

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali

Gianfranco Donelli (a), Valeria Di Carlo (a), Emilio Guaglianone (a),
Iolanda Francolini (a), Roberta Di Rosa (b), Massimo Antonelli (c),
Giovanni Fadda (d), Annunziata Isabella Parisi (e), Stefania Musco (f),
Antonio Ierna (e), Fabrizio Mastrilli (e)

(a) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Dipartimento di Medicina Clinica, Università "La Sapienza", Roma
(c) Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
(d) Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
(e) Fondazione Santa Lucia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma
(f) Scuola di Specializzazione in Urologia, Università Tor Vergata, Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

03/40

Istituto Superiore di Sanità

Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali.

Gianfranco Donelli, Valeria Di Carlo, Emilio Guaglianone, Iolanda Francolini, Roberta Di Rosa, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda, Annunziata Isabella Parisi, Stefania Musco, Antonio Ierna, Fabrizio Mastrilli
2003, iii, 43 p. Rapporti ISTISAN 03/40

L'impianto di Cateteri Vescicali (CV) è una delle cause più comuni di infezioni delle vie urinarie che, ove contratte a livello ospedaliero, comportano un aumento della morbilità e dei costi di ricovero. Tra le strategie suggerite per il controllo di questo fenomeno, assumono particolare rilievo sia le iniziative di aggiornamento continuo volte ad una migliore comprensione della patogenesi di tali infezioni, che l'adozione di idonee misure preventive e di ben definite regole per l'inserimento dei cateteri e l'assistenza al paziente cateterizzato. Il protocollo, qui proposto per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle infezioni urinarie associate ai CV, intende offrire uno strumento utile ad affrontare i vari aspetti di questa rilevante problematica sanitaria.

Parole chiave : Cateteri vescicali, Infezioni urinarie, Biofilm microbici, Protocolli, Prevenzione, Diagnosi, Terapia

Istituto Superiore di Sanità

Protocol for prevention, diagnosis and therapy of catheter-associated urinary tract infections.

Gianfranco Donelli, Valeria Di Carlo, Emilio Guaglianone, Iolanda Francolini, Roberta Di Rosa, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda, Annunziata Isabella Parisi, Stefania Musco, Antonio Ierna, Fabrizio Mastrilli
2003, iii, 43 p. Rapporti ISTISAN 03/40 (in Italian)

The implant in patients of urinary catheters is one of the commonest causes of urinary tract infections which, when nosocomially acquired, result in increased morbidity and hospital costs. Among the suggested strategies to control this phenomenon, the updating of knowledge regarding the pathogenesis of these infections as well as the close application of preventive measures and well defined rules for catheter insertion, use and care of catheterized patients are particularly relevant. The protocol for the prevention, diagnosis and treatment of catheter-associated urinary tract infections, here proposed, provides a useful tool to face the several aspects of this relevant health issue.

Keywords : Urinary catheters, Urinary tract infections, Microbial biofilms, Protocols, Prevention, Diagnosis, Therapy

Gli autori desiderano ringraziare Monica Coletti (Laboratorio di Batteriologia del Servizio aggregato di consulenze infettivologiche del Policlinico Umberto I di Roma) per l'attenta ed esperta collaborazione tecnica fornita nell'elaborazione dei dati relativi alla casistica delle infezioni urinarie associate ai cateteri vescicali diagnosticate nell'anno 2002.

Indirizzo per la corrispondenza: Gianfranco Donelli
Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma
e-mail: donelli@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Erico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Rola De Castro* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

©003 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Premessa	iii
Introduzione	1
Cateteri vescicali	3
Cateterismo a permanenza e ad intermittenza	4
Sicurezza d'impiego e possibili complicanze	6
Infezioni associate ai cateteri vescicali	8
Rischio infettivo	8
Microrganismi implicati	9
<i>Acinetobacter</i> spp.	10
<i>Candida</i> spp.	10
<i>Citrobacter</i> spp.	11
<i>Enterococcus</i> spp.	11
<i>Escherichia coli</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12
<i>Proteus mirabilis</i>	12
<i>Providencia</i> spp.	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
<i>Serratia</i> spp.	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	14
Fattori causali e favorenti le infezioni	15
Biofilm	15
Incrostazioni	16
Biocompatibilità dei materiali	17
Antibiotico-resistenza	18
Prevenzione delle infezioni associate a catetere	20
Raccomandazioni per l'impianto di cateteri vescicali	20
Sistemi di drenaggio	21
Raccomandazioni per l'assistenza di pazienti portatori di cateteri vescicali	22
Impiego di cateteri medicati	23
Cateteri trattati con sostanze antimicrobiche	24
Argento	24
Antibiotici	26
Nitrofurazone	26
Cateteri rivestiti con biomolecole idrofile	27
Terapie antimicrobiche a scopo profilattico	27
Antibiotici	27
Metenammina ippurato	27
Diagnosi di laboratorio delle infezioni delle vie urinarie associate a catetere	28
Urinocolture	28
Esame microscopico	29

Esame colturale.....	29
Casistica tipo.....	30
Diagnosi clinica e trattamento delle infezioni correlate a catetere vescicale	32
Bibliografia	34
Appendice	
Raccomandazioni CDC per la prevenzione delle infezioni alle vie urinarie associate ai cateteri vescicali	43

PREMESSA

Almeno la metà delle infezioni ospedaliere delle vie urinarie potrebbe essere prevenuta ricorrendo al cateterismo urinario solo quando strettamente necessario, limitandone al massimo la durata e adottando rigorose misure igieniche nell'assistenza al paziente cateterizzato. Per raggiungere tali obiettivi è indispensabile il coinvolgimento del personale medico e infermieristico in un processo di revisione critica delle proprie pratiche e l'avvio di programmi formativi-informativi sui rischi associati al cateterismo urinario e sulle misure più efficaci per interrompere la catena di trasmissione di queste infezioni. L'introduzione dei cateteri vescicali a ciclo chiuso ha certo rappresentato un consistente passo avanti nella prevenzione delle infezioni delle vie urinarie; ma anche in paesi dove tale innovazione è entrata da molti anni a far parte degli standard assistenziali, numerose sono le segnalazioni di un utilizzo improprio del cateterismo e del perdurante, mancato rispetto delle più elementari norme di asepsi nella gestione del paziente.

Il presente protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai Cateteri Vescicali (CV), nasce appunto dall'esigenza di colmare le numerose carenze di formazione e informazione esistenti in tale ambito. Esso va inteso come proposta aperta ai contributi di tutti coloro che, ai diversi livelli, dalla ricerca di laboratorio alla pratica clinica, sono interessati alla problematica delle infezioni urinarie nei pazienti cateterizzati. La sua elaborazione è stata il frutto di una collaborazione tra microbiologi, infettivologi, rianimatori e clinici, operanti sia a livello universitario che in strutture del Servizio Sanitario Nazionale, nata inizialmente per lo studio delle infezioni correlate ai cateteri venosi centrali, nell'ambito di due successivi programmi per la Ricerca Finalizzata, finanziati dal Ministero della Salute a partire dal 1999.

L'obiettivo è quello di pervenire, con l'adesione e il consenso di tutti gli operatori sanitari interessati, alla definizione di linee guida a valenza nazionale.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni è andata fortemente aumentando l'attenzione nei confronti delle infezioni nosocomiali e, tra queste, di quelle riguardanti le vie urinarie. Come è noto, sono dette nosocomiali quelle infezioni che, non presenti al momento del ricovero del paziente né allo stato conclamato né in incubazione, compaiono sia durante che dopo la degenza e, in ogni caso, sono da essa direttamente determinate. In generale, tutte le infezioni nosocomiali comportano un rischio significativo per il paziente, un prolungamento del periodo di degenza, un coinvolgimento aggiuntivo di personale sanitario, e un aumento dei costi ospedalieri.

I risultati di numerosi studi svolti allo scopo di determinare l'incidenza di tali eventi infettivi sul totale della popolazione ospedalizzata, indicano come una percentuale variabile tra il 5 e il 12 % dei ricoverati sia interessata da infezioni nosocomiali; di queste, le infezioni delle vie urinarie sono quelle che hanno un'incidenza maggiore, con percentuali che variano dal 30 al 40% del totale [1-10]. Le infezioni delle vie urinarie (indicate comunemente nelle pubblicazioni internazionali con l'acronimo UTI, *Urinary Tract Infections*) sono rivelate da batteriurie accompagnate o meno nei pazienti da specifica sintomatologia; generalmente sono benigne e talvolta sono considerate semplicemente una sorta di incidente temporaneo. Sebbene spesso si autorisolvano con la rimozione del catetere, tuttavia, possono indurre complicazioni locali più o meno gravi, come calcoli urinari e renali, pielonefriti acute, negli uomini prostatiti ed epididimiti acute, e/o sistemiche come batteriemie, setticemie e, talvolta, shock settico. Poiché l'infezione delle vie urinarie è la più comune infezione che può venire acquisita in ospedale, si è affermato che le sue complicanze possano influire sostanzialmente sul tasso generale di mortalità anche se non tutti i ricercatori sono d'accordo nel ritenere che tale ipotesi possa essere dimostrata [11-14].

La popolazione ospedalizzata acquisisce infezioni delle vie urinarie in circa l'80 % dei casi a seguito di cateterizzazione, e in circa il 4% a seguito di manovre strumentali di carattere urologico, come la cistoscopia o altre tecniche endoscopiche esplorative e chirurgiche. Altre cause di infezione possono essere legate all'uso di apparecchiature contaminate da pazienti infetti o ad episodi dovuti a disattenzione o scarsa professionalità del personale ospedaliero. Una causa nosocomiale indiretta di Infezione delle Vie Urinarie (IVU) è spesso rappresentata dalla presenza di ceppi di batteri altamente resistenti come conseguenza dell'uso massiccio di antibiotici in ambiente ospedaliero [15].

La stretta correlazione tra cateterizzazione e IVU nosocomiali ha indotto sempre più spesso a parlare di infezioni delle vie urinarie associate a catetere e, talvolta, le due definizioni sono state usate come sinonimi.¹

L'elevata frequenza con la quale si fa ricorso in ospedale al catetere urinario, estende il problema delle infezioni ad esso associate ben oltre i confini dei reparti urologici. Si stima che una percentuale di pazienti molto variabile, che può arrivare fino al 25%, venga sottoposta, anche solo per brevi periodi, a cateterizzazione [18-19]; e che in essa siano compresi individui

¹ La definizione di infezione nosocomiale delle vie urinarie associata a catetere, include sia una batteriuria associata a, che priva di, sintomatologia a seguito dell'impianto del catetere, come indicato dai *Centers for Diseases Control and Prevention* [16].

Non tutte le pubblicazioni considerano indicativi di una infezione delle vie urinarie in corso gli stessi parametri. In termini quantitativi, in genere, si considera presente una infezione delle vie urinarie quando successivamente all'applicazione di un catetere si registrano nelle urine conteggi maggiori di 10⁴ c.f.u./mL per una singola specie, a meno che la terapia antibiotica non sia iniziata. In ogni caso, talvolta sono considerati positivi anche conteggi minori, purché persistenti [17].

di tutte le età, di tutti i reparti degli ospedali generali ma anche e soprattutto anziani, ricoverati in cliniche di lungodegenza e in case di riposo. Non è infrequente rilevare, perciò, che le infezioni nosocomiali dell'apparato urinario siano più comuni tra i pazienti in trattamento per disfunzioni non urologiche [20].

L'incidenza delle infezioni delle vie urinarie associate a catetere può variare molto a seconda delle condizioni generali del paziente, dei dispositivi impiegati e del loro tempo di impianto, nonché delle differenti pratiche ospedaliere di gestione dei pazienti cateterizzati. È utile sottolineare, inoltre, che alle possibili complicanze indicate, si possono aggiungere quelle successive alla rimozione del catetere stesso [13].

Per quanto concerne i principali fattori di rischio predisponenti all'insorgenza dell'infezione delle vie urinarie associate a catetere, questi vengono suddivisi in non modificabili e variabili. Tra i primi l'età avanzata, la gravità del quadro clinico e, secondo alcuni studi, il diabete mellito e il sesso femminile. La predisposizione delle donne sotto i cinquant'anni all'infezione delle vie urinarie è stata attribuita da alcuni ricercatori alle minori dimensioni, in particolare alla brevità, dell'uretra femminile, da altri alla maggiore presenza, in termini di qualità e quantità, di flora batterica nell'uretra femminile al momento dell'inserimento del catetere. Tra i fattori di rischio variabili vi sono le indicazioni cliniche per l'applicazione del catetere, le modalità di impianto, la durata della cateterizzazione, la separazione dei malati cateterizzati, il tipo di catetere e il sistema di drenaggio utilizzato. In ogni caso, tra tutti i fattori di rischio per l'insorgenza di una IVU nosocomiale associata a catetere, la durata della cateterizzazione è considerato quello predominante [21-23].

È evidente che per ridurre al minimo l'incidenza di infezioni delle vie urinarie associate a catetere la prevenzione migliore è quella di evitare l'impianto di cateteri in pazienti che non ne hanno assoluta necessità e/o di rimuoverli appena possibile. Accanto a ciò è tuttavia necessario prendere in considerazione le possibili soluzioni tecnologiche alternative offerte dalla ricerca industriale, anche se alcuni ricercatori sono scettici circa la reale volontà di innovazione in questo settore, dal momento che i loro sforzi si scontrano con la visione del problema di molte amministrazioni ospedaliere che considerano la cateterizzazione urinaria utile per mantenere bassi i costi di degenza [1].

Nonostante ciò, le attività di ricerca in questo settore negli ultimi decenni hanno sondato molte possibili vie d'intervento. Ci si è mossi verso: a) il miglioramento dei sistemi composti dal catetere, dai tubi e dalle sacche di raccolta delle urine [13, 20]; b) la realizzazione di sistemi chiusi sterili capaci di minimizzare il rischio di contaminazione esterna [8, 24-28]; c) la realizzazione di cateteri costituiti da nuovi materiali biocompatibili, impregnati di antisettici o rivestiti di sostanze antimicrobiche [29-44]; d) lo sviluppo di antibiotici in grado di combattere i microrganismi resistenti [18, 42]; e) la messa a punto di protocolli di controllo delle infezioni negli ospedali [45-49].

In Appendice vengono riprodotte le raccomandazioni dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) per la prevenzione delle infezioni alle vie urinarie associate ai cateteri vescicali, pubblicate nel 1981 e tuttora non aggiornate.

CATETERI VESCICALI

I cateteri per il drenaggio delle vie urinarie sono dispositivi medici impiantabili largamente utilizzati per risolvere occlusioni anatomiche o fisiologiche, per fornire un ambiente asciutto ai pazienti incontinenti o comatosi, o per permettere una misura quantitativa accurata dell'urina prodotta dai pazienti stessi; tuttavia quando vengono gestiti in modo inappropriato o lasciati *in situ* per periodi prolungati, possono comportare un significativo rischio di infezione per il paziente.

I più diffusi sono i cateteri vescicali che hanno la caratteristica di essere impiantati lungo l'uretra e dei quali ogni anno se ne vendono nel mondo approssimativamente 96 milioni di pezzi; meno diffusi, ma recentemente rivalutati, in relazione alla possibilità di prevenire le IVU nosocomiali vi sono poi i cateteri sovrapubici [21, 23, 50-51]. I cateteri vescicali possono essere impiantati per effettuare una singola operazione di drenaggio, oppure per drenare periodicamente le vie urinarie, o essere lasciati *in situ* per periodi più o meno lunghi; i secondi, ad intermittenza, possono essere autogestiti e sono spesso considerati una buona soluzione per pazienti con lesioni alla spina dorsale. I cateteri vescicali permanenti sono usati sia per cateterizzazioni a breve termine, comuni negli ospedali generali, sia per cateterizzazioni a lungo termine, o croniche, che superano i 30 giorni, ma possono durare anche mesi o anni, e interessano maggiormente ospedali di lunga degenza e residenze per anziani [9].

Il catetere vescicale, sostanzialmente una sonda cava, è uno dei più antichi tra i dispositivi medici, essendo in uso da secoli per la raccolta delle urine. Intorno al 1930, Frederick Foley introdusse un catetere autostatico, che poteva cioè mantenersi più facilmente *in situ* autonomamente attraverso un palloncino nella vescica. Si tratta di un catetere a due vie, essendo una delle due necessaria per riempire il palloncino, una volta inserito nella vescica, con 10-15 ml di soluzione. A questo modello, pur nella loro grande varietà, si ispirano la maggior parte dei cateteri vescicali oggi in uso e, in particolare, molti dei cosiddetti cateteri semirigidi e morbidi, così classificati in ragione dei materiali di cui sono costituiti: i primi sono di materiale gommoso, di lattice o di silicone, con una armatura metallica; i secondi sono invece realizzati solo in lattice o silicone. I cateteri rigidi, non autostatici, sono in genere di polivinilcloruro. Numerosi studi hanno verificato l'influenza dei materiali sull'insorgere più o meno rapido dell'infezione nelle vie urinarie. Ai tradizionali e più economici cateteri in lattice si preferiscono ormai i cateteri di silicone o rivestiti di silicone, che risultano essere meglio tollerati dai tessuti e più difficilmente soggetti ad incrostazioni [52]. La tendenza attuale va nella direzione di mettere a punto materiali capaci di ridurre l'adesività dei batteri e la formazione di biofilm e incrostazioni sulla superficie del catetere [20, 37, 46, 49, 53].

I principali tipi di catetere in uso sono: Nelaton, Tiemann, Foley, O'Neil. Possono essere in gomma, lattice, silicone, plastica (PVC), vetro, acciaio inossidabile. Alcuni sono monouso e altri riutilizzabili. L'utilizzo della maggior parte dei cateteri richiede gel lubrificante o soluzione acquosa per l'inserimento ma non ci sono studi comparativi su questo argomento. Nei paesi in via di sviluppo dove le risorse sono limitate, vengono anche utilizzati lubrificanti naturali come olio o acqua. Un gel anestetico locale in pazienti con sensibilità conservata sembrerebbe essere molto più efficace quando instillato direttamente in uretra. Vi sono molti studi in endoscopia a tal proposito che potrebbero valere anche per il cateterismo. I vantaggi sono molteplici: il lubrificante iniettato direttamente all'interno dell'uretra permetterebbe al catetere di scorrere su una pellicola gelatinosa fino in vescica; gli effetti disinfettanti del gel contenente sostanze antisettiche è ottimale; l'effetto anestetico locale è massimo dopo circa 10 min dall'instillazione.

