

Gestione delle infezioni correlate a catetere venoso centrale

(ICRI- Intravascular Catheter related infection)

in Terapia Intensiva Neonatale

Redazione: Dr.ssa Carla Maccioni

Data: dicembre 2014

Approvazione:

- 1. Introduzione**
- 2. Definizioni**
- 3. Epidemiologia/Microbiologia**
- 4. Patogenesi**
- 5. Diagnosi**
- 6. Terapia**
- 7. Strategie di prevenzione**

1. Introduzione

L'uso dei dispositivi intravascolari è frequentemente accompagnato da una serie di complicanze infettive locali e sistemiche, cioè infezioni locali e del sito di inserzione, CRBSI (catheter-related bloodstream infections, infezioni ematiche associate a catetere intravascolare), trombo-flebiti settiche, endocarditi, batteriemie ed infezioni metastatiche (ascessi polmonari, ascessi cerebrali, osteomieliti, artriti, endoftalmiti).

Le infezioni ematiche correlate a catetere venoso centrale (CVC) sono una frequente e importante causa di sepsi in neonati e bambini con associati tassi elevati di morbidità e mortalità (1).

2. Definizioni

Informazioni di background

Terminologia e stime del rischio

La terminologia utilizzata per identificare i differenti tipi di catetere è confondente poiché molti clinici e ricercatori utilizzano diversi aspetti del catetere come riferimenti.

Un catetere può essere designato a seconda di (4,6):

1. tipo di vaso che occupa (p.e c. venosi periferici, venosi centrali o arteriosi)
2. durata di impiego (parametro di suddivisione maggiormente utilizzato in letteratura):

- Breve periodo di tempo - Short term (sino a 4 settimane): sono prevalentemente in poliuretano (sistemi non tunnellizzati, PICC, CVO, CAO)
- Medio periodo di tempo - Medium term (sino a tre mesi) → PICC, Arrow (non tunnellizzato, inserimento percutaneo)
- Lungo periodo di tempo - Long term (> 3 mesi/anni: parzialmente o totalmente impiantabili sottocute, tunnellizzati)

3. sito di inserzione (p.e. succlavia, femorale, giugulare interna) e vena periferica - catetere centrale inserito per via periferica [PICC]

4. percorso dalla cute al vaso (p.e. tunnellizzato o non tunnellizzato)

5. lunghezza (p.e. lungo o corto)

6. altre specifiche caratteristiche del catetere (p.e. presenza o assenza della cuffia, impregnazione con eparina, antibiotici o antisettici, numero di lumi)(2) .

CARATTERISTICHE DEI DIVERSI MATERIALI

	INTERAZIONE CON I FARMACI	INTERAZIONE CON I LIPIDI	ATRAUMATICITA'	VITA DEL CATETERE	PRESSIONE VENOSA CENTRALE
POLIETILENE	OTTIMA	OTTIMA	SUFFICIENTE	BREVE	OTTIMO
SILICONE	BUONA	DISCRETA	OTTIMA	MEDIO LUNGA	SCARSO
POLIURETANO	BUONA	BUONA	BUONA	BREVE	BUONO

Per definire accuratamente uno specifico tipo di catetere dovrebbero essere descritti tutti questi aspetti (vedi tabelle seguenti).

Da: Linee Guida per la Prevenzione delle infezioni da cateteri intravascolari
(CDC, 2011)

Tab. I Cateteri usati per accesso venoso e arterioso

TIPO DI CATETERE	SITO DI INGRESSO	LUNGHEZZA	COMMENTI
Cateteri venosi periferici (corti)	Inseriti in genere nelle vene del braccio o delle mani	< 7,6 cm	Con l'uso prolungato provocano flebite; raramente associati con infezioni del torrente circolatorio
Cateteri arteriosi periferici	Inseriti in genere nell'arteria radiale; possono essere infatti inseriti nelle art. femorali, ascellari, brachiali, tibiale post.	< 7,6 cm	Basso rischio infettivo; raramente associati con infezioni del torrente circolatorio
Cateteri di media lunghezza ("Midline")	Inseriti attraverso la fossa antidecubitale nelle vene cefalica o basilica prossimale; non entrano nelle vene centrali, sono cateteri periferici	Da 7,6 a 20,3 cm	Con i cateteri fatti di idrogel elastomerico sono state riportate reazioni anafilattoidi; tassi più bassi di flebite rispetto ai cateteri periferici corti
Cateteri venosi centrali non tunnellizzati	Inseriti per via per cutanea in vene centrali (succlavia, giugulare interna o femorale)	> 8 cm a seconda delle dimensioni del paziente	Responsabili della maggioranza di infezioni ematiche associate a cateteri intravascolari
Cateteri arteriosi polmonari	Inseriti attraverso un introduttore in teflon in una vena centrale (succlavia, giugulare int. o femorale)	>30 cm a seconda delle dimensioni del paziente	In genere inglobati con eparina; stessi tassi di infezioni del torrente ematico dei CVC; per ridurre il rischio di infezione è preferito il sito della succlavia
Cateteri venosi centrali inseriti perifericamente (PICC)	Inseriti nelle vene basilica, cefalica, brachiale, ed entrano nella vena cava superiore	> 20 cm a seconda delle dimensioni del paziente	Minori tassi di infezione rispetto ai CVC non tunnellizzati
Cateteri venosi centrali tunnellizzati	Impiantati nella vena succlavia, giugulare o femorale	> 8 cm a seconda delle dimensioni del paziente	La cuffia inibisce la migrazione dei microrganismi nel tratto del catetere; minori tassi di infezione rispetto ai CVC non tunnellizzati
Cateteri venosi con dispositivi Totalmente impiantabili	Tunnellizzati sotto la cute, hanno un "port" o "reservoir" sottocutaneo accessibile con un ago; impiantati nella vena succlavia o giugulare interna	> 8 cm a seconda delle dimensioni del paziente	Il più basso rischio di infezioni; migliorata immagine di se stesso del paziente; non necessaria la cura locale del sito del catetere; richiede la chirurgia per la sua rimozione
Cateteri ombelicali	Inseriti sia nella vena che nell'arteria ombelicale	< 6 cm a seconda delle dimensioni del paziente	Rischio di infezione simile per i cateteri venosi e arteriosi

Table 3. Types of intravascular devices and comments on their use.

