

LE URETRITI MASCHILI: Revisione del percorso diagnostico (Rimini 18-21 ottobre 2015)

Gruppo di Lavoro per le Infezioni Sessualmente Trasmissibili – GLIST)

Coordinatrice: Maria Agnese Latino

Segretaria: Alessandra Sensini

Componenti: Luca Bello, Pierangelo Clerici, Marco Cusini, Christian Leli, Enrico Magliano, Alberto Matteelli, Barbara Pieretti, Mario Rasso, Maria Cristina Salfa, Barbara Suligoj.

GENERALITÀ

L'uretrite, o infiammazione dell'uretra, è una condizione multifattoriale caratterizzata sul piano clinico da bruciori e/o disuria accompagnati o meno da secrezioni, ma che può decorrere anche in modo asintomatico. Può riconoscere una causa infettiva, nella maggior parte dei casi trasmessa per via sessuale di tipo batterico (*Chlamydia trachomatis* (C.t.); *Neisseria gonorrhoeae* (N.g.) *Mycoplasma genitalium* (M.g.), o, più raramente protozoiario *Trichomonas vaginalis* (T.v.) o virale (*Adenovirus*, *Herpes simplex virus* (HSV).

Non vanno tuttavia dimenticate, sebbene più rare, le forme non infettive di tipo meccanico (uretrite secondaria in pazienti portatori di catetere o stenosi uretrali), chimico, o altre cause, come ad esempio le sindromi di Reiter, Behçet e Wegener.

L'uretrite può associarsi, a epididimite, prostatite, balanite (edema ed arrossamento del glande) e potrebbe anche essere la spia di una prostatite (il 50% circa degli uomini con prostatite non batterica o dolori pelvici cronici ha una infiammazione dell'uretra).

SEGNI E SINTOMI

◆ Secrezioni uretrali francamente purulente oppure chiare e vischiose (possono anche non essere riferite dal paziente, ma evidenziate dopo massaggio dell'uretra),

◆ disuria,

◆ bruciori spontanei o durante la minzione,

◆ eritema del meato uretrale.

Nelle uretriti gonococciche, i sintomi si manifestano mediamente dopo 2-6 giorni dal contatto o dopo 1-5 settimane in quelle non gonococciche.

La sintomatologia può essere piuttosto aspecifica e non ci permette sempre di differenziare tra le diverse eziologie.

In caso di infezione gonococcica la secrezione è di solito più francamente purulenta, talora fuoriesce dal meato uretrale in modo spontaneo.

Nelle localizzazioni ano-rettali è presente secrezione anale, prurito, occasionalmente dolori addominali con sangue nelle feci.

Tuttavia circa il 25% delle uretriti non gonococciche (UNG) decorre in modo asintomatico o paucisintomatico.

COMPLICANZE PIÙ FREQUENTI

◆ Epididimite o Orchi-epididimite

◆ Prostatite

◆ Congiuntivite

◆ Artrite reattiva/Sindrome di Reiter (poco frequenti <1% dei casi).

EZIOLOGIA

Le uretriti vengono classicamente distinte in gonococciche, quando l'agente eziologico è *N. gonorrhoeae* e non gonococciche (UNG) quando sono chiamati in causa altri microrganismi.

Nel 20-50% dei casi non è possibile identificare nessun patogeno.

I microrganismi più frequentemente associati ad uretrite sono *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*. Altri possibili agenti eziologici sono *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex*, e *Ureaplasma urealyticum*.

Sono stati descritti casi sporadici di UNG dovute a *Neisseria meningitidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Hemophilus species*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, Adenovirus ed Enterobatteri, questi ultimi soprattutto in pazienti omosessuali o comunque che riferiscono rapporti anali.

DIAGNOSI DI URETRITE

Si basa sui dati clinici, anamnestici (secrezioni uretrali, disuria, fattori di rischio per IST) e su quelli del laboratorio.