Alcuni cateteri sono provvisti di uno speciale rivestimento con proprietà particolari come la superficie idrofilica e autolubrificata che può essere attivata in soluzione acquosa.

I cateteri vescicali hanno dimensioni diverse sia per quanto riguarda i diametri interni ed esterni della sonda, considerando che questa può essere di forma varia e può avere fino a tre vie distribuite in modo differente; in ogni caso, il fattore che regola il flusso urinario è rappresentato dalle dimensioni della/e apertura/e presente/i sulla punta del catetere.

Esistono diversi calibri a seconda dell'età del paziente, del sesso e delle necessità individuali: in genere i più utilizzati sono 10-14 CH per i maschi e 14-16 CH per le femmine².

Per minimizzare il rischio di traumi uretrali sono raccomandati cateteri con alta osmolalità, specialmente in quei pazienti in cui il tempo di cateterizzazione è maggiore, in modo da evitare la frizione sull'epitelio uretrale. Recentemente sono stati proposti e valutati clinicamente i cateteri idrofilici, che sono facili da utilizzare, meglio tollerati ma sicuramente più costosi; è stato tuttavia rilevato che, in presenza di una loro osmolalità minore, si ha un incremento della frizione sulle pareti uretrali e dei traumi conseguenti.

I cateteri, una volta inseriti, sono collegati a dei tubi che raccolgono l'urina in opportuni contenitori. Per diversi decenni, i cateteri di Foley sono stati collegati a tubi di raccolta che scaricavano l'urina in recipienti posti sul pavimento sotto il letto del paziente, i cosiddetti cateteri con sistemi di drenaggio aperti. In quelle condizioni si osservava l'insorgenza di una batteriuria nel paziente entro quattro giorni. Negli anni '50-'60 cominciarono a diffondersi cateteri con sistemi chiusi sterili, con sacche di plastica per la raccolta delle urine saldate all'estremità distale dei tubi. Questa soluzione, che ha rappresentato una delle modifiche più significative dei sistemi di cateterizzazione, può posticipare l'insorgenza della batteriuria fino a 30 giorni dopo l'inserimento del catetere ed è praticamente irrinunciabile per i pazienti che necessitano di un catetere permanente.

Cateterismo a permanenza e ad intermittenza

Il periodo di 30 giorni, che rappresenta la linea di demarcazione tra la cateterizzazione a breve e quella a lungo termine, appare particolarmente significativo considerando che, dopo tale intervallo di tempo, praticamente tutti i pazienti possono essere considerati batteriurici.

Per tale motivo è stato proposto l'utilizzo del cateterismo intermittente e dell'auto-cateterismo in sostituzione della cateterizzazione a permanenza. Il principale scopo di tale procedura, progressivamente introdotta durante gli ultimi 40 anni, è quello di consentire un adeguato svuotamento e prevenire una sovra-distensione vescicale. Naturalmente tale procedura è attuabile in pazienti assistiti o che siano in grado di eseguire un periodo di training.

Il drenaggio vescicale con cateterismi transuretrali intermittenti è senz'altro il metodo migliore ed è quello che viene seguito maggiormente dai pazienti con lesioni spinali. Il principio del drenaggio intermittente si basa sulla fisiologia stessa della vescica, che si svuota ad intermittenza e consiste nell'introdurre temporaneamente in vescica un catetere ad intervalli prefissati per drenare l'urina all'esterno.

La prima volta in cui si parlò di cateterismo intermittente fu a Parigi nel 1917, in un convegno dal titolo "Le lesioni di guerra del sistema nervoso", dove fu proposto da M. Hugaret il cateterismo intermittente asettico. La sua realizzazione è stata particolarmente sviluppata dalla Scuola di Stocke-Mandeville, sotto l'impulso di Sir Ludwig Guttman, e oggi rappresenta il metodo di scelta nella maggior parte dei centri per paraplegici europei e americani.

² L'unità di misura del catetere è espressa in chier (CH).

L'uso del cateterismo intermittente deve essere considerato di prima scelta nel trattamento dei pazienti con vescica neurologica, in quanto è da considerarsi un trattamento sicuro ed efficace sia a breve che a lungo termine. Va preferito anche in pazienti non neurologici con ritenzione parziale o totale di urine, costretti al cateterismo per periodi superiori ai 30 giorni, in ambiente ospedaliero o domiciliare.

Per il suo più appropriato utilizzo è necessaria un'adeguata educazione del paziente.

Una corretta frequenza nell'esecuzione del cateterismo intermittente, e una tecnica di posizionamento non traumatizzante, sono fattori chiave per ottenere buoni risultati e prevenire o ridurre le complicanze.

È inoltre richiesto un follow-up nel tempo, considerando fattori anamnestici, esame obiettivo ed eventuali indagini strumentali (esame urodinamico, Rx cisto-uretrografia, ecografia apparato urinario), al fine di individuare precocemente fattori di rischio e complicazioni.

Risultano tuttora oggetto di discussione quali siano i migliori cateteri, i migliori modi di prevenire e/o trattare le complicanze e le migliori tecniche di impianto.

Le due principali tecniche adottate sono: il cateterismo sterile (SIC) e il cateterismo pulito (CIC). Nella prima tecnica il catetere viene toccato solo da materiali sterili come guanti e forbici e prevede l'utilizzo di disinfettanti per la cute dei genitali esterni: tale tecnica è da preferire in ambito ospedaliero in quanto ambiente ad alto rischio di infezioni e comunque per il ristretto periodo di ricovero. In alcune strutture di ricovero, durante i programmi di uroriabilitazione, il cateterismo sterile viene effettuato solo da un team apposito, istruito specificamente al fine di contenere al massimo il tasso di infezioni [54].

In ambito domestico, per la cateterizzazione pulita, è necessario istruire al paziente circa le norme fondamentali di igiene da adottare:

1. lavarsi accuratamente mani e genitali;
2. tenere il catetere in apposito recipiente contenente del disinfettante per evitare la contaminazione esterna.

La cateterizzazione può essere effettuata in posizione supina, seduta oppure anche in piedi. Le donne si possono aiutare inizialmente con uno specchio o un catetere particolarmente adatto a visualizzare meglio il meato [55], al fine di introdurre il catetere in modo sterile e atraumatico secondo le modalità descritte in precedenza.

Il cateterismo atraumatico richiede un appropriato calibro di catetere, sufficiente lubrificazione, delicatezza nell'esecuzione della manovra soprattutto al passaggio attraverso lo sfintere e il collo vescicale [56]. Le urine possono essere drenate direttamente nel water o in una sacca raccogli urine. Durante la manovra si può esercitare una lieve spinta sulla regione sovrapubica in modo da completare lo svuotamento vescicale. Durante la fase riabilitativa il cateterismo pulito può essere appreso abbastanza velocemente dai pazienti con una buona manualità e a tal proposito Wyndaele ha dimostrato come le due tecniche di cateterismo (sterile e pulito) siano comparabili in termini di training riabilitativo e tasso di infezioni urinarie [57]. L'autocateterizzazione consente ai pazienti una precoce dimissione e ciò influisce anche sulla loro qualità di vita.

In alcuni paesi con scarse risorse economiche i cateteri sono riutilizzati più volte, per settimane o mesi, e i metodi di sterilizzazione variano dalla bollitura in acqua all'immersione in soluzioni antisettiche.

La frequenza del cateterismo dipende da molti fattori quali il volume vescicale, l'apporto idrico, il volume residuo e i parametri urodinamici (pressione detrusoriale, compliance, ecc.). Nei pazienti con shock spinale, sono raccomandati 4-6 cateterismi al giorno ed è spesso necessario mantenere questa frequenza quando ciò rappresenta il solo modo di svuotare la vescica; in altri si cateterizza 1-3 volte al giorno per evacuare l'urina residua dopo svuotamento.

Un programma educativo in questi pazienti e in chi li assiste è fondamentale, per far loro comprendere cosa sia da evitare per la vescica, qual sia la motivazione del cateterismo intermittente come terapia, ecc.; in letteratura, sono riportati a tal proposito programmi terapeutici sviluppati con successo anche in pazienti analfabeti e tetraplegici [58-59].

Sicurezza d'impiego e possibili complicanze

La prevalenza di infezioni delle vie urinarie varia molto a seconda degli studi, e ciò sembra essere dovuto ad una serie di variabili che comprendono i diversi criteri e metodi di valutazione usati, le differenti tecniche di cateterismo impiegate, la differente frequenza con cui viene effettuato l'esame delle urine, la presenza o meno di profilassi e il gruppo di pazienti studiati.

Alcuni studi indicano come la percentuale di urine sterili sia compresa tra il 12 e l'88%, altri tengono conto dell'assenza di sintomi (11%) e altri ancora della batteriuria (53%) [56, 59-60].

Biering-Sorensen *et al.* hanno condotto uno studio su 77 pazienti con traumi vertebro-midollari, che ricorrevano a cateterismo intermittente da 5 anni, rilevando che l'81% era stato trattato nell'ultimo anno per infezioni delle vie urinarie, il 22% aveva avuto 2-3 infezioni l'anno, e il 12% ne aveva registrate 4 o più l'anno [61].

Il rischio di sepsi urinarie è fortunatamente abbastanza raro e mostra una prevalenza più alta nei pazienti trattati con cateterismo a permanenza [56, 62].

Rimane ancora difficile ottenere, in base ai dati di letteratura disponibili, una stima attendibile del rischio di infezioni urinarie, soprattutto quando il cateterismo è a breve o a lungo termine: i dati differiscono di molto poiché sono numerosi i fattori che, come già detto sopra, possono giocare un ruolo nella prevalenza delle complicanze. Nello stadio acuto del trauma vertebro-midollare, con una buona gestione del paziente, le urine possono essere mantenute sterili per 15-20 giorni senza profilassi antibiotica e per 16-55 giorni se la profilassi viene invece effettuata [63]. Un lavoro di Bakke e Volset del 1993, su 302 pazienti in trattamento con CIC, mostra come la batteriuria possa essere fattore predittivo di infezioni clinicamente manifeste: tra gli altri fattori predittivi sono indicati come importanti la giovane età, gli elevati volumi vuotati ad ogni cateterismo, la presenza di disfunzioni vescicali neurogene e le fughe urinarie. La batteriuria viene anche indicata come fattore di rischio per successive infezioni sistemiche. Il rischio di batteriuria risulta maggiore in uomini con bassa frequenza di cateterizzazione, età elevata e non auto-cateterismo; nei casi in cui viene effettuata la profilassi antibiotica sono stati riscontrati meno episodi di batteriuria ma significativamente più infezioni sistemiche [64].

Altra considerazione va fatta per il rischio di infezioni genito-urinarie, tra cui uretriti, prostatiti e orchiepididimiti. Anche in questi casi è difficile poter fare una corretta stima della loro prevalenza, in quanto questa sembra dipendere dalle differenti tecniche e materiali usati, dal tipo di trattamento proposto e dai metodi di valutazione utilizzati. Sebbene finora non sia stato possibile stimare la frequenza di infezioni genito-urinarie nei pazienti portatori di catetere a permanenza rispetto ai pazienti che fanno ricorso al cateterismo intermittente, è stato però osservata una migliore qualità dello sperma, una più alta percentuale di spermatozoi mobili e una maggiore frequenza di gravidanze in questi ultimi [65-67].

È indubbio che le infezioni sintomatiche spesso avvengono per inappropriata o cattiva esecuzione dell'autocateterismo [57], ma oltre ad una corretta educazione nell'eseguire i cateterismi intermittenti, sono però da tenere in considerazione altri fattori per la prevenzione delle infezioni del basso tratto urinario come ad esempio ridurre al minimo indispensabile il numero di cateterismi intermittenti da eseguire ogni giorno (il rischio aumenta di circa 5 volte nei pazienti che eseguono 6 cateterismi/die rispetto a quelli che necessitano di soli 3

cateterismi/die), evitare sovradistensioni vescicali, impostare una corretta profilassi antibatterica sistemica o endovescicale ove si ritenga necessario ed evitandone un abuso per ridurre il rischio di sviluppare ceppi batterici resistenti [63, 68-69].

Altra complicanza da non dimenticare, oltre a quelle di natura infettiva, sono i sanguinamenti uretrali post-traumatici. Sebbene in una piccola percentuale di casi, i traumi dell'uretra, soprattutto nell'uomo, possono causare false strade e stenosi dell'uretra, tale incidenza sembra però aumentare nel caso di traumi ripetuti e a lungo termine. La prevalenza di tali complicanze in letteratura si stima tra il 17 e il 30% [70-71]. Nell'evitare traumatismi uretrali giocano un ruolo importante il tipo di superficie del catetere (in particolare, rispetto agli abituali cateteri in PVC, i più sicuri sembrano essere quelli a superficie idrofilica), una corretta lubrificazione, e il ricorso a manovre manuali delicate nell'introduzione del catetere [72-74].

Altre complicazioni quali idronefrosi, reflusso vescico-ureterale, carcinoma vescicale, sembrano invece correlate alla presenza di infezioni urinarie, ipertrofia detrusoriale o elevate pressioni detrusoriali, ma non all'utilizzo di cateteri intermittenti [75]. Sono stati poi riportati in letteratura rari casi di calcolosi vescicale da introduzione di peli pubici, perdita di catetere in vescica, perforazione e necrosi vescicale [76-78].

Studi comparativi hanno dimostrato chiaramente che, nei pazienti con lesioni spinali, l'impiego del cateterismo intermittente come metodo di svuotamento e/o drenaggio vescicale sia da preferire ad altri metodi invasivi (cateterismo a permanenza, cistostomia) e non (manovra di Credè, ausilio del torchio addominale), al fine di ottenere buoni risultati e minori complicanze. Infatti, l'uso di cateteri a permanenza sembra allungare i tempi di ripresa della minzione spontanea, ove questa sia possibile, e inoltre, un regime di cateterismo intermittente, adottato in alternativa a metodiche alternative di svuotamento vescicale quali manovra di Credè, spremitura sovrapubica o impegno del torchio addominale, sembra prevenire il rischio di reflusso vescico-ureterale e idronefrosi [79-80].

INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VESCICALI

Rischio infettivo

La più comune complicanza che insorge a seguito dell'uso di cateteri vescicali è un'infezione delle vie urinarie. In genere, tali infezioni, sono di origine endogena dal momento che la flora fecale dello stesso paziente rappresenta una riserva potenziale di patogeni infettivi. Nei pazienti ospedalizzati, nei quali la flora fecale è alterata da terapie antibiotiche o da altri fattori, vengono più frequentemente riscontrati quali agenti causali microrganismi resistenti agli antibiotici [15, 19].

È importante sottolineare che l'insorgenza delle infezioni è facilitata dal danno prodotto dal catetere all'epitelio urinario e agli strati idrofili di glicosaminoglicano, con conseguente esposizione delle superfici cellulari all'adesione dei batteri. Si ritiene, infatti, che detti strati siano in grado di bloccare l'adesione di proteine, ioni calcio e cristalli di ossalato alla superficie delle cellule [81].

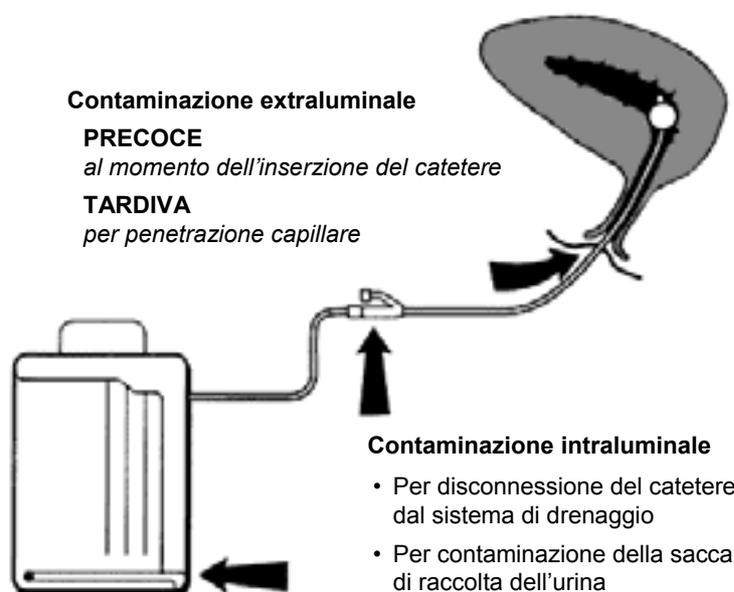


Figura 1. Possibili vie di ingresso di microrganismi patogeni nelle vie urinarie in soggetti cateterizzati (adattata da: Maki & Tambyah, 2001, [43])

Le principali vie che favoriscono la patogenesi delle infezioni delle vie urinarie associate a catetere vescicale sono state così individuate [13-15, 43, 82]:

- a) introduzione e trasporto dei microrganismi dall'uretra alla vescica al momento dell'impianto del catetere. Generalmente, in condizioni normali, i microrganismi introdotti in questo modo vengono eliminati o comunque tenuti sotto controllo dai meccanismi di difesa antibatterica della mucosa vescicale, il più efficace dei quali è rappresentato dai leucociti polimorfonucleati;

- b) accesso dei microrganismi alla vescica attraverso il sottile strato di fluido esterno al catetere, all'interfaccia mucosa uretrale-catetere, la cosiddetta via extraluminale; tale accesso viene ovviamente facilitato dai movimenti del catetere. I microrganismi della via extraluminale sono principalmente endogeni, provenendo dall'apparato gastro-intestinale. Essi colonizzano il perineo del paziente e risalgono l'uretra fin dai primi momenti successivi all'inserimento del catetere. È stato evidenziato che il 66% delle infezioni delle vie urinarie associate a catetere è acquisita per via extraluminale e si ritiene che approssimativamente il 70% degli episodi di batteriuria nelle donne cateterizzate si verifichi a causa dell'ingresso dei microrganismi per questa via.
- c) migrazione microbica all'interno della cavità del catetere, per via intraluminale, dopo che il sistema di drenaggio è stato contaminato; questo infatti può divenire accessibile ai microrganismi presenti all'esterno allorchè il catetere è disconnesso dal tubo di drenaggio per l'irrigazione della vescica, per la raccolta del campione o per cause accidentali. È stato evidenziato che l'accesso intraluminale è responsabile del 34% delle infezioni delle vie urinarie associate a catetere. Gli organismi che adottano questa via usualmente provengono da fonti esterne, e spesso sono il risultato delle attività di assistenza e cura dei pazienti svolte da operatori sanitari con le mani contaminate; è la cosiddetta contaminazione crociata che rappresenta fino al 15% delle infezioni che insorgono in gruppi di pazienti [9].