Type of intravascular device	Comment
Peripheral venous catheter	Usually inserted into the veins of the forearm or the hand; the most commonly used short-term intravascular device
Peripheral arterial catheter	For short-term use; commonly used to monitor hemodynamic status and to determine blood gas levels of critically ill patients; risk of bloodstream infection may approach that of CVCs
Midline catheter	Peripheral catheter (size, 7.6–20.3 cm) is inserted via the antecubital fossa into the proximal basilic or cephalic veins, but it does not enter central veins; it is associated with lower rates of infection, compared with CVCs
Short-term CVC	Most commonly used CVC; accounts for the majority of all catheter-related bloodstream infections
Pulmonary artery catheter	Inserted through a teflon introducer and typically remains in place for an average duration of only 3 days
Pressure-monitoring system	Used in conjunction with arterial catheter; associated with both epidemic and endemic nosocomial bloodstream infections
Peripherally inserted central catheter	Provides an alternative to subclavian or jugular vein catheterization; is inserted via the peripheral vein into the superior vena cava, usually by way of cephalic and basilic veins; similar risk of infection as CVCs in patients hospitalized in intensive care units
Long-term CVC	Surgically implanted CVC (e.g., Hickman, Broviac, or Groshong catheter) with the tunneled portion exiting the skin and a dacron cuff just inside the exit site; used to provide vascular access to patients who require prolonged chemotherapy, home-infusion therapy, or hemodialysis
Totally implantable device	A subcutaneous port or reservoir with self-sealing septum is tunneled beneath the skin and is accessed by a needle through intact skin; associated with low rates of infection

NOTE. CVC, central venous catheter

Da:

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Anche i termini utilizzati per descrivere le infezioni catetere correlate possono essere confondenti perché le

infezioni ematiche correlate a catetere vascolare (CRBSI) e le **infezioni ematiche associate a linea centrale (CLABSI)** spesso sono utilizzate indifferentemente anche se i significati sono diversi (2).

CRBSI

CRBSI è una definizione clinica, utilizzata per porre diagnosi e trattamento dei pazienti, che richiede specifici test di laboratorio e che più attentamente identifica il catetere come la fonte certa di infezione. Non è tipicamente utilizzata per scopi di controllo (sorveglianza). Spesso è problematico stabilire precisamente se un'infezione ematica è una CRBSI per necessità cliniche del paziente (il catetere non viene sempre rimosso) o per limitata disponibilità di metodi

microbiologici (molti laboratori non usano emocolture quantitative o tempo differenziale di positivizzazione).

CLABSI

Definizioni più semplici sono spesso utilizzate per scopi di sorveglianza (controllo infezioni).

Per esempio, la CLABSI è un termine utilizzato dal National Healthcare Safety Network (NHSN) del CDC.

Una CLABSI è un'infezione ematica (batteriemia) primitiva in un paziente cui era stata impiantata una linea centrale entro le 48 ore dall'insorgenza della BSI e che non è correlata per via ematica ad un'infezione in un altro sito.

Tuttavia, poiché alcune infezioni ematiche (BSI) sono secondarie a fonti diverse dalla linea centrale e non sempre facilmente documentate (ad esempio siti chirurgici post operatori, infezioni intraaddominali, polmoniti ospedaliere, IVU ospedaliere), la definizione per la sorveglianza CLABSI può sovrastimare la vera incidenza delle CRBSI (non tutte le CLABSI originano da un catetere).

BSI associata a linea centrale (CDC, 2011) CLABSI

Definita pertanto da quanto segue:

- Dispositivo od accesso vascolare che termina nel cuore o vicino ad esso, o in uno dei grossi vasi. Un catetere ombelicale arterioso o venoso è considerato una linea centrale
- Una BSI è considerata associata a una linea centrale se la linea era in uso (è stata posizionata) entro un periodo di 48 ore prima dello sviluppo della BSI.
- Se l'intervallo di tempo tra il posizionamento del dispositivo e l'insorgenza dell'infezione è superiore alle 48 ore, ci deve essere una forte evidenza che l'infezione sia correlata alla linea centrale.

Una definizione più rigorosa potrebbe comprendere solo quelle BSI per le quali, attraverso un'attenta anamnesi, siano state escluse altre fonti, e laddove una coltura della punta del catetere dimostri una quantità sufficiente di colonie di un organismo identico a quello riscontrato nel torrente circolatorio.

Pertanto è necessario usare definizioni comparabili per confrontare in maniera adeguata i tassi di infezione delle strutture sanitarie con i dati della letteratura.

I CDC e la JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) raccomandano che il tasso di BSI associate a catetere (CLABSI) sia espresso come numero di BSI associate a catetere per 1000 giorni di CVC. (2)

3. Epidemiologia/Microbiologia

Come negli adulti, la maggioranza delle BSI nosocomiali nei bambini sono associate all'uso di cateteri intravascolari (2,3). Il tasso di infezioni associate a catetere centrale nelle PICU negli USA è, in media, 7,3 per 1000 giorni di catetere ed è più del doppio di ciò che è riportato per la popolazione adulta (dati dal Sistema Nazionale di Sorveglianza dei CDC-National Nosocomial Infection Surveillance System-NNIS). Il tasso di infezione è più elevato nei neonati con peso alla nascita < 1000 g con 11,3 per 1000 giorni di catetere. In neonati critici l'incidenza delle CRBSI può raggiungere i 18 episodi per 1000 giorni di catetere (3).

Tipo di Terapia Intensiva Neonatale, ad alto rischio	n.	Giorni-catetere	Episodi /1000 giorni catetere
Pazienti di peso ≤1000 g	138	438,261	11.3
Pazienti di peso 1001–1500 g	136	213,351	6.9
Pazienti di peso 1501–2500 g	132	163,697	4.0
Pazienti di peso >2500 g	133	231,573	3.8

Dati National Nosocomial Infection Surveillance System 1992-2001 (2001)

I bambini con immunodeficienza acquisita e congenita e gli estremi prematuri sono a più elevato rischio per infezioni CVC correlate.

Nei bambini ricoverati nelle ICU, i fattori di rischio includono l'ECMO, la presenza di accessi vascolari multipli, e la durata totale di utilizzo dell'accesso vascolare.

I tassi di utilizzazione del catetere sono paragonabili in ICU e PICU. (1)

Table 7. Pooled means and key percentiles of the distribution of central line-associated BSI rates and central line utilization ratios for level III NICUs, DA module, 2006 through 2008

Central line-associated BSI rate*									
Birth-weight category	No. of locations [†]	No. of CLABSI	Central line-days	Pooled mean	Percentile				
					10%	25%	50% (median)	75%	90%
≤750 g	142 (124)	481	122,272	3.9	0.0	0.0	3.2	5.3	8.0
751-1000 g	153 (133)	373	111,293	3.4	0.0	0.0	2.5	4.8	7.5
1001-1500 g	154 (136)	276	112,926	2.4	0.0	0.0	1.4	3.5	6.0
1501-2500 g	152 (117)	216	90,384	2.4	0.0	0.0	0.7	3.5	4.8
>2500 g	145 (106)	157	82,677	1.9	0.0	0.0	0.0	2.6	6.1
Central line utilization ratio [‡]									
Birth-weight category	No. of locations [†]	Central line-days	Patient-days	Pooled mean	Percentile				
					10%	25%	50% (median)	75%	90%
≤750 g	142 (139)	122,272	345,082	0.35	0.19	0.28	0.35	0.46	0.56
751-1000 g	153 (145)	111,293	348,976	0.32	0.16	0.25	0.30	0.41	0.55
1001-1500 g	154 (151)	112,926	472,563	0.24	0.10	0.15	0.22	0.33	0.50
1501-2500 g	152 (148)	90,384	547,895	0.16	0.04	0.07	0.12	0.21	0.37
>2500 g	145 (140)	82,677	420,114	0.20	0.04	0.07	0.13	0.21	0.35

BSI, bloodstream infection (includes laboratory-confirmed BSI and clinical sepsis BSI); CLABSI, central line-associated BSI.