Il laboratorio, nei pazienti sintomatici con secrezione visibile, può confermare la diagnosi con l'esame microscopico dopo colorazione di Gram:

- su striscio uretrale (≥ 5 polimorfonucleati per campo microscopico a 1000X, esaminando almeno 5 campi)

- su 1° getto di urine (10ml) previa centrifugazione (10 o più polimorfonucleati a 1000X). Sono però possibili casi di uretrite con meno di 5 LPMN (nel 20% dei casi) e solo bruciore/irritazione.

Esiste una grande variabilità sia inter-osservatore che intra-osservatore nell'allestimento e nella conta dei LPMN, soprattutto nei casi di infiammazione più lieve. La sensibilità migliora nei casi con secrezioni franche. A ciò va aggiunto che in oltre un terzo dei pazienti con infezione da *C.t.* o *M.g.* non si ha un aumento di LPMN.

L'uretrite deve essere sempre distinta dalle infezioni delle vie urinarie (6-7% dei casi): raccogliere un campione di urina getto intermedio per la valutazione dei nitriti e dell'esterasi leucocitaria (sensibilità 83-90% III, B) in quei pazienti con disuria severa, ematuria microscopica o macroscopica, nicturia, pollachiuria o che non hanno mai avuto rapporti sessuali.

ACCERTAMENTI MICROBIOLOGICI

RACCOLTA DEI CAMPIONI

- ◆ Urine primo getto
- ◆ Tampone uretrale

Il primo getto urinario costituisce il campione di prima scelta ed è inoltre accettato dal paziente in quanto rappresenta un metodo non invasivo e non richiede la presenza di personale sanitario.

Il tampone uretrale deve essere eseguito almeno due-tre ore dopo l'ultima minzione, anche se sarebbe preferibile effettuarlo al mattino prima della minzione (IV, C). Sarebbe opportuno utilizzare tamponi floccati che devono essere introdotti per almeno 0,5 cm nell'uretra (III, B).

Assicurarsi che il paziente non abbia eseguito una terapia antibiotica nella settimana precedente l'esame o nelle ultime 4 settimane se il laboratorio utilizza tecniche di Amplificazione degli Acidi Nucleici (NAATs).

CONSERVAZIONE

Le indagini microbiologiche devono essere iniziate al più presto e comunque entro 2-4 ore dalla raccolta del campione.

Qualora l'assetto organizzativo dei centri di prelievo non consenta ciò, i campioni devono essere trasportati in idonei terreni di trasporto che garantiscano la vitalità dei microrganismi, un pH adeguato, che prevengano l'essiccamento e la sovra crescita batterica. Il terreno di trasporto Amies è da preferirsi allo Stuart che contenendo glicero-fosfato può facilitare la moltiplicazione delle Enterobacteriaceae.

Se si ritarda la processazione è preferibile conservare i campioni a 4° gradi piuttosto che a temperatura ambiente (per 12h e comunque non oltre le 48h).

Per la coltura di *N. g.* è consigliato seminare al momento il materiale prelevato, altrimenti il tampone deve essere inviato il più presto possibile al laboratorio in apposito terreno di trasporto che deve essere assolutamente privo di glicerofosfato; nel terreno Amies i gonococchi sopravvivono sino a 12 ore e fino a 24 se si utilizza il terreno di Amies liquido modificato.

In caso di utilizzo di tecniche biomolecolari attenersi alle istruzioni fornite dal produttore o dal laboratorio.

INDAGINI MICROBIOLOGICHE

Esame microscopico: può confermare la diagnosi e dare utili informazioni in caso di gonorrea (presenza di leucociti e diplococchi gram negativi intra ed extra cellulari).

Le ricerche specifiche si dividono in indagini di:

1° livello ricerca di *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. genitalium*

2° livello ricerca di *U. urealyticum* e *T. vaginalis*

3° livello ricerca di altri microrganismi sulla base del Gram e/o dei dati clinici ed anamnestici

Indagini di 1° livello

Neisseria gonorrhoeae.

