza dello stesso batterio**, un microrganismo resistente,

una terapia non adeguata, una nuova infezione molto precoce, oppure sintomi che persistono nonostante l'infezione sia già stata eliminata. La distinzione richiede quasi sempre una nuova urinocoltura.

Più breve è l'intervallo fra terapia e ricomparsa dei sintomi, più diventa importante sapere quale batterio abbiamo davanti.

Nelle cistiti ricorrenti il vero errore è curare ogni episodio come se fosse il primo

Una donna con infezioni urinarie ricorrenti non dovrebbe ricevere ogni volta la stessa risposta automatica. Se negli ultimi dodici mesi ha assunto: fosfomicina quattro volte, amoxicillina/acido clavulanico due volte, ciprofloxacina due volte, il suo ecosistema batterico non è più necessariamente quello di una donna che non assume antibiotici da dieci anni.

Dobbiamo conoscere le sue precedenti urinocolture. Dobbiamo sapere quali batteri ha isolato. Dobbiamo guardare le resistenze. Dobbiamo capire se gli episodi sono collegati ai rapporti. Dobbiamo stabilire se alcuni episodi erano realmente batterici.

E soprattutto dobbiamo smettere di limitarci a **spegnere la cistite successiva**. Non dobbiamo pensare più «**Quale antibiotico le diamo oggi?**» ma piuttosto «**Perché questa donna continua ad avere infezioni e come possiamo evitare la prossima?**»

Ed è proprio questo passaggio, dalla terapia dell'episodio alla comprensione della recidiva, che ci porta al capitolo successivo.

L'antibiotico giusto è quello più mirato e calibrato per la situazione in atto, non quello più potente

Possiamo quindi riassumere tutto in una frase: **una vera cistite va trattata quando è necessario, ma con l'antibiotico più appropriato, più mirato e per il tempo sufficiente.**

Nella cistite acuta occasionale possiamo talvolta utilizzare una terapia empirica. Nella cistite ricorrente dobbiamo invece cercare sempre più spesso di basarci sulla microbiologia della singola donna.

La nitrofurantoina conserva oggi un ruolo particolarmente interessante per la cistite da E. coli sensibile. La fosfomicina può essere utile nell'episodio acuto appropriato, ma **non**

dovrebbe diventare l'automatismo terapeutico della donna con recidive continue. I fluorochinoloni devono essere preservati e non utilizzati come prima scelta nella semplice cistite.

E nessun antibiotico dovrebbe essere assunto ripetutamente soltanto perché: **«La volta scorsa aveva funzionato.»** Perché nelle cistiti ricorrenti **il batterio di oggi non è necessariamente quello di ieri, e soprattutto la sua sensibilità può non essere più la stessa.**

10° Capitolo – Cos'è la profilassi antibiotica?

La profilassi antibiotica è uno schema terapeutico che non serve a curare una cistite acuta in atto. Serve invece a prevenire nuove recidive nelle donne con cistiti batteriche ricorrenti documentate, una volta risolto l'episodio infettivo acuto.

Il razionale è semplice. In alcune donne esiste una particolare vulnerabilità alle infezioni urinarie: possono contribuire il serbatoio intestinale di UPEC, la facilità di colonizzazione vaginale e periuretrale, i rapporti sessuali, il deficit estrogenico della menopausa, alterazioni dello svuotamento, caratteristiche anatomiche e probabilmente anche **fattori genetici che influenzano adesione batterica e risposta dell'ospite.**

La profilassi non elimina necessariamente questa predisposizione, ma cerca di impedire che l'esposizione ai batteri si trasformi ogni volta in una nuova infezione.

Che tipo di profilassi possiamo usare?

L'EAU considera la profilassi antibiotica uno degli strumenti più efficaci per prevenire le recidive.

Può essere effettuata secondo due modalità principali, **continuativa a basso dosaggio, oppure post-coitale**, e non sono state dimostrate differenze significative di efficacia complessiva tra le due strategie. La scelta dipende soprattutto dal modo in cui si presentano le cistiti nella singola donna.

La profilassi continuativa utilizza una dose ridotta di antibiotico ogni giorno per un periodo di alcuni mesi. È più adatta alle donne che presentano recidive molto frequenti senza un trigger preciso, oppure nelle quali gli episodi si verificano in circostanze molto diverse.

Gli studi utilizzati dall'EAU hanno generalmente valutato periodi compresi fra **tre e dodici mesi**; dopo la sospensione alcune donne rimangono bene, mentre in altre le cistiti ricompaiono perché la profilassi ha controllato le recidive senza modificare completamente la predisposizione sottostante.

La profilassi post-coitale è particolarmente adatta quando esiste una relazione molto chiara tra rapporto sessuale e cistite. Invece di assumere un antibiotico tutti i giorni, la donna assume **una singola dose in relazione al rapporto**, cioè nel momento in cui il rischio di infezione è maggiore.

È quindi una strategia molto mirata: concentra l'esposizione antibiotica proprio sul trigger e può ridurre notevolmente la quantità complessiva di antibiotico utilizzata. Il NICE considera la profilassi in dose singola una possibilità specifica quando esiste un trigger identificabile; le evidenze disponibili indicano che, in queste pazienti, può essere efficace quanto una profilassi quotidiana, con minore esposizione complessiva.

La profilassi antibiotica **non è quindi indicata automaticamente a ogni donna che ha avuto due cistiti**. Prima bisogna essere ragionevolmente sicuri che gli episodi siano

realmente batterici, valutare le urinocolture, cercare eventuali fattori modificabili e utilizzare, quando appropriate, strategie non antibiotiche o estrogeni vaginali in menopausa.

Quando però le infezioni continuano a essere frequenti, documentate e compromettono significativamente la qualità della vita, la profilassi antibiotica diventa una scelta terapeutica del tutto razionale.

L'EAU raccomanda sia la profilassi continuativa sia quella post-coitale quando le misure non antibiotiche non sono state sufficienti.

Quando prendere in considerazione una profilassi antibiotica?

Non come risposta automatica al secondo episodio di cistite!

Prima bisogna essere ragionevolmente sicuri che le cistiti siano realmente batteriche, ricostruire la storia delle urinocolture, capire se esiste un trigger riconoscibile nello scatenamento della cistite e correggere i fattori modificabili.

Nella donna in menopausa va valutata e trattata, quando indicato, la sindrome genitourinaria della menopausa.

Se le recidive sono legate ai rapporti, la strategia post-coitale è più razionale di quella quotidiana. In altre donne possono essere utili metenamina, aumento dell'idratazione quando insufficiente o altre strategie preventive.

Quando però le infezioni continuano a ripetersi, compromettono i rapporti, il lavoro, i viaggi o costringono la paziente a numerosi cicli terapeutici, la profilassi antibiotica è una terapia basata sulle evidenze.

Come scegliere l'antibiotico per la profilassi delle cistiti recidivanti?

Non sulla base dell'abitudine del medico e non semplicemente perché "ha sempre funzionato"!

Bisogna guardare le urinocolture precedenti e gli antibiogrammi, ma anche la risposta clinica reale ai trattamenti già utilizzati. Devono essere considerati funzione renale, allergie, effetti indesiderati, resistenze locali, eventuali gravidanze e soprattutto il tipo di batterio che ricorre.

NICE raccomanda esplicitamente di considerare le colture precedenti e l'esposizione antibiotica della paziente, perché l'uso ripetuto di uno stesso farmaco può selezionare ceppi resistenti. L'antibiogramma rimane fondamentale, ma non deve cancellare la storia clinica.

Perché la nitrofurantoina è particolarmente utile nella profilassi delle cistiti ricorrenti?

Tra gli antibiotici utilizzati e raccomandati nella profilassi delle cistiti ricorrenti, la nitrofurantoina occupa un posto particolarmente importante. L'EAU la include tra i

regimi di profilassi continuativa e NICE la considera una delle opzioni di prima scelta sia per la profilassi legata a un trigger sia per quella quotidiana.

Uno dei suoi principali vantaggi è che raggiunge **elevate concentrazioni nelle urine**, mentre le concentrazioni sistemiche rimangono relativamente basse. Questo la rende particolarmente adatta alle infezioni localizzate della vescica.

Un altro vantaggio importante è il suo **spettro relativamente ristretto e il minore impatto sul microbiota intestinale** rispetto a molti antibiotici ad ampio spettro. NICE sottolinea proprio che nitrofurantoina e trimetoprim hanno un minore effetto sulla flora intestinale rispetto a beta-lattamici e altri antibiotici più ampi, un aspetto particolarmente rilevante quando la profilassi viene utilizzata per mesi.

La nitrofurantoina presenta inoltre un altro punto di forza: **la resistenza di E. coli rimane generalmente bassa**, anche dopo molti decenni di utilizzo.

Infatti, dopo essere stata attivata all'interno del batterio, la Nitrofurantoina **altera contemporaneamente numerosi elementi batterici: sintesi proteica e ribosomi, DNA e RNA e diversi processi metabolici essenziali**. L'E. Coli quindi, per sviluppare una resistenza a questo antibiotico, deve superare più meccanismi di danno nello stesso momento, e questo rende più difficile la comparsa di una resistenza stabile rispetto ad antibiotici che agiscono prevalentemente su un singolo bersaglio batterico.

Questo è probabilmente uno dei motivi per cui, nonostante decenni di utilizzo, la resistenza di E. coli alla nitrofurantoina rimane generalmente bassa. La resistenza può comunque comparire, ma richiede spesso più passaggi genetici e può comportare anche un costo in termini di fitness batterica.

Questo profilo la rende dunque particolarmente interessante proprio nelle cistiti ricorrenti da E. coli, nelle quali vogliamo ottenere una buona attività urinaria senza esercitare una pressione selettiva eccessiva sull'intero microbiota.

Naturalmente deve essere valutata la funzione renale e, nelle terapie molto prolungate, bisogna ricordare le **rare tossicità polmonari ed epatiche**. L'AUA riporta stime storiche nell'ordine dello 0,001% per le reazioni polmonari e dello 0,0003% per quelle epatiche per ciclo di trattamento. Il rischio non è però identico in tutte le pazienti: aumenta **soprattutto con l'esposizione molto prolungata e nelle donne più anziane**.

Per questo, quando il batterio è sensibile, **la nitrofurantoina rappresenta una delle opzioni più razionali per la profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti**, soprattutto perché combina efficacia, concentrazione urinaria elevata, basso tasso di resistenza e minore impatto ecologico rispetto a molti antibiotici a più ampio spettro.

Nella profilassi post-coitale, la nitrofurantoina permette inoltre di **concentrare l'esposizione antibiotica nel momento di rischio**, evitando una somministrazione quotidiana quando le recidive sono chiaramente legate ai rapporti sessuali.

La nitrofurantoina può essere usata per mesi?

Sì. **È utilizzata da decenni anche nella profilassi a lungo termine delle cistiti ricorrenti.** Gli effetti avversi polmonari ed epatici gravi esistono, e sono rari. Questo non significa che la profilassi prolungata debba essere evitata. Significa che va prescritta bene.

Nelle terapie di lunga durata è ragionevole controllare periodicamente la funzione epatica, considerare la funzione renale e spiegare alla paziente di riferire tosse persistente, affanno o nuovi sintomi respiratori. Le autorità regolatorie ricordano soprattutto di mantenere attenzione nei trattamenti molto prolungati e nelle persone più anziane.

Quanto deve durare la profilassi continuativa?