* = $\frac{\text{Number of CLABSI}}{\text{Number of patient central line-days}} \times 1000$.

[†]Number of locations meeting minimum requirements for percentile distributions if less than total number of locations. If this number is <20, percentile distributions are not calculated.

[‡] = $\frac{\text{Number of central line-days}}{\text{Number of patient-days}}$.

Da :

National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009

Jonathan R. Edwards, MStat, Kelly D. Peterson, BBA, Yi Mu, PhD, Shailendra Banerjee, PhD, Katherine Allen-Bridson, RN, BSN, CIC, Gloria Morrell, RN, MS, MSN, CIC, Margaret A. Dudeck, MPH, Daniel A. Pollock, MD, and Teresa C. Horan, MPH
Atlanta, Georgia

I tassi di infezione sono influenzati da alcuni parametri relativi al paziente come la gravità e il tipo di patologia presentata, da parametri relativi al catetere (come la condizione in cui il catetere sia stato posizionato, es. elettiva versus emergenza) e il tipo di catetere (tunnellizzato o non tunnellizzato), il vaso utilizzato (in giugulare, succlavia, o altri), la frequenza delle manipolazioni del catetere, la permanenza del catetere in situ (1,5)

I patogeni più comunemente riportati come causa di CLABSI rimangono gli *Stafilococchi coagulasi negativi (CONS)*, *Stafilococco aureo*, *Enterococchi* e *Candida spp.*

I bacilli Gram negativi sono responsabili del 19% e del 21% delle CLABSI secondo dati riportati rispettivamente dal CDC [209] e dal database SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) [208].

Per tutti i comuni patogeni che causano CLABSI la resistenza antimicrobica è un problema, specialmente nelle ICU. Nonostante lo *Stafilococco Aureo* meticillino-resistente (MRSA- resistente all'oxacillina) adesso costituisca più del 50% degli stafilococchi isolati nelle ICU, l'incidenza delle CLABSI da MRSA si è ridotta negli anni recenti, forse come risultato del miglioramento della prevenzione.

Per i ceppi Gram negativi, la resistenza antimicrobica alle cefalosporine di terza generazione tra la *Klebsiella Pneumoniae* e l'*E. Coli* è significativamente aumentata come anche la resistenza all'imipenem e alla ceftazidima per la *Pseudomonas Aeruginosa*.

La *Candida spp* presenta incremento della resistenza al fluconazolo.

La maggior parte delle CRBSI nei bambini sono dovute a CONS (34% dei casi), seguiti da *S. Aureus* (25%). (3)

Nei neonati: i CONS sono la causa del 51% delle CRBSI, seguiti da *Candida spp*, enterococchi, e bacilli gram-negativi (78-84).

Nei pazienti affetti da sindrome dell'intestino corto (asportazione totale-parziale dell'intestino come conseguenza di NEC neonatale, NPT prolungata) sono più frequenti le CRBSI da bacilli gram-negativi (3)

4. Patogenesi (1,4)

Ci sono 4 vie riconosciute di contaminazione del catetere:

1. migrazione di microorganismi dalla cute al sito di inserzione del catetere, lungo il tratto cutaneo del catetere prima di inserirsi nel vaso, seguendo la superficie esterna con colonizzazione della punta del catetere (via più frequente per i CVC inseriti perifericamente, a breve termine, e nelle prime settimane – colonizzazione extraluminale)

2. contaminazione diretta del catetere o del raccordo del catetere per manipolazione non sterile, liquidi (disinfettanti/farmaci) o dispositivi contaminati. Per i CVC a lungo termine la contaminazione del raccordo (hub) del catetere contribuisce sostanzialmente alla diffusione dei microorganismi all'interno del loro lume (colonizzazione intraluminale).
3. meno comunemente i cateteri possono essere contaminati per via ematogena da un altro sito di infezione a distanza.
4. raramente un infusione contaminata può condurre ad una CRBSI.



Importanti determinanti patogenetiche delle CRBSI sono:

1. il materiale di composizione del catetere
2. i fattori dell'ospite che consistono in proteine di adesione, come la fibrina e la fibronectina, che forma una guaina attorno al catetere
3. fattori di virulenza intrinseca dell'organismo infettante, inclusa la sostanza polimerica extracellulare (EPS), con la quale i microorganismi aderiscono al catetere (biofilm)

Sono associati ad aumentato rischio di infezione (4)

- numero di manipolazioni del CVC
- malattia e grado di acuzie/gravità della malattia
- ricovero in UTI e Oncoematologia
- inserimento del CVC in situazioni di emergenza
- inserzione femorale

- CVC in polivinilcloruro (PVC) o polietilene (rispetto ai cateteri in teflon, in elastomero di silicone o di poliuretano)

Alcuni materiali dei cateteri inoltre hanno delle irregolarità della superficie che aumentano l'aderenza microbica di alcune specie (p.e. *Stafilococco epidermidis* e *Candida albicans*) ; i cateteri fatti di questi materiali sono particolarmente vulnerabili ad una colonizzazione microbica e ad una successiva infezione.

A causa della formazione della guaina di fibrina i cateteri in elastomero di silicone presentano un rischio più elevato di infezione rispetto ai cateteri in poliuretano.

Rischio di infezione CVC correlata decrescente:

PVC o polietilene >> silicone >> poliuretano

E' stato dimostrato che le modificazioni delle proprietà della superficie del biomateriale influenzano l'abilità della *C. albicans* di formare il biofilm.

Inoltre, alcuni materiali dei cateteri sono più trombogenici di altri, una caratteristica che potrebbe predisporre alla colonizzazione e alla infezione associata al catetere. Questa associazione ha portato ad enfatizzare la prevenzione di trombi associati ai cateteri come misura aggiuntiva per ridurre le CRBSI.

Lo stafilococco aureo può aderire alle proteine dell'ospite (fibrinogeno e fibronectina) comunemente presenti sui cateteri tramite l'espressione di fattori agglutinanti. Inoltre l'aderenza microbica è aumentata attraverso la produzione, da parte dei microorganismi quali *CONS*, *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, e *Candida spp*, di una sostanza polimerica extracellulare (EPS) che consiste principalmente in un polisaccaride con il quale i microorganismi formano uno strato (biofilm, slime). Questa matrice è arricchita da cationi metallici bivalenti (calcio, magnesio e ferro) che la rendono particolarmente solida e resistente. Tale biofilm potenzia la patogenicità dei vari microorganismi poiché permette loro di resistere alle difese dell'ospite (effetto barriera all'attività "killing" dei leucociti PMN) e li rende meno sensibili agli agenti antimicrobici (formano una matrice che lega gli antibiotici prima del contatto con la parete cellulare, creazione di popolazione cellulare metabolicamente quiescente, tollerante agli antibiotici). Alcuni ceppi di *Candida spp*, in presenza di soluzioni contenenti glucosio potrebbero produrre slime simile a quello dei batteri; ciò permette ipoteticamente di spiegare l'aumentata frequenza di BSI causate da patogeni fungini tra i pazienti che ricevono nutrizione parenterale (1).