L'esame microscopico dopo colorazione di Gram ha alta specificità (>99%) e sensibilità (>90%) e permette di porre diagnosi in oltre il 90% delle uretriti maschili sintomatiche (III C).

La microscopia non è raccomandata (IIC) nella diagnosi di gonorrea in uomini asintomatici e nell'infezione rettale per la bassa sensibilità, rispettivamente $\leq 55\%$ e al $\leq 40\%$.

Sono disponibili in commercio kit per la ricerca mediante amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) che si rivelano particolarmente utili nei casi in cui il trasporto e la conservazione del campione non possono garantire la vitalità del gonococco. Le linee guida BASHH raccomandano l'utilizzo delle NAATs nei seguenti casi:

- 1) metodo di scelta per pazienti asintomatici con sospetta infezione gonococcica;
- 2) metodo di scelta per infezione gonococcica a livello rettale e faringeo in uomini che fanno sesso con gli uomini (MSM);
- 3) nel controllo post-terapia.

Una positività alle NAATs nelle popolazioni a bassa prevalenza e nei siti extragenitali deve essere valutata con molta cautela (possibili cross-reazioni con altre Neisserie spp). In tali casi è necessario confermare il dato con un altro test molecolare che utilizzi un target diverso (IIC).

L'esame colturale è raccomandato soprattutto in seguito a persistenza dell'infezione dopo trattamento e quando si sospetta il fallimento terapeutico; consente inoltre di valutare la resistenza agli antimicrobici. Si raccomanda (IIB) l'utilizzo di terreni arricchiti e di prolungare l'incubazione a 48 ore in atmosfera di CO₂ prima di dare un esito negativo. L'esame colturale può essere eseguito su campioni prelevati da tutti i siti corporei tranne sulle urine.

Le colonie sospette, confermate per *N.g.* con identificazione biochimica, Gram e test dell'ossidasi (positivo) hanno una specificità ed un PPV del 100%.

N. g. ha sviluppato negli anni resistenze a diverse classi di antibiotici comprese penicilline, tetracicline, macrolidi, fluorochinoloni e perfino verso le cefalosporine a spettro esteso (ceftriaxone e cefixime). Per far fronte a questa emergenza il WHO e l'ECDC hanno pubblicato il piano d'azione globale per controllare la diffusione e l'impatto della resistenza antimicrobica verso questo microrganismo.

Per l'utilizzo di altre molecole si dovrebbe fare riferimento ai dati epidemiologici regionali o nazionali.

Un test di sensibilità agli antimicrobici dovrebbe sempre essere eseguito: in tutti i casi di gonorrea diagnosticata con NAATs prima dell'inizio della terapia, nei pazienti con infezione persistente o ancora sintomatici dopo la terapia o in caso di sospetto fallimento terapeutico.

C. trachomatis.

Il metodo di riferimento è rappresentato dalle NAATs (I, A) in quanto hanno valori di sensibilità e specificità molto più elevati (sensibilità 90-100%, specificità 99-100%) rispetto a metodi di ricerca antigeni (EIA sensibilità 53-76%, specificità 95%, DFA sensibilità 70-90%, specificità 98-100%), metodi di ibridizzazione (sensibilità 65-96%, specificità 96-100%) o colturali (sensibilità 70-85%, specificità 100%). Infatti i metodi per la ricerca degli antigeni (ELISA o IF) non hanno più ruolo nella diagnostica di uretrite per la bassa sensibilità. Anche la coltura è meno sensibile, e ha un ruolo solo in ricerca (es. studio della sensibilità agli antibiotici) o in medicina legale.

Il dosaggio degli anticorpi anti-Chlamydia ha scarso valore nella diagnosi delle infezioni acute e non dovrebbe essere usato per la diagnosi di routine delle infezioni non complicate (I, A) per la bassa sensibilità e specificità.

La sierologia può essere di aiuto nella diagnosi di LGV (elevati titoli di IgG e/o IgA) e in studi epidemiologici.

Anche con l'utilizzo di NAATs, sebbene in un numero minimo di casi, si possono avere dei falsi negativi dovuti alla presenza, soprattutto nelle urine, di inibitori dell'amplificazione.