Non esiste una durata universale. Negli studi sono stati utilizzati periodi compresi soprattutto tra tre e dodici mesi. **Una scelta frequente è iniziare con alcuni mesi e rivalutare**, chiedendosi se il numero delle infezioni si sia realmente ridotto e quale sia stato il costo in termini di effetti indesiderati, candidosi, alterazioni del microbiota o selezione di resistenze.

Dopo la sospensione, in alcune donne le infezioni non tornano o diventano molto meno frequenti.

In altre ricompaiono, soprattutto quando il fattore predisponente è ancora presente. La profilassi quindi non “guarisce” necessariamente la predisposizione: **serve però a interrompere il ciclo delle infezioni, mentre contemporaneamente correggiamo menopausa, trigger sessuali, pavimento pelvico, svuotamento inefficiente, il serbatoio intestinale, il biofilm e la persistenza batterica, riconosciamo eventuali predisposizioni anatomiche o genetiche e fattori individuali dell'ospite.**

La profilassi antibiotica seleziona resistenze?

Può farlo. Ogni antibiotico esercita una pressione selettiva. Il rischio dipende dal farmaco, dalla durata, dal numero di esposizioni e dal microbiota della paziente.

Ma il confronto corretto non è tra profilassi e “zero antibiotici”. Una donna con dieci episodi l'anno può assumere complessivamente più antibiotico attraverso dieci cicli terapeutici che con una strategia preventiva mirata.

E per questo è importante scegliere non l'antibiotico più “forte”, ma quello efficace e con il minore impatto possibile sulla selezione di resistenze e sul microbiota. Perché alcuni antibiotici, soprattutto quando vengono utilizzati frequentemente, esercitano una pressione selettiva importante e possono favorire rapidamente la comparsa di ceppi resistenti.

La nitrofurantoina è quindi particolarmente interessante nella profilassi delle cistiti ricorrenti: concentra la sua attività nelle urine, mantiene generalmente una buona

efficacia contro **E. coli** e presenta una minore tendenza alla selezione di resistenze rispetto a molti altri antibiotici utilizzati nelle infezioni urinarie.

Perché è necessaria la profilassi antibiotica?

Perché lasciare una donna con dieci cistiti l'anno significa spesso farle assumere dieci cicli terapeutici, magari ad ampio spettro.

Ma significa anche costringerla a convivere con dolore, urgenza, notti disturbate, assenze dal lavoro, paura dei rapporti sessuali, limitazioni nei viaggi e la sensazione costante di aspettare la prossima recidiva.

La qualità della vita è quindi parte integrante della decisione terapeutica. La domanda non è semplicemente: “antibiotici sì o no?” È: “**quale strategia permette di ridurre il maggior numero possibile di recidive, con il minor carico antibiotico complessivo e con il maggior recupero possibile della qualità di vita?**”

Come capiamo se la profilassi sta funzionando?

Non basta dire: “da quando la prende sta meglio”. Bisogna confrontare il numero di cistiti documentate prima e durante la profilassi, l'uso complessivo di antibiotici, la comparsa di eventi avversi e soprattutto il recupero della qualità di vita.

Una profilassi efficace è quella che permette alla donna di smettere di organizzare rapporti, viaggi e lavoro intorno alla paura della prossima infezione.

La profilassi antibiotica genera spesso diffidenza. Viene talvolta descritta come una terapia vecchia, aggressiva o da evitare a tutti i costi.

Questo concetto non è corretto. Nelle donne con cistiti ricorrenti documentate è una delle strategie preventive più efficaci che abbiamo, ma deve essere utilizzata con un obiettivo preciso: ridurre il numero delle infezioni e, contemporaneamente, ridurre il carico antibiotico complessivo della paziente.

Il punto non è quindi essere “favorevoli” o “contrari” agli antibiotici. Il punto è usarli nel momento, nella dose e nella paziente giusta.

11° capitolo - Non tutte le cistiti sono causate da Escherichia Coli..

Quando parliamo di cistite tendiamo quasi automaticamente a pensare a Escherichia coli. È comprensibile: nelle cistiti acute non complicate della donna è di gran lunga l'uropatogeno più frequente.

In un grande studio europeo su oltre 4.000 donne con cistite non complicata, E. coli rappresentava circa il **77% degli isolati**, seguito da Enterococcus faecalis, Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae e Proteus mirabilis, ciascuno con percentuali molto più basse.

Ma proprio perché E. coli è così dominante, rischiamo di considerare tutti gli altri batteri come semplici varianti dello stesso problema. **Non è così.**

Microrganismi diversi possiedono fattori di virulenza diversi, colonizzano con maggiore facilità pazienti differenti, rispondono in modo diverso agli antibiotici e, in alcuni casi, possono suggerire la presenza di specifici fattori predisponenti.

Per questo l'urinocoltura non serve soltanto a sapere se "c'è un batterio". Serve a rispondere ad almeno tre domande:

- **quale batterio è presente,**
- **perché proprio quel batterio è riuscito a provocare l'infezione e**
- **quali antibiotici possono realmente funzionare contro di lui.**

Staphylococcus saprophyticus: la cistite della donna giovane

Staphylococcus saprophyticus è probabilmente il più importante uropatogeno da ricordare dopo E. coli nella donna giovane. È un cocco Gram-positivo ed è una causa ben riconosciuta di cistite soprattutto nelle donne giovani e sessualmente attive. In alcune casistiche storiche ha rappresentato il **secondo agente eziologico dopo E. coli.**

Il quadro clinico può essere praticamente indistinguibile da quello di una cistite da UPEC: disuria, frequenza, urgenza, dolore sovrapubico e piuria. Il fatto che compaia frequentemente in relazione all'attività sessuale non significa però che si tratti di una malattia sessualmente trasmessa.

S. saprophyticus possiede una spiccata capacità di aderire all'urotelio, che contribuisce alla sua particolare affinità per le vie urinarie. Produce inoltre ureasi e può colonizzare normalmente il tratto gastrointestinale, il perineo e l'area genitale.

C'è poi un dettaglio diagnostico importante: **S. saprophyticus non riduce generalmente i nitrati a nitriti.** Una donna può quindi avere una vera cistite con piuria e sintomi tipici ma con **nitriti negativi allo stick urinario.**

Questo è uno dei motivi per cui un test dei nitriti negativo non può essere utilizzato da solo per escludere una infezione urinaria.

Anche le cariche batteriche meritano attenzione: nelle infezioni da *S. saprophyticus* possono essere presenti **conte inferiori** alla tradizionale soglia di 10^5 UFC/ml. Ancora una volta, il risultato dell'urinocoltura deve essere letto insieme ai sintomi e alla presenza di piuria.

Klebsiella pneumoniae: il problema della resistenza batterica

Klebsiella pneumoniae è meno frequente di *E. coli* nella classica cistite non complicata, ma assume particolare importanza perché possiede un profilo microbiologico molto diverso.

È un enterobatterio dotato di una importante **capsula polisaccaridica**, che favorisce l'evasione delle difese dell'ospite, e possiede capacità di adesione e di formazione di biofilm.

Alcuni ceppi possono inoltre acquisire meccanismi di resistenza molto rilevanti, comprese **β -lattamasi a spettro esteso (ESBL)** e, soprattutto nei contesti sanitari, carbapenemasi.

Questo significa che una cistite da *Klebsiella* non dovrebbe essere trattata automaticamente come se fosse una cistite da *E. coli*. La sensibilità agli antibiotici può essere molto diversa.

Un esempio particolarmente importante riguarda la **nitrofurantoina**. Mentre *E. coli* conserva generalmente un'elevata sensibilità, *Klebsiella pneumoniae* presenta una sensibilità molto meno prevedibile. In uno studio statunitense oltre la metà di *K. pneumoniae* risultava non suscettibile alla nitrofurantoina.

Quindi: **nitrofurantoina ottima scelta contro molte cistiti da *E. coli*, ma non automaticamente efficace contro *Klebsiella***. Il batterio va identificato e la sensibilità verificata.

***Proteus mirabilis*: quando una cistite può far pensare a calcoli**

Proteus mirabilis merita un discorso ancora diverso. La sua caratteristica biologica più importante è la produzione di **ureasi**, un enzima che scinde l'urea presente nelle urine liberando ammoniaca. Questo processo aumenta il pH urinario e rende l'urina progressivamente più alcalina.

L'alcalinizzazione favorisce la precipitazione di sali di magnesio, ammonio e fosfato e quindi la formazione dei tipici **calcoli da infezione**. A questo punto può instaurarsi un circolo particolarmente difficile:

Proteus → produzione di ureasi → urine alcaline → cristalli e calcoli → superficie sulla quale il batterio può persistere → nuove infezioni.

Il problema non riguarda soltanto i calcoli. *Proteus* possiede fimbrie, flagelli, tossine e una notevole capacità di formare **biofilm**, che nei portatori di catetere possono diventare addirittura biofilm cristallini.

Per questo la ripetuta identificazione di *Proteus mirabilis* non dovrebbe essere liquidata come “un altro batterio della cistite”. Le stesse linee guida EAU affermano che, quando si osserva una crescita persistente di batteri produttori di ureasi come *Proteus mirabilis*, **deve essere esclusa la presenza di calcoli nelle vie urinarie**.

Anche qui l'implicazione terapeutica è molto concreta: **la nitrofurantoina non è attiva contro la maggior parte dei ceppi di *Proteus***. Lo stesso vale per *Pseudomonas*, mentre anche molte *Serratia* sono naturalmente poco sensibili.

Quindi trovare *Proteus* cambia non soltanto l'antibiotico: può cambiare anche il livello di approfondimento diagnostico.

Enterococcus faecalis: un Gram-positivo con caratteristiche proprie

Enterococcus faecalis è un altro uropatogeno importante, ma molto diverso dalle Enterobacteriacee.

È un Gram-positivo che fa parte normalmente della flora intestinale e può raggiungere le vie urinarie attraverso la stessa via ascendente utilizzata da molti uropatogeni. Può provocare vere cistiti, anche se è relativamente più frequente in pazienti con fattori predisponenti, precedenti procedure urologiche, cateteri, ospedalizzazioni o ripetute esposizioni antibiotiche.

Un primo elemento interessante riguarda ancora lo stick urinario: **Enterococcus non produce normalmente nitriti**, perché non riduce i nitrati. Anche in questo caso, quindi, una infezione urinaria può essere nitrito-negativa.

Il secondo elemento riguarda la terapia. Gli enterococchi hanno un profilo di sensibilità molto particolare e **possiedono resistenze intrinseche verso diversi antibiotici utilizzati comunemente nelle infezioni urinarie**. Per questo non è corretto applicare automaticamente gli stessi schemi empirici utilizzati per *E. coli*.

La **nitrofurantoina**, tuttavia, mantiene attività contro molti ceppi di *Enterococcus faecalis* e rappresenta una possibile opzione nelle cistiti localizzate quando l'antibiogramma conferma la sensibilità. Studi microbiologici hanno mostrato una buona attività in vitro contro numerosi isolati urinari di enterococco.

È però importante non generalizzare questa osservazione a tutte le specie di *Enterococcus*: *E. faecium*, per esempio, presenta frequentemente profili di resistenza molto più complessi.

Pseudomonas Aeruginosa: dobbiamo chiederci perché sia comparso

Pseudomonas aeruginosa non è il batterio tipico della cistite semplice della giovane donna sana.