5. Diagnosi

La gestione dei CVC differisce nei bambini rispetto agli adulti, con necessità di modifiche delle definizioni esistenti. Per esempio, gli accessi vascolari possono essere molto difficili da ottenere nei bambini, in particolar modo nei più piccoli. La rimozione del catetere può non essere indicata per scopi diagnostici, poiché la sostituzione del catetere può essere associata ad un elevato rischio di complicazioni o a difficoltà di posizionamento e può essere prudente tentare di eradicare l'infezione attraverso il catetere.

La probabilità clinica di CRBSI aumenta quando un CVC è stato in sede per molti giorni o quando un CVC è stato posizionato con tecnica non sterile. Anche l'infusione di lipidi o di NPT attraverso il CVC sono dei fattori di rischio per CRBSI, specialmente nei neonati.

Ci sono solo poche presentazioni cliniche che suggeriscono con probabilità molto alta la diagnosi di CRBSI, che, pur non essendo comuni, sono molto specifiche. Nonostante si verifichi raramente, l'ipotensione dopo flush del CVC è un segnale forte che il catetere è infetto.

Anche i segni locali al punto d'uscita del CVC aumentano la probabilità clinica di CRBSI (in ordine crescente di specificità: eritema o indurimento per almeno 2 cm dal punto d'uscita, cellulite intorno al tratto sottocutaneo, pus, la cui presenza è virtualmente diagnostica di infezione).

I pazienti con la più elevata probabilità di sepsi CR sulla base dei segni clinici presenti all'esordio condividono 3 caratteristiche: a) presentazione severa (sepsi severa o shock settico); b) assenza di altra certa fonte di infezione; 3) elevata probabilità clinica che l'infezione sia legata al catetere. La maggioranza delle CRBSI si verificano in assenza di segni locali, cosicché non sarà comune che una diagnosi certa o altamente probabile venga posta solo sulla presentazione clinica (1).

A)Definizioni cliniche per le infezioni associate a catetere (adattata da Linee Guida CDC 2002)

Colonizzazione: crescita significativa di uno o più microrganismi dal segmento prossimale e distale oppure nel lume di un catetere in assenza di segni di infiammazione nella sede di inserzione del catetere.

Colonizzazione localizzata del catetere (definizione microbiologica)

Crescita significativa di uno o più microrganismi mediante coltura semiquantitativa (≥ 15 CFU) o quantitativa ($> 10^2$ CFU) da un tratto distale (punta) o prossimale (tratto sottocutaneo o raccordo luer= hub) del catetere, in assenza di segni e sintomi locali e sistemici di accompagnamento.

Flebite

Eritema o indurimento, tumefazione, calore, dolore o dolorabilità intorno al sito d'uscita del catetere

Infezione del sito di uscita

- Clinica: eritema, indurimento con o senza tumefazione entro 2 cm dal punto d'uscita del catetere; può essere associata con altri segni e sintomi di infezione, come febbre o secrezione purulenta, con o senza setticemia (BSI) concomitante.
- Microbiologica: essudato al sito d'uscita del catetere con isolamento di un microrganismo con o senza BSI concomitante

Infezione del tunnel)

Tumefazione dolorosa, eritema o indurimento del sito oltre 2 cm, o presenza di pus dal punto d'uscita del catetere lungo il tratto sottocutaneo di un catetere tunnellizzato (tipo Hickman, Broviac) o non tunnellizzato (tipo Arrow), con o senza una BSI concomitante.

Infezione della tasca

Liquido purulento nella tasca sottocutanea di un catetere vascolare totalmente impiantabile (Port) che potrebbe o meno essere associata ad una rottura spontanea con fuoriuscita di pus o necrosi della cute sovrastante, con o senza una BSI concomitante

Una revisione della letteratura e consenso di esperti americana (Ped Crit Care 2005, 1) documenta un tentativo di porre delle definizioni pratiche condivise per le infezioni catetere-correlate in lattanti e bambini, con l'intenzione di classificare la diagnosi come

- certa
- probabile
- possibile

Infezione sistemica (BSI-bloodstream infection, SEPSI)

- BSI correlata ad infusione

Crescita dello stesso microrganismo dal liquido di infusione e dalle emocolture (preferibilmente prelevate per via percutanea) senza alcuna altra fonte identificabile di infezione.

- Certa (confermata) BSI correlata a catetere (cioè il CVC è la fonte dimostrata di infezione)

Uno dei seguenti criteri dovrebbe essere presente in associazione ad almeno una emocoltura periferica positiva (batteriemia/fungemia) e a segni clinici di infezione (almeno uno dei seguenti: febbre > 38°, brivido e /o ipotensione; nel pz di età inferiore ad un'anno, almeno uno dei seguenti: febbre > 38°, ipotermia < 37°, apnea, bradicardia):

1. Una coltura della punta/segmento del catetere positiva semiquantitativa (≥ 15 CFU/segmento di catetere) o quantitativa (≥ 1000 CFU/segmento di catetere); lo stesso microrganismo (specie e antibiogramma) è isolato dal segmento di catetere e da sangue periferico (diagnosi con rimozione del catetere)
2. due emocolture quantitative simultanee con un rapporto di carica batterica $\geq 5:1$ CVC versus vena periferica (diagnosi senza rimozione del catetere)
3. Tempo differenziale di positivizzazione > 2 h tra emocoltura da CVC e da vena periferica (positivizzazione dell'emocoltura da CVC almeno 2 ore prima di quella da vena periferica prelevata simultaneamente; diagnosi senza rimozione del catetere).
4. Pus dal sito d'uscita del catetere, con crescita dello stesso microrganismo dell'emocoltura periferica.

- Probabile BSI correlata a catetere (cioè è molto probabile che il CVC sia infetto, ma non sono soddisfatti i criteri per una sicura infezione)

Uno dei due seguenti criteri dovrebbe essere presente:

1. Sepsì clinica catetere-correlata: coltura positiva (quantitativa o semiquantitativa) della punta o di un segmento di catetere in un paziente con segni clinici di sepsì, senza altre apparenti cause eccetto il catetere, che si risolve entro 48 ore dalla rimozione del catetere in assenza di nuova terapia antibiotica.
2. Batteriemia/fungemia: almeno due emocolture positive (di cui almeno una periferica) per un germe contaminante della cute (ad esempio difteroidi o Bacilli Gram positivi, Bacillus spp, Propionibacterium spp, Stafilococchi coagulasi – negativi o micrococchi), in un paziente con un catetere intravascolare e manifestazioni cliniche di infezione, in assenza di coltura della punta o di un segmento di catetere, e nessuna apparente fonte di infezione eccetto il catetere (cosiddetta "batteriemia primaria").