Nelle linee guida BASHH del 2015 vengono indicati campioni biologici da utilizzare per la ricerca in biologia molecolare (NAAT) di *C. t.*

Urine 1° getto	Uretra	Glande	Faringe	Retto	Congiuntiva
1	1*	3	2**	2**	2
Ila, B	C	Ila, B	MSM Ila, B CSW IV, C	MSM Ila, B CSW IV, C	

1 = test di scelta

1* = uomini con sintomi uretrali persistenti ma risultati negativi per il test in altri siti

2 = test di scelta non licenziato

2** = per MSM (men who have sex with men) e CSW (commercial sex workers)

3 = non raccomandato

In particolare indirizzano la scelta del materiale biologico più adatto verso i campioni "1" perché risultano avere una sensibilità ed una specificità elevata (Ib, A), e consigliano di scegliere la metodica che ha un valore predittivo positivo >90% e che sia in grado di riconoscere le eventuali varianti di *C. t.* (IV, C). Inoltre considerano la validità dei risultati della tecnologia NAAT anche per campioni di origine rettale e orofaringea (Ila, B).

Anche se le linee guida HPA suggeriscono di confermare i campioni risultati positivi con una tecnologia NAAT più sensibile e che prende in considerazione target diversi (IIa, B), le linee guida BASHH del 2014 sostengono che la conferma è superflua visto che oltre il 90% dei positivi risulterà confermato (III, B).

E' fortemente raccomandato (I, A) l'utilizzo di metodiche in grado di rivelare almeno un altro target oltre quello del plasmide criptico in modo da diagnosticare anche la variante svedese di *C.t.* che è priva di tale plasmide (I A).

Mycoplasma genitalium.

L'infezione da *M. g.* è inequivocabilmente associata alle uretriti non gonococciche e non clamidiali nell'uomo e la sua prevalenza varia dal 5 al 35%.

Le NAATs che identificano acidi nucleici specifici (DNA o RNA) nei campioni clinici costituiscono il solo metodo utilizzabile per la diagnosi [III; B].

Indagini di 2° livello (approfondimento):

Ureaplasma urealyticum:

L'associazione tra *Ureaplasma* e uretriti è stata a lungo controversa probabilmente perché gli studi meno recenti non differenziavano le due specie *U. urealyticum* e *U. parvum*. Oggi c'è una sempre maggiore evidenza che solo *U. urealyticum* può causare un'uretrite e non *U. parvum*. La sua prevalenza nelle uretriti acute varia dal 5%–10% dei casi.

La diagnosi basata sull'esame colturale non permette di distinguere le due specie per cui la sola metodica raccomandata è costituita dalle NAATs che consentono appunto tale distinzione.

L'eventuale presenza di *Mycoplasma hominis* non deve essere refertata in quanto normalmente tale microorganismo non rappresenta un agente eziologico di uretrite

T. vaginalis.

La ricerca di *Trichomonas vaginalis* dovrebbe essere effettuata come indagine di 2° livello preferibilmente con tecniche colturali o di biologia molecolare. La sua prevalenza è strettamente legata alla prevalenza nella comunità. Questa infezione sembra poco comune in Europa, ma ci sono pochi studi basati sull'utilizzo delle NAATs che sono più sensibili rispetto agli altri test usati routinariamente. Negli USA le prevalenze riportate variano dal 2.5% al 17%. Il suo isolamento sembra maggiore negli uomini di età superiore ai 30 anni e l'infezione decorre spesso in modo asintomatico.

Anche se la coltura è considerata ancora il "gold standard" (IIb, B), i test molecolari hanno dimostrato maggiore sensibilità (IIb, B) e consentono di rilevare il *T.v.*-DNA da diversi materiali biologici con una sensibilità dell'88%–97% e una specificità del 98%–99%.

I POC Test (Point of care test) hanno una buona sensibilità (80-95%) e specificità (>95%), ma sono validati solo per i tamponi vaginali (IIb, B).