Microrganismi implicati

I microrganismi responsabili delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri possono essere sia batteri, Gram-negativi e Gram-positivi, che funghi [82-87].

I maggiori responsabili delle infezioni nosocomiali delle vie urinarie sono, tuttavia, i batteri Gram-negativi; tra gli enterici, quello maggiormente presente, in associazione a cateterizzazioni sia a breve che a lungo termine, con percentuali che variano tra il 30 e il 50%, è l'*Escherichia coli*. Tale riscontro conferma che la maggior parte delle infezioni è dovuta ad autoinfezioni e sottolinea che fonti di infezioni esterne intervengono solo sporadicamente.

Tra gli altri germi Gram-negativi risulta assai frequente *Pseudomonas aeruginosa*. Altre specie di particolare interesse sono quelle capaci di produrre ureasi quali *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Providencia stuartii*.

Secondo alcuni autori, nelle infezioni delle vie urinarie associate a cateteri, sta assumendo sempre maggiore importanza il gruppo dei "patogeni facoltativi Gram-negativi", comprendente generi quali *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter* e *Klebsiella* [88]. Questi, considerati in passato poco aggressivi, risultano aver sviluppato con il tempo una notevole antibiotico-resistenza, per cui tendono ora ad interessare pazienti con ridotte capacità difensive e, favoriti nella loro diffusione da manovre strumentali diagnostico-terapeutiche, risultano particolarmente importanti nei reparti urologici [4].

Tra i germi Gram-negativi sono stati anche isolati *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*.

I batteri Gram-positivi rivestono sicuramente minore importanza, anche se sono stati spesso isolati, fino a rappresentare circa il 10% dei casi. Tra di essi i più comuni sono lo *Staphylococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi negativi (CNS), principalmente lo *Staphylococcus epidermidis*. Sono stati isolati anche l'*Enterococcus faecalis*, il *Bacillus subtilis* e gli streptococchi dei gruppi B e D.

A ribadire quanto già accennato, è utile aggiungere che la varietà dei batteri isolati, Gram-positivi o Gram-negativi, è risultata, in tutti gli studi, fortemente correlata alla durata della cateterizzazione e alle precedenti terapie antibiotiche. Con cateterizzazioni a lungo-termine sono state rilevate infezioni polimicrobiche causate da una più ampia varietà di batteri. Si è osservato, in questi casi, che i microrganismi infettanti cambiano costantemente: all'arrivo dei nuovi, i precedenti agenti infettanti scompaiono spontaneamente. Sono state evidenziate diverse specie batteriche che tendono a risiedere nelle vie urinarie cateterizzate per lungo tempo: oltre al più comune degli uropatogeni, l'*E. coli*, che aderisce all'epitelio uretrale anche in casi di non-cateterizzati, sono di frequente riscontro *Providencia stuartii* [89], *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp. Il microrganismo che sembra permanere per più breve tempo risulta essere invece *Enterococcus faecalis*.

Nei pazienti ospedalizzati, sottoposti a più trattamenti antibiotici, si è rilevato che le infezioni sono per lo più causate da microrganismi resistenti agli antibiotici. Negli stessi individui, inoltre, è più frequente isolare lieviti tra i quali la *Candida albicans* è il più comune, anche se altre specie, come la *Candida glabrata* e la *Candida tropicalis*, risultano talora presenti.

Nell'elenco dei microrganismi coinvolti, ancora minore importanza rivestono *Micoplasm*i e *Chlamidie*, sebbene queste ultime, presumibilmente per il recente affinamento delle tecniche diagnostiche, stiano sempre più emergendo.

Inoltre, in pazienti immunocompromessi sono stati talvolta isolati *Micobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Salmonella* spp, e *Alcaligenes xylosoxidans*.

Acinetobacter spp.

Acinetobacter è un batterio Gram-negativo non fermentativo, ubiquitario che si ritrova nell'ambiente, in diversi alimenti e sulla cute umana. Delle 20 specie identificate nel corso degli ultimi anni, nell'uomo, si ritrovano soprattutto *Acinetobacter iwoffii*, *A. johnsonii* e *A. radioresistens*. La specie più importante quale agente di infezione ospedaliera è *A. baumannii* (prima conosciuto come *A. calcoaceticus* var. *anitratus*).

Si stima che fino al 25% della popolazione è portatrice di *Acinetobacter* spp. a livello della flora cutanea, in modo particolare nelle ascelle, nella regione inguinale e negli spazi tra le dita dei piedi anche se la percentuale di portatori è maggiore nei pazienti ospedalizzati.

Le più gravi infezioni nosocomiali dovute ad *Acinetobacter* spp. sono le infezioni delle vie respiratorie, le batteriemie e le meningiti secondarie [90], mentre le batteriemie si riscontrano più frequentemente in pazienti immunocompromessi.

Una particolare menzione merita l'antibiotico-resistenza di *Acinetobacter* spp. che si manifesta sotto forma di multiresistenza dovuta alla produzione di β -lattamine e di enzimi attivi sugli aminoglicosidi [91]. L'attività dei nuovi antibiotici a largo spettro quali le cefalosporine di terza generazione e i fluorochinoloni resta ancora oggi conservata, anche se diminuita nel corso di questi ultimi anni. I più attivi restano i carbapenemi, anche se sono stati già descritti ceppi capaci di idrolizzare l'imipenem [92]. È quindi imperativo identificare accuratamente i ceppi nosocomiali isolati e saggiarne la sensibilità agli antibiotici.

Candida spp.

Alcune specie del genere *Candida*, sono abituali commensali della cute, delle mucose e delle cavità naturali dell'uomo. *Candida* è un microrganismo dimorfico, cioè dotato di una spiccata adattabilità nei confronti dell'ambiente nel quale si riproduce e in grado di differenziarsi in

forme diverse. In condizioni di temperatura moderata, basso pH e in assenza di induttori quali siero o N-acetilglucosamina le cellule crescono in forma di lieviti [93]; l'aumento della temperatura e del pH e l'aggiunta di induttori stimolano invece la crescita filamentosa, con la formazione di pseudoife o vere e proprie ife [94]. Le due forme sono antigenicamente e chimicamente diverse e quella filamentosa, dotata di capacità invasiva, è quella ritenuta responsabile dell'azione patogena. Alla patogenicità di questa specie contribuiscono diversi meccanismi di virulenza che includono: la capacità di aderire selettivamente a vari epiteli mucosi, grazie all'azione di adesine specifiche, la produzione di proteinasi [95], la formazione di ife e pseudoife [96] e la produzione di fosfolipasi [97]. *C. albicans* è la specie che presenta la maggiore capacità di adesione agli epiteli mucosi che penetra attivamente con l'aiuto di esoenzimi, provocando la lisi delle cellule ospiti. Inoltre, *C. albicans* è in grado di rilasciare differenti tipi di tossine che possono essere immesse in circolo raggiungendo organi e apparati diversi. *C. albicans* è la specie più frequentemente isolata dai casi clinici, seguita da *C. parapsilosis* e da altre specie (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*) di riconosciuta patogenicità anche se di sporadico riscontro.

Citrobacter spp.

Microrganismi appartenenti al genere *Citrobacter* sono bacilli Gram-negativi, aerobi, che si ritrovano comunemente nel suolo, nelle acque, nel cibo e nel tratto intestinale sia dell'uomo che degli animali. Questi microrganismi causano una varietà di infezioni a livello del tratto urinario, intestinale e respiratorio [98]. Il genere *Citrobacter* comprende 11 specie diverse delle quali *C. freundii* e *C. diversus* sono quelle più significative quali agenti etiologici di infezioni opportuniste nosocomiali. *Citrobacter* è stato frequentemente associato a batteriemie polimicrobiche [99]. L'alta incidenza di mortalità a seguito di infezioni da parte di questi microrganismi è stata associata a ceppi multiresistenti agli antibiotici [100].

Enterococcus spp.

Gli enterococchi sono cocchi Gram-positivi, anaerobi facoltativi, asporigeni non dotati di organi di motilità. Il genere comprende almeno 18 specie: *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. avium*, *E. pseudoavium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*, *E. cecorum*, *E. columbae*, *E. sulfureus*, *E. saccharolyticus*, *E. dispar* e recentemente *E. asini* sp. nov. [101].

Sebbene il tratto intestinale costituisca la nicchia ecologica preferita, gli enterococchi sono anche presenti nel suolo e nelle acque di superficie [102]. Gli enterococchi sono normalmente considerati in passato non patogeni, negli ultimi decenni sono emersi sempre più come patogeni opportunisti in pazienti ospedalizzati e immunocompromessi, e attualmente sono tra gli organismi di più frequente isolamento in ambiente ospedaliero. Le infezioni, principalmente causate da *E. faecium* ed *E. faecalis* comprendono: infezioni del tratto urinario, soprattutto in pazienti portatori di catetere; batteriemie, endocarditi e meningiti specie in pazienti immunocompromessi.

L'ampio spettro di resistenza nei confronti di numerosi farmaci antibatterici pone seri problemi alla terapia delle infezioni sostenute da questi microrganismi. Quasi tutti i ceppi di *E. faecalis* producono, infatti, enzimi β -lattamici che conferiscono un'elevata resistenza contro imipenem e tutte le penicilline, ad eccezione di quelle combinate con inibitori della β -lattamasi [103]. Gli enterococchi mostrano inoltre una marcata abilità nell'acquisire materiale genetico capace di conferire resistenza agli antibiotici, tanto che la loro sopravvenuta resistenza ai

glicopeptidici ha comportato la crescente diffusione di enterococchi vancomicina-resistenti [104].

Nonostante la loro crescente importanza clinica, i meccanismi patogenetici degli enterococchi non sono stati ancora del tutto chiariti. Studi su *E. faecium* hanno evidenziato che la resistenza antibiotica gioca un ruolo importante nella patogenesi delle infezioni enterococciche. Per quanto riguarda invece *E. faecalis*, il più importante fattore di virulenza identificato sembra essere la citolisina, attiva contro una vasta gamma di cellule sia procariotiche che eucariotiche. Tra gli altri fattori di virulenza studiati, che contribuiscono all'abilità di questi microrganismi di adattarsi a diverse condizioni ambientali nonché di causare infezioni vi sono: gelatinasi, proteasi e sostanza di aggregazione [105].

Escherichia coli

Escherichia coli rappresenta il microrganismo anaerobio predominante della flora batterica residente del tratto intestinale umano, anche se alcuni ceppi possono esprimere fattori di patogenicità capaci di provocare, in alcune condizioni, quadri patologici anche gravi [106]. Gli stitidi virulenti sono in grado di colonizzare gli epiteli sia dell'apparato intestinale che urogenitale con produzione di tossine [107]. *E. coli* è l'agente etiologico più importante e frequente di infezioni delle vie urinarie, essendo isolato nel 50-85% dei pazienti, in particolare di sesso femminile. Tali infezioni sembrano essere sostenute da particolari sierotipi la cui configurazione antigene riflette la presenza di specifiche adesine, fimbrie P o pili (PAP-pylonephritis-associated-pili), che permettono l'adesione del batterio alla superficie delle cellule mucose delle vie urinarie, dando inizio al processo infettivo [108]. Recentemente, studi *in vitro* hanno anche dimostrato che l'adesione non specifica del batterio sull'epitelio della vescica è mediata dall'acido sialico [109].

Klebsiella pneumoniae

Le Klebsielle sono anaerobi facoltativi, provvisti di capsula ma non dotati di organi di motilità. Pur frequentemente isolate da materiale fecale umano, sono spesso associate a forme morbose diverse interessanti l'apparato respiratorio. La specie più importante è *Klebsiella pneumoniae*, comune commensale delle prime vie respiratorie dell'uomo. *K. pneumoniae* è riconosciuta anche come un'importante agente causale di infezioni urinarie e di setticemie in individui immunocompromessi. La maggior parte degli isolati clinici di *K. pneumoniae* presenta una capsula polisaccaridica che riveste tutta la superficie del batterio e che è generalmente considerata un importante fattore di virulenza, dal momento che studi *in vitro* hanno mostrato che essa gioca un ruolo importante nella protezione contro la fagocitosi [110].

Proteus mirabilis

I batteri del genere *Proteus* sono microrganismi Gram-negativi, anaerobi facoltativi, presenti nel suolo e come componenti della flora intestinale dell'uomo. *Proteus mirabilis*, non produttore di indolo, è il responsabile della maggior parte delle infezioni umane e rappresenta, dopo *Escherichia coli*, il più frequente agente etiologico di infezioni urinarie soprattutto in pazienti cateterizzati e con anomalie dell'apparato urogenitale [111]. Nonostante i meccanismi patogeni non siano stati del tutto chiariti, sono stati descritti diversi fattori di virulenza che includono: produzione di ureasi [112, 113], adesione all'epitelio del tratto urinario [114], produzione di emolisina [115], "swarming" [116], invasività [117], produzione di enzimi

proteolitici responsabili del cleavage delle immunoglobuline IgG e IgA [118] e proteine della membrana esterna (OMP) [119]. La produzione di ureasi e la conseguente alcalinizzazione dell'urina dovuta alla produzione di ammoniaca contribuiscono alla severità dell'infezione danneggiando l'epitelio renale e dando luogo alla possibile formazione di calcoli dovuti alla precipitazione di sali di calcio e magnesio.

Providencia spp.

Al genere *Providencia* appartengono patogeni Gram-negativi che includono 5 specie: *Providencia alcalifaciens*, *P. heimbachae*, *P. rettgeri*, *P. rustigianii*, e *P. stuartii*. I batteri di questo genere che non fermentano il lattosio, sono noti come agenti di infezione delle vie urinarie ma soprattutto come responsabili di superinfezioni nelle ustioni cutanee. Le infezioni da *Providencia* sono spesso difficili da trattare per la loro insensibilità a un gran numero di farmaci antibatterici [120].

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa è un bacillo Gram-negativo, asporigeno, aerobio obbligato, non-fermentante e ossidante che appartiene al genere *Pseudomonas*, comprendente numerose specie comunemente presenti nel suolo, nelle acque e negli ambienti umidi, alcune delle quali interessano la patologia umana. *P. aeruginosa* è solitamente mobile per la presenza di un flagello polare, anche se sono stati identificati ceppi con più flagelli e ceppi aflagelli, privi di motilità. Il batterio si caratterizza per la produzione di pioverdina e di piocianina, un pigmento fenazinico di colore blu, idrosolubile ma non fluorescente, che impartisce alle colonie tale colore.

La specie presenta modeste esigenze nutrizionali ed è capace di metabolizzare una vasta varietà di sorgenti di carbonio. L'opportunità di *P. aeruginosa* è in relazione alla diminuzione delle difese umorali e cellulari dell'ospite debilitato o immunocompromesso, ed è responsabile dell'insorgenza di infezioni negli ustionati, infezioni urinarie, otiti, endocarditi, polmoniti, batteriemie, ecc. Alla virulenza di *P. aeruginosa* contribuiscono una varietà di meccanismi: espressione di adesine, produzione di biofilm, secrezione di enzimi idrolitici e rilascio di tossine [121]. Le infezioni da *P. aeruginosa* sono spesso difficili da trattare poiché il batterio presenta un'elevata resistenza a molti degli antibiotici comunemente utilizzati [122], ma è solitamente sensibile ad alcune penicilline sintetiche (carbenicillina e ticarcillina), alle nuove cefalosporine (cefotaxime, ceftriaxone, ecc.), a molti aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, ecc.) e alla polimixina B.

Serratia spp.

I batteri del genere *Serratia* si ritrovano più frequentemente nel suolo che non in campioni clinici. La specie tipo, *Serratia marcescens*, fu identificata nel 1823 da Bartolomeo Bizio come la causa del "miracolo della polenta sanguinante" che risultò essere soltanto polenta contaminata da *Serratia*, le cui colonie mucose e pigmentate in rosso vivo, simulano l'aspetto di goccioline di sangue coagulato. Il genere *Serratia* comprende sei specie di cui tre isolabili dall'uomo: *S. marcescens*, *S. liquefaciens* e *S. rubidae*. *Serratia marcescens* è un tipico patogeno opportunista, che può venire isolato da numerose infezioni a sede extra-intestinale e che, in ambiente ospedaliero, può dar luogo anche a focolai epidemici coinvolgenti numerosi pazienti [123]. Le

infezioni da *S. marcescens* sono spesso assai gravi sia perché coinvolgono di norma pazienti debilitati sia per la scarsa sensibilità del batterio a numerosi antibiotici.

Staphylococcus aureus

Gli stafilococchi sono batteri Gram-positivi di forma rotondeggiante (cocchi), con diametro di circa 1 μm , che duplicandosi assumono la caratteristica disposizione a grappolo dovuta alla modalità di divisione cellulare che avviene secondo tre piani perpendicolari.

Aerobi asporigeni, privi di motilità, crescono bene nei comuni terreni di coltura ma sono inibiti da terreni che contengono cristalvioletto; catalasi-positivi, fermentano i carboidrati e producono pigmenti dal bianco al giallo intenso.

Il genere *Staphylococcus* comprende circa 30 specie. *S. aureus*, si distingue dalle altre specie per la produzione di coagulasi, la fermentazione del mannitolo e la produzione, in terreno solido, di un pigmento giallo-oro, da cui prende il nome. È diffuso negli animali e nell'uomo, che spesso ne è portatore sano sulla cute e a livello del naso-faringe.

Tra gli stafilococchi coagulasi-negativi, *S. epidermidis*, è uno dei microrganismi predominanti della flora batterica della cute ed è normalmente presente sulle mucose degli apparati respiratorio e gastrointestinale, sia nell'uomo che negli animali [124].

La virulenza degli stafilococchi, in particolare *S. aureus* e *S. epidermidis*, è multifattoriale ed è mediata dall'azione patogena di esotossine, esoenzimi, componenti strutturali e metabolici batterici vari.

Le infezioni stafilococciche sono alla base di quadri patologici diversi, che si differenziano notevolmente a seconda della sede del processo infettivo e delle sue modalità di diffusione (per contiguità, diffusione metastatica ematogena, etc.).