Quando compare, soprattutto se ricorre, dobbiamo chiederci se esista un contesto che ne favorisca la presenza: catetere, recente procedura urologica, anomalie delle vie urinarie, ospedalizzazioni, precedenti terapie antibiotiche o una storia microbiologica più complessa.

Questo non significa che ogni isolamento di *Pseudomonas* dimostri automaticamente una grave patologia urologica. Significa però che **non è il microrganismo che ci aspettiamo abitualmente in una cistite comunitaria non complicata** e quindi merita una lettura clinica più attenta.

Anche la terapia è diversa. *Pseudomonas* possiede numerosi meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita, e molti antibiotici comunemente utilizzati nella cistite non hanno attività nei suoi confronti. In particolare, **la nitrofurantoina non ha attività contro *Pseudomonas***.

Enterobacter, Citrobacter, Serratia e Morganella

Esistono poi altri Gram-negativi che possono provocare infezioni urinarie: *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* e altri Enterobatteri.

Sono complessivamente meno frequenti nella cistite non complicata della donna sana e diventano più rilevanti quando cambiano il terreno e il contesto: età avanzata, alterazioni anatomiche o funzionali, residuo urinario, cateteri, calcoli, interventi urologici, ospedalizzazione o molte precedenti terapie antibiotiche.

Questi batteri sono importanti soprattutto perché **possono possedere resistenze intrinseche o acquisire con facilità meccanismi di resistenza complessi**. Per alcune specie, quindi, la scelta empirica è poco affidabile e l'antibiogramma diventa essenziale.

Anche qui la nitrofurantoina non può essere considerata universalmente attiva: alcune specie di *Enterobacter* e *Klebsiella* possono essere resistenti, mentre la maggior parte delle *Serratia* è naturalmente poco sensibile.

Perché conoscere il batterio cambia il ragionamento clinico?

Questo è forse il punto più importante.

Una urinocoltura positiva non dovrebbe essere letta soltanto come: **“c'è un'infezione, quindi scegliamo un antibiotico.”** Il microrganismo isolato può dare informazioni sul **meccanismo dell'infezione e sul terreno della paziente**.

- Una giovane donna sessualmente attiva con *S. saprophyticus* può avere una cistite perfettamente non complicata.
- Una paziente nella quale compare ripetutamente *Proteus* può meritare una valutazione per calcolosi.
- Una *Klebsiella* dopo numerosi cicli antibiotici deve farci prestare particolare attenzione al profilo di resistenza.

- Un *Pseudomonas* ricorrente può suggerire un contesto microbiologico o urologico più complesso.
- Un *Enterococcus* persistente richiede di essere interpretato nel contesto della paziente, delle precedenti terapie e degli eventuali fattori predisponenti.

L'EAU sottolinea proprio che **anomalie anatomiche o funzionali, residuo post-minzionale, calcoli, cateteri, ostruzione, precedente uso di antibiotici e strumentazioni recenti modificano il rischio di fallimento terapeutico e il profilo microbiologico della infezione urinaria.**

Anche l'antibiogramma va interpretato in modo diverso a seconda del batterio

Questo capitolo rafforza un concetto fondamentale della guida: **l'antibiogramma non è un semplice elenco di S e R.**

Dire "sensibile alla nitrofurantoina" ha un significato molto diverso se abbiamo davanti *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* o *Enterococcus*.

Con *E. coli*, la nitrofurantoina mantiene generalmente una elevata attività e la resistenza rimane relativamente rara. Con *Klebsiella*, la sensibilità è molto meno prevedibile.

Con *Proteus* e *Pseudomonas*, invece, **non è un antibiotico appropriato**, indipendentemente dall'ottima esperienza che possiamo avere nel trattamento delle cistiti da *E. coli*.

Questo è il motivo per cui, soprattutto nelle cistiti ricorrenti, **non dovremmo curare "la cistite": dovremmo curare quella cistite, provocata da quel batterio, in quella donna.**

Il nome scritto sull'urinocoltura non è un dettaglio di laboratorio. A volte ci dice soltanto quale antibiotico scegliere; altre volte ci suggerisce perché l'infezione continua a tornare e quale fattore predisponente dobbiamo cercare.

Una profilassi ben scelta può quindi ridurre il carico antibiotico complessivo oltre a migliorare in modo sostanziale la qualità della vita.

12° Capitolo – Quando servono accertamenti e perché le cistiti continuano a tornare?

Una donna con la quarta o quinta cistite spesso arriva alla visita convinta di dover fare “tutti gli esami possibili”: ecografia, cistoscopia, TC, uroflussometria, esami immunologici. Nella maggior parte delle giovani donne con infezioni urinarie ricorrenti tipiche, documentate e senza elementi di allarme, questo approccio non è necessario.

L'EAU ricorda che gli accertamenti estesi fatti di routine **hanno un rendimento diagnostico basso**. Ma questo non significa che gli accertamenti non servano. Significa che devono essere scelti per rispondere a una domanda precisa.

Quando una cistite ricorrente smette di essere “tipica”?

Dobbiamo approfondire quando la storia non segue più il pattern della comune cistite ricorrente: sangue nelle urine persistente (**ematuria**) anche fuori dall'episodio acuto, episodi febbrili o infezioni renali (**pielonefriti ripetute**), dolore lombare, sospetto di calcoli, difficoltà marcata a urinare, importante residuo post-minzionale, precedente chirurgia urologica, anomalie anatomiche già conosciute, batteri strani o recidive molto ravvicinate con lo stesso microrganismo.

Anche l'età e il contesto contano. Una giovane donna con cistiti quasi esclusivamente post-coitali e completa normalità tra gli episodi ha una probabilità molto bassa che una cistoscopia riveli la spiegazione del problema.

Una donna di 72 anni con cistocele, flusso debole e sensazione di incompleto svuotamento ha invece una domanda clinica completamente diversa.

La prima cosa da ricontrollare è davvero la diagnosi

Prima di ordinare un esame strumentale conviene spesso fare qualcosa di più semplice: ricostruire gli episodi uno per uno.

- Quanti erano realmente accompagnati da piuria?
- Quante urinocolture erano positive?
- Il campione era stato raccolto prima dell'antibiotico?
- Quale batterio era presente?
- Era sempre lo stesso?
- Quanto tempo passava tra la fine della terapia e la nuova infezione?

Questa ricostruzione distingue una serie di reinfezioni da una possibile ricaduta. Se lo stesso microrganismo ricompare molto rapidamente dopo una terapia corretta, dobbiamo pensare anche a persistenza, incompleta eradicazione, calcoli, alterazioni dello svuotamento o altre condizioni che mantengono il batterio.

Ecografia renale e vescicale: sono utili?

L'ecografia è un esame semplice, non invasivo e molto utile quando esiste una domanda specifica. Può mostrare dilatazione delle vie urinarie, calcoli, alterazioni della vescica e soprattutto può essere associata alla misurazione del residuo post-minzionale. Non è però necessario ripeterla a ogni episodio né considerarla un esame capace di "vedere la cistite".

Il residuo post-minzionale può cambiare l'interpretazione del caso

Uno dei meccanismi di difesa principali della vescica è lo svuotamento. Se dopo la minzione rimane ripetutamente una quantità significativa di urina, il lavaggio meccanico diventa meno efficace e aumenta la possibilità che i batteri persistano.

L'EAU sottolinea che un residuo significativo può associarsi a infezioni urinarie e ad altre complicanze, pur ricordando che non esiste una soglia unica valida per tutte le donne.

Per questo, in presenza di flusso debole o intermittente, necessità di spingere, sensazione di incompleto svuotamento, prolasso, pregressi interventi o sospetta disfunzione del pavimento pelvico, **misurare il residuo può essere più informativo di una cistoscopia eseguita "per sicurezza"**.

A cosa serve l'uroflussometria?

L'uroflussometria descrive come avviene la minzione: volume urinato, flusso massimo e forma della curva. Non fornisce da sola una diagnosi, ma può suggerire che lo svuotamento non è fisiologico. In casi selezionati, quando viene associata al residuo o a uno studio pressione-flusso, può aiutare a distinguere ridotta contrattilità della vescica da un'ostruzione anatomica o funzionale.

Il pavimento pelvico può essere parte del problema di svuotamento

Per urinare, il muscolo vescicale (detrusore) e il sistema di uscita dell'urina devono lavorare in coordinazione: la vescica si contrae mentre lo sfintere uretrale e il pavimento pelvico si rilassano.

Nella dysfunctional voiding (minzione disfunzionale) il flusso diventa intermittente o fluttuante perché i muscoli periuretrali e/o il pavimento pelvico si contraggono involontariamente durante la minzione. **L'EAU considera il training rivolto al rilassamento una delle strategie conservative nelle forme funzionali di ostruzione allo svuotamento.**

Questo è importante perché una donna può presentare contemporaneamente infezioni urinarie ricorrenti, ipertono, rapporti dolorosi e minzione poco coordinata. In quel caso il problema non si risolve semplicemente sostituendo un antibiotico con un altro.

Serve veramente la cistoscopia?

La cistoscopia non è "l'esame delle cistiti ricorrenti". Serve quando dobbiamo guardare direttamente dentro la vescica perché **sospettiamo una lesione, un corpo estraneo,**

un calcolo, un'anomalia, una fonte di sanguinamento o una diagnosi differenziale con un tumore. È utile anche quando dobbiamo ricercare **lesioni di Hunner** nel contesto appropriato della Cistite Interstiziale.

In una giovane donna con infezioni urinarie ricorrenti tipiche, senza ematuria persistente, calcoli, ostruzione o altri elementi atipici, la probabilità che una cistoscopia ci spieghi il problema è molto bassa.

Quando serve la TC?

Non per una semplice infezione urinaria ricorrente!

La TC diventa importante quando sospettiamo calcoli non ben valutabili con ecografia, ostruzione, complicanze delle alte vie, infezioni sistemiche ricorrenti o altre patologie che richiedono uno studio anatomico più preciso.

Anche qui l'esame deve rispondere a una domanda, non essere prescritto perché "ormai le cistiti sono troppe".

Quando bisogna pensare a un calcolo o a un focolaio persistente

La persistenza o ricomparsa dello stesso microrganismo a breve distanza dal trattamento merita attenzione. Alcuni batteri, soprattutto quelli produttori di ureasi come *Proteus*, devono far pensare anche alla possibilità di calcoli infetti.

Ma anche *E. coli* può persistere in presenza di anomalie anatomiche, residuo o altri fattori favorevoli.

La storia microbiologica è quindi una "informazione nel tempo": leggere le urinocolture in sequenza può essere più informativo che guardarle una alla volta.

L'obiettivo degli accertamenti non è trovare per forza qualcosa

La paziente con infezioni urinarie ricorrenti può avere un apparato urinario anatomicamente normale. Non trovare una malformazione non significa che le infezioni siano immaginarie. Significa semplicemente che il meccanismo può essere funzionale, microbiologico, ormonale o legato alla relazione intestino-vagina-uretra-vescica.

L'esame giusto è quello che risponde a una domanda clinica precisa. Fare più esami non significa capire meglio la cistite.

13° Capitolo – Urinocoltura negativa: c'è ancora un'infezione oppure no?

Questa è una delle zone più difficili della medicina delle cistiti ricorrenti, perché qui si possono commettere due errori opposti.

- **Il primo** è dire: “l'urinocoltura è negativa, quindi sicuramente non c'è infezione”.
- **Il secondo** è dire: “se è negativa, il batterio sarà nascosto e quindi ogni sintomo è comunque una cistite”.