La ricerca di altri patogeni meno comuni deve essere presa in considerazione solo come indagine di 3° livello.

URETRITI PERSISTENTI O RICORRENTI

In caso di uretrite persistente o ricorrente (30-90 giorni dalla fine della terapia) valutare altri parametri quali:

- ◆ rapporti con la/il partner non trattato,
- ◆ nuova infezione acquisita da un nuovo partner,
- ◆ terapia non eseguita correttamente,
- ◆ infezione dovuta ad altri patogeni,
- ◆ presenza di microrganismi resistenti,
- ◆ altre cause (infezione delle vie urinarie, prostatite, fimosi, irritazione chimica, stenosi uretrale, tumore).

MANAGEMENT

Al paziente con uretrite devono essere fornite le seguenti informazioni:

- ◆ Una spiegazione delle cause dell'uretrite, comprese quelle non infettive, e degli effetti a breve e lungo termine della patologia anche per quanto riguarda il partner.
- ◆ La motivazione di un'eventuale terapia antibiotica, gli effetti (secrezioni di tipo infiammatorio possono persistere anche per giorni dopo l'eradicazione del patogeno), ed i possibili effetti collaterali.
- ◆ L'importanza della compliance alla terapia.
- ◆ L'importanza della valutazione clinica e della eventuale terapia del o dei partner (possibilmente tutti i partner sessuali degli ultimi mesi devono essere controllati).

- ◆ Astinenza dai rapporti sessuali, o se non possibile, utilizzare il condom anche nei rapporti orali ed anali finché non è stata terminata la terapia e non è stato valutato il partner (IV C).
- ◆ Valutazione di altre IST (sifilide, epatite B, HIV).
- ◆ Follow up

TERAPIA

Il trattamento deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di uretrite, senza attendere i risultati dei test per *C. t.* o la coltura per *N. g.* La terapia deve essere somministrata a tutti i pazienti sintomatici anche se la microscopia non risulta diagnostica. Nelle situazioni in cui la diagnosi microscopica non sia disponibile o non risulti attendibile, deve essere somministrata una terapia sia per *C. t.* sia per *N. g.*

Uretriti gonococciche:

Terapia di 1° scelta:

- Ceftriaxone 500 mg IM in singola dose + Azitromicina 2 g OS in singola dose (IV, C).

Regimi alternativi:

- Cefixime 400 mg IM in singola dose (IB, A)+ Azitromicina 2 g OS in singola dose (IV, C).
- Ceftriaxone 500 mg IM in singola dose (IV, C) se non è disponibile Azitromicina.
- Spectinomicina 2 g IM in singola dose (IB, A) + Azitromicina 2 g OS in singola dose (IV, C) per ceppi resistenti alle cefalosporine o paziente con storia di anafilassi alla penicillina o allergia alle cefalosporine.

Coinfezione con *C. trachomatis* in giovani eterosessuali di età inferiore a 30 anni e nei MSM:

- azitromicina 1 g OS in singola dose o doxiciclina 100 mg OS due volte al giorno per 7 giorni.
- Cefixime 400 mg OS singola dose.

Regimi alternativi per localizzazioni non uretrali.

- Ceftriaxone 1 g IM in singola dose + Azitromicina 2 g OS in singola dose (IV, C).
- Gentamicina 240 mg IM in singola dose + Azitromicina 2 g OS in singola dose.
- Ceftriaxone 500 mg IM in singola dose + doxiciclina 100 mg OS due volte al giorno per 14 giorni per epididimite-orchite (IV, C).
- Ciprofloxacina 500 mg in singola dose solo se confermata sensibilità dal laboratorio.

Uretriti non gonococciche (NGU)

Clamidia trachomatis

Terapia di 1° scelta:

- Doxiciclina 100 mg PO 2 volte al giorno per 7 gg (I, A).
- Azitromicina 1 g PO in una singola dose (I, A).