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia è un batterio Gram-negativo, aerobio, asporigeno, di dimensioni da 0,5 a 1,5 μm , dotato di motilità dovuta alla presenza di flagelli polari. Il genere *Stenotrophomonas* include attualmente due specie: *S. maltophilia* e *S. africana*, quest'ultima biochimicamente identica alla precedente, ad eccezione della non assimilazione del cis-aconitato. *S. maltophilia* è generalmente considerato un batterio opportunisto. Ubiquitario nell'ambiente (acqua, suolo, animali e piante) e presente a livello della flora commensale dell'uomo, questo microrganismo, nutrizionalmente poco esigente, può anche essere isolato in macchine per la fabbricazione del ghiaccio, apparecchi ospedalieri, umidificatori, liquidi per emodialisi, soluzioni parenterali e addirittura soluzioni antisettiche, quali la clorexidina o l'ammonio quaternario. La trasmissione di questo microrganismo ai pazienti può avvenire sia direttamente a partire dalle sorgenti sopra descritte, sia tramite le mani contaminate degli operatori sanitari, con conseguente colonizzazione dell'epidermide (ulcere cutanee) o delle mucose (infezioni tracheobronchiali) o, talora, diffusione per via ematica (batteriemie).

I fattori e i meccanismi di virulenza di *S. maltophilia* non sono stati ancora ben definiti. Studi nei quali l'infezione da *S. maltophilia* non era correlata ad una significativa morbilità o mortalità, o altri in cui la stessa non era considerata possibile se non in associazione ad altre specie batteriche, ha creato una certa confusione fra fenomeni di colonizzazione e processi infettivi veri e propri. Finora è stata comunque evidenziata la presenza di enzimi extracellulari, quali DNasi, RNasi, fibrinolisinasi, lipasi, ialuronidasi, proteasi ed elastasi, che svolgono presumibilmente un ruolo nella patogenicità di *S. maltophilia*. D'altronde, la sua capacità di adesione vetro, così come ai polimeri, potrebbe in parte spiegare perché *S. maltophilia* venga

frequentemente isolato in pazienti portatori di dispositivi medici impiantabili [125]. La resistenza di questo microrganismo a numerosi antibiotici è dovuta a diversi fattori.

S. maltophilia dispone di due β -lattamasi cromosomiali inducibili, L1 e L2 [126]. L1 è in grado di idrolizzare l'imipenem, così come altri carbapenemici, ma anche l'ampicillina, la carbenicillina e il cefotaxime; non è sensibile all'acido clavulanico, ma lo è debolmente ad altri inibitori quali il sulbactam o il tazobactam [125], spiegandosi così la resistenza naturale di *S. maltophilia* a questi antibiotici. L2 è nettamente meno efficace con le penicilline, ma idrolizza molto bene l'aztreonam ed è anche sensibile all'acido clavulanico [126]. Inoltre, la membrana esterna di *S. maltophilia* è assai poco permeabile agli antibiotici.

Fattori causali e favorenti le infezioni

Una volta che i microrganismi abbiano avuto accesso alla vescica, possono essere individuati diversi fattori che possono concorrere, facilitando l'insorgere dell'infezione. Alcuni microrganismi possono trovare un ambiente favorevole di sviluppo nella piccola quantità di urina che viene trattenuta nella vescica per l'impossibilità di defluire dalle aperture sulla punta del catetere [12]; altri microrganismi possono trovare nicchie confortevoli in corrispondenza delle inevitabili lesioni della parete uretrale [20]. Negli ultimi anni una crescente attenzione è stata rivolta anche allo studio dei fattori che sono alla base della formazione delle micro-fratture sulle superfici interne e esterne dei cateteri, spesso correlabili alle proprietà chimico-fisiche dei materiali utilizzati per la costruzione degli stessi; è stato già dimostrato infatti che tali difetti di superficie, possono rappresentare zone critiche per l'avvio dei fenomeni di adesione e colonizzazione microbica in cateteri vascolari [127]. Per quanto riguarda i fenomeni di occlusione dei cateteri, l'attenzione è stata attratta inizialmente dallo studio dei meccanismi di formazione delle incrostazioni, mentre più recentemente si è focalizzata sullo sviluppo dei biofilm microbici e sul loro ruolo nel favorire l'aumento di antibiotico-resistenza dei microrganismi coinvolti nell'infezione. Appare sempre più evidente infatti, che la produzione di biofilm microbico ha importanti implicazioni per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle infezioni delle vie urinarie correlate a catetere.

Biofilm

Indagini di microscopia elettronica a scansione mostrano che le superfici interne dei cateteri, dei tubi e delle sacche di drenaggio sono comunemente ricoperte da microrganismi immersi in una matrice polisaccaridica: i batteri cioè producono prontamente biofilm sulle superfici interne ed esterne dei cateteri a tempi brevi dall'impianto, provocando quindi l'infezione della vescica [128].

Il primo passo nella formazione del biofilm si ha immediatamente dopo l'inserimento del catetere. Le superfici dello stesso, infatti, vengono ricoperte da sostanze presenti nei fluidi corporei dell'ospite, prime fra tutte le proteine (un ruolo importante sembra sia svolto dalla proteina di Tamm-Horsfall). Alcuni studi hanno evidenziato in cateteri urologici la presenza di azoto, carbonio, sodio, calcio e fosforo quali elementi costituenti un biofilm proteico che si forma in assenza di contaminazione batterica.

I microrganismi, una volta avuto accesso alle vie urinarie, possono aderire alla superficie del catetere: tale fenomeno è dipendente dall'idrofobicità sia del microrganismo che delle superfici del catetere. Cateteri con superfici sia idrofiliche che idrofobiche permettono la colonizzazione di una più ampia varietà di microrganismi. Studi condotti su ceppi uropatogeni di *E. coli*, hanno

mostrato come la presenza o meno di flagelli o adesine possa influenzare l'adesione [129]. Rispetto ad altre specie Gram-negative, *Pseudomonas aeruginosa*, ha mostrato un più alto tasso di adesività per i cateteri in silicone o in Teflon [12].

Una volta adesi alla superficie dei cateteri, i microrganismi passano dallo stato di adesione reversibile a quello irreversibile, grazie all'interazione tra sostanze batteriche polisaccaridiche e sostanze prodotte dall'organismo ospite: tra queste ultime sono state messe in evidenza fibrina e componenti cellulari dell'epitelio uretrale [87]. In tal modo si sviluppa un biofilm spesso e fortemente adeso. L'analisi con il microscopio elettronico a scansione ha mostrato biofilm microbici con spessori da 3 µm fino ad un massimo di 490 µm; tali biofilm sono usualmente costituiti da microrganismi di una sola specie ma possono essere anche poli-microbici [130]. Il processo di accrescimento del biofilm è influenzato da fattori quali l'efficienza di trasferimento dei nutrienti, la resistenza frizionale allo scorrimento dei fluidi, l'adesione di altri batteri e la formazione di cristalli nei casi di urina alcalina.

Nei biofilm microbici che si formano sulla superficie dei cateteri, possono essere schematicamente individuati tre strati sovrapposti: il primo, costituito da una pellicola proteica, aderente alla superficie del biomateriale su cui poggia un secondo strato costituito dal biofilm microbico vero e proprio, e un terzo strato individuabile nella superficie esterna del biofilm stesso dalla quale i batteri sessili possono levarsi e diffondersi nel fluido circostante ritornando allo stato planctonico [131].

Per lo svilupparsi del biofilm sulle superfici di un catetere impiantato non sembrano determinanti né il materiale costituente (lattice, silicone, Teflon o PVC) né il tempo di permanenza *in situ* [132].

È stato osservato che un campione di urina raccolto attraverso il catetere riflette la composizione batterica del biofilm depositato sulla superficie interna del catetere stesso piuttosto che quella dell'urina residua presente nella vescica. Un campione per urinocoltura ottenuto immediatamente dopo la sostituzione di un catetere permanente avrà pochi organismi isolati, sia in termini di qualità che di quantità, se paragonati con l'urina raccolta attraverso il catetere prima della rimozione. In alcuni casi, l'urinocoltura di un catetere appena sostituito potrebbe essere negativa, a fronte della ricca composizione microbica di un campione ottenuto dal catetere appena rimosso [12].

I microrganismi si comportano nel biofilm molto diversamente dai batteri planctonici e sono ben protetti dal flusso meccanico dell'urina, dalle difese dell'ospite e perfino dagli antibiotici. I batteri sessili crescono più lentamente di quelli planctonici, presumibilmente per carenza di nutrienti e di ossigeno [133]. Essi, inoltre, producono segnali chimici che mediano l'espressione dei geni a vantaggio della crescita in forma sessile e mostrano elevata efficienza nel trasferire informazioni genetiche, come hanno dimostrato alcuni studi recenti sul trasferimento di plasmidi [134].

Una volta formato, il biofilm si espande rapidamente ad opera dei batteri che risalgono la via intraluminale, quella extraluminale e le superfici interne del sistema di drenaggio. La via intraluminale risulta quella più veloce, probabilmente a causa del movimento turbolento dei microrganismi nel flusso dell'urina; gli antibiotici possono rallentare tale risalita, ma non impedirla. In tal modo, di norma, si sviluppa una batteriuria asintomatica, dovuta alla colonizzazione della superficie del catetere. Se un batterio particolarmente virulento raggiunge la vescica, esso può tuttavia aderire rapidamente alla mucosa della stessa e indurre una batteriuria sintomatica [135].

Incrostazioni

La formazione di incrostazioni interessa generalmente le sole cateterizzazioni a lungo termine e il suo studio riguarda essenzialmente i processi di precipitazione di aggregati cristallini che possono portare all'occlusione dei cateteri obbligando il ricorso a frequenti irrigazioni [136, 137]. Incrostazioni e calcoli possono inoltre causare lesioni alla mucosa vescicale e all'uretra durante l'estrazione del catetere. Le incrostazioni possono essere evidenziate anche sulla superficie del palloncino, sul quale si può formare uno strato calcificato simile al guscio di un uovo tanto da ostruire le aperture sulla punta del catetere.

Analisi chimiche e diffrazione ai raggi-X hanno dimostrato che incrostazioni e calcoli hanno composizione simile, risultando costituiti da fosfato di calcio (nelle forme cristalline di brushite e idrossiapatite), fosfato di magnesio ammonio esaidrato (nella forma cristallina di struvite), ossalato e acido urico.

Il fatto che il principale costituente inorganico delle incrostazioni sia la struvite è consistente con la patogenesi dell'infezione cronica da organismi ureasi-positivi: le analisi batteriologiche confermano, infatti, il *Proteus mirabilis* quale microrganismo più frequentemente implicato nelle incrostazioni dei cateteri [111, 138]. La sintesi di ureasi da parte di tali batteri comporta l'idrolisi dell'urea che, liberando ioni $[\text{NH}_4]^+$ e $[\text{CO}_3]^{2-}$, alcalinizza l'urina e riduce la solubilità di struvite e idrossiapatite. L'idrolisi basica, infatti, può portare il pH a valori più alti di 8,5, ai quali normalmente si ha l'avvio del processo di precipitazione, che varia in relazione alla concentrazione di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} e viene favorito dalla presenza di difetti di superficie dei cateteri.

I fenomeni di precipitazione possono avvenire contemporaneamente o successivamente alla formazione di biofilm microbico sulle superfici del catetere; si può quindi immaginare che i sali, precipitando, formino con il biofilm stesso una struttura unica e sostanzialmente continua.

Morris *et al.*, in base a una serie di recenti lavori comparsi in letteratura, hanno così schematizzato le principali fasi del processo di incrostazione: (a) infezione delle vie urinarie da *Proteus mirabilis* o di altre specie ureasi-positive; (b) formazione di una pellicola di materiale organico sulla superficie del catetere; (c) adesione dei batteri ureasi-positivi al catetere; (d) sviluppo di un biofilm microbico costituito da una comunità di batteri in una matrice di esopolisaccaridi da essi stessi prodotti; (e) innalzamento del pH dell'urina e della matrice del biofilm come conseguenza dell'attività ureasica sull'urea; (f) attrazione di ioni calcio e magnesio all'interno della matrice e (g) cristallizzazione, indotta dall'ambiente alcalino, dei fosfati ammoniacali di calcio e magnesio. Gli stessi autori suggeriscono anche che attraverso il processo di incrostazione, i cristalli formati nell'urina alcalina della vescica, possano aderire alla superficie del biofilm e a quella del catetere [35].

In appositi studi clinici, pazienti con cateteri a lungo termine sono stati suddivisi in due gruppi, individuando quelli soggetti a ripetute e frequenti incrostazioni del catetere (*blocker*) e quelli non soggetti (*non-blocker*): è stato evidenziato che tra i pazienti del primo gruppo l'incidenza di fenomeni di incrostazioni risultava più bassa con cateteri di silicone rispetto a quelli in lattice, ricoperti o meno di Teflon [36].

In esperimenti *in vitro* in cui venivano comparati cateteri in lattice ricoperti di silicone, di argento o di gel idrofilo o cateteri interamente in silicone, altri autori non hanno invece evidenziato alcuna differenza [139]. In un ulteriore studio, la formazione di incrostazioni risultava sfavorita sui materiali idrofobi rispetto a quelli idrofili e non appariva influenzata dalle irregolarità di superficie dei materiali [140].

Biocompatibilità dei materiali

L'interesse verso la biocompatibilità dei materiali impiegati nella fabbricazione di cateteri vescicali scaturì nei primi anni '80, quando molti ricercatori europei riportarono un aumento dei casi di stenosi uretrali postoperatorie in pazienti maschi che avevano subito un'operazione a cuore aperto [38, 128, 141].

Un fattore considerato significativo per l'insorgere di tale complicazione, sempre successiva alla rimozione del catetere, è rappresentato dal diametro del catetere stesso; un catetere di diametro troppo grande può infatti più facilmente indurre una necrosi dei tessuti uretrali. Lo spazio ristretto tra superficie esterna del catetere e tessuto uretrale lesionato, rappresenta infatti una nicchia ideale per l'adesione e lo sviluppo di microrganismi patogeni che possono secernere tossine.

Tuttavia, una serie di risultati sperimentali hanno successivamente dato forza all'ipotesi che i cateteri vescicali in lattice adoperati in quegli anni avessero contribuito in modo determinante all'insorgere delle stenosi. In particolare, si è ritenuto che i fenomeni osservati fossero da ricollegarsi ad alcune sostanze utilizzate nel processo produttivo per conferire ai cateteri stessi morbidezza e flessibilità, che venivano rilasciate nell'organismo ospite durante l'impianto del catetere. Nel caso dei cateteri in lattice, le sostanze maggiormente sospette di tossicità sono state individuate in alcuni composti dello zinco.

Numerosi sono stati gli studi effettuati in seguito allo scopo di indagare i materiali meglio tollerati e da questi è risultato che il PVC è praticamente atossico e che silicone e poliuretano sono sostanzialmente inerti. Di recente, è stata tuttavia riportata l'attenzione sui cateteri in lattice rivestiti di argento, che sembrano mostrare una ridotta tossicità rispetto a quelli non rivestiti.

Le evidenze sperimentali fino ad oggi raccolte suggeriscono, comunque, la necessità di severi controlli di qualità che, sebbene attuati da tempo per altri dispositivi medici, non sono stati finora previsti per i cateteri vescicali.

Antibiotico-resistenza

Studi recenti hanno evidenziato come il progressivo aumento della farmaco-resistenza, registratosi negli ultimi anni, sia responsabile dell'inadeguatezza della terapia antibiotica osservata in almeno un quarto dei pazienti trattati per infezioni delle vie urinarie [5, 9, 15, 18].

Tale accresciuta antibiotico-resistenza viene spiegata essenzialmente sia con l'aumentata capacità dei microrganismi di interferire con i meccanismi d'azione degli antibiotici, che con la crescita microbica in biofilm, come strategia difensiva nei riguardi delle molecole antibatteriche.

La farmaco-resistenza nelle infezioni delle vie urinarie è spesso correlata alla prevalenza di ceppi batterici, sia Gram-positivi che Gram-negativi, produttori di β -lattamasi, che idrolizzano l'anello β -lattamico delle penicilline e di alcune cefalosporine, rendendole inefficaci. È quindi necessario ricorrere all'impiego di altri antibiotici quali:

- a. gli aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina), che inibiscono la sintesi di proteine batteriche e agiscono rapidamente sia contro i batteri Gram-negativi aerobi che contro lo *Staphylococcus aureus*. Tuttavia, si tratta di molecole dotate di una certa tossicità, i cui dosaggi, nelle terapie a lungo termine, devono essere mantenuti entro limiti ben definiti, per evitare la possibile insorgenza di ototossicità o nefrotossicità. Anche per questi antibiotici, tuttavia, sono stati di recente segnalati fenomeni di acquisita resistenza.

- b. le cefalosporine di seconda (cefuroxime, cefamandolo) e terza generazione (cefotaxime, ceftazidime, cefoperazone), che contengono anelli β -lattamici stabili, resistenti ad alcune β -lattamasi. Il cefamandolo è in grado di assicurare ampia copertura nei riguardi della maggior parte delle specie Gram-negative, ma è inefficace contro *Pseudomonas* spp; le cefalosporine di terza generazione, oltre ad un'eccellente attività contro molte specie Gram-negative, mostrano buona attività contro lo *Pseudomonas* spp.;
- c. i chinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina), che agiscono efficacemente contro i microrganismi Gram-negativi che causano infezioni nosocomiali delle vie urinarie;
- d. l'imipeneme, membro di una nuova famiglia di β -lattamici, i carbapenemi, che esplica un'attività ad ampio spettro sia contro batteri Gram-negativi che Gram-positivi, quali stafilococchi ed enterococchi. Tale antibiotico, pur sensibile alla deidropeptidasi-1, un enzima che si trova nei reni, raggiunge adeguate concentrazioni nelle urine a seguito della sua somministrazione in associazione con la cilastatina, un inibitore dello stesso enzima;
- e. l'acido clavulanico (clavulanato di potassio) che, contenendo un anello β -lattamico, può distruggere i batteri legandosi alle β -lattamasi e disattivandole tramite gli specifici inibitori di cui dispone. Quando questo antibiotico viene usato in combinazione con la ticarcillina, una penicillina semisintetica, si ottiene un farmaco attivo contro un'ampia gamma di specie batteriche sia Gram-negative, *Pseudomonas* spp. comprese, che Gram-positive, inclusi stafilococchi ed enterococchi.