Entrambe le conclusioni sono troppo semplici.

Una coltura negativa può essere veramente negativa

Molti sintomi urinari non sono provocati da batteri. Vestibolodinia, sindrome genitourinaria della menopausa, uretrite, ipertono del pavimento pelvico e bladder pain syndrome possono dare bruciore, frequenza o urgenza.

Per questo una serie di colture correttamente eseguite e ripetutamente negative ha un peso diagnostico reale.

Ma una coltura negativa a volte è poco affidabile!

Prima di interpretarla dobbiamo sapere quando e come è stata raccolta. Una coltura eseguita dopo fosfomicina, nitrofurantoina o un altro antibiotico non equivale a una coltura raccolta prima del trattamento. Anche assumere una grande quantità di liquidi appena prima di raccogliere il campione di urina può diluire la carica batterica. **Raccolta inadeguata, contaminazione, trasporto tardivo e conservazione scorretta possono rendere il risultato meno utile.**

Il vecchio limite di 100.000 UFC/ml è troppo rigido?

Per anni la soglia di 10^5 UFC/ml è stata trattata quasi come un confine tra infezione e non infezione. Nella donna sintomatica questo approccio è troppo semplice.

L'AUA 2025 ricorda che conte batteriche molto più basse possono corrispondere a vera batteriuria vescicale, soprattutto quando il quadro clinico è tipico e sono presenti leucociti nelle urine.

Questo è importante, perché un laboratorio può non dare rilevanza a crescite di batteri a bassa carica, flora mista o risultati considerati “non significativi”. **Il referto deve quindi essere letto insieme ai sintomi e all'esame urine, non isolatamente.**

Che cosa ci dice la piuria?

La presenza di leucociti nelle urine indica una risposta infiammatoria delle vie urinarie ed è un elemento molto importante a sostegno di una cistite batterica quando è associata a sintomi tipici e alla presenza di un uropatogeno.

Da sola, però, non dimostra necessariamente un'infezione.

Al contrario, **l'assenza di piuria durante un episodio sintomatico rende molto meno probabile una vera cistite batterica** e dovrebbe spingere a considerare diagnosi alternative, soprattutto se il fenomeno si ripete.

L'urinocoltura vede quello che c'è nelle urine, non quello che succede nella parete vescicale!

La coltura standard nasce per far crescere i batteri presenti nel campione urinario. **Non è progettata per dimostrare direttamente popolazioni batteriche aderenti all'urotelio, organizzate in biofilm o residenti all'interno delle cellule.**

Come abbiamo visto parlando di UPEC, esistono comunità batteriche intracellulari e, nei modelli sperimentali, serbatoi intracellulari quiescenti. Questo rende biologicamente possibile una fase nella quale la carica batterica liberata nel lume sia bassa o intermittente.

Questo concetto però non può essere usato come spiegazione automatica di ogni coltura negativa. La dimostrazione di una persistenza tissutale nella singola paziente non è ancora possibile nella pratica clinica routinaria.

Quando ha senso ripetere l'urinocoltura?

Quando il quadro clinico è tipico ma il campione è stato raccolto dopo antibiotico, quando il risultato è contaminato o mostra flora mista, quando esiste una forte discordanza tra sintomi, esame urine e coltura o quando la paziente continua ad avere sintomi nonostante una terapia teoricamente corretta.

EQUC, PCR e Sequenziamento: stiamo cambiando il modo di cercare i batteri nelle urine

Per decenni abbiamo ragionato in modo molto semplice: se l'urinocoltura cresce, ci sono batteri; se non cresce, la vescica è sterile. Oggi sappiamo che questa visione è troppo semplicistica.

Tecniche di coltura più sofisticate e metodiche molecolari hanno dimostrato che anche la vescica di donne sane può contenere comunità microbiche e che alcuni microrganismi presenti nelle urine non vengono identificati dalla coltura standard.

È nato così il concetto di urobioma, cioè l'insieme dei microrganismi che possono abitare le vie urinarie.

Questo non significa che l'urinocoltura tradizionale sia diventata inutile. Rimane il test di riferimento nella pratica clinica, ma è importante conoscerne i limiti.

La coltura standard utilizza una quantità relativamente piccola di urina, determinati terreni di coltura, condizioni prevalentemente aerobiche e tempi di incubazione prestabiliti. È quindi molto efficace nell'identificare i comuni uropatogeni — soprattutto *E. coli* — ma può non rilevare basse cariche batteriche, batteri a crescita lenta, anaerobi, microrganismi esigenti o comunità più complesse.

Che cos'è l'EQUC?

L'Enhanced o **Expanded Quantitative Urine Culture** (EQUC) è, in un certo senso, un'urinocoltura "potenziata".

Si utilizza una quantità maggiore di urina, si impiegano più terreni di coltura, differenti condizioni atmosferiche e tempi di incubazione più lunghi. In questo modo possono crescere microrganismi che la coltura standard non identifica.

In uno degli studi che ha contribuito maggiormente a cambiare la nostra visione, la coltura standard identificava soltanto circa il 33% degli uropatogeni rilevati con una metodica EQUC ottimizzata, che arrivava invece a individuarne circa l'84%. Questo dato è impressionante, ma deve essere interpretato correttamente.

Trovare più batteri non significa necessariamente diagnosticare meglio una cistite.

In uno studio randomizzato, infatti, guidare il trattamento dell'infezione urinaria sulla base dell'EQUC **non ha determinato, nell'intera popolazione studiata, una percentuale significativamente maggiore di risoluzione dei sintomi rispetto all'urinocoltura standard.**

Esiste inoltre un problema importante: come viene raccolta l'urina. Quanto più sensibile diventa il metodo, tanto maggiore è il rischio di rilevare microrganismi provenienti da vagina, vulva o uretra e considerarli erroneamente batteri vescicali.

L'AUA 2025 sottolinea che, negli studi sulle infezioni urinarie ricorrenti, l'EQUC su urine raccolte per mitto intermedio può produrre molti falsi positivi.

L'EQUC ha però un vantaggio importante rispetto alle metodiche molecolari: fa crescere batteri vivi e può quindi consentire anche di effettuare un antibiogramma.

Che cosa aggiunge la PCR?

La PCR non aspetta che il batterio cresca, come una coltura. Cerca direttamente nel campione sequenze di DNA appartenenti a determinati microrganismi.

Questo permette di ottenere risultati molto più rapidamente e di identificare batteri che potrebbero essere presenti in quantità troppo basse o crescere con difficoltà nella coltura tradizionale.

Ma presenta un limite fondamentale: trova solo ciò che è programmata per cercare. Se un microrganismo non è compreso nel pannello, non verrà identificato.

Inoltre rilevare DNA batterico non significa necessariamente dimostrare che quel batterio sia vivo, metabolicamente attivo e responsabile dei sintomi in quel momento.

Questo è particolarmente importante nella donna con sintomi urinari cronici.

E il sequenziamento di nuova generazione, NGS?

Il Next Generation Sequencing (NGS) va ancora oltre.

Invece di cercare soltanto alcuni batteri selezionati, può analizzare una grande quantità di materiale genetico presente nel campione e ricostruire una rappresentazione molto più ampia della comunità microbica.

È proprio grazie a questa tecnologia che abbiamo scoperto che la vescica non è necessariamente sterile e che il microbiota urinario varia con età, stato ormonale e probabilmente con diverse condizioni patologiche.

Ma qui nasce un problema nuovo. **Con la coltura tradizionale rischiavamo di non vedere abbastanza. Con il sequenziamento rischiamo talvolta di vedere troppo.**

Se troviamo dieci batteri, quale sta provocando la cistite?

È questa la vera difficoltà. Una metodica estremamente sensibile può trovare DNA appartenente a numerose specie. Ma non tutte hanno necessariamente un significato patologico.

Un batterio può rappresentare: una normale componente dell'urobioma, una contaminazione vaginale o uretrale, una colonizzazione senza malattia, il residuo genetico di microrganismi non più vitali oppure il vero uropatogeno responsabile dell'episodio.

Il test, da solo, non sempre ci dice quale di queste possibilità sia quella corretta. Ecco perché maggiore sensibilità analitica non equivale automaticamente a maggiore accuratezza diagnostica.

L'AUA 2025 riconosce il grande potenziale, ma sottolinea che al momento mancano ancora prove robuste che i test molecolari multiplex migliorino la diagnosi e gli esiti clinici nelle donne con infezioni urinarie ricorrenti non complicate rispetto all'approccio convenzionale.

E allora quando possono diventare interessanti?

È proprio nelle situazioni discordanti che queste metodiche potrebbero avere in futuro il maggiore valore: una paziente con sintomi molto tipici, piuria, episodi ripetuti e colture standard negative o dubbie; infezioni particolarmente complesse; microrganismi difficili da coltivare; oppure casi nei quali coltura, sintomi e risposta terapeutica non coincidono.

Esistono già dati interessanti che suggeriscono che almeno una parte delle cosiddette “cistiti a coltura negativa” potrebbe realmente contenere batteri non adeguatamente rilevati dalla metodica convenzionale.

Ma questo non permette di concludere che ogni coltura negativa nasconda un'infezione.

Le nuove tecnologie ci stanno insegnando che “urinocoltura negativa” non significa necessariamente “assenza assoluta di batteri”. Ma ci stanno insegnando anche

l'opposto: trovare un batterio non significa necessariamente aver trovato la causa dei sintomi.

La vera frontiera della diagnostica delle infezioni urinarie ricorrenti sarà probabilmente riuscire a integrare quantità e tipo di microrganismo, risposta infiammatoria dell'ospite, piuria, sintomi, modalità di raccolta e caratteristiche dell'urobioma, invece di basarsi semplicemente sul principio "batterio presente = infezione".

Quando dobbiamo iniziare a pensare a qualcosa di diverso da una cistite batterica?

Quando i sintomi diventano persistenti invece che episodici, quando il dolore compare anche con vescica vuota o durante il rapporto, quando è presente dolore vestibolare o muscolare, quando le urinocolture correttamente raccolte sono ripetutamente negative e quando gli antibiotici non modificano realmente il quadro.

È in questo punto che entrano nella diagnosi differenziale **la sindrome genitourinaria della menopausa, la vestibolodinia, il dolore uretrale, l'ipertono del pavimento pelvico e la bladder pain syndrome (cistite interstiziale).**

Che cos'è la bladder pain syndrome, o "cistite interstiziale"?

L'**Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS)** non significa semplicemente "avere i sintomi della cistite ma con urinocoltura negativa".

L'AUA la definisce come una sensazione spiacevole "**dolore, pressione o discomfort percepiti come correlati alla vescica**" associata a sintomi delle basse vie urinarie presenti da più di sei settimane, in assenza di un'infezione o di un'altra causa capace di spiegare il quadro.

L'EAU preferisce oggi il termine **Primary Bladder Pain Syndrome (PBPS)** e sottolinea che si tratta di una sindrome eterogenea, nella quale non esiste una singola causa dimostrata né un unico test diagnostico.

Un elemento particolarmente caratteristico è il rapporto con il **riempimento vescicale**. La paziente può stare relativamente meglio dopo aver urinato e avvertire poi una progressiva comparsa di pressione, peso, bruciore o dolore man mano che la vescica si riempie.

Il dolore può essere sovrapubico, ma può irradiarsi anche verso uretra, vagina, inguine, retto o sacro. La minzione spesso dà sollievo, almeno temporaneo, ma il fastidio ricompare quando la vescica torna a riempirsi.