Terapia di 2° scelta:

- Azitromicina 500 mg poi 250 mg PO per 4 giorni (IIb,B) se paziente positivo per *M.genitalium*.
- Doxiciclina 100 mg PO 2 volte al giorno per 21 gg (I, A) in caso di infezione rettale.
- Doxiciclina 100 mg PO 2 volte al giorno per 7 gg (III,B) in caso di infezione rettale.

Regimi alternativi (in caso di contrindicazioni alle precedenti terapie):

- Eritromicina 500 mg PO 2 volte al giorno per 10-14 gg (IV, C)
- Ofloxacina 200 mg 2 volte al giorno o 400 mg 1 volta al giorno per 7 gg (Ib A).

Mycoplasma genitalium

Terapia di 1° scelta (ceppi sensibili ai macrolidi):

- Azitromicina 500 mg poi 250 mg PO per 2-5 giorni (IIb,B).
- Josamicina 500 mg PO 3 volte al giorno per 10 gg (IV, C)

Terapia di 1° scelta (ceppi resistenti ai macrolidi ed in caso di infezione persistente):

- Moxifloxacina 400 mg PO per 7-10 gg (IIb, B)

Ureaplasma urealyticum

- Azithromicina 500 mg poi 250 mg PO per 4 giorni (IIb,B)
- Doxiciclina 100 mg PO 2 volte al giorno per 7 gg (Ib, A).

Regimi alternativi:

- Ofloxacina 200 mg 2 volte al giorno o 400 mg 1 volta al giorno per 7 gg (Ib, A).

UNG persistenti/ricorrenti

- Azithromicina 500 mg poi 250 mg PO per 4 gg (III, B) + Metronidazolo 400 mg 2 volte al giorno per 5 gg (IV, C).

Regime alternativo:

- Moxifloxacina 400 mg PO una volta al giorno per 10-14 gg (IIIb, B) + Metronidazolo 400 mg 2 volte al giorno per 5 gg (IV, C).

GESTIONE DEL PARTNER

Tutti i partner, soprattutto degli ultimi tre mesi, dovrebbero essere esaminati. In assenza di studi prospettici randomizzati sembrerebbe utile trattare comunque anche i partner di quei pazienti con uretrite nei quali non è stato possibile identificare il patogeno per diminuire la morbilità femminile. (IV, C).

Contattare i partner sessuali, offrire i test per le infezioni da *C. t.*, *N.g.* (IV, C), altre IST e HIV insieme alla terapia ed il counselling.

Per i casi di gonorrea, contattare tutti i partner sessuali nei 60 giorni precedenti dall'inizio dei sintomi o dalla diagnosi (IV; C). Se l'ultimo contatto sessuale di un paziente risale a più di 60 giorni prima della diagnosi, valutare l'ultimo partner sessuale.

Notificare le infezioni da *N. gonorrhoeae*.

FOLLOW UP

E' importante eseguire un follow-up dopo 2-3 settimane per valutare l'eventuale regressione della sintomatologia e la compliance alla terapia, nonché la possibilità di una reinfezione in quei pazienti con partner non trattata. I pazienti possono essere contattati anche telefonicamente.

Se la terapia è stata eseguita correttamente e la sintomatologia si è risolta non è indispensabile eseguire un nuovo test.

Se la terapia non è stata correttamente seguita, se i sintomi persistono anche dopo il completamento della terapia, o i pazienti hanno avuto rapporti sessuali non protetti con partner non trattati è necessario rivalutare il paziente, ripetere il trattamento farmacologico ed eventualmente ripetere un prelievo ed indagare altri agenti eziologici meno frequentemente implicati nelle NGU.

In caso di utilizzo di tecniche di biologia molecolare è necessario un intervallo di tempo di almeno 4 settimane, il tempo necessario alla completa eliminazione degli acidi nucleici.