Per quanto riguarda l'attività degli antibiotici nei riguardi dei microrganismi che crescono in forma sessile, come ad esempio nel caso della formazione di biofilm microbico sulla superficie dei cateteri vescicali, è noto che i batteri all'interno del biofilm possono sopravvivere a concentrazioni di antimicrobici 1000-1500 volte più elevate di quelle solitamente letali per batteri a crescita planctonica delle stesse specie. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi di difesa che possono essere messi in atto dai microrganismi all'interno dei biofilm [142-144]:

- a. il biofilm, essenzialmente per la presenza dello "slime", potrebbe agire come "barriera meccanica", proteggendo i batteri dai naturali meccanismi di difesa dell'ospite e impedendo e/o rallentando l'ingresso delle molecole di antibiotico al suo interno;
- b. l'estesa matrice anionica che circonda le cellule batteriche nel biofilm, costituita da proteine, glicoproteine, elettroliti, carboidrati e cataboliti microbici in genere, sembra poter costituire una ulteriore "barriera chimica", in quanto stabilendo legami con le molecole antibiotiche, impedisce che queste ultime raggiungano i loro bersagli cellulari;
- c. dal momento che l'attività di diversi antibiotici, inclusi β -lattamici, aminoglicosidi e chinoloni, risulta correlata all'attività metabolica degli organismi bersaglio, tali antibiotici risultano meno attivi nei riguardi dei batteri costituenti il biofilm in quanto questi ultimi vengono considerati metabolicamente meno attivi rispetto ai loro equivalenti planctonici. Dati recenti, indicano inoltre che molte delle proteine che legano gli antibiotici sono poco espresse nei batteri a crescita sessile, e ciò impedirebbe il legame efficace dell'antibiotico alle cellule microbiche stesse;
- d. il biofilm microbico costituisce inoltre una nicchia ideale per lo scambio di plasmidi, favorendo il trasferimento di materiale genetico, e quindi di antibiotico-resistenza, tra i ceppi microbici, anche appartenenti a specie diverse, presenti al suo interno.

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE

Nelle linee guida elaborate dai CDC statunitensi, vengono opportunamente enfatizzati i vantaggi derivanti dall'adozione di tecniche asettiche durante l'impianto del catetere vescicale e l'importanza di usare un sistema di drenaggio chiuso. L'altra importante caratteristica di queste linee guida è l'articolazione delle norme in tre diverse categorie: Categoria I: norme di cui è fortemente raccomandata l'adozione; Categoria II: norme di cui è raccomandata l'adozione; Categoria III: norme per le quali è moderatamente raccomandata l'adozione. Tale classificazione risulta particolarmente utile in quanto consente di valutare i costi di un intervento preventivo in relazione ai benefici che se ne possono ottenere, valutati sulla base di quanto è stato accertato attraverso attività di ricerca e sperimentazioni cliniche. È opportuno sottolineare, comunque, come tali raccomandazioni dei CDC siano state elaborate sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili fino al 1981 [47].

È interessante a tal riguardo osservare che, nonostante i notevolissimi progressi negli ultimi vent'anni delle scienze mediche, la disponibilità di cateteri tecnologicamente più avanzati e l'impiego di nuovi tipi di dispositivi ad essi connessi, le infezioni nosocomiali delle vie urinarie associate a catetere continuano a rappresentare un serio problema.

La cateterizzazione, tuttavia, non può essere una soluzione di comodo per medici e operatori sanitari nella gestione del paziente, ma rappresentando un serio rischio, va evitata tranne nei casi in cui sia veramente necessaria [145]; e qualora si riscontri tale necessità, gli operatori sanitari dovranno seguire norme tali da ridurre al minimo i rischi [2, 4-5, 12, 22-23, 82]:

1. prima di ricorrere al catetere vescicale permanente è necessario che il medico abbia valutato tutti i possibili metodi alternativi di drenaggio delle urine, quali il catetere soprapubico e il catetere intermittente;
2. è auspicabile che il medico individui il catetere vescicale permanente più adatto alla patologia e alle esigenze del paziente, utilizzando ove possibile i cateteri di diametro più piccolo;
3. è opportuno che il catetere venga rimosso quando non più necessario, riesaminando periodicamente le condizioni che hanno reso indispensabile il ricorso al catetere permanente, soprattutto quando questo sia impiantato da lungo tempo;
4. è necessario che il personale addetto alla gestione dei cateteri vescicali sia qualificato e abbia ricevuto una formazione adeguata.

Raccomandazioni per l'impianto di cateteri vescicali

È necessario che l'operatore rispetti tutte le misure di asepsi durante le operazioni di impianto del catetere [48-49]:

1. preparare opportunamente il paziente (posizione adeguata, rimozione di indumenti ingombranti) e il materiale occorrente;
2. lavare le mani con soluzione antiseptica, preferibilmente alcolica, evitando le soluzioni acquose di cloruro di benzalconio, che risultano meno efficaci;
3. indossare guanti sterili;
4. delimitare la parte interessata all'impianto del catetere con telini sterili;

5. procedere all'accurata pulizia e disinfezione della zona genitale con una garza imbevuta di soluzione antisettica, iniziando dal meato urinario verso le zone periferiche;
6. lubrificare il catetere con appositi prodotti, preferendo quelli disponibili in confezioni monouso;
7. evidenziare la zona dell'inserzione, ripetendo la disinfezione e applicare la sostanza lubrificante (il meato uretrale nella donna, l'uretra nell'uomo);
8. inserire il catetere sterile delicatamente, cercando di ridurre al minimo il rischio di traumi e lesioni dell'uretra;
9. fissare la parte esterna del catetere per ridurne la mobilità all'interno dell'uretra ed evitare quindi possibili traumi;
10. raccordare il catetere al sistema di drenaggio chiuso, utilizzando preferibilmente, se disponibile, un sistema chiuso sterile pre-connesso;
11. porre la sacca di drenaggio sempre al di sotto del livello della vescica, ma sollevata dal pavimento per non favorire contaminazioni dovute all'ambiente esterno.

Sistemi di drenaggio

La modifica più significativa del sistema di drenaggio si deve a Kunin e McCormack che nel 1966 proposero di sostituire i sistemi di drenaggio chiusi, introdotti negli anni '30, con sistemi in plastica monouso, molto resistenti e sterili; da connettere al catetere in modo semipermanente. Essi condussero con questi nuovi sistemi un trial clinico dimostrando che era possibile ottenere una consistente riduzione dell'incidenza di batteriuria, soprattutto nei primi 7 giorni di cateterizzazione [146]. Più tardi, nel 1983, Platt *et al.* evidenziarono, tra pazienti non sottoposti a terapia antibiotica sistemica, una significativa diminuzione della mortalità impiegando sistemi di drenaggio chiusi e sterili, pre-connessi al catetere [8].

L'intero sistema, dalla punta del catetere introdotta asetticamente nella vescica fino alla sacca di drenaggio, quando gestito e mantenuto in modo opportuno, è chiuso all'ambiente esterno e si mantiene pertanto sterile. Se l'integrità non è mantenuta, il rischio di infezione cresce. Mentre nel caso di sistemi di drenaggio aperti l'infezione è virtualmente inevitabile entro 3-4 giorni dall'impianto, con un sistema di drenaggio chiuso l'insorgere dell'infezione è meno probabile e può essere ritardata fino al trentesimo giorno dall'impianto del catetere.

Nel caso in cui si mantenga sterile il sistema di drenaggio, all'aumentare del periodo di cateterizzazione, la via extraluminale di ingresso dei microrganismi nella vescica diviene sempre più importante e favorisce, pur con tempi più lunghi, l'insorgenza di una batteriuria [147].

Numerose sono state le sperimentazioni condotte per verificare la possibilità di eliminare il rischio di contaminazione a carico delle sacche di drenaggio, aggiungendo ad esse agenti antimicrobici. Sono stati immessi nelle sacche ossicianuro, formalina, clorexidina, perossido di idrogeno o impiegati sistemi in grado di rilasciare formaldeide, ioduro di povidone o argento. Sperimentazioni sulla loro efficacia sono state condotte *in vitro* o attraverso trial clinici. Nonostante alcuni studi abbiano evidenziato forti riduzioni nell'incidenza della batteriuria [24, 27-28], in altri i dati non sono risultati significativi [88, 148].

Nell'insieme, i benefici che si traggono da questa pratica appaiono piuttosto limitati e secondo alcuni studi la presenza di disinfettanti nelle sacche di drenaggio non sembra ridurre l'incidenza della batteriuria pur diminuendo le probabilità di contaminazione della sacca; nelle infezioni delle vie urinarie è necessario infatti considerare l'importanza della via intraluminale

quale serbatoio di microrganismi patogeni, importanza diversa da caso a caso, anche in relazione alle pratiche ospedaliere. Il fatto di sterilizzare le sacche di raccolta, quindi, potrebbe essere utile solo al fine di ridurre il rischio di contaminazione crociata.

Alcune sperimentazioni, promosse da ditte produttrici di cateteri, hanno riguardato il possibile ricorso a sistemi di drenaggio chiusi, sterili, corredati di valvole anti-reflusso, sgoggiolatoi e prese d'aria, che non hanno tuttavia dato i risultati attesi. Alcuni ricercatori hanno attribuito tali insuccessi al fatto che questi nuovi sistemi sono stati sviluppati nella convinzione che i microrganismi possano risalire lungo la via intraluminale, trasportati dall'urina che può refluire nella vescica o attraverso bolle d'aria; diversamente, essi ritengono che maggiore importanza dovrebbe essere attribuita alla migrazione delle colonie batteriche attraverso lo spessore del biofilm che si forma anche all'interno dei tubi di raccordo e delle sacche di drenaggio [147, 149].

Una soluzione alternativa alle precedenti, non ancora sufficientemente sperimentata, ma che sembra assai promettente è rappresentata da un sistema di raccolta "usa e getta", contenente un polimero in grado di assorbire acqua e quindi di intrappolare urina e batteri [1].

Raccomandazioni per l'assistenza di pazienti portatori di cateteri vescicali

Il personale addetto all'assistenza sanitaria del paziente dovrà provvedere a:

1. lavaggio delle mani prima e dopo le attività di cura del paziente cateterizzato;
2. svuotamento e sostituzione delle sacche di drenaggio;
3. pulizia della zona meatale;
4. sostituzione del catetere se mal funzionante od occluso;
5. irrigazione asettica del catetere quando necessaria;
6. monitoraggio microbiologico periodico delle urine.

Il lavaggio delle mani prima e dopo qualunque operazione di assistenza nei confronti dei pazienti con catetere vescicale è fondamentale; infatti, episodi di contaminazione crociata sono ritenuti i principali responsabili delle infezioni da patogeni esogeni. Per lo stesso motivo, si ritiene fondamentale separare i pazienti cateterizzati, ospitandoli in stanze diverse dagli altri [150]; tale misura preventiva è inserita quale raccomandazione di III Categoria nelle linee guida dei CDC.

I sistemi di drenaggio chiusi e sterili, attualmente in uso, sono dotati di rubinetti appositamente disposti per lo svuotamento delle sacche; tale operazione va comunque condotta con cura, lavandosi le mani prima e dopo ed evitando contatti tra il rubinetto, il pavimento e/o i bordi del contenitore da vuotare. Eventuali contaminazioni delle sacche, infatti, causano infezioni dovute a microrganismi che raggiungono la vescica per via intraluminale.

La pulizia quotidiana della zona meatale è considerata necessaria poiché è noto che la via extraluminale è quella maggiormente utilizzata dai microrganismi patogeni quando si impiegano sistemi di drenaggio chiusi. Trattamenti effettuati più volte al giorno con specifici antimicrobici, tuttavia, sembra non producano particolari benefici. Un trial clinico controllato, effettuato per verificare l'efficacia preventiva dell'applicazione due volte al giorno di una pomata contenente argento-sulfadiazina, ha concluso che la diversa incidenza di IVU nel gruppo di controllo e in quello trattato non era stata statisticamente significativa (13,2% vs 11,4%, $P = 0,56$) [151]. Un successivo studio sullo ioduro di povidone quale antisettico applicato una o due volte al giorno, anche in forma di pomata, non ha potuto fornire dati conclusivi in quanto il disegno sperimentale non prevedeva un gruppo di controllo non trattato [152]; un trial clinico, che ha

messo a confronto pazienti non trattati con pazienti trattati con soluzione di ioduro di povidone oppure con acqua e sapone verde, non ha messo in evidenza alcun beneficio, anzi ha indicato un incremento delle infezioni nei pazienti trattati [153]. La pulizia e la disinfezione quotidiana della zona meatale sono raccomandazioni CDC di II Categoria.

È inoltre compito del personale sanitario controllare il corretto funzionamento del catetere e l'eventuale presenza di occlusioni: all'occorrenza, è preferibile sostituire il catetere piuttosto che ricorrere ripetutamente all'irrigazione. Il catetere deve essere anche sostituito in caso di sospetta contaminazione. Nelle cateterizzazioni a lungo termine va scoraggiata una periodica e sistematica sostituzione del catetere; tuttavia, quando il paziente è a rischio di frequenti incrostazioni, si dovrebbero accertare i relativi tempi di insorgenza e provvedere alla sostituzione del catetere prima che esse si formino [53, 85, 139, 150].

Le sacche di drenaggio devono essere sostituite in caso di danneggiamento o perdita di liquido, quando si osserva un accumulo di sedimenti, quando la sacca diventa maleodorante e comunque, quando viene sostituito il catetere.

L'operazione di irrigazione della vescica non è priva di rischi rispetto al mantenimento della sterilità del sistema e deve essere attuata solo quando se ne sia ravvisata l'effettiva necessità. I cateteri a tre vie consentono di effettuare l'irrigazione non compromettendo l'integrità del sistema di drenaggio, e per questo motivo devono essere preferiti quando si ritiene che il paziente possa necessitare di tale irrigazione. Alcuni ricercatori hanno proposto di prevenire le eventuali occlusioni del catetere e le IVU stesse irrigando la vescica con soluzioni antimicrobiche. Tuttavia, l'irrigazione con sostanze antibiotiche non sembra capace di ridurre l'incidenza della batteriuria [152] e quella con clorexidina non induce differenze nella flora batterica di pazienti trattati e non trattati [154]. Altri autori hanno proposto di utilizzare, quali antisettici, acido lattico e acido mandelico, singolarmente o in miscela; tali sostanze, in sperimentazioni *in vitro* si sono dimostrate più efficaci della clorexidina e dello ioduro di povidone nell'eliminare popolazioni batteriche sviluppatesi in biofilm [26]. L'irrigazione continua della vescica a scopo profilattico è una raccomandazione CDC di II Categoria.

La raccolta dei campioni di urina, anche con i sistemi di drenaggio dotati di opportuni rubinetti, va condotta sterilmente e va effettuata solo se necessario. I pazienti con catetere permanente a lungo termine sono da considerarsi virtualmente sempre batteriurici; perciò, il loro monitoraggio continuo, con prelievo di campioni di urina, è inutile e va scoraggiato.

Impiego di cateteri medicati

Nonostante i numerosi studi relativi allo sviluppo di nuovi materiali, i cateteri più diffusi sono ancora quelli realizzati in lattice, che risultano anche i più economici e possono essere indubbiamente utilizzati in caso di cateterizzazioni della durata di pochi giorni. Ma i cateteri in silicone sono sicuramente i migliori perché non citotossici e, secondo alcuni studi, meno predisponenti al rischio di incrostazioni.

Numerosi tentativi sono stati fatti per rendere le superfici dei cateteri più resistenti all'adesione dei batteri, soprattutto rivestendoli con sostanze con proprietà antimicrobiche o impregnandoli con antibiotici; si ritiene infatti, che biomateriali capaci di inibire l'adesione dei batteri alle superfici, impediscano la colonizzazione, sia per via intraluminale che extraluminale e quindi abbiano una significativa influenza nella diminuzione dell'incidenza di IVU associate a catetere [155].

Tra le sostanze antimicrobiche, molta attenzione è stata rivolta all'argento, in un primo tempo come ossido e ora soprattutto in forma di un gel idrofilo contenente argento. Tra gli antibiotici, i più impiegati negli studi sperimentali e clinici finora condotti, sono il nitrofurazone

e combinazioni di minociclina e rifampicina. I risultati tuttavia, appaiono ancora non conclusivi sia per le cateterizzazioni a breve termine che ancora di più per quelle a lungo termine, più raramente oggetto di trial clinici.

Tra le altre soluzioni per prevenire l'insorgenza di IVU in soggetti cateterizzati, è stata anche proposta l'applicazione sui dispositivi di derivati di lattobacilli, quali ad esempio il peptide antimicrobico nisina, prodotto da *Lactobacillus lactis*, in grado di ridurre o limitare la colonizzazione batterica [156].

Un problema che sembra riguardare tutte le soluzioni proposte, è quello relativo alla stabilità delle sostanze sulla superficie dei cateteri e, quindi, alla durata della loro efficacia antimicrobica. Va tuttavia evidenziato che l'impiego dei diversi tipi di cateteri medicati che vengono qui di seguito illustrati, non rappresenta una prassi corrente a livello ospedaliero ma è tuttora oggetto di studi clinici controllati volti a definirne vantaggi e limiti, sia sotto il profilo clinico che per le implicazioni economiche.

Cateteri trattati con sostanze antimicrobiche

Argento

Il ricorso all'argento quale sostanza inibente lo sviluppo di microrganismi sulla superficie dei cateteri trova motivazione nella sua attività batteriostatica e battericida, nota fin dall'antichità. La sua azione si basa essenzialmente sia sul legame con i gruppi -SH degli enzimi metabolici batterici con conseguente disattivazione, che con il legame all'elica del DNA, impedendo così la replicazione batterica [128].

Negli anni sono stati sviluppati diversi metodi per incorporare argento sulle superfici dei cateteri. Nel 1979 Akiyama e Okamoto sperimentarono per primi un catetere rivestito da una sottile pellicola d'argento, collegato ad un sistema di drenaggio aperto dotato di una valvola, anch'essa ricoperta d'argento; la sperimentazione evidenziò l'insorgenza di 20 casi di infezione in 4 giorni nei 20 pazienti di controllo e di nessuna infezione nei 102 casi sperimentali, per periodi di cateterizzazione compresi tra 4 e 77 giorni [32].