Questo spiega anche perché molte pazienti urinano molto frequentemente. **Non sempre urinano perché la vescica "non riesce a trattenere" l'urina**, come accade tipicamente nella vescica iperattiva. Possono urinare perché hanno imparato che, superato un certo volume, compare dolore.

In altre parole, svuotano la vescica per evitare che il dolore aumenti. **Frequenza e nicturia possono quindi diventare una conseguenza del dolore da riempimento.**

Il quadro può essere molto variabile. Alcune donne hanno un dolore quasi quotidiano; altre attraversano periodi relativamente tranquilli alternati a **flare**, cioè riacutizzazioni. I sintomi possono essere influenzati, in alcune pazienti, da rapporti sessuali, ciclo mestruale, stress, determinati alimenti o bevande.

Questo andamento fluttuante è uno dei motivi per cui può essere scambiato ripetutamente per una nuova infezione. L'EAU descrive infatti la PBPS come una sindrome che può accompagnarsi anche a disturbi sessuali, del pavimento pelvico e ad altre condizioni di dolore cronico.

Non tutte le pazienti hanno lo stesso quadro. Esistono **fenotipi differenti**. Una minoranza presenta le cosiddette **lesioni di Hunner**, ulcere caratteristiche visibili alla cistoscopia e associate a un fenotipo particolare.

Molte altre pazienti non presentano lesioni di Hunner e possono avere una cistoscopia sostanzialmente normale. Per questo una cistoscopia normale **non esclude automaticamente** una bladder pain syndrome.

Un altro elemento importante è il pavimento pelvico. In molte pazienti con dolore vescicale cronico può svilupparsi una **contrazione difensiva dei muscoli pelvici**, che a sua volta mantiene dolore uretrale, difficoltà minzionale, dispareunia e sensazione di pressione. In questi casi vescica e pavimento pelvico possono alimentarsi reciprocamente e il quadro diventa più complesso di una patologia della mucosa vescicale.

Come differisce la cistite batterica ricorrente dalla bladder pain syndrome?

Nella **cistite batterica ricorrente classica** gli episodi tendono a essere riconoscibili e relativamente ben delimitati.

La donna sta bene, poi compaiono in modo abbastanza rapido **disuria, urgenza e frequenza**, spesso accompagnate da piuria e da un'urinocoltura che documenta un uropatogeno. L'episodio viene trattato e, una volta risolta l'infezione, la paziente può tornare completamente asintomatica. Dopo settimane o mesi può verificarsi una nuova infezione.

Nella bladder pain syndrome, invece, **il problema tende a essere più persistente o cronicamente ricorrente** e il dolore correlato alla vescica diventa il sintomo guida.

Anche l'urgenza può avere un significato diverso. Nella cistite acuta deriva dall'infiammazione provocata dall'infezione. Nella bladder pain syndrome la paziente può avvertire un forte bisogno di urinare perché **la permanenza dell'urina in vescica aumenta progressivamente il discomfort**.

Un altro elemento è ciò che accade **tra un episodio e l'altro**. Una donna con infezioni urinarie ricorrenti può avere dieci cistiti in un anno ma, nei periodi intermedi, non avere alcun disturbo. Una donna con bladder pain syndrome può invece riferire che la vescica

“non è mai veramente normale”: anche nei giorni migliori rimangono una certa sensibilità, una ridotta tolleranza al riempimento o una frequenza urinaria aumentata.

Naturalmente questa distinzione non è sempre così netta. **Una vera infezione urinaria può essere il punto di partenza di un dolore che successivamente persiste anche dopo la scomparsa del batterio.** L'EAU riconosce che un danno vescicale, compresa un'infezione, può in alcune condizioni contribuire ad avviare meccanismi di sensibilizzazione che successivamente si autoalimentano attraverso il sistema nervoso.

Ed è proprio qui che nasce uno degli errori più frequenti: continuare a interpretare ogni nuova sensazione urinaria come prova che “l'infezione è ancora lì”.

Ma esiste anche l'errore opposto: una donna con bladder pain syndrome può comunque avere una vera cistite batterica. Una diagnosi di IC/BPS non rende impossibile una successiva infezione da *E. coli*. Se quindi una paziente con dolore cronico presenta improvvisamente un quadro diverso dal solito — disuria intensa, urine torbide, piuria, ematuria, sintomi più acuti — l'ipotesi infettiva deve essere nuovamente valutata.

La differenza fondamentale è che nella cistite batterica il protagonista è l'infezione; nella bladder pain syndrome il protagonista è il dolore vescicale.

Le due condizioni possono somigliare, possono susseguirsi e talvolta possono anche coesistere, ma richiedono strategie terapeutiche completamente diverse.

Un'infezione urinaria può lasciare dolore dopo che il batterio è scomparso?

Sì. Un episodio infiammatorio doloroso può essere seguito da **una fase di persistente ipersensibilità delle fibre nervose vescicali o da una contrazione difensiva del pavimento pelvico.** In questo caso l'infezione può essere stata il trigger iniziale, ma il meccanismo che continua a produrre dolore non è più necessariamente la presenza del batterio.

È lo stesso concetto che utilizziamo nella vulvodinia: causa iniziale e meccanismo che mantiene il dolore possono non essere più la stessa cosa.

Che ruolo ha la cistoscopia nell'IC/BPS?

Non è obbligatoria in ogni paziente. **L'AUA la considera soprattutto quando la diagnosi è incerta, quando bisogna escludere altre condizioni o quando si sospettano lesioni di Hunner.** Queste lesioni rappresentano un fenotipo specifico e possono essere diagnosticate e trattate endoscopicamente.

Una cistoscopia normale, però, non esclude automaticamente una bladder pain syndrome.

Attenzione: Quattro situazioni da non confondere!

1. **La prima è la cistite batterica ricorrente**, nella quale gli episodi infettivi sono documentabili e separati da periodi di benessere.
2. La seconda è la situazione in cui sono presenti i **sintomi da cistite** ma **l'urinocoltura è negativa** perché la raccolta delle urine è stata **effettuata male** o in un momento di ridotta batteriuria.
3. La terza è il **dolore persistente dopo un'infezione**, nel quale il batterio può essere scomparso ma sono rimasti sensibilizzazione e/o ipertono.
4. La quarta è **la bladder pain syndrome**, nella quale il dolore cronico riferito alla vescica è parte centrale del quadro e altre cause devono essere escluse.

Non bisogna passare dall'errore “urinocoltura negativa = nessuna infezione” all'errore opposto “ogni urinocoltura negativa nasconde una cistite”.

14° Capitolo – Cistite e pavimento pelvico: qual è il rapporto?

Vescica, uretra e pavimento pelvico non lavorano indipendentemente. Per urinare bene la vescica deve contrarsi mentre lo sfintere uretrale e i muscoli del pavimento pelvico si rilassano.

Durante il rapporto sessuale invece, il pavimento pelvico deve essere capace di adattarsi e distendersi. Quando il pavimento pelvico perde questa capacità di modulazione, possono comparire sintomi urinari, dolore sessuale e, in alcune donne, condizioni che favoriscono anche le recidive batteriche.

Una cistite può provocare ipertono?

Sì. Il dolore genera naturalmente una risposta protettiva. Durante una cistite molto dolorosa una donna può contrarre involontariamente il pavimento pelvico per difendersi dal bruciore e dall'urgenza.

Se gli episodi si ripetono, questa risposta può diventare abituale e il muscolo può rimanere più attivo anche quando l'infezione è terminata.

Si crea così un circuito: dolore urinario, contrazione, maggiore difficoltà a rilassare, ulteriore dolore. A un certo punto la paziente può continuare ad avere sintomi urinari anche quando l'urinocoltura è negativa.

L'ipertono può interferire con lo svuotamento della vescica?

Sì, in alcune donne. Se durante la minzione lo sfintere e il pavimento pelvico non si rilassano adeguatamente, il flusso può diventare intermittente o fluttuante.

L'EAU definisce dysfunctional voiding proprio la presenza di contrazioni involontarie intermittenti dei muscoli periuretrali o del pavimento pelvico durante la minzione in una persona neurologicamente normale.

Il risultato può essere esitazione minzionale, necessità di spingere per urinare, flusso urinario poco continuo e, in alcune pazienti, incompleto svuotamento.

Quando esiste un residuo significativo, questo può contribuire ad aumentare la vulnerabilità alle infezioni.

Il collegamento corretto non è quindi "ipertono uguale cistite", ma "disfunzione del rilassamento durante la minzione, possibile svuotamento inefficiente, possibile aumento del rischio in una parte delle pazienti".

Il rapporto sessuale aggiunge un secondo meccanismo

Un pavimento pelvico ipertonico rende l'introito meno distensibile. Durante la penetrazione è necessaria una pressione maggiore e aumentano attrito e sollecitazione dei tessuti vestibolari, periuretrali e dell'uretra. **Questo può produrre microtraumi e aumentare l'irritazione locale.**

Nella donna già colonizzata da UPEC nella regione periuretrale, è plausibile che una maggiore sollecitazione meccanica faciliti il trasferimento dei batteri verso l'uretra.

L'attività sessuale come fattore di rischio delle infezioni urinarie ricorrenti è solidamente documentata; quindi il passaggio specifico è "ipertono → maggiore trauma → maggiore rischio di infezione". Nei modelli di infezioni urinarie da UPEC, microtraumi, modificazioni e danno dell'urotelio possono favorire la riemersione di batteri da serbatoi intracellulari quiescenti.

Perché alcune pazienti descrivono “cistite” subito dopo il rapporto?

Perché il pavimento pelvico e il vestibolo possono produrre sintomi molto simili a quelli urinari. **Una donna con ipertono può sviluppare bruciore periuretrale, urgenza, difficoltà a iniziare la minzione o sensazione di incompleto svuotamento subito dopo la penetrazione**, quando è biologicamente improbabile che una nuova infezione ascendente abbia già avuto il tempo di moltiplicarsi e produrre una cistite manifesta.

Questo non esclude che la stessa donna sviluppi una vera infezione urinaria nelle ore o nei giorni successivi. Nelle pazienti con cistite post-coitale e dolore sessuale possono coesistere due fenomeni: una risposta neuromuscolare e un dolore neuropatico immediati, una infezione batterica successiva.

Come riconosciamo una componente del pavimento pelvico?

La storia aiuta molto: penetrazione difficile o dolorosa, sensazione che “si chiuda tutto”, bruciore che compare immediatamente dopo il rapporto, difficoltà a iniziare la minzione, flusso intermittente, necessità di spingere, stipsi da difficoltà espulsiva e dolore alla palpazione dei muscoli pelvici sono indizi importanti.

Quando prevalgono i sintomi di svuotamento possono essere utili residuo post-minzionale e uroflussometria. **Quando prevalgono dolore e dispareunia è fondamentale una valutazione clinica del tono, della distensibilità e della capacità di rilassamento del pavimento pelvico.**

La fisioterapia può ridurre anche il rischio di cistite?

Se esiste una vera disfunzione minzionale, il training di rilassamento e coordinazione ha un razionale solido e l'EAU raccomanda fisioterapia orientata al rilassamento nelle forme funzionali di ostruzione allo svuotamento.

Ridurre un residuo o normalizzare una minzione disfunzionale può ridurre anche uno dei fattori che favoriscono le infezioni urinarie.