- Possibile BSI correlata a catetere (cioè non si può né dimostrare né escludere che il catetere sia la causa dell'infezione)

Uno dei due seguenti criteri dovrebbero essere presenti:

1. Sepsi clinica catetere-correlata: coltura positiva (quantitativa o semiquantitativa) della punta o di un segmento di catetere in un paziente con segni clinici di sepsi, senza altre apparenti cause eccetto il catetere, che si risolve dopo la rimozione del catetere e dopo aver iniziato terapia antibiotica.
2. Batteriemia/fungemia: almeno una emocoltura positiva (o da catetere o periferica) per un germe contaminante della cute (ad esempio difteroidi – Bacilli Gram positivi, Bacillus spp, Propionibacterium spp, Stafilococchi coagulasi – negativi o micrococchi), in un paziente con un catetere intravascolare e manifestazioni cliniche di infezione, in assenza di coltura della punta o di un segmento di catetere, e nessuna apparente fonte di infezione eccetto il catetere (cosiddetta “batteriemia primaria”) (1)

B) Emocoltura:

MODALITA' DI PRELIEVO, CONSERVAZIONE ED INVIO DEI CAMPIONI (adattamento da istruzione operativa aziendale Servizio Microbiologia)(7)

La rilevazione di microrganismi vitali nel sangue ha importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche. Punti critici per una corretta esecuzione dell'emocoltura sono:

- quando eseguire il prelievo
- dove eseguire il prelievo
- quanto sangue prelevare
- note informative
- diagnosi di batteriemia correlata al catetere

1) Quando eseguire il prelievo

L'emocoltura è indicata:

- in tutti i pazienti con sospetta infezione che hanno febbre ($T > 38^{\circ}\text{C}$) o ipotermia ($T < 36^{\circ}\text{C}$), leucocitosi ($\text{WBC} > 12000/\text{mmc}$) con granulocitosi, o leucopenia ($\text{WBC} < 4000/\text{mmc}$)
- nei neonati con sospetto clinico di sepsi
- nel caso di sospetta infezione sistemica (ad es. meningite, polmonite, osteomielite).

Il sangue deve essere prelevato prima dell'inizio della terapia antibiotica, contemporaneamente ad un campione proveniente dalla sede di infezione sospetta (liquor, liquido sinoviale, urine, ecc.). In caso di pazienti in terapia antibiotica, eseguire il prelievo immediatamente prima della somministrazione di una nuova dose di antibiotico. In caso di brivido effettuare il prelievo il più presto possibile. E' essenziale essere tempestivi perché il picco batterimico precede il brivido e i batteri sono rapidamente eliminati dal circolo

2) Dove eseguire il prelievo

Il prelievo di sangue per l'emocoltura deve essere ottenuto da vena periferica.

Il prelievo di sangue per emocoltura non deve essere ottenuto da cateteri venosi o arteriosi perchè si aumenta la probabilità di ottenere un prelievo contaminato, e aumenta il rischio di infettare il catetere stesso.

Tale regola non si applica quando si vuol documentare che l'accesso vascolare è infetto (vedi più avanti).

3) Quanto sangue prelevare

- per il flacone pediatrico BacT/ALERT PF (TAPPO GIALLO) il volume di sangue indicato dalla metodica varia da 0,5 a 4 ml. Nei bambini la carica batterica – n° di batteri per ml- è maggiore che nell'adulto (quindi sono necessari volumi ridotti di sangue).
- In accordo con il Servizio di Microbiologia e con le molteplici evidenze della letteratura che dimostrano la relazione diretta che esiste tra il volume di sangue prelevato e la resa diagnostica di un'emocoltura (> volume ematico: > sensibilità), si consiglia un volume ematico di ALMENO 1 ml per ogni emocoltura (in caso di prelievo difficoltoso e minore di 1 ml, si concorda di segnalarlo nel flacone)

4) Note informative sulla gestione delle emocolture

- I campioni vengono incubati di regola per un periodo di 5 giorni.
- In caso di positività, viene immediatamente data comunicazione telefonica al Reparto di degenza.

Più del 90% delle emocolture in cui viene rilevata la crescita di germi comuni è positiva entro le prime 48h. Quindi si raccomanda di attendere 48h prima di riconsiderare la diagnosi o procedere a ulteriori emocolture.

5) Diagnosi di batteriemia correlata al catetere vascolare

La diagnosi di batteriemia correlata al catetere vascolare richiede la dimostrazione che la carica batterica di una medesima specie presente nel sangue venoso prelevato da CVC, sia superiore di almeno 5 volte a quella presente in un contemporaneo prelievo di sangue da vena periferica. (IDSA 3:1).

La metodica quantitativa (vedi sopra e anche successivi riferimenti), pur essendo ancora il metodo di riferimento e citato da molteplici linee guida, è piuttosto indaginoso, e poco utilizzato in Italia.

La metodica più largamente utilizzata è quella **automatizzata (non quantitativa), che è quella in uso nel nostro laboratorio.**

Blot e al. (Lancet 1999; 354:1071-77) hanno osservato che l'entità dell'inoculo microbico è inversamente proporzionale al tempo di positivizzazione delle emocolture nei moderni sistemi quantitativi di monitoraggio continuo. E' stato quindi proposto che il risultato di un'emocoltura

ottenuta da CVC che risulta positiva almeno 2 ore prima dell'emocoltura eseguita in contemporanea da vena periferica possa essere paragonato all'esito positivo di una coltura quantitativa. Questo introduce:

$$\text{Tempo Differenziale di Positività} \quad T_{\text{emo}} - T_{\text{CVC}} \geq 2 \text{ hr}$$

L'utilità diagnostica del Tempo Differenziale di Positività ≥ 2 hr è strettamente correlato alla positività sia dell'emocoltura da CVC sia dell'emocoltura da vena periferica per la stessa specie microbica.

E' importante sottolineare che la procedura di prelievo delle emocolture (da catetere e da vena periferica) è fondamentale per assicurare l'accuratezza di questo metodo. Allo stesso modo è fondamentale l'inserimento simultaneo delle emocolture nello strumento qualitativo di monitoraggio continuo.

Nell'ambito della diagnostica delle sospette BSI correlate a CVC in neonati prematuri e con cateteri di calibro molto esiguo (PICC, 1-2 Fr, Gauge 20-27), spesso risulta impossibile/difficoltoso ottenere un'emocoltura dal catetere, per l'elevato rischio di ostruzione del catetere stesso (procedura non raccomandata nelle schede tecniche) .

Risulta pertanto più difficoltoso il percorso diagnostico, se si intende porre diagnosi conservativa (mantenimento del CVC in sede).

Modalità di prelievo

- eseguire una rigorosa disinfezione del raccordo con **Neoxidina (clorexidina alcolica 0,5%)**
- prelevare 1-4 ml di sangue dal CVC e inocularlo in una bottiglia per emocoltura aerobia (tappo verde). Non è giustificato eseguire emocoltura per anaerobi, in quanto le CRBSI sono sempre dovute a germi aerobi.
- procedere allo stesso modo per l'emocoltura da vena periferica (possibilmente inviare lo stesso volume di sangue per ogni prelievo)

IMPORTANTE: tra il prelievo da CVC e da vena periferica non devono trascorrere più di 15 minuti

Le 2 emocolture (opportunamente contrassegnate) devono essere prontamente (e contemporaneamente) consegnate in laboratorio, in modo che possano essere inserite allo stesso tempo nel sistema automatico di monitoraggio continuo

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Nel 2001 l'IDSA aveva pubblicato una linea guida pratica sulla diagnosi e il trattamento delle infezioni catetere correlate. Nella linea guida aggiornata del 2009, il gruppo di esperti ha posto 12 quesiti clinici specifici dei quali se ne riportano 5 in quanto adatti all'uso della presente linea guida. Per ogni quesito si riportano le più significative raccomandazioni con relativo grado di evidenza/forza.