Le sperimentazioni successive, tutte con sistemi di drenaggio chiusi, videro l'attività di ricerca concentrarsi su due tipi di ricoperture: una con ossido di argento e l'altra con un gel idrofilo (idrogel) contenente argento. I risultati delle sperimentazioni cliniche condotte fino al 1998 [33, 157-159], con ambedue gli approcci, sono stati analizzati con metodi statistici da Saint *et al.*: la loro meta-analisi ha concluso che l'utilizzo di cateteri rivestiti di idrogel contenente argento aveva comportato significative riduzioni nell'incidenza di IVU, mentre queste non erano state altrettanto significative tra i pazienti con i cateteri ricoperti di ossido d'argento. Alcuni degli studi condotti con cateteri rivestiti di ossido d'argento hanno evidenziato che le donne beneficiano significativamente dell'uso di tali cateteri [160]. Sono state tuttavia avanzate critiche nei confronti di tale meta-analisi [41].

Nello studio condotto da Gabriel *et al.* si è evidenziato, con esperimenti *in vitro*, che diversi batteri comunemente coinvolti nelle IVU – tra i quali *Pseudomonas* spp. e *Escherichia coli* – tendono ad aderire significativamente di meno sulle superfici di cateteri di lattice rivestiti di idrogel contenente argento rispetto a quelli di solo silicone o lattice, che dopo due ore di esposizione si equivalgono; gli autori ritengono che la superficie modificata agisca in un primo momento sfavorendo l'adesione, probabilmente a causa dell'idrofilicità, e successivamente attraverso l'azione biocida dell'argento [161].

Più recentemente sono state condotte altre indagini per verificare l'efficacia dei cateteri rivestiti con idrogel contenente argento (idrogel/Ag) [31, 162-166]; tali studi (Tabella 1), consistenti in trial clinici controllati [163-166] e in valutazioni dell'incidenza di IVU in reparti

ospedalieri nei quali i cateteri idrogel/Ag hanno sostituito quelli classici, non hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi [162, 164, 165]. L'unico studio, tra quelli considerati, che ha ammesso alla sperimentazione pazienti non sottoposti a trattamento antibiotico, è stato quello di Verleyen *et al.*, che hanno evidenziato significativi miglioramenti con i cateteri idrogel/Ag solo per cateterizzazioni fino a 5 giorni [166].

Tabella 1. CV in lattice vs CV rivestiti con idrogel contenente argento: trial clinici

Anno, Autori (rif. bibliografico)	Pazienti con cateteri		Giorni di impianto	Incidenza di IVU		P
	Latex	idrogel/Ag		con Latex	con idrogel/Ag	
1999 Verleyen <i>et al.</i> (166)	15/27 101/180 101/180	12/27 79/180 79/180	14 7 5	53,3% 30,7% 11,9%	50,0% 10,1 6,3%	n.s. <0,003 >0,50
2000 Thibon <i>et al.</i> (164)	109/199	90/199	10	11,9%	10%	n.s.
2000 Karchmer <i>et al.</i> (163)	5634/11032	5398/11032	-	3,12%	2,13%	0,001

n.s. = non significativo

Un ulteriore risultato positivo nella sperimentazione dei cateteri idrogel/Ag è quello riferito da Maki e Tambyah che, in un rigoroso trial clinico svolto su una popolazione di 850 pazienti, hanno ottenuto una riduzione delle infezioni associate a catetere del 26% (25,7 vs 15,4 per 100 cateteri, $P = 0,04$) [43].

In conclusione, si osserva ancora qualche incertezza nella valutazione dell'efficacia dei cateteri idrogel/Ag e i ricercatori si dividono tra coloro che giudicano positivamente le esperienze svolte e quelli che ritengono che, pur continuando ad impiegare argento, debbano essere trovate altre soluzioni [82, 128]. Tra i primi sono senz'altro Saint *et al.* che hanno recentemente pubblicato un lavoro nel quale, tra l'altro, raccomandano l'uso di cateteri rivestiti di idrogel/gel per la prevenzione di infezioni associate a catetere [167]. Tra i secondi vi sono Kumon *et al.* che hanno effettuato una sperimentazione *in vitro* con buoni risultati su un catetere di silicone rivestito da una miscela di lecitina, citrato d'argento e silicone liquido; la lecitina rende la superficie del catetere maggiormente idrofila, prevenendo l'adesione dei batteri e favorisce il rilascio di ioni argento in quantità relativamente alte per almeno due settimane [39].

Nonostante il perdurare di perplessità circa l'opportunità di un loro impiego di routine, sono stati proposti modelli per il calcolo dei vantaggi economici che gli ospedali potrebbero trarre impiegando tali cateteri; questi modelli hanno preso in considerazione sia il maggiore costo del singolo catetere idrogel/Ag rispetto a quello "classico", sia i costi aggiuntivi sostenuti dagli ospedali a causa delle IVU nosocomiali associate a catetere [162-163, 168-169], anche se alcuni giungono alla conclusione che si tratterebbe di un modesto risparmio [162].

Antibiotici

Recentemente, Cormio *et al.* hanno sperimentato *in vitro* l'adesività di alcune specie batteriche, tipicamente coinvolte nelle IVU, a frammenti di cateteri di lattice rivestiti di Teflon, argento o idrogel rispetto a frammenti analoghi immersi per un minuto in soluzioni di ciprofloxacina, ceftriaxone e tobramicina; mentre i cateteri con argento e idrogel non

mostravano differenze statisticamente significative rispetto a quelli rivestiti di Teflon, i frammenti immersi in soluzioni di ciprofloxacina erano quelli che risultavano maggiormente inibenti l'adesività [155].

L'impregnazione con ciprofloxacina è stata anche sperimentata sviluppando un gel idrofilo contenente liposomi in grado di rilasciare nel tempo l'antibiotico; lo studio è stato effettuato *in vivo* su tre popolazioni di conigli bianchi della Nuova Zelanda, in una delle quali venivano impiantati cateteri di silicone rivestiti con un gel idrofilo contenente i liposomi, nella seconda cateteri rivestiti di idrogel e nella terza cateteri non trattati. Nella popolazione con cateteri che rilasciavano ciprofloxacina veniva osservato, rispetto ai cateteri non trattati, un ritardo statisticamente significativo nell'insorgenza della batteriuria (da 3,5 a 5,3 giorni, $P = 0,04$) [29]. È tuttavia oggetto di ampia discussione, per le ovvie implicazioni a livello di possibile induzione di fenomeni di antibiotico-resistenza, la possibilità di un diffuso impiego di cateteri in grado di rilasciare, seppure in sede locale, antibiotici potenti quali la ciprofloxacina, il cui utilizzo dovrebbe essere rigorosamente limitato al trattamento di pazienti in condizioni critiche. Sarebbe pertanto auspicabile e meno rischioso l'impiego di cateteri con proprietà antibatteriche dovute all'argento, al nitrofurazone o alla combinazione rifampicina-minociclina, anche se meno efficaci nei confronti dei batteri Gram-negativi [44].

Minociclina e rifampicina, molecole antibiotiche raramente impiegate per trattare le IVU, agiscono diversamente contro i batteri: la minociclina inibisce la sintesi delle proteine, mentre la rifampicina inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente. Studi *in vitro* hanno evidenziato che cateteri impregnati con tali antibiotici possiedono attività antimicrobica ad ampio spettro sia contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, che contro le Candida e, che il loro impiego riduce la migrazione dei microrganismi lungo la via extraluminale [30]. Allo scopo di verificare l'efficacia di cateteri in silicone impregnati di minociclina e rifampicina rispetto a normali cateteri di silicone, è stato condotto un trial clinico multicentrico: I pazienti ai quali era stato impiantato il catetere impregnato con i due antibiotici hanno evidenziato una ridotta incidenza di batteriuria, statisticamente significativa, sia nei controlli effettuati 7 giorni dopo l'impianto che in quelli dopo 14 giorni [170].

È stata altresì sperimentata *in vivo* l'efficacia di cateteri in lattice ricoperti di silicone, in grado di rilasciare gentamicina, un antibiotico comunemente usato per le infezioni delle vie urinarie. La sperimentazione, effettuata su conigli bianchi della Nuova Zelanda, ha evidenziato la capacità dei cateteri con gentamicina, rispetto ai non trattati, di costituire una barriera antibatterica priva di tossicità collaterale per almeno cinque giorni [34].

Nitrofurazone

Johnson *et al.* hanno svolto studi *in vitro* evidenziando l'efficacia di cateteri contenenti nitrofurazone, un chemioterapico di sintesi derivato dal nitrofurano, rispetto a quelli ricoperti con idrogel/Ag; in particolare essi hanno mostrato che i cateteri impregnati di nitrofurazone sono ampiamente attivi contro ceppi di diverse specie batteriche, sia sensibili che multi-resistenti ad antibiotici. In alcuni casi l'attività inibitoria è stata persistente fino a cinque giorni, mentre i cateteri ricoperti con idrogel/Ag sono risultati inattivi o debolmente attivi rispetto ai primi [42].

Cateteri rivestiti con biomolecole idrofile

Studi sperimentali hanno suggerito che le superfici idrofile in genere, inibiscono l'adesione dei microrganismi. Sono state quindi sviluppate tecniche che consentono di rendere idrofili taluni materiali polimerici tramite l'incorporazione di composti idrofili o l'immobilizzazione di

biomolecole quali eparina, fosforilcolina e glucosamina [37]. In particolare, sembrano mostrare buone proprietà antibatteriche i polimeri sintetici contenenti fosforilcolina, noti per la loro emocompatibilità e per la capacità di ritardare l'adesione di proteine e lipidi sulle lenti a contatto; altre loro proprietà chiave sono infatti la neutralità elettrica in un ampio intervallo di pH e l'idrofilicità che fa in modo che l'acqua si leghi fortemente ad essi, rendendo difficile l'eventuale legame con biomolecole, e in particolare con le adesine microbiche. Esperimenti *in vitro* e studi clinici preliminari su cateteri uretrali in poliuretano rivestiti con eparina e fosforilcolina hanno mostrato una buona riduzione di adesività batterica e di formazione di incrostazioni [171-172].

Terapie antimicrobiche a scopo profilattico

Antibiotici

Il ricorso ad una terapia antimicrobica sistemica preventiva nei pazienti cateterizzati è oggetto di ampia discussione per l'elevato costo, gli effetti collaterali e il rischio di insorgenza di ceppi resistenti [167, 173].

Tuttavia, la somministrazione di una terapia antibiotica, immediatamente prima della rimozione del catetere, sembra ridurre significativamente il rischio di batteriemia; e inoltre, dati i risultati positivi che si ottengono, sembra opportuno effettuare terapie antibiotiche a scopo profilattico nelle cateterizzazioni a breve termine di pazienti ad alto rischio di complicazioni gravi da IVU, quali trapiantati, granulocitopenici, donne gravide, ecc., e nei pazienti sottoposti a chirurgia urologia [14].

Metenamina ippurato

L'impiego profilattico di questo sale di metanamina, somministrato per decenni al fine di prevenire l'insorgenza di infezioni delle vie urinarie in pazienti portatori di cateteri a lunga permanenza, è oggi fortemente controverso soprattutto per la mancanza di studi clinici controllati di adeguata ampiezza e potenza, come conclude una recente analisi apparsa sul vol. 3, 2003 del "The Cochrane Database of Systematic Reviews". Attualmente il suo impiego non è quindi raccomandato per la prevenzione delle IVU associate a catetere [167].

DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE ASSOCIATE A CATETERE

Le infezioni urinarie sono responsabili di più del 40% delle infezioni nosocomiali, e nell'80% dei casi sono correlate alla presenza di catetere vescicale. Negli USA si calcola che ogni anno 600.000 pazienti contraggono infezioni delle vie urinarie correlate a catetere, e queste contribuiscono nel 10-15% dei casi ad un prolungamento dei tempi di degenza e comportano un aumento del tasso di mortalità del 1,7%. Nella cateterizzazione breve, il rischio di sviluppare una batteriuria è pari al 5% per giorno di cateterizzazione, mentre in caso di catetere a permanenza la prevalenza della batteriuria arriva al 100% [174]. Nei soggetti con catetere i microrganismi colonizzano il tratto urinario superiore per via peri- o trans-uretrale (prevalente nel sesso femminile) o per via intraluminale ascendente [175].

Sul piano clinico un'infezione urinaria è caratterizzata da febbre, disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, dolori lombari, generalmente di modesta entità. La sintomatologia clinica, tuttavia, non sempre è sufficiente per una diagnosi di infezione delle vie urinarie, per cui è necessario ricorrere ad indagini di laboratorio sia al fine di isolare gli agenti microbici coinvolti, che per valutare il rischio di complicanze e individuare quindi la terapia più idonea.

Nelle infezioni delle vie urinarie associate a catetere, infatti, solo la definizione dell'agente eziologico e la determinazione della sua sensibilità agli antimicrobici può consentire la scelta del trattamento più adeguato, in considerazione dell'ampia varietà di specie microbiche che possono causarle e dell'elevata probabilità di isolare ceppi antibiotico-resistenti.

Urinocolture

Di norma i campioni di urina da pazienti cateterizzati vengono prelevati dal sistema di drenaggio utilizzando apposite valvole o direttamente dalla sacca di drenaggio, in modo da mantenere comunque inalterata la sterilità del sistema stesso; per ovvi motivi, nelle unità di terapia intensiva, il prelievo dalla sacca di drenaggio non avviene mai direttamente ma solo dopo il distacco di questa dal sistema chiuso per la sua sostituzione.

Alcuni studi, svolti su diversi tipi di pazienti, hanno evidenziato come i campioni di urina prelevati direttamente dalla vescica, per via soprapubica, mostrino talvolta un contenuto batterico inferiore a quello osservato nelle urine prelevate dal catetere. Questa osservazione suggerisce che i meccanismi di difesa esistenti nella vescica possano contrastare lo sviluppo microbico, mentre al contrario, l'ambiente che si viene a creare nel catetere lo favorirebbe. Nella pratica clinica, tuttavia, non emerge la necessità di svolgere le indagini microbiologiche su campioni di urina prelevati per via soprapubica o successivamente alla sostituzione del catetere, sebbene questi ultimi siano più facili da analizzare, o su frammenti di biofilm [132, 176-178].

L'urinocoltura è indicata prima di una cateterizzazione, di qualsiasi manipolazione o operazione che interessi le vie urinarie, della rimozione del catetere o se il paziente mostra sintomi di un'infezione sistemica. A tal proposito è utile ricordare che qualsiasi manipolazione, inclusa la rimozione del catetere, può portare a batteriemia o setticemia.

Per minimizzare il rischio di contaminazione le urine devono essere raccolte asetticamente mediante aspirazione dal catetere, mentre non è indicata l'esecuzione di metodiche invasive quali l'aspirazione percutanea soprapubica.

Le urine da esaminare devono essere appena emesse, mentre non sono idonee né le urine della sacca, né la coltura della punta del catetere rimosso.

Il campione va rapidamente trasportato in laboratorio per essere sottoposto all'esame microscopico e alla coltura quantitativa.

Nel caso in cui non sia possibile ritardare l'inizio della terapia antibiotica e le urine non possano essere immediatamente sottoposte ad analisi microbiologica, il campione va conservato a + 4 °C per 12-24 h; ciò consente infatti di mantenere inalterata la conta batterica.

Esame microscopico

L'esame del sedimento urinario, serve a determinare la presenza di leucocituria (presenza di ≥ 25 leucociti pcm a 400 ingrandimenti dopo centrifugazione a 1700 rpm per 10 minuti). La determinazione della piuria è di indubbia utilità a livello diagnostico, ma solo in associazione ad una coltura positiva; infatti, poiché riflette una condizione flogistica del tratto urinario, può essere non correlata ad un'infezione.

Meno utilizzato nella diagnostica routinaria è l'esame microscopico diretto del campione, senza centrifugazione, utilizzando per la quantificazione dei leucociti un emocitometro o in alternativa la conta per campo microscopico.

In più del 90% dei soggetti sintomatici sono presenti >10 leucociti/ml, mentre nella batteriuria asintomatica la percentuale scende al 50%.

Un metodo semplice ma affidabile per saggiare la presenza dei leucociti al letto del paziente è quello di utilizzare strisce diagnostiche con esterasi, da osservare a forte ingrandimento: la soglia di positività è rappresentata dal valore ≥ 8 leucociti pcm.

L'esame microscopico consente anche di visualizzare la flora batterica e presenta solitamente una buona correlazione quantitativa con il risultato colturale.

Esame colturale

L'urinocoltura si considera positiva se vi è sviluppo $\geq 10^5$ UFC/ml per non più di due microrganismi (eziologia polimicrobica nel 14-30% dei casi); nel paziente asintomatico è necessaria la positività per lo stesso microrganismo di due campioni consecutivi a distanza di almeno 24 ore [134].

Nel caso di positività per *Candida* spp. si considera significativa la soglia $\geq 10^4$ UFC/ml. Anche per i Gram-positivi (principalmente Enterococchi e Stafilococchi coagulasi negativi) vi è la tendenza a considerare significativa una conta inferiore a 10^5 UFC/ml.

Anche nel caso di trattamento antimicrobico in corso, è diagnosticamente significativa una crescita inferiore, se accompagnata da sintomi e/o da piuria.

D'altronde in soggetti portatori di catetere, in assenza di una sindrome infettiva (febbre, disuria, insufficienza renale, dolori lombari), la batteriuria ($\geq 10^5$ UFC/ml) e la candiduria ($\geq 10^4$ UFC/ml) necessitano di trattamento solo se associate a leucocituria significativa [17].

Nei pazienti che presentano un quadro settico in associazione ai sintomi urinari devono essere eseguite anche emocolture.

Il modo migliore per stabilire una corretta terapia antibiotica è disporre nel più breve tempo possibile dei risultati delle urinocolture e di quelli circa la sensibilità antibiotica dei patogeni.

Test di sensibilità possono essere effettuati con il metodo di riferimento della diluizione in agar o con il test della diffusione su disco. Di Bonaventura *et al.* hanno proposto allo scopo un

E-test con il quale hanno verificato la sensibilità di 248 *Pseudomonas aeruginosa*, isolati da cateteri vescicali, rispetto a 9 antibiotici. L'E-test si è dimostrato una valida alternativa al test di riferimento in agar per accuratezza, facilità e rapidità di esecuzione nel determinare la sensibilità antibiotica dello *P. aeruginosa* responsabile di IVU [179].

Casistica tipo

A scopo esemplificativo, vengono riportati recenti dati diagnostici relativi all'anno 2002 del Laboratorio di Batteriologia del servizio Aggregato di Consulenze Infettivologiche del Policlinico Umberto I di Roma.

Nei 12 mesi sono stati esaminati 177 campioni relativi a 153 pazienti (media 1,1 campioni/paziente) ricoverati presso reparti chirurgici dell'Ospedale, principalmente Chirurgia generale e Neurochirurgia, portatori di catetere endovesicale.