BIBLIOGRAFIA

1. Berntsson M. e al. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. *Int J STD AIDS*. 2010 Mar;21(3):191-4.
2. Bignell C. e al. European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. 2012 IUSTI.
3. Bignell C. e al. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults. 2011. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH).
4. Bissessor M. e al. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis*. 2013 Oct;40(10):768-70.
5. Bojović J e al. Reiter's syndrome--disease of young men-- analysis of 312 patients. *Med Pregl*. 2014 Jul-Aug;67(7-8):222-30.
6. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) UK National Guideline for Gonorrhoea Testing 2012.
7. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Guidance for the detection of gonorrhoea in England Including guidance on the use of dual nucleic acid amplification tests (NAATs) for chlamydia and gonorrhoea. 2014
8. C Gaydos, N E Maldeis, A Hardick, et al. *Mycoplasma genitalium* compared to *chlamydia*, gonorrhoea and *trichomonas* as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect* 2009 85: 438-440
9. CDC. 2016. Sexually transmitted disease surveillance 2015.
10. CDC. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Recommendations and Reports, 2014. Vol.63, No. 2, March 14.
11. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. Diseases Characterized by Urethritis and Cervicitis.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2015. Sexually transmitted infections in Europe 2013.

13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) SURVEILLANCE REPORT 2016. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2014.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2015. Guidance on *Chlamydia* control in Europe.
15. Field N. e al. Use of dual nucleic acid amplification assays for chlamydia and gonorrhoea within the National Chlamydia Screening Programme (NCSP): Results from a national survey of local authority commissioners. 2014. Public Health England.
16. Gross G. e al. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. 2011. Tying (Editors). Springer.
17. Hartmann M. Genital Mycoplasmas. JDDG 2009 (4) (Band 7): 371-377.
18. Health Protection Agency (HPA) 2015. The gonococcal resistance to antimicrobials programme (GRASP) years 2014 report.
19. Horne P. et al. UK National Guideline on the Management of Non-gonococcal urethritis. 2015 (British Association for Sexual Health and HIV - BASHH).
20. Horne PJ. et al. IUSTI 2014. European Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. 2016 IUSTI
21. Jensen J.S. e al. European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. 2016 IUSTI
22. Khatib N. e al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. Int J STD AIDS. 2015 May;26(6):388-92.
23. Lanjouw E. e al. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. 2015 IUSTI.
24. Moi H. e al. Management of non-gonococcal urethritis. BMC Infectious Diseases (2015) 15:294
25. Ng A, Ross JD. *Trichomonas vaginalis* infection: How significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? 2015. Int J STD AIDS. Feb 6
26. NHS. UK Standards for Microbiology Investigations *Chlamydia trachomatis* Infection – Testing by Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs). 2016
27. Nneka C. e al. *Chlamydia trachomatis*. UK Testing Guidelines. 2015. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH).
28. Sethi S. e al. *Mycoplasma genitalium*: An emerging sexually transmitted pathogen. Indian J Med Res. 2012 December; 136(6): 942–955.
29. Sherrard K e al. United Kingdom National Guideline on the Management of *Trichomonas vaginalis* International Journal of STD & AIDS 2014, Vol. 25(8) 541–549.
30. Sviben M. e al. Epidemiology and laboratory characteristics of *Trichomonas vaginalis* infection in Croatian men with and without urethritis syndrome: a case-control study. 2015. Sex Transm Infect. Jan 7.
31. Taylor-Robinson D. e Skov Jensen J. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly. Clinical Microbiology Reviews, July 2011, p. 498–514 Vol. 24, No. 3.
32. Weinstein SA, Stiles BG. A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of *Mycoplasma genitalium*. Sex Health. 2011; 8:143–58.
33. Wetmore, et al. Demographic, behavioural and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. 2011 Sex. Transm. Dis. 38:180–186.
34. World Health Organization (WHO) 2013. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human Immunodeficiency Virus.
35. World Health Organization (WHO) 2016. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015.

LINKS UTILI

<http://www.cdc.gov/STD/default.htm>

<http://www.bashh.org/guidelines>

<http://www.sign.ac.uk/guidelines>

http://www.who.int/std_diagnostics

<http://ecdc.europa.eu/>

<http://www.iusti.org/>