Quesito I. Diagnosi: quando e come dovrebbero essere fatte le colture dei cateteri e le emocolture?

Colture dei cateteri

- a. Le colture dei cateteri dovrebbero essere sempre effettuate quando un catetere viene rimosso per una sospetta infezione ematica (sepsi) catetere correlata (CRBSI); le colture dei cateteri **NON** dovrebbero essere effettuate di routine (A-II).
- b. Per i CVC con tratto sottocutaneo (es. Arrow) dovrebbe essere inviata la punta per coltura, piuttosto che il tratto sottocutaneo (B-III)
- c. La crescita di > 15 CFU da 5 cm di segmento della punta del catetere con metodo semiquantitativo (roll-plate) o la crescita di $> 10^2$ CFU dalla punta del catetere con metodo quantitativo (brodo) riflette la *colonizzazione del catetere*. (A-I)
- d. Quando è sospettata un'infezione del catetere e vi è essudato al punto di uscita del CVC, effettuare un tampone del materiale e inviarlo per coltura e colorazione di Gram (B-III)
- e. Per la coltura delle punte dei CVC a breve termine la tecnica roll-plate (piastra) è raccomandata per l'analisi microbiologica di routine su indicazione clinica. (A-II)

Emocolture

1. Effettuare il prelievo per emocoltura prima dell'inizio della terapia antibiotica (figura 1) (A-I)
2. Se disponibile, il prelievo dovrebbe essere effettuato da un team specializzato (A-II)
3. La preparazione della cute sulla sede di prelievo per emocoltura dovrebbe essere effettuata attentamente con l'uso di alcol o tintura di iodio o clorexidina alcolica ($\geq 0,5\%$) piuttosto che soluzione di iodo-povidone (tempi maggiori di azione); lasciar agire la soluzione a contatto con la cute prima di asciugare per ridurre la possibilità di contaminazione del prelievo (A-I)
4. Se il prelievo per emocoltura deve essere effettuato da catetere, disinfettare il raccordo con alcohol o tintura di iodio o clorexidina alcolica ($\geq 0,5\%$); lasciar agire la soluzione prima di asciugare per ridurre la possibilità di contaminazione del prelievo (A-I)
5. In caso di sospetta CRBSI, devono essere effettuate due emocolture (una da vena periferica e una da CVC) prima dell'inizio della terapia antibiotica e i flaconi appropriatamente contrassegnati per indicare la sede di prelievo (A-II)
6. Se non può essere effettuata l'emocoltura periferica, è raccomandato che almeno due emocolture (≥ 2) vengano effettuate da ogni lume del catetere (B-III). In realtà un'altra raccomandazione riporta che in tali circostanze non è chiaro se dovrebbero essere eseguite emocolture da ogni lume del CVC (C-III).
7. Una diagnosi certa di CRBSI richiede che lo stesso microrganismo cresca da almeno una emocoltura da prelievo periferico e dalla coltura della punta del catetere (A-I), o che due emocolture (una da vena periferica e una da CVC), quando poste in coltura, incontrino i criteri della CRBSI per le emocolture quantitative (carica almeno 3 volte maggiore CVC>periferica) o per il tempo differenziale di positivizzazione (DTP) (A-II)
 Alternativamente due emocolture quantitative ottenute da due lumi diversi del CVC nelle quali la carica batterica di un'emocoltura è almeno 3 volte superiore a quella ottenuta dall'altro lume dovrebbe indicare possibile CRBSI. (B-II) Problema irrisolto: interpretazione della positività che incontra il criterio del DTP (C-III)
8. Per le emocolture quantitative, una conta di colonie microbiche ottenuta da emocoltura da CVC (raccordo) superiore di 3 volte rispetto alla conta delle colonie dell'emocoltura prelevata da vena periferica, definisce una CRBSI (A- II).
9. Per il tempo differenziale di positivizzazione (DTP) l'evidenza di crescita microbica su emocoltura da CVC almeno due ore prima della crescita microbica su emocoltura da vena periferica definisce una CRBSI (A-II).
10. Emocolture quantitative da CVC/vena periferica o il tempo differenziale di positivizzazione dovrebbero essere eseguiti prima di iniziare la terapia antimicrobica e **con lo stesso volume di sangue per ogni prelievo** (A-II)
- 11) Vi è insufficiente evidenza per raccomandare l'esecuzione routinaria di emocolture dopo la discontinuazione della terapia antibiotica per CRBSI (C-III)

Nell'ambito della proposta di Percorso Diagnostico per la diagnosi di Infezioni del Torrente Circolatorio a cura dell'AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani, www.amcli.it), si riportano alcuni punti importanti relativi alla diagnosi (con alcune differenze rispetto alle Raccomandazioni IDSA) e all'interpretazione dei risultati delle emocolture (8)

**Proposta di Percorso Diagnostico presentato durante il
XXXVII Congresso Nazionale AMCLI - Stresa, 5-8 ottobre 2008**

Si pone diagnosi microbiologica di infezione CVC-correlata quando si ha l'isolamento di uno stesso microrganismo (stesso fenotipo ed antibiogramma) da entrambi i prelievi, e il campione prelevato da CVC, rispetto a quello prelevato da vena periferica,

- ha carica più elevata (> di 5 volte) (12) nella coltura quantitativa o
- una crescita più rapida (120' nell'adulto, 150' nel bambino).