Tutti gli esami sono stati effettuati nel decorso post-operatorio, sia per la presenza di segni o sintomi riportabili ad una infezione urinaria, che in tutti i casi osservati di sindrome settica di origine non determinata. Nella distribuzione dei campioni vi era una lieve prevalenza del sesso maschile (94 campioni da uomini vs 83 da donne). I criteri di positività sono quelli precedentemente enunciati (presenza ≥ 25 leucociti pcm a 400 ingrandimenti nel sedimento, associata a conta batterica $\geq 10^5$ UFC/ml o micotica $\geq 10^4$ UFC/ml all'esame colturale).

Sono risultate positive 72 delle 177 urinocolture (40,7%): la percentuale di positività è risultata superiore nel sesso femminile (36 campioni su 83 pari al 43,4% rispetto a 36 su 94 pari al 38,3%). In 7 casi (9,7%) l'eziologia è risultata polimicrobica (2 microrganismi). Inoltre, in 34 dei 72 casi positivi è stata ripetuta una urinocoltura a distanza (7-14 gg.), dopo trattamento antibiotico mirato associato alla sostituzione del catetere vescicale; in 20 casi si è registrata una guarigione (58,8%), in 4 casi (11,8%) si è avuta la persistenza del medesimo agente eziologico e in 10 casi (29,4%) una reinfezione da microrganismo diverso. In tutti i casi i pazienti erano ancora sottoposti a cateterismo vescicale nel momento della coltura di controllo.

Dai 72 urinocolture positive sono stati isolati 79 microrganismi. La distribuzione degli agenti eziologici è riportata in Tabella 2. L'isolato più frequente è stato *Candida* spp. (27,8%) seguito da *Pseudomonas* spp. (24%); questo dato sottolinea la crescente importanza della eziologia micotica nelle IVU associate a catetere ed è riportabile alla classe di pazienti inclusi nello studio, ospedalizzati, sottoposti a procedure chirurgiche ed esposti ad elevata pressione antibiotica.

Tabella 2. Agenti eziologici delle delle IVU associate a catetere

Microrganismi	Totale (%)	Uomini	Donne
<i>Candida</i> spp.	22 (27,8)	11	11
<i>Pseudomonas</i> spp.	19 (24,0)	12	7
<i>Escherichia coli</i>	16 (20,2)	5	11
<i>Proteus</i> spp.	6 (7,6)	5	1
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (6,3)	2	3
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (5,0)	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2,5)	0	2
<i>Serratia</i> spp.	2 (2,5)	1	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (2,5)	1	1
<i>Providencia</i> spp.	1 (1,2)	1	0
Totale	79	39	40

E. coli rappresenta il terzo più frequente isolato (20,2%) ed è risultato prevalente nel sesso femminile. Nel complesso i bacilli Gram-negativi sono presenti nel 63,3% dei casi mentre i cocci Gram-positivi, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, rappresentano una quota trascurabile (8,3%).

Deve essere sottolineato che 31 delle 72 IVU (43%) si sono verificate in pazienti, con cateterizzazione vescicale protratta da oltre 1 mese, degenti principalmente in ambiente neurochirurgico. In questo gruppo sono stati isolati 35 dei 79 microrganismi e si è registrata una prevalenza ancora maggiore di *Candida* spp. (13 isolati su 35, pari al 37,1%). Non si sono rilevate invece variazioni consistenti nelle percentuali di isolamento delle altre specie (bacilli Gram-negativi presenti nel 57,1%, con prevalenza di *Pseudomonas* spp. e di *E. coli* e cocci Gram-positivi nel 5,7%).

DIAGNOSI CLINICA E TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI CORRELATE A CATETERE VESCICALE

Una diagnosi clinica di infezione delle vie urinarie associata a catetere è talvolta difficile perché il paziente può non presentare la sintomatologia correlata. Un'aumentata irritabilità della vescica, spasmi, ematuria, e presenza di pus nelle urine possono comunque essere i primi segnali dell'infezione [45, 180-181].

In generale la batteriuria associata a cateterizzazione non richiede una terapia antibiotica durante l'impianto del catetere, sia a breve che a lungo termine; essa deve essere infatti evitata, a meno che la batteriuria sia associata a sintomi significativi o il paziente sia in pericolo di vita. Il trattamento con antibiotici è invece indicato per pazienti immunocompromessi, perché anche colonizzazioni dovute ad un ridotto numero di batteri possono indurre peggioramenti nel quadro clinico e portare a morte il paziente.

Nei casi in cui la gravità dei sintomi imponga di iniziare empiricamente la terapia, la coltura prelevata in precedenza ne consentirà l'eventuale correzione a distanza di 48-72 ore. Nella maggior parte dei casi è sufficiente un trattamento orale, utilizzando gli stessi farmaci delle IVU non complicate; devono essere comunque antibiotici che raggiungano elevate concentrazioni nel sangue e nei tessuti, da scegliersi tra quelli ad ampio spettro quali aminoglicosidi, cefalosporine o penicilline, come la piperacillina, caratterizzata da uno spettro d'azione molto ampio. Una valida opzione terapeutica resta comunque l'associazione trimetoprim-sulfametossazolo. In situazioni cliniche che controindicano l'assunzione orale dei farmaci e comunque nei casi di maggiore gravità, il trattamento antibiotico deve essere parenterale almeno in una prima fase (24-72 ore). In questo ambito gli aminoglicosidi mantengono una provata efficacia ma trovano un limite nella oto- e nefro-tossicità, soprattutto nei pazienti anziani; l'alternativa è rappresentata dalle cefalosporine di terza generazione o dalla piperacillina.

Non appena disponibili i risultati dell'urino- e dell'emo-coltura nonché quelli di sensibilità agli antibiotici dei microrganismi isolati, dovranno naturalmente essere somministrati antibiotici specifici, per una durata variabile ma comunque correlata ai risultati di laboratorio.

Le maggiori conoscenze acquisite negli ultimi anni sul ruolo del biofilm nell'indurre resistenza agli antibiotici nei batteri coinvolti nelle infezioni delle vie urinarie, ha sollecitato numerosi studi sulla differente efficacia di antibiotici su una stessa specie microbica, presente allo stato planctonico nell'urina o in forma sessile nel biofilm. Durante la fase febbrile dell'infezione, il trattamento antibiotico è essenziale ma potrebbe risultare inefficace se responsabili dell'episodio febbrile fossero i batteri costituenti il biofilm. Recenti studi *in vitro* hanno infatti evidenziato l'effetto di diversi agenti antimicrobici nei confronti di un biofilm contenente *Pseudomonas aeruginosa*: solo il fluorochinolone, a concentrazioni superiori di circa 20 volte la concentrazione minima inibente (MIC), si è mostrato efficace, anche se il suo effetto è tuttavia apparso limitato. Si ritiene, comunque, che l'attività biocida del fluorochinolone possa essere incrementata se usato in combinazione con un macrolide o con fosfomicina [182].

In presenza di un sedimento positivo per cocchi Gram-positivi (*Enterococcus* spp.), sia negli schemi di terapia orale che parenterale, si devono utilizzare ampicillina o amoxicillina. La durata abituale del trattamento va dai 7 ai 14 giorni; in alcuni protocolli si consiglia, nei casi di cateterizzazione a permanenza, un trattamento ridotto a 5 giorni, per minimizzare l'emergenza di resistenze [134].

Discorso a parte deve essere fatto per le IVU da *Candida* spp.: la candiduria è frequentemente asintomatica e la gestione di tale condizione è attualmente oggetto di

discussione, dal momento che la sola rimozione del catetere vescicale determina la scomparsa della candiduria nel 40% dei casi, mentre la sostituzione ne determina la scomparsa nel 20%; in particolare, nel caso di pazienti ad alto rischio, quali quelli ricoverati nelle unità di terapia intensiva, si deve pertanto procedere preliminarmente alla rimozione o sostituzione del catetere seguita da urinocoltura di controllo. Solo nei casi di persistenza della candiduria, associata a leucocituria, si raccomanda il trattamento antifungino, utilizzando prevalentemente fluconazolo per via orale per 7 giorni. In infezioni da *Candida* non *albicans* fluconazolo-resistente si ricorre alla amfotericina B per via venosa in dose unica, mentre è stata ormai abbandonata la somministrazione mediante irrigazione vescicale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kunin CM. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter: what is new and what is true? *Chest* 2001;120(1):10-2.
2. Meares EM Jr. Current patterns in nosocomial urinary tract infections. *Urology* 1991;37(3 Suppl): 9-12.
3. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982; 307(11) 637-42.
4. Grifoni R, Pierangeli T. [Nosocomial infections of the urinary tract in urology patients]. *Minerva Med* 1988;79(1):29-33.
5. Leblebicioglu H, Esen S, Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003;53(3):207-10.
6. Turck M, Stamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. *Am J Med* 1981;70(3):651-4.
7. Beaujean DJ, Blok He, Vandenbroucke-Grauis CM, Weersink AJ, Raymakers JA, Verhoef J. Surveillance of nosocomial infections in geriatric patients. *J Hosp Infect* 1997;36(4):275-84.
8. Platt R, Polk Bf, Murdock B, Rosner B. Reduction of mortality associated with nosocomial urinary tract infections. *Lancet* 1983;1(8330):893-7.
9. Kalsi J, Arya M, Wilson P, Mundy A. Hospital-acquired urinary tract infection. *Int J Clin Pract* 2003;57(5):388-91.
10. Gastmeir P, Sohr D, Rath A *et al.* Repeated prevalence investigations on nosocomial infections for continuous surveillance. *J Hosp Infect* 2000;45:47-53.
11. Jepsen OB, Larsen SO, Dankert J, Daschner F, Gronroos P, Meers PD, Nystrom B, Rotter M, Sander J. Urinary-tract infection and bacteraemia in hospitalised medical patients – a European multicentre prevalence survey on nosocomial infection. *J Hosp Infect* 1982;3(3):241-52.
12. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(5):316-21.
13. Jepsen OB. Urinary tract infections. An overview. *Chemioterapia* 1987;6(3):179-83.
14. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4):299-303.
15. Cox CE. Nosocomial urinary tract infections. *Urology* 1988;32(3):210-5.
16. Garner JS, Jarvis WR; Grace Emori T, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
17. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;31:560-4.
18. Wazait HD, Patel HR, Veer V, Kelsey M, Van Der Meulen JH, Miller RA, Emberton M. Catheter-associated urinary tract infections: prevalence of uropathogens and pattern of antimicrobial resistance in UK hospital (1996-2001). *BJU Int* 2003;91(9):806-9.
19. Meares EM Jr. Nosocomial infection of urinary tract: changing pathogens, changing patterns. *Urology* 1985;26(1 Suppl):2-4.
20. Bishop MC, Lemberger RJ. Urethral and suprapubic catheters. In: Pryor JP *et al* (Ed.). *Urologic prosthesis, appliances and catheters*. London: Springer; 1992. (Clinical Practice in Urology; 10). p. 73-108.

21. Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Curr Opin Urol* 2002;12(1):45-9.
22. Pury J, Mishra B, Mal A, Murthy NS, Thakur A, Dogra V, Singh D. Catheter associated urinary tract infections in neurology and neurosurgical units. *J Infect* 2002;44(3):171-5.
23. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):411-32.
24. Stickler DJ, Morris NS, Williams TJ. An assessment of the ability of a silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage systems. *Br J Urol* 1996;78(4):579-88.
25. Reiche T, Lisby G, Jorgensen S, Christensen AB, Nordling J. A prospective, controlled, randomized study of the effect of a slow-release silver device on the frequency of urinary tract infection in newly catheterized patients. *BJU Int* 2000;85(1):54-9.
26. Stickler D, Hewett P. Activity of antiseptics against biofilms of mixed bacterial species growing on silicone surfaces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:416-21.
27. Maizels M, Schaeffer AJ. Decreased incidence of bacteriuria associated with periodic instillations of hydrogen peroxide into the urethral catheter drainage bag. *J Urol* 1980;123(6):841-5.
28. al-Juburi AZ, Cicmanec J. New apparatus to reduce urinary drainage associated with urinary tract infections. *Urology* 1989;33(2):97-101.
29. Pugach JL, DiTizio V, Mittelman Mw, Bruce AW, DiCosmo F, Khoury AE. Antibiotic hydrogel coated Foley catheters for prevention of urinary tract infection in a rabbit model. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):883-7.
30. Darouiche RO, Safar H, Raad II. In vitro efficacy of antimicrobial-coated bladder catheters in inhibiting bacterial migration along catheter surface. *J Infect Dis* 1997;176(4):1109-12.
31. Newton T, Still JM, Law E. A comparison of the effect of early insertion of standard latex and silver-impregnated latex Foley catheters on urinary tract infections in burn patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(4):217-8.
32. Akiyama H, Okamoto S. Prophylaxis of indwelling urethral catheter infection: clinical experience with a modified Foley catheter and drainage system. *J Urol* 1979;121(1):40-2.
33. Schaeffer AJ, Story KO, Johnson SM. Effect of silver oxide/trichloroisocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheter-associated bacteriuria. *J Urol* 1988;139(1):69-73.
34. Cho YH, Lee SJ, Lee JY, Kim SW, Kwon IC, Chung SY, Yoon Ms. Prophylactic efficacy of a new gentamicin-releasing urethral catheter in short-term catheterized rabbits. *BJU Int* 2001;87(1):104-9.
35. Morris NS, Stickler DJ, Winters C. Which indwelling urethral catheters resist encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Br J Urol* 1997;80(1):58-63.
36. Morris NS, Stickler DJ. Encrustation of indwelling urethral catheters by *Proteus mirabilis* biofilms growing in human urine. *J Hosp Infect* 1998;39(3):227-34.
37. Schierholz JM, Yucel N, Rump AF, Beuth J, Pulverer G. Antiinfective and encrustation-inhibiting materials – myth and facts. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(6):511-6.
38. Ruutu ML, Talja MT, Andersson LC, Alfthan OS. Biocompatibility of urinary catheters-present status. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;138:235-8.
39. Kumon H, Hashimoto H, Nishimura M, Monden K, Ono N. Catheter-associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4):311-6.
40. Schierholz JM, Beuth J, Pulverer G, König DP, Saint S. The efficacy of silver alloy-coated urinary catheters in preventing urinary tract infection. *Am J Med* 1999;107:534-5.

41. Darouiche RO. Anti-infective efficacy of silver coated medical prostheses. *Clin Infect Dis* 1999;29:1371-7.
42. Johnson JR, Delavari P, Azar M. Activities of a nitrofurazone-containing urinary catheter and a silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2990-5.
43. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Special Issue. *Emerg Infect Dis* 2001;7:342-7.
44. Johnson JR. Antibacterial urinary catheters. *ASM News* 2000;66:446.
45. Rutledge KA, McDonald HP Jr. Costs and strategies for managing nosocomial urinary tract infections. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(7-8):587-9.
46. Kunin CM. Genitourinary infections in the patients at risk: extrinsic risk factors. *Am J Med* 1984;76(5A):131-9.
47. Epstein SE. Cost-effective application of the Centers for Disease Control Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections. *Am J Infect Control* 1985;13(6):272-5.
48. Stamm WE. Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Ann Intern Med* 1975;82(3): 386-90.
49. AIUrO (Associazione Infermieri di Urologia Ospedaliera). *Linee guida sul cateterismo uretrovescicale*. Milano: Masson Editore; 2001.
50. Vapnek JM, Maynard FM, Kim J. A prospective randomized trial of the Lofric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. *J Urol* 2003;169(3):994-8.
51. Fader M, Moore KN, Cottenden AM, Pettersson L, Brooks R, Malone-Lee J. Coated catheters for intermittent catheterisation: smooth or sticky? *BJU Int* 2001;88(4):373-7.
52. Binder CA, Gonick P. Experience with silicone rubber-coated Foley urethral catheters. *J Urol* 1969;101:716.
53. Falkiner FR. The insertion and management of indwelling urethral catheters – minimizing the risk of infection. *J Hosp Infect* 1993;25(2):79-90.
54. Lindan R, Bellomy V. Effect of delayed intermittent catheterization on kidney function in spinal cord injury patients – a long-term follow-up study. *Paraplegia* 1975;13:49-55.
55. Bruijnen CL, Boer PW. Intermittent self-catheterisation: a new instrument. *Br J Urol* 1981;53(2):198..
56. Wyndaele JJ. Neurourology in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1992;30:50-3.
57. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12 year follow up. *J Urol* 1990;143:906-8.
58. Parmar S, Baltej S, Vaidyanathan S. Teaching the procedure of clean intermittent catheterization. *Paraplegia* 1993;31:298-302.
59. Sutton G, Shah S, Hill V. Clean intermittent self-catheterization for quadriplegic patients-a five year follow-up. *Paraplegia* 1991;29:542-9.
60. Whitelaw S, Hammonds JC, Tregellas R. Clean intermittent self-catheterisation in the elderly. *Br J Urol* 1987;60(2):125-7.
61. Biering-Sorensen F, Nielsen K, Hansen HV. Urethral epithelial cells on the surface on hydrophilic catheters after intermittent catheterization: cross-over study with two catheters. *Spinal Cord* 1999;33:157-61.
62. Barckin M, Dolfen D, Herschorn S, Bharatwal N, Comisarow R. The urological care of the spinal cord injury patient. *J Urol* 1983;129:335-9.