Diverso è affermare che la fisioterapia sia, in generale, una terapia antibatterica o una profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti: questo non è dimostrato. Il suo valore nasce dal correggere il meccanismo muscolare quando quel meccanismo è realmente presente.

Antibiotico e fisioterapia non sono terapie alternative!

Una paziente può avere una cistite vera, documentata, e contemporaneamente un pavimento pelvico ipertonico. L'antibiotico tratta il batterio. La fisioterapia tratta la

disfunzione muscolare. Se le due condizioni coesistono, curarne soltanto una può lasciare una parte importante del problema invariata.

Nella donna con infezioni urinarie ricorrenti e ipertono bisogna smettere di chiedersi se il problema sia “la vescica o il pavimento pelvico”. Molto spesso dobbiamo capire come i due sistemi si stanno influenzando.

15° Capitolo – Cistite, rapporti sessuali e qualità della vita

La cistite ricorrente non riguarda soltanto la vescica. Quando gli episodi sono legati ai rapporti, può entrare direttamente nella sessualità della coppia e modificarla molto prima che la paziente se ne renda conto.

Quando il rapporto diventa un rischio invece che un piacere

Dopo alcune cistiti post-coitali la sequenza può diventare prevedibile: **rapporto, attesa, bruciore, urinocoltura, antibiotico**. Il cervello impara rapidamente questa associazione. È naturale che il desiderio diminuisca se l'esperienza sessuale viene ripetutamente seguita da dolore e malattia.

Questo non significa necessariamente che esista un problema della relazione o un disturbo psicologico. È una normale forma di apprendimento: il corpo comincia ad anticipare una conseguenza negativa che già conosce.

La paura della cistite può produrre dolore alla penetrazione?

Può contribuire. **L'anticipazione del dolore** favorisce una contrazione difensiva del pavimento pelvico. Se contemporaneamente esistono secchezza, menopausa, vestibolo sensibile o una storia di penetrazioni dolorose, la donna può sviluppare dispareunia e difficoltà alla penetrazione.

A quel punto possono coesistere cistiti batteriche post-coitali vere e dolore sessuale non infettivo. Confondere i due problemi porta facilmente a utilizzare antibiotici per trattare un bruciore muscolare o vestibolare, oppure al contrario a negare una vera infezione urinaria perché la paziente ha già una diagnosi di vulvodinia o ipertono.

Bisogna sospendere i rapporti?

Durante una cistite acuta molto dolorosa è ragionevole evitare ciò che aumenta il fastidio. Ma nella gestione a lungo termine l'obiettivo non deve diventare eliminare la sessualità per eliminare le infezioni.

Il compito della prevenzione è esattamente l'opposto: permettere alla donna di recuperare una vita sessuale nella quale non debba scegliere tra avere un rapporto e stare male il giorno dopo.

Lubrificazione, menopausa e tessuti vulnerabili

Una buona lubrificazione riduce attrito e microtrauma. Nella donna giovane può essere sufficiente intervenire su questo aspetto con un lubrificante quando esiste secchezza occasionale.

Dopo la menopausa, invece, la secchezza può essere solo una parte della sindrome genitourinaria: i tessuti sono più sottili, l'ambiente vaginale cambia, si riducono frequentemente i lattobacilli e aumenta la possibilità di colonizzazione da enterobatteri.

In questa situazione il lubrificante migliora il rapporto ma non corregge il terreno biologico. Gli estrogeni vaginali hanno invece un ruolo documentato nella prevenzione delle infezioni urinarie ricorrenti della donna in peri- e postmenopausa.

Il partner deve essere trattato?

Nella classica cistite ricorrente da E. coli, generalmente no. Non è una malattia sessualmente trasmessa. La situazione cambia quando esistono elementi che suggeriscono clamidia, gonococco o altre IST: nuovo partner, secrezioni, cervicite, uretrite o altri segni clinici.

La profilassi post-coitale può avere un effetto che va oltre la vescica

Certamente, perché non riduce soltanto il numero delle urinocolture positive! Riduce la paura anticipatoria, permette di smettere di programmare il sesso in base alla disponibilità di antibiotici e può interrompere il circuito paura-contrazione-dolore.

Questo è un risultato clinico importante. La qualità della vita sessuale dovrebbe essere considerata un vero risultato primario della terapia delle cistiti ricorrenti, non un argomento accessorio.

Una buona prevenzione non serve soltanto a evitare la prossima urinocoltura positiva. Serve a restituire serenità e spontaneità.

16° Capitolo – Vita quotidiana e falsi miti: che cosa serve davvero?

Chi soffre di cistiti ricorrenti riceve una quantità enorme di consigli: bere tre litri, non sedersi sui bagni pubblici, togliere il costume bagnato, urinare immediatamente dopo il rapporto, evitare il perizoma, non prendere freddo, eliminare caffè e vino, utilizzare detergenti disinfettanti...

Alcuni consigli hanno un razionale. Altri hanno prove deboli. **Altri ancora rischiano di trasformare la vita della paziente in una prevenzione permanente delle infezioni!**

Bere poco favorisce davvero le cistiti?

In alcune donne sì. Questa è una delle poche modificazioni comportamentali per le quali disponiamo anche di studi clinici.

L'EAU riporta che, nelle donne premenopausali con cistiti ricorrenti che bevevano abitualmente **meno di circa 1,5 litri di liquidi al giorno, l'aggiunta di 1,5 litri di acqua al giorno** ha ridotto il numero di episodi e l'utilizzo di antibiotici nell'arco di dodici mesi!

Questo non significa che ogni donna debba bere tre litri e mezzo d'acqua. Il beneficio è stato dimostrato soprattutto nelle donne che partivano da un'assunzione di liquidi bassa. Una donna che beve già adeguatamente non necessariamente ridurrà ulteriormente il rischio bevendo quantità enormi.

Trattenere la pipì fa venire la cistite?

L'EAU consiglia alle donne con infezioni urinarie ricorrenti di evitare l'abitudine a rimandare la minzione, ma sottolinea che ci sono evidenze molto limitate **per tante di queste modificazioni comportamentali**.

Sarebbe eccessivo affermare che una donna ha sviluppato la cistite perché una volta non è potuta andare in bagno. Dobbiamo evitare di trasformare consigli di buon senso in regole obbligatorie.

Non dobbiamo trasformarli in un rituale ossessivo né pensare: **“se non urino entro cinque minuti avrò sicuramente la cistite”**. Non esiste una prova che giustifichi una regola così rigida.

Bisogna urinare subito dopo il rapporto?

Può essere giusto, ma non esiste un intervallo magico. Urinare può contribuire meccanicamente ad allontanare parte dei batteri presenti nell'uretra.

Le prove, tuttavia, non giustificano rituali come alzarsi obbligatoriamente entro cinque minuti o bere grandi quantità d'acqua prima del rapporto per poter urinare subito dopo.

Per molte donne predisposte alla cistite post-coitale, urinare subito non previene l'attacco.

Pulirsi da avanti verso dietro conta?

Dal punto di vista anatomico è ragionevole cercare di non trascinare materiale fecale dall'ano verso la vulva e l'uretra. L'EAU include infatti il pulirsi da dietro verso avanti tra i comportamenti che è corretto evitare nelle donne con cistiti ricorrenti.

Ma anche in questo caso dichiara che l'evidenza disponibile sulle modificazioni comportamentali è limitata. Quindi non dobbiamo dire a una donna con cinque cistiti da E. coli che la causa delle sue infezioni è sicuramente il modo in cui usa la carta igienica.

La stipsi conta più di quanto si pensi!

L'intestino è il principale serbatoio di UPEC e rappresenta il punto di partenza della contaminazione via intestino-perineo-uretra-vescica.

Un rallentamento cronico del transito modifica il microbiota intestinale e prolunga il tempo di permanenza del contenuto fecale; è plausibile che questo favorisca, in alcune donne, la persistenza degli uropatogeni nel serbatoio intestinale e aumenti le opportunità di contaminazione perineale e non solo.

I dati clinici mostrano un'associazione tra stipsi e infezioni urinarie ricorrenti, e la stipsi può inoltre associarsi a sintomi di svuotamento e disfunzione del pavimento pelvico.

La distensione rettale è infatti in grado di modificare alcune funzioni vescicali e nelle donne con stipsi cronica sono più frequenti esitazione e sensazione di incompleto svuotamento. Nelle forme associate a disfunzione del pavimento pelvico, quindi, intestino e vescica possono alimentare lo stesso circuito funzionale.

E il freddo? È solo un mito?

Non lo liquiderei come un mito. **Il freddo non crea E. coli nella vescica, ma nelle donne predisposte può funzionare da trigger.**

In un piccolo studio sperimentale su donne con storia di cistiti ricorrenti, il raffreddamento di piedi e gambe faceva precipitare sintomi urinari e infezioni urinarie confermate batteriologicamente.

Il meccanismo non è chiaro. Sono stati ipotizzati cambiamenti della regolazione neurovegetativa, della perfusione e delle risposte locali uroteliali e immunitarie.

È quindi più corretto dire che il freddo può essere un possibile fattore scatenante in alcune donne predisposte, non che sia la causa primaria dell'infezione.

Costume bagnato, piscina e mare

Un costume bagnato non introduce direttamente batteri nella vescica. Può però aumentare freddo, umidità, attrito e discomfort vulvare in alcune donne. La piscina può irritare i tessuti sensibili per effetto di cloro o altri disinfettanti.

Questi fenomeni possono far comparire bruciore senza che esista necessariamente un'infezione.

Per una donna che riconosce costantemente un trigger personale può essere sensato modificare il comportamento. Ma non imporrei a tutte le pazienti regole rigide prive di una chiara evidenza.

Lavarsi molto protegge dalle cistiti?

No! E questo è uno dei miti più resistenti.

La cistite ricorrente non è una malattia da scarsa pulizia. Al contrario, lavaggi molto frequenti, lavande vaginali e prodotti aggressivi possono modificare l'ambiente vulvo-vaginale e provocare irritazione.

L'obiettivo dell'igiene non deve essere rendere sterile la vulva. Serve una normale igiene delicata, non una disinfezione.

Bagni pubblici: si prende la cistite dalla tavoletta del wc?

La classica cistite da E. coli non viene abitualmente acquisita sedendosi sulla tavoletta di un WC pubblico. **Direi peraltro che sarebbe meglio evitare di sedersi su un WC laqualunque!**

Il batterio responsabile dell'infezione urinaria proviene nella maggior parte dei casi dal serbatoio intestinale della donna. Evitare il contatto diretto con un wc pubblico è una normale scelta igienica, ma la paura della tavoletta non dovrebbe diventare una spiegazione delle infezioni urinarie ricorrenti.

Perizoma, pantaloni stretti e biancheria sintetica

Possono aumentare attrito, calore o irritazione vulvare in alcune donne. Le prove che provochino direttamente cistiti batteriche ricorrenti sono però poco solide rispetto a rapporti sessuali, deficit estrogenico o alterazioni dello svuotamento.

L'EAU cita l'intimo occlusivo tra i comportamenti da sconsigliare, ma ancora una volta con evidenza limitata.

Esiste una dieta anticistite?

Non esiste una dieta dimostrata capace di prevenire in modo generale le cistiti batteriche ricorrenti.

Caffè, alcol, spezie, cioccolato, tè forte, pomodori, agrumi o bevande gassate possono aumentare urgenza o bruciore in alcune persone con vescica ipersensibile, **ma levare questi cibi significa solo ridurre i sintomi, non eliminare un'infezione!**

Nella donna con bladder pain syndrome o ipersensibilità vescicale, il rapporto con alcuni alimenti può essere molto più evidente.