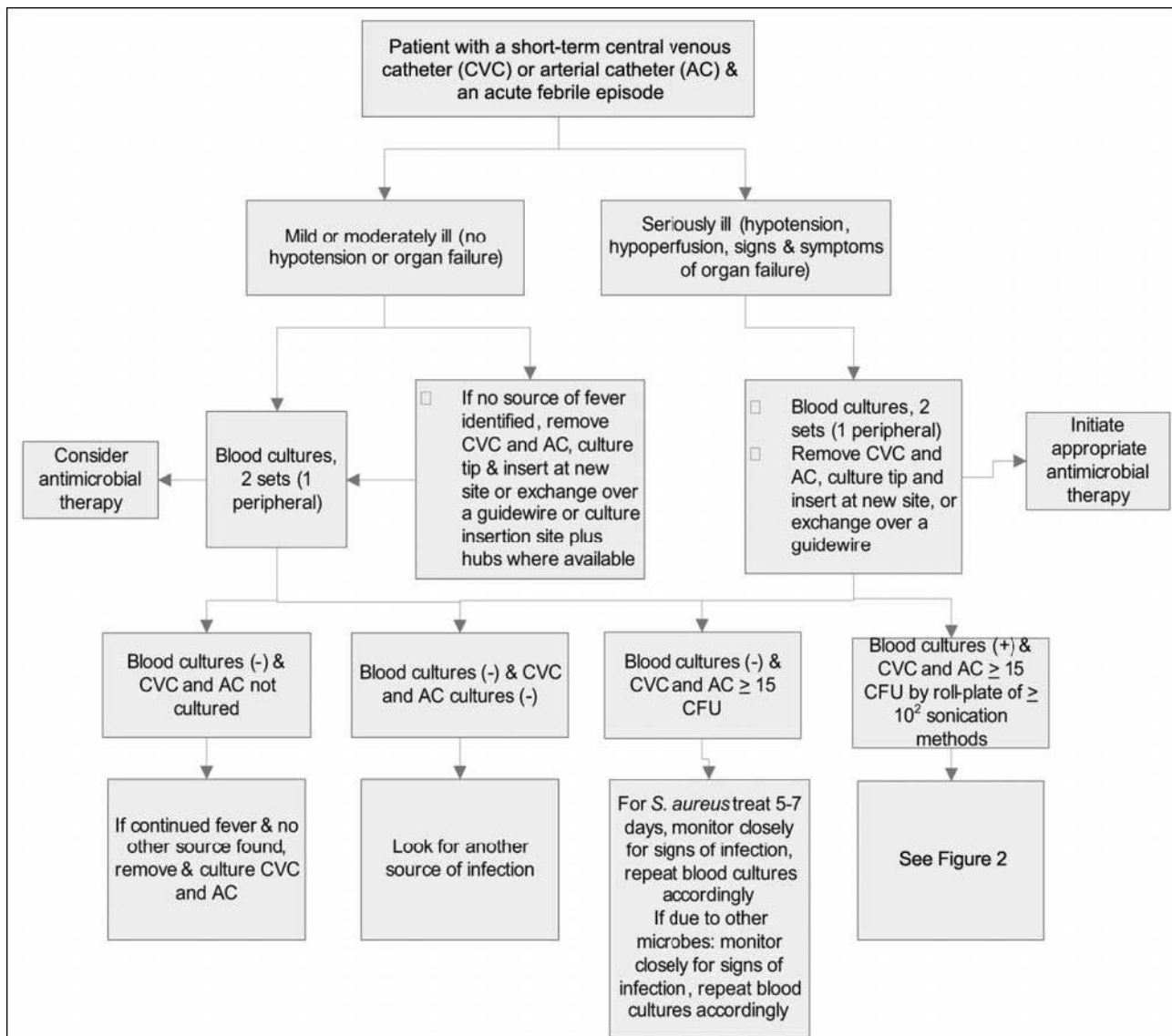
L'interpretazione dei risultati non è semplice e mira a distinguere l'infezione catetere correlata dalla contaminazione cutanea, dalla colonizzazione del catetere, da infezione in altra sede.

Risultati delle emocolture		Interpretazione
Isolamento di uno stesso ceppo da CVC e vena periferica	Carica o tempi di crescita significativi	Fortemente suggestivo di infezione CVC correlata, in assenza di altre fonti di infezione
	Carica o tempi di crescita non significativi	Suggestivo per /possibile infezione CVC correlata, in assenza di altre fonti di infezione
Positiva solo da CVC		Inconclusivo per infezione CVC correlata. Possibile colonizzazione del catetere o contaminazione durante la raccolta
Positiva solo da vena periferica		Inconclusivo per infezione CVC correlata. Suggestivo però in caso di isolamento di <i>S. aureus</i> o <i>Candida</i> spp, in assenza di altre fonti di infezione
Negativa da CVC e da vena periferica		Infezione catetere correlata: improbabile

Figura 1 Metodi per la diagnosi di episodio febbrile acuto in paziente con sospetta infezione correlata a catetere venoso centrale a breve termine (sino a 4 settimane) (IDSA 2009)

Set di emocolture = emocoltura aerobia e anaerobia (in età neonatale-pediatria per la diagnosi di CRBSI si esegue solitamente solo l'emocoltura per aerobi)

Set da CVC e set da sangue periferico (nei neonati un'emocoltura da CVC, quando possibile, e una da sangue periferico)



6. Terapia

Quesito II. Come dovrebbe essere trattata in generale una CRBSI?

1. Quando si decide la durata della terapia antibiotica, il giorno 1 è il giorno nel quale si ottengono i risultati negativi dell'emocoltura dal laboratorio (quindi parte dalla **prima emocoltura negativa** dopo l'inizio della terapia); **risultato negativo dell'emocoltura a 48 ore= 1° giorno di terapia** (C-III)

2. La Vancomicina è raccomandata per la terapia empirica in ambienti sanitari con un'elevata prevalenza di MRSA; nelle istituzioni in cui la maggior parte degli MRSA isolati ha una MIC per la Vancomicina > 2 mcg/ml, dovrebbero essere utilizzati agenti alternativi come la daptomicina (A-II)

3. La copertura empirica per i bacilli gram-negativi si dovrebbe basare sui dati locali di suscettibilità antibiotica e sulla severità della malattia (es: una cefalosporina di 4^a generazione, carbapenem, associazione beta-lattamina/inibitore della beta-lattamasi, con o senza un aminoglicoside) (A-II)

4. La copertura antibiotica empirica di associazione per i gram-negativi multiresistenti (MDR), come la *Pseudomonas Aeruginosa* dovrebbe essere usata se si sospetta una CRBSI in pazienti neutropenici, critici con sepsi, o pazienti colonizzati da tali patogeni, sino a quando saranno disponibili dati sulla coltura e sulla suscettibilità (antibiogramma). (A-II)

5. Nei pazienti critici portatori di CVC in vena femorale, oltre alla terapia empirica di copertura per germi gram-positivi, dovrebbe essere utilizzata anche terapia di copertura per bacilli gram-negativi e *Candida* spp. (A-II) **NON RACCOMANDATA NEL PAZIENTE PEDIATRICO**

6. Una terapia empirica per sospetta candidemia catetere correlata dovrebbe essere usata in pazienti settici con almeno uno dei seguenti fattori di rischio (NPT, uso prolungato di antibiotici a largo spettro, neoplasie ematologiche, CVC in femorale, o colonizzazione da *Candida* in sedi multiple). (B-II)

7. Per il trattamento empirico di sospetta candidemia catetere correlata, utilizzare un'echinocandina o, in pazienti selezionati, fluconazolo (A-II)

8. La Antibiotic lock therapy dovrebbe essere utilizzata per il salvataggio del CVC. (B-II). Tuttavia, se l'ALT non può essere utilizzata in questa situazione, gli antibiotici sistemici dovrebbero essere somministrati attraverso il catetere colonizzato (C-III).