63. Anderson RU. Prophylaxis of bacteriuria during intermittent catheterization of the acute neurogenic bladder. *J Urol* 1980;123:364-6.
64. Bakke A, Vollset SE. Risk factors for bacteriuria and clinical urinary tract infection in patients treated with clean intermittent catheterization. *J Urol* 1993;149(3):527-31.
65. Allas T, Colleu D, Le Lannon D. Fonction génitale chez l'homme paraplégique. Aspects immunologiques. *Presse Med* 1986;29:2119.
66. Ohl DA, Denil J, Fitzgerald-Shelton K, McCabe M, McGuire EJ, Menge AC, Randolph JF. Fertility of spinal cord injured males: effect of genitourinary infection and bladder management on result of electroejaculation. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:53-9.
67. Rutkowsky SB, Middleton JW, Truman G, Hagen DL, Ryan JP. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. *Paraplegia* 1995;33:263-6.
68. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, Pathak M, Vickrey BG. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults, with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med* 1999;22:258-72.
69. Pearman JW. The value of Kanamycin-colistin bladder instillations in reducing bacteriuria during intermittent catheterization of patients with acute spinal cord injury. *Br J Urol* 1979;51:367-71.
70. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002;40:536-41.
71. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt De La Greve I, Buzelin JM, Mathe JF. Clean intermittent catheterization from the acute period of spinal cord injury patients. Longterm evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia* 1995;33:619-24.
72. Waller L, Jonsson O, Norlén L, Sullivan L. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long-term follow-up of a hydrophilic low friction technique. *J Urol* 1995;153:345-8.
73. Mandal AK, Vaidyanathan S. Management of urethral stricture in patients practising clean intermittent catheterization. *Int Urol Nephrol* 1993;25:395-9.
74. Giannantoni A, Di Stasi SM, Scivoletto G, Virgili G, Dolci S, Porena M. Intermittent catheterization with prelubricated catheter in spinal cord injured patients: a prospective randomized crossover study. *J Urol* 2001;166:130-3.
75. Damanski M. Vesico-ureteric reflux in paraplegics. *Br J Surg* 1965; 52:168-77.
76. Solomon MH, Foff SA, Diokno AC. Bladder calculi complicating intermittent catheterization. *J Urol* 1980;124:140-1.
77. Amendola MA, Sonda LP, Diokno AC, Vidyasagar M. Bladder calculi complicating intermittent clean catheterization. *A J Roentgenol* 1983;141:751-3.
78. Morgan JDT, Weston PMT. The disappearing catheter-a complication of intermittent self-catheterization. *J Urol* 1987;138:3339-40.
79. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Silecchia A, Finazzi Agrò E, Micali F, Castellano V. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 1998;36:29-32.
80. Virgili G, Finazzi Agrò E, Giannantoni A, D'Amico A, Germani S, Petta F, Vespasiani G. Ultrasonography of the upper urinary tract in patients with spinal cord injury. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72:225-7.
81. Elves AW, Feneley RC. Long-term urethral catheterisation and the urine –biomaterial interface. *Br J Urol* 1997;80:1-5.
82. Hashmi S, Kelly E, Rogers SO, Gates J. Urinary tract infection in surgical patients. *Am J Surg* 2003;186(1):53-6.
83. Taylor ME, Oppenheim BA. Hospital-acquired infection in elderly patients. *J Hosp Infect* 1998;38(4):245-60.

84. Childs SJ. Antibiotic genitourinary surgical prophylaxis. *Chemioterapia* 1987;6(3):221-4.
85. Burleson RL, Brennan AM, Scruggs BF. Foley catheter tip cultures: a valuable diagnostic aid in the immunosuppressed patient. *Am J Surg* 1977;133(6):723-5.
86. Bucci E, Faricelli R., Sisto A. Indagini microbiologiche sulla colonizzazione dei cateteri vescicali. *Microbiol Med* 1996;11:500-2.
87. Ohkawa M, Sugata T, Sawaki M, Nakashima T, Fuse H, Hisazumi H. Bacterial and crystal adherence to the surfaces of indwelling urethral catheters. *J Urol* 1990;143:7171-21.
88. Meares EM Jr. Urinary catheters and nosocomial infection. *Urology* 1985;26(1 Suppl):12-4.
89. Mobley HL, Chippendale GR, Tenney JH, et al. MR/K hemagglutination of *Providencia stuartii* correlates with adherence to catheters and with persistence in catheter associated bacteruria. *J Infect Dis* 1988;157:264.
90. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Int Med* 1998;129:182-9.
91. Vila J. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Microbiol* 1998;9:87-97.
92. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
93. Castilla R, Passeron S, and Cantore ML. N-acetyl-D-glucosamine induces germination in *Candida albicans* through a mechanism sensitive to inhibitors of cAMP-dependent protein kinase. *Cell Signal* 1998;10:713-9.
94. Mitchell AP. Dimorphism and virulence in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:687-92.
95. Ross IK, DeBernardis F, Emerson GW, Cassone A, and Sullivan PA. The secreted aspartate proteinase of *Candida albicans*: physiology of secretion and virulence of a proteinase-deficient mutant. *J Gen Microbiol* 1990;136:687-94.
96. Sobel JD, Muller G, and Buckley HR. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. *Infect Immun* 1984;44:576-80.
97. Ibrahim AS, Mirbod F, Filler SG, Yoshiko B, Cole G, Kitajima Y, Edwards JE Jr., Nosawa Y, and Ghannoum MA. Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995;63:1993-8.
98. Lipsky BA, Hook EW III, Smith AA, Plorde JJ. *Citrobacter* infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980;2:746-60.
99. Drelichman V, Bond JD. Bacteremias due to *Citrobacter diversus* and *Citrobacter freundii*: incidence, risk factors and clinical outcome. *Arch Intern Med* 1985;145:1808-10.
100. Pepperell C, Kus JV, Gardam MA, Humar A, Burrows LL. Low-virulence *Citrobacter* species encode resistance to multiple antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(11):3555-60.
101. Devriese LA, Pot B and Collins MD. Phenotypic identification of the genus *Enterococcus* and differentiation of phylogenetically distinct enterococcal species and species groups. *J. Appl. Bacteriol* 1993;75:399-408.
102. Huycke M, Sahn D, Gilmore S. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:1218-31.
103. Murray BE. β -Lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
104. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;24:545-56.

105. Coburn PS and Gilmore MS. The *Enterococcus faecalis* cytolysin: a novel toxin active against eukaryotic and prokaryotic cells. *Cellular Microbiology* 2003;5(10):661-9.
106. Donelli G, Falzano L, Fabbri A, Fiorentini C, Mastrantonio P. Enteric toxins from bacteria colonizing human gut. *Microb Ecol Health Dis* 2000;(Suppl 2):194-208.
107. Caprioli A, Falbo V, Ruggeri FM, Baldassarri L, Bisicchia R, Ippolito G, Romoli E, Donelli G. Cytotoxic necrotizing factor production by hemolytic strains of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *J Clin Microbiol* 1987;25:146-9.
108. Connell H, Poulsen LK, Klemm P. Expression of type 1 and P fimbriae in situ and localisation of a uropathogenic *Escherichia coli* strain in the murine bladder and kidney. *Int J Med Microbiol* 2000;290:587-97.
109. Sakarya S, Ertem GT, Oncu S, Kocak I, Erol N, Oncu S. *Escherichia coli* bind to urinary bladder epithelium through nonspecific sialic acid mediated adherence. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;39:45-50.
110. Domenico P, Salo RJ, Cross AS and Cunha BA. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 1994;62:4495-9.
111. Mobley HL, Warren JW. Urease positive bacteriuria and obstruction of long term urine catheters. *J Clin Microbiol* 1987;25:2216-7.
112. Mobley HL, Hausinger RP. Microbial ureases: significance, regulation and molecular characterization. *Microbiol Rev* 1989;53:85-108.
113. Jones BD, Mobley HLT. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providentia* and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. *Infect Immun* 1987;55:2198-2203.
114. Mobley HL, Chippendale GR. Haemagglutinin, urease and haemolysin production by *Proteus mirabilis* in clinical sources. *J Infect Dis* 1990;161(3):525-30.
115. Welch RA. Identification of two different haemolysin determinants in uropathogenic *Proteus* isolates. *Infect Immun* 1987;55:2183-90.
116. Allison C, Coleman N, Jones PL, Hughes C. Ability of *Proteus mirabilis* to invade human uroepithelial cells is coupled to motility and swarming differentiation. *Infect Immun* 1992;60:4740-6.
117. Peerbooms PGH, Verwieg AMJJ, Mac Laren DM. Vero cell invasiveness of *Proteus mirabilis*. *Infect Immun* 1984;43:1068-71.
118. Loomes LM, Senior BW, Kerr MA. A proteolytic enzyme secreted by *Proteus mirabilis* degrades immunoglobulins of the immunoglobulin A1 (IgA1), IgA2 and IgG isotypes. *Infect Immun* 1990;58: 1979-85.
119. Moayeri N, Collins CM, O'Hanley P. Efficacy of a *Proteus mirabilis* outer membrane protein vaccine in preventing experimental pyelonephritis in a BALB/C mouse model. *Infect Immun* 1991;59:3778-86.
120. O'Hara Mohr C, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification and clinical significance of *Proteus*, *Providencia* and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:534-46.
121. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, Brinkman FSL, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GKS, Wu Z, Paulsenk IT, Reizer J, Saier MH, Hancock REW, Lory S, Olson MV. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406:959-64.
122. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other non fermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;27:S93-S99.

123. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. *J Med Microbiol* 1997;46:903-1012.
124. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339:520-32.
125. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:57-80.
126. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine β -lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1460-4.
127. Donelli G, Francolini I, Di Carlo V, Di Rosa R, Mastrilli F, Antonelli M, Fadda G. *Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/34).
128. Rosch W, Lugauer S. Catheter-associated infections in urology: possible use of silver-impregnated catheters and the Erlanger silver catheter. *Infection* 1999;27 Suppl 1:S74-7.
129. Schembri MA, Klemm P. Biofilm formation in a hydrodynamic environment by novel FimH variants and ramifications for virulence. *Infect Immun* 2001;69:1322-8.
130. Ganderton L, Chawla J, Winters C, Wimpenny J, Stickler D. Scanning electron microscopy of bacterial biofilms on indwelling bladder catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:789-97.
131. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000;86:935-41.
132. Ramsay JWA, Garnham AJ, Mulhall AB, Crow RA, Bryan JM, Eardley I, *et al*. Biofilms, bacteria, and bladder catheters: a clinical study. *Br J Urol* 1989;64:395-8.
133. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):31-41.
134. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections *Clin Infect Dis* 1992;15(1 Suppl):216-27.
135. Nickel JC, Downey J, Costerton JW. Movement of *Pseudomonas aeruginosa* along catheter surfaces: a mechanism in pathogenesis of catheter associated infection. *Urol* 1992;39:93-8.
136. Eddeland A, Hedelin H. Bacterial colonization of the lower urinary tract in women with long-term indwelling urethral catheter. *Scand J Infect Dis* 1983;15(4):361-5.
137. Edin-Liljegren A, Grenabo L, Hedelin H, Petterson S, Wang YH. Long-term studies of urease induced crystallisation in human urine. *J Urol* 1994;152:208-12.
138. Kunin CM. Blockage of urinary catheters: role of microorganisms and constituents of the urine on formation of encrustations. *J Clin Epidemiol* 1989;42:835-42.
139. Kunin CM, Chin QF, Chambers ST. Formation of encrustations on indwelling catheters in the elderly: a comparison of different types of catheter materials in "blockers" and "nonblockers". *J Urol* 1987;138:899-902.
140. Tunney MM, Keane PF, Gorman SP. The effect of biomaterial surface microrugosity and hydrophobicity on ureteral stent encrustation. *EUREM '96. Supplement to Proceedings of The Royal Microscopical Society* 1997;32:5-6.
141. Ruutu M, Alfthan O, Heikkinen L, Järvinen A, Konttinen M, Lehtonen T, Merikallio E, Standertskjöld-Nordenstam CG. Unexpected urethral strictures after short-term catheterization in open-heart surgery. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18:9-12.
142. Nickel JC, Gristina AG, Costerton JW. Electron microscopic study of an infected Foley catheter. *Canad J Surg* 1985;28:50-2.
143. Nickel JC, Downey J, Costerton JW. Ultrastructural study of microbiologic colonization of urinary catheters. *Urol* 1989;34:284-91.

144. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, Costerton JW. Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:619-24.
145. Beeson PB. The case against the catheter. *Am J Med* 1958;24:1-3.
146. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary tract infection by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966;274:1155-61.
147. Nickel JC, Grant SK, Costerton JW. Catheter-associated bacteriuria: an experimental study. *Urol* 1985;24:369-75.
148. Gillespie Wa, Simpson RA, Jones JE, *et al.* Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterized patients? *Lancet* 1983;1:1037-9.
149. Marrie TJ, Costerton JW. A scanning electron microscopic study of urine droppers and urine collecting systems. *Arch Intern Med* 1983;143:1135-41.
150. Schaeffer AJ. Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am* 1986;13(4):735-47.
151. Huth TS, Burke JP, Larsen RA, Classen DC, Stevens LE. Randomized trial of meatal care with silver sulfadiazine cream for the prevention of catheter-associated bacteriuria. *J Infect Dis* 1992;165(1):14-8.
152. Matsumoto T, Sakumoto M, Takahashi K, Kumazawa J. Prevention of catheter-associated urinary tract infection by meatal disinfection. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:73-7.
153. Burke JP, Garibaldi RA, Britt MR, Jacobson JA, Conti M, Alling DW. Prevention of catheter-associated urinary tract infections. Efficacy daily meatal care regimens. *Am J Med* 1981;70:655-8.
154. Davies AJ, Desai HN, Turton S, Dyas A. Does instillation of chlorhexidine into the bladder of catheterized geriatric patients help reduce bacteriuria? *J Hosp Infect* 1987;9:72-5.
155. Cormio L, La Forgia P, La Forgia D, Siitonen A, Ruutu M. Bacterial adhesion to urethral catheters: role of coating materials and immersion in antibiotic solution. *Eur Urol* 2001;40(3):354-8. discussion 359.
156. Reid G. Biofilms in urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 1997;7:61-4.
157. Liedberg H, Lundberg T. Silver alloy coated catheters reduce catheter-associated bacteriuria. *Br J Urol* 1990;65(4):379-81.
158. Liedberg H, Lundberg T, Ekman P. Refinements in the coating of urethral catheters reduces the incidence of catheter-associated bacteriuria. An experimental and clinical study. *Eur Urol* 1990;17(3):236-40.
159. Johnson JR, Roberts PL, Olsen RJ, Moyer KA, Stamm WE. Prevention of catheter-associated urinary tract infection with a silver oxide-coated urinary catheter: clinical and microbiologic correlates. *J Infect Dis* 1990;162:1145-50.
160. Saint S, Elmore JG, Sullivan SD, *et al.* The efficacy of silver alloy coated urinary catheters in preventing urinary tract infection: a meta-analysis. *Am J Med* 1998;105:236-41.
161. Gabriel MM, Mayo MS, May LL, Simmons RB, Ahearn DG. *In vitro* evaluation of the efficacy of a silver-coated catheter. *Curr. Microbiol* 1996;33:1-5.
162. Lai KK, Fontecchio SA. Use of Silver-hydrogel urinary catheters on the incidence of catheter-associated urinary tract infections in hospitalized patients. *Am J Infect Control* 2002;30(4):221-5.
163. Karchmer TB, Giannetta ET, Muto CA, Strain BA, Farr BM. A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000;160(21):3294-8.
164. Thibon P, Le Coutour X, Leroyer R, Fabry J. Randomized multi-centre trial of the effects of a catheter coated with hydrogel and silver salts on the incidence of hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000;45(2):117-24.

165. Bologna RA, Le Mai TU, Polansky M, *et al.* Hydrogel/Silver ion coated urinary catheter reduces nosocomial urinary tract infection rates in intensive care unit patients: a multicenter study. *Urol* 1999;54:967-81.
166. Veryleyen P, DeRidder D, Van Poppel, Baert L. Clinical application of the Bardex IC Foley catheter. *Eur Urol* 1999;36:240-6.
167. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999;159(8):800-8.
168. Saint S, Veenstra DL, Sullivan SD, Chenoweth C, Fendrick AM. The potential clinical and economic benefits of silver alloy urinary catheters in preventing urinary tract infection. *Arch Intern Med* 2000;169(17):2670-5.
169. Plowman R, Graves N, Esquivel J, Roberts JA. An economic model to assess the cost and benefits of the routine use of silver alloy coated urinary catheters to reduce the risk of urinary tract infections in catheterized patients. *J Hosp Infect* 2001;48(1):33-42.
170. Darouiche RO, Smith JA, Hanna H, *et al.* Efficacy of antimicrobial-impregnated bladder catheters in reducing catheter-associated bacteriuria: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Urol* 1999;54:976-81.
171. Russell JC. Bacteria, biofilms, and devices: the possible protective role of phosphorylcoline materials. *J Endourol* 2000;14(1):39-42.
172. Riedl CR, Witkowski M, Plas E, Pflueger H. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: a preliminary report. *Int J Antimicrobial Agents* 2002;19(6):507-10.
173. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Prevention of catheter-associated urinary infection: a cost-benefit analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;10(2):60-4.
174. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am* 1987;1:823-54.
175. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and prevention *Am J Med* 1991;91(3B Suppl):65-71.
176. Bergqvist D, Bronnestam R, Hedelin H, Stahl A. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. *Br J Urol* 1980;52:92-5.
177. Grahn D, Norman DC, White ML, Cantrell M, Yoshikawa TT. Validity of urinary catheter specimen for diagnosis of urinary tract infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1985;145:1858-60.
178. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988;157:199-202.
179. Di Bonaventura G, Ricci E, Della Loggia N, Catamo G, Piccolomini R. Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with long-term bladder catheterization. *J Clin Microbiol* 1998;36:824-6.
180. Carson CC 3rd. Nosocomial urinary tract infections. *Surg Clin North Am* 1988;68(5):1147-55.
181. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):821-8.
182. Kumon H. management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 2000;24:1193-6.

APPENDICE

Raccomandazioni CDC per la prevenzione delle infezioni alle vie urinarie associate ai cateteri vescicali

I Centers for Disease Control (Atlanta, USA) hanno pubblicato nel 1981 le *Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections*. Si riporta la sintesi delle raccomandazioni prodotte.

SUMMARY OF MAJOR RECOMMENDATIONS

Category I. Strongly Recommended for Adoption

- Educate personnel in correct techniques of catheter insertion and care.
- Catheterize only when necessary.
- Emphasize hand washing.
- Insert catheter using aseptic technique and sterile equipment.
- Secure catheter properly.
- Maintain closed sterile drainage.
- Obtain urine samples aseptically.
- Maintain unobstructed urine flow.

Category II. Moderately Recommended for Adoption

- Periodically re-educate personnel in catheter care.
- Use smallest suitable bore catheter.
- Avoid irrigation unless needed to prevent or relieve obstruction.
- Refrain from daily meatal care with either of the regimens discussed in text.
- Do not change catheters at arbitrary fixed intervals.

Category III. Weakly Recommended for Adoption

- Consider alternative techniques of urinary drainage before using an indwelling urethral catheter.
- Replace the collecting system when sterile closed drainage has been violated.
- Spatially separate infected and uninfected patients with indwelling catheters.
- Avoid routine bacteriologic monitoring.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, dicembre 2003 (n. 4) 12° Suppl.