È quindi importante non confondere una sostanza che irrita una vescica sensibile con un alimento che “fa venire E. coli”.

La vita quotidiana non deve diventare una profilassi permanente!

Se la paziente arriva a non viaggiare, non avere rapporti, non andare al mare, urinare ogni trenta minuti, bere continuamente e controllare ossessivamente ogni sensazione urinaria, abbiamo perso di vista l'obiettivo della prevenzione.

La prevenzione deve restituire libertà, non creare nuove ansie.

17° Capitolo – Situazioni particolari: quando la cistite richiede un ragionamento diverso

Questa guida riguarda soprattutto la cistite localizzata nella donna adulta e le sue recidive. Esistono però condizioni nelle quali il rischio, il significato dei batteri nelle urine e la scelta terapeutica cambiano.

In questi casi non possiamo applicare automaticamente lo stesso schema utilizzato nella giovane donna sana con una semplice cistite.

Gravidanza

In gravidanza sia la cistite sintomatica sia la batteriuria asintomatica hanno un significato diverso. La batteriuria senza sintomi, che normalmente non trattiamo nelle donne sane non gravide, viene invece ricercata e trattata in gravidanza perché è associata a un **maggiore rischio di pielonefrite, di travaglio di parto prematuro e di basso peso alla nascita.**

La scelta dell'antibiotico deve naturalmente tenere conto dell'epoca gestazionale e della sicurezza materno-fetale. In gravidanza, quindi, una positività colturale non può essere gestita con le stesse regole della donna non gravida.

Batteriuria asintomatica: quando i batteri non sono una malattia

Una donna sta bene, esegue per qualche motivo un'urinocoltura e compare E. coli. La prima reazione è spesso: "ho un'infezione, devo eliminarla". Ma presenza batterica e infezione sintomatica non sono la stessa cosa.

L'EAU raccomanda di non ricercare né trattare routinariamente la batteriuria asintomatica nelle donne sane non gravide, comprese le donne postmenopausali.

Le principali eccezioni sono la gravidanza e alcune procedure urologiche che comportano trauma della mucosa. In questi contesti il rischio cambia e il trattamento è indicato.

Nelle donne con infezioni urinarie ricorrenti il concetto è particolarmente importante: trattare ogni batteriuria trovata casualmente può aumentare l'esposizione antibiotica e selezionare resistenze senza prevenire gli episodi sintomatici; l'EAU segnala perfino che il trattamento della batteriuria asintomatica nelle donne con cistite ricorrente può essere dannoso.

Diabete

Il diabete può aumentare la vulnerabilità alle infezioni urinarie, ma non tutte le persone con diabete hanno lo stesso rischio. Contano controllo glicemico, durata della malattia, neuropatia, funzione renale e presenza di alterazioni dello svuotamento vescicale.

Una neuropatia autonoma può modificare la funzione vescicale e favorire residuo; una glicemia cronicamente elevata può interferire con diversi meccanismi di difesa. **Nella donna con diabete ben controllato e senza complicanze, però, non è corretto attribuire automaticamente ogni cistite al diabete.**

Calcoli e ostruzione

Un calcolo può creare ristagno, ostacolare il deflusso o diventare parte di un circuito infettivo. **La combinazione di infezione e ostruzione può essere pericolosa**, soprattutto in presenza di febbre, dolore lombare, nausea o segni sistemici.

Alcuni microrganismi produttori di ureasi, come *Proteus*, aumentano il sospetto di calcoli da infezione. La ricomparsa ripetuta dello stesso batterio, soprattutto associata a ematuria o dolore, può quindi essere un motivo per approfondire.

Insufficienza renale

La funzione renale influenza sia il rischio sia la scelta del farmaco. Alcuni antibiotici richiedono aggiustamenti di dose; altri diventano meno adatti. Anche la nitrofurantoina, per esempio, deve essere utilizzata considerando la funzione renale.

Questo è un altro motivo per cui la profilassi non può essere una ricetta identica per tutte.

Immunodepressione

Terapie immunosoppressive, trapianto, neoplasie ematologiche o altre condizioni di significativa immunodepressione cambiano la capacità dell'ospite di contenere l'infezione e possono modificare il rischio di complicanze e la soglia per ulteriori accertamenti.

Queste pazienti escono dal modello della semplice cistite ricorrente della donna sana e richiedono una gestione individualizzata.

Cateteri e dispositivi urinari

Il catetere modifica completamente l'ecosistema urinario. La superficie artificiale facilita l'adesione batterica e la formazione di biofilm. La batteriuria diventa molto frequente con l'aumentare della durata del cateterismo e non ogni positività deve essere trattata.

Quando esiste una vera infezione urinaria sintomatica associata a catetere, la gestione comprende anche l'eventuale sostituzione o rimozione del dispositivo. Applicare semplicemente lo schema della cistite non complicata può essere insufficiente.

Febbre, brividi e dolore al fianco: non è più una semplice cistite!

La classificazione EAU più recente distingue le infezioni urinarie in **localizzate** e **sistemiche**. La cistite è un'infezione localizzata alla vescica; quando compaiono segni generali come **febbre, brividi, dolore lombare o al fianco, nausea, vomito, tachicardia, ipotensione o importante malessere generale**, dobbiamo invece pensare a una possibile infezione sistemica, spesso a una pielonefrite.

La differenza non è soltanto terminologica. Una pielonefrite significa che l'infezione non è più confinata alla mucosa vescicale, ma può aver raggiunto il rene e, nei casi più severi, può evolvere verso un'**urosepsi**.

L'EAU sottolinea in particolare l'importanza di riconoscere rapidamente una pielonefrite associata a ostruzione delle vie urinarie — per esempio da calcolo — perché questa situazione può peggiorare rapidamente e richiede non soltanto antibiotici, ma anche la risoluzione urgente dell'ostruzione.

Per questo, in una donna abituata ad avere cistiti ricorrenti, febbre e dolore al fianco non devono essere interpretati come “la mia solita cistite, solo un po' più forte”.

Anche se i primi sintomi possono essere iniziati con bruciore e urgenza, il passaggio a febbre, brividi o dolore lombare cambia completamente il livello di attenzione. In questa situazione sono generalmente indicati **urinocoltura con antibiogramma**, valutazione clinica e, quando il quadro lo richiede, esami ematici e imaging delle vie urinarie.

L'EAU raccomanda che, se febbre e sintomi persistono dopo 48–72 ore di trattamento, l'indicazione agli accertamenti radiologici diventi ancora più importante.

Anche **l'antibiotico cambia**. Farmaci molto efficaci nella cistite, come **nitrofurantoina e fosfomicina orale**, non sono adatti alla pielonefrite perché non raggiungono concentrazioni sufficientemente affidabili nel tessuto renale. L'EAU raccomanda esplicitamente di non utilizzarli per il trattamento della pielonefrite.

Questo è particolarmente importante nella donna con cistite ricorrente che ha già a casa il farmaco utilizzato abitualmente per gli episodi acuti o per la self-start therapy.

Lo stesso piano terapeutico che può essere appropriato per una cistite localizzata non deve essere automaticamente applicato quando compaiono sintomi sistemici.

Vomito persistente, disidratazione, ipotensione, peggioramento delle condizioni generali, sospetta sepsi, gravidanza, possibile ostruzione o altre condizioni di rischio possono richiedere **valutazione urgente e trattamento ospedaliero, inizialmente anche endovenoso**.

Al contrario, non tutte le pazienti con pielonefrite devono necessariamente essere ricoverate. Una donna stabile, che riesce ad assumere liquidi e farmaci per bocca e non presenta fattori di rischio importanti può talvolta essere trattata a domicilio con una terapia appropriata.

Una paziente con cistiti ricorrenti deve quindi conoscere bene questi segnali. Il messaggio deve essere: **“Se compaiono febbre, brividi, dolore al fianco, vomito o un importante peggioramento delle condizioni generali, non trattare l'episodio come la tua solita cistite, serve una valutazione diversa e più rapida.”**

E nell'uomo?

La cistite nell'uomo non deve essere gestita semplicemente copiando il percorso femminile. Anatomia, possibile coinvolgimento prostatico, ostruzione e fattori predisponenti rendono necessario un ragionamento diverso. Anche la definizione di recidiva e le durate terapeutiche non sono sovrapponibili.

18° Capitolo – Quando nulla sembra funzionare: ricostruire il caso dall’inizio!

Esistono pazienti che arrivano dopo anni di cistiti, decine di urinocolture, antibiotici diversi, integratori, probiotici, D-mannosio, cranberry, fisioterapia e visite specialistiche.

A quel punto la tentazione è aggiungere ancora qualcosa. Spesso è proprio il momento in cui bisogna fare il contrario: fermarsi e ricostruire il caso dall’inizio.

Prima domanda: erano davvero tutte cistiti batteriche?

Bisogna separare gli episodi documentati da quelli presunti. Quali avevano sintomi tipici? Quali avevano piuria? Quali urinocolture erano positive? Quali urine erano state raccolte realmente prima dell’antibiotico? In quanti episodi la paziente aveva assunto un farmaco prima del campione?

Questa distinzione può essere sorprendente. Alcune donne che riferiscono “una cistite ogni mese” scoprono di avere avuto tre vere infezioni urinarie e numerose riacutizzazioni di dolore vestibolare, ipertono o bladder pain syndrome.

Oppure una sola cistite mai curata in modo efficace.

Seconda domanda: reinfezione o ricaduta?

Ricorrenza o recidiva è il **termine generale** e indica la comparsa di un nuovo episodio dopo una precedente cistite.

La reinfezione, invece, è un nuovo episodio dopo che l’infezione precedente è stata eliminata. Può essere dovuta a un microrganismo diverso oppure anche allo stesso *E. coli*, ma acquisito nuovamente dal serbatoio intestinale o periuretrale.

La ricaduta, o relapse, è la condizione in cui la paziente migliora o diventa temporaneamente asintomatica, ma a breve distanza dalla terapia ricompare una cistite sostenuta dallo stesso microrganismo. Una ricomparsa entro circa due settimane è particolarmente suggestiva e merita una rivalutazione.

La persistenza batterica significa invece che il microrganismo responsabile non è stato realmente eradicato con la terapia precedente. Può continuare a essere presente nelle vie urinarie oppure in un serbatoio capace di mantenere l’infezione, per esempio in presenza di calcoli, residuo urinario, anomalie anatomiche o popolazioni batteriche aderenti all’urotelio o intracellulari.

L’AUA richiama proprio l’attenzione sulle pazienti nelle quali i sintomi non si risolvono o nelle quali esiste una persistenza batterica, perché in questi casi può essere necessario cercare un possibile serbatoio.

Quindi, in forma molto semplice:

- **reinfezione** = l’infezione precedente era finita e ne compare una nuova
- **ricaduta** = quella persistenza torna a manifestarsi clinicamente

- **persistenza = il batterio non è mai stato veramente eliminato**

Nella pratica clinica la distinzione non è sempre semplice. Ritrovare E. coli non significa automaticamente che sia lo stesso ceppo: l'intestino può reinoculare ripetutamente ceppi uguali o molto simili. Per questo, intervallo tra gli episodi, risposta alla terapia e sequenza delle colture devono essere interpretati insieme.

Terza domanda: il batterio sta arrivando nuovamente dall'intestino o sta persistendo nella vescica?

Potenzialmente entrambe le cose. L'intestino è il principale serbatoio di UPEC e la via intestino-perineo/vagina-uretra-vescica è ben documentata. Ma UPEC può anche aderire all'urotelio, formare comunità biofilm-like intracellulari e persistere nei tessuti vescicali.

Questo significa che una cistite ricorrente può essere sostenuta da nuove ascensioni batteriche, da una persistenza locale o da entrambe. Nella singola paziente non sempre possiamo stabilire quale meccanismo prevalga.

Quarta domanda: esiste un trigger riconoscibile?

Rapporti sessuali, menopausa, episodi di stipsi importante, periodi di scarsa idratazione, difficoltà di svuotamento o esposizioni che la paziente riconosce costantemente possono aiutare a costruire il fenotipo della recidiva.

Il trigger più utile clinicamente è quello che compare con regolarità e che modifica la strategia. Una donna con cistiti quasi esclusivamente dopo i rapporti può beneficiare di una profilassi post-coitale; una donna che inizia le infezioni urinarie ricorrenti dopo la menopausa richiede una valutazione dell'ambiente genitourinario; una donna con residuo importante richiede invece di correggere lo svuotamento.

Quinta domanda: la menopausa è stata realmente trattata?

In una donna con marcata sindrome genitourinaria, continuare ad alternare antibiotici senza correggere il deficit locale significa lasciare intatto un importante fattore predisponente.

Gli estrogeni vaginali hanno un ruolo documentato nella prevenzione delle recidive nelle donne in peri- e postmenopausa.

La terapia ormonale sistemica non deve essere prescritta specificamente per prevenire le infezioni urinarie e non è automaticamente equivalente alla terapia locale. Una donna può assumere TOS e avere comunque bisogno di un trattamento locale per l'ambiente vaginale e periuretrale.

Sesta domanda: la vescica si svuota davvero bene?

Residuo, cistocele, dysfunctional voiding, muscolo della vescica (detrusore) poco efficace o un pavimento pelvico che non si rilassa possono mantenere il problema.

Se la paziente riferisce esitazione minzionale, flusso debole, necessità di spingere o incompleto svuotamento, continuare a cambiare antibiotico senza misurare il residuo e valutare l'attività del pavimento pelvico significa ignorare una parte potenzialmente correggibile della fisiopatologia.

Settima domanda: il trattamento scelto è davvero efficace in vivo?

Un antibiogramma favorevole non garantisce sempre la risposta clinica. La storia della paziente conta.

Se un farmaco classificato ripetutamente come sensibile ha prodotto fallimenti clinici o recidive immediate, il dato deve essere preso sul serio.

La fosfomicina è un esempio utile: la sensibilità in vitro di E. coli può essere elevata, ma la monosomministrazione ha mostrato in studi clinici un'efficacia inferiore rispetto a un ciclo di nitrofurantoina.

Farmacocinetica, resistenza, ricrescita e popolazioni batteriche protette possono contribuire alla discordanza.

Ottava domanda: stiamo ancora trattando un'infezione o stiamo cercando di trattare il dolore che l'infezione ha lasciato?

Dopo numerosi episodi possono comparire ipertono del pavimento pelvico, dolore vestibolare, sensibilizzazione vescicale o una vera bladder pain syndrome. La paziente continua a dire "ho la cistite" perché quella è la sensazione che conosce, ma il meccanismo può essere cambiato.

Se continuiamo a interpretare ogni bruciore come E. coli, si entra facilmente in un ciclo di antibiotici che non modifica il sintomo e aumenta resistenze ed effetti collaterali.

Nona domanda: abbiamo realmente capito qual è la prevenzione più adatta?

Le strategie preventive non sono intercambiabili. Una donna può aver bisogno soprattutto di idratazione adeguata. Un'altra di estrogeni vaginali. Un'altra di profilassi post-coitale. Un'altra di metenamina. Un'altra ancora di profilassi antibiotica continuativa.

Cranberry, D-mannosio, probiotici, xiloglucano-ibisco-propoli, immunomodulatori e altre strategie possono avere un ruolo diverso a seconda dell'evidenza e della paziente. Ma sommare molti prodotti contemporaneamente rende difficile capire quale stia realmente funzionando.

Decima domanda: abbiamo un piano per il prossimo episodio?

Una donna con cistiti ricorrenti non dovrebbe trovarsi ogni volta da sola davanti alla domanda: "prendo il Monuril o aspetto?".

Dovrebbe sapere quando raccogliere il campione, quando iniziare una terapia concordata, quali sintomi richiedono una valutazione urgente e quando invece è ragionevole attendere il risultato della coltura.

Avere un piano riduce l'ansia e soprattutto evita sia il ritardo nelle vere infezioni sia l'automatismo antibiotico nei sintomi non infettivi.

Si può davvero uscire dal ciclo delle cistiti ricorrenti?

Sì. In moltissime donne il numero delle recidive si riduce drasticamente.

Ma il risultato raramente dipende da un singolo prodotto miracoloso. **Deriva dalla capacità di identificare il pattern e di intervenire sugli anelli che mantengono il problema.**

In alcune donne esiste inoltre una **predisposizione individuale**, legata a caratteristiche anatomiche, funzionali o genetiche: per esempio una maggiore facilità di colonizzazione periuretrale, particolari caratteristiche dell'urotelio e dei recettori ai quali aderiscono gli uropatogeni, differenze nella risposta immunitaria o nella capacità di eliminare i batteri.

Questi fattori non sono sempre modificabili, ma conoscerli è importante perché aiutano a capire perché alcune donne sono più vulnerabili alle recidive e perché la prevenzione deve essere personalizzata.

Per alcune pazienti l'obiettivo realistico non è “non avere mai più una cistite”, ma passare da otto episodi all'anno a uno occasionale, facilmente riconoscibile e gestibile. Anche questo può cambiare completamente la qualità della vita.

Che cosa significa realmente successo terapeutico?

Significa poter viaggiare senza portare con sé una farmacia. Avere rapporti senza aspettarsi inevitabilmente il bruciore del giorno dopo. Non controllare continuamente odore e colore delle urine. Non urinare ogni mezz'ora per paura. Sapere che, se un episodio arriva, esiste un piano razionale per gestirlo.

La vera riuscita della terapia è quando la donna può dire: “non penso più continuamente alla prossima cistite”.

Conclusione – La cistite ricorrente non si cura soltanto episodio dopo episodio

Una vera cistite batterica deve essere riconosciuta e trattata correttamente. Ma quando le infezioni continuano a tornare, prescrivere ogni volta un nuovo antibiotico non basta.

Dobbiamo capire perché tornano.

In alcune donne il trigger sono i rapporti sessuali. In altre la menopausa. In altre ancora un problema di svuotamento, un pavimento pelvico disfunzionale, un serbatoio intestinale particolarmente persistente o più fattori contemporaneamente.

In alcune pazienti una parte delle recidive può derivare da nuove ascensioni di UPEC; in altre può contribuire una persistenza batterica locale. E spesso i due modelli possono coesistere.

La prevenzione deve quindi essere personalizzata.

Gli antibiotici non devono essere demonizzati: profilassi post-coitale o continuativa sono terapie efficaci quando realmente indicate. Ma non dobbiamo neppure utilizzare antibiotici quando non esiste un'infezione.

Gli estrogeni vaginali hanno un ruolo importante nelle donne in menopausa.

La metenamina può rappresentare una valida alternativa non antibiotica in pazienti selezionate.

Cranberry, D-mannosio, probiotici, immunomodulatori e strategie di barriera intestinale non hanno tutti lo stesso livello di evidenza e devono essere presentati per quello che realmente sappiamo, senza trasformare il razionale biologico in una certezza clinica.

E soprattutto dobbiamo ricordare che bruciore urinario non significa sempre infezione. Una coltura negativa fatta male può farci perdere una vera cistite. Ma colture correttamente eseguite e ripetutamente negative devono anche impedirci di inseguire per anni un batterio che probabilmente non c'è.

Vestibolodinia, sindrome genitourinaria della menopausa, ipertono del pavimento pelvico, uretrite e bladder pain syndrome possono produrre sintomi che la paziente percepisce come "cistite". E queste condizioni possono anche coesistere con vere infezioni batteriche.

Per questo il messaggio finale della guida non è usare più antibiotici, né usare meno antibiotici a qualunque costo.

È usare l'antibiotico quando serve, non usarlo quando non serve e soprattutto capire perché quella donna continua ad ammalarsi.

La gestione corretta della cistite ricorrente torna quindi sempre alle stesse tre domande:

- 1. E' veramente una cistite batterica?**
- 2. Se lo è, perché continua a tornare proprio in questa donna?**
- 3. Qual è la strategia più semplice, più mirata e sufficientemente efficace per evitare la prossima recidiva?**

È quando riusciamo a rispondere a queste tre domande che smettiamo di curare una cistite alla volta e cominciamo davvero a curare la donna che soffre di cistiti ricorrenti.

DAI SINTOMI ALLA VISITA

una mappa per orientarti

Questa mappa ti aiuta a raccogliere informazioni utili e a capire quando è opportuno contattare il medico.
Non è uno strumento di autodiagnosi.

1

I SINTOMI

Alcuni disturbi urinari possono essere più comuni e ricorrenti. Riconoscerli ti aiuta a descriverli meglio al medico.



Bruciore
durante o dopo
la minzione



**Stimolo
frequente**
a urinare



**Urgenza
minzionale**



**Dolore
o peso**
al basso ventre



**Dolore
pelvico**



Sangue
nelle urine



**Fastidio che compare
dopo i rapporti sessuali**



**Sintomi che tendono
a ripresentarsi nel tempo**



2

COSA ANNOTARE PRIMA DELLA VISITA?

Annotare alcune informazioni può aiutare il medico a ricostruire meglio il tuo quadro clinico.



QUANDO

- Quando sono iniziati i sintomi?
- Sono continui o intermittenti?
- Quanto durano?



COME

- Qual è il sintomo principale?
- Compare durante la minzione o anche dopo?



IN QUALE CONTESTO

- Compare dopo un rapporto?
- È già successo altre volte?
- Cosa sembra peggiorarlo?



ESAMI E TERAPIE

- Hai già eseguito esame urine o urinocoltura?
- Hai già assunto antibiotici o altri trattamenti?



3

NON DARE PER SCONTATO SIA CISTITE

Bruciore, urgenza, frequenza minzionale o dolore possono avere cause differenti e non permettono da soli di stabilire la diagnosi.



Sintomi simili possono essere legati a condizioni diverse. Solo il medico, attraverso la valutazione clinica ed eventuali esami, può identificarne l'origine.



**Non iniziare
terapie antibiotiche**
senza indicazione medica



Gli esami e la valutazione clinica aiutano a capire.



4

QUANDO CONTATTARE IL MEDICO?

Parla con il medico soprattutto se noti che i sintomi:

- Persistono nel tempo o peggiorano
- Si ripetono frequentemente
- Ricompaiono dopo i rapporti sessuali
- Gli esami risultano negativi ma i disturbi continuano
- Le terapie effettuate non stanno resolvendo il problema

**IL SINTOMO È IL PUNTO DI PARTENZA,
NON LA DIAGNOSI.**

I sintomi continuano a tornare?

Prenota una visita con la **Dott.ssa Cinzia Pajoncini**

• Via Ruggero Bacone 6, Roma

☎ Chiama al numero **06 807 0894**

📱 Scrivici su whatsapp **3386112583**