9. Una terapia antibiotica di durata da 4 a 6 settimane dovrebbe essere somministrata ai pazienti con persistente batteriemia o fungemia dopo la rimozione del catetere (ovvero comparsa più di 72 ore dopo la rimozione) (A-II per infezione da *S. Aureus*; C-III per infezioni dovute ad altri patogeni), ai pazienti a cui viene diagnosticata un'endocardite infettiva e una tromboflebite suppurativa e ai pazienti pediatrici con osteomielite; negli adulti la terapia antibiotica dell'osteomielite dovrebbe essere di 6-8 settimane (figura 2)

10. Per i pazienti con CRBSI nei quali viene tentato il salvataggio del catetere, dovrebbero essere effettuate emocolture addizionali, e il catetere dovrebbe essere rimosso se i risultati delle

emocolture rimangono positivi dopo 72 ore dall'inizio di un'appropriata terapia antibiotica (per esempio due emocolture effettuate in un certo giorno, una da CVC e una periferica, 72 ore dopo l'inizio della terapia ; nel neonato è accettabile un'unica emocoltura (periferica) (B-II)

11. Per BSI correlate a catetere a breve termine dovute a microbi meno virulenti che sono difficili da eradicare (per es. *Bacillus* spp, *Micrococcus* spp o *Propionibatteri*), i cateteri dovrebbero essere rimossi dopo che è stata esclusa la contaminazione dell'emocoltura, sulla base di molteplici risultati positivi, con almeno un'emocoltura periferica (B-III)

12. L'urokinasi e altri agenti trombolitici non sono raccomandati come terapia aggiuntiva nei pazienti con CRBSI (B-I).

13. Se un paziente portatore di CVC ha una singola emocoltura positiva per una specie di *Stafilococco coagulasi-negativo*, dovrebbero essere effettuate emocolture addizionali dal CVC sospetto e da sangue periferico prima dell'inizio della terapia antimicrobica e/o della rimozione del CVC per essere certi che il paziente abbia una vera sepsi e che il CVC ne sia la probabile causa (A-II).

Riassunto delle evidenze

L'antibiotico terapia per le infezioni CVC correlate è spesso iniziata empiricamente. La scelta iniziale degli antibiotici dipenderà dalla severità del quadro clinico, dai fattori di rischio per infezione, dai probabili patogeni associati allo specifico device intravascolare.

Gli *Stafilococchi Coagulasi negativi* sono la causa più comune di infezione catetere correlata. La maggior parte di questi patogeni sono meticillino-resistenti, e questo dovrebbe essere considerato quando si sceglie la terapia antibiotica empirica. La Vancomicina è associata ad un più basso tasso di successo clinico nel trattamento della batteriemia da MRSA se la MIC è ≥ 2 mcg/ml.

Non esistono dati convincenti a supporto di raccomandazioni specifiche per la durata della terapia per le infezioni CVC correlate.

Il trattamento della CRBSI dovrebbe essere distinto sulla base della rimozione o della ritenzione in situ del catetere e sulla base della presenza o meno di complicazioni (tromboflebite suppurativa, endocardite, osteomielite o possibile disseminazione metastatica).

Quesito III. Quali sono gli aspetti specifici del trattamento dei CVC non tunnellizzati (a breve termine)?

1. Per i pazienti ospedalizzati nelle terapie intensive con un nuovo episodio di febbre ma senza severa sepsi o evidenza di infezione sistemica, effettuare prelievo ematico per emocoltura da CVC e periferica, invece di rimuovere routinariamente il catetere (B-II). Considerare colture del materiale a livello del sito di inserzione, se possibile (A-II).

2. Il CVC dovrebbe essere rimosso e inviata la punta per coltura se il paziente ha una sepsi inspiegata o eritema lungo il sito di inserzione o materiale purulento all'inserzione del CVC (B-II)

Riassunto delle evidenze

La diagnosi e il trattamento dei pazienti con un CVC non tunnellizzato e febbre non spiegata sono riassunti nelle Figure 1 e 2.

I CVC nei pazienti con febbre e malattia lieve-moderata non dovrebbero essere routinariamente rimossi, poiché la maggior parte dei CVC dei pazienti con sospetta infezione catetere correlata sono sterili.

Uno studio ha dimostrato che 1 su 4 pazienti con colonizzazione del catetere da *S. Aureus* successivamente sviluppavano una batteriemia da *S. Aureus* se non ricevevano immediatamente antibiotici antistafilococchi (66). Allo stesso modo, altri studi hanno dimostrato che la colonizzazione del catetere da *S. Aureus* e da *Candida* avevano una più elevata probabilità di sviluppare una batteriemia paragonate con la colonizzazione da enterococchi o germi gram-negativi e che le CRBSI dovute a *S. Aureus* e *Candida* avevano maggiori probabilità di essere associate a complicazioni rispetto a quelle dovute agli altri germi .

Quesito IV. Quali sono gli aspetti specifici del trattamento dei pazienti con CRBSI in età pediatrica?

1. Le indicazioni per la rimozione dei CVC nei bambini sono simili a quelle per gli adulti (vedi raccomandazioni 30-32 IDSA), a meno che non esistano situazioni estreme inusuali (es. nessun altro accesso venoso disponibile). Tuttavia, per ogni singolo paziente il beneficio della rimozione del CVC deve essere bilanciato con la difficoltà ad ottenere accessi vascolari alternativi (A-II)

2. I bambini trattati senza la rimozione del CVC dovrebbero essere attentamente monitorati con valutazioni cliniche ed emocolture addizionali; il dispositivo dovrebbe essere rimosso se vi è deterioramento clinico o batteriemia persistente o ricorrente (effettuare emocoltura doppia da CVC e periferica 72 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica; se ancora positiva considerare la rimozione del CVC) (B-III)

3. In generale la terapia antibiotica empirica nei bambini con CRBSI dovrebbe essere simile a quella per gli adulti (raccomandazioni 1-2-3) (A-II)

4. Dovrebbe essere utilizzata l'antibiotick lock therapy per il salvataggio del CVC (B-II). Tuttavia, se l'ABT non può essere utilizzata in tale situazione, gli antibiotici sistemici dovrebbero essere somministrati attraverso il catetere colonizzato (C-III)

Riassunto delle evidenze

Si incontrano diversi problemi quando le definizioni cliniche e microbiologiche di infezione stabilite per gli adulti vengono applicate ai bambini.

Nonostante l'esistenza di dispositivi per emocoltura pediatrica, a volte la quantità di sangue prelevato è ridotta (difficoltà di prelievo, preoccupazione per lo stato del paziente, anemizzazione) con conseguente riduzione del valore predittivo negativo della coltura.

Spesso sono disponibili solo prelievi da CVC per guidare la terapia (difficoltà nella venipuntura in neonati e pazienti critici). Inoltre, il posizionamento di un catetere o la sua sostituzione su una guida può essere difficile nei bambini piccoli, e la rimozione del CVC per scopi diagnostici spesso non viene fatta per evitare di perdere l'accesso vascolare. A causa di queste limitazioni una diagnosi certa di CRBSI spesso non può essere fatta nei bambini. In queste circostanze, molti pediatri trattano i pazienti come se avessero CRBSI presuntive (probabili/possibili).

Nonostante l' indicazione per la rimozione dei CVC nei bambini dovrebbe seguire le raccomandazioni per gli adulti, a causa della difficoltà sugli accessi vascolari, è spesso necessario tentare la terapia della CRBSI senza la rimozione del CVC.

Diversi studi hanno riportato trattamento efficace delle CRBSI senza la rimozione del CVC.

Questi bambini vanno attentamente monitorati con valutazioni cliniche, emocolture aggiuntive, trattati con terapia sistemica e antibiotic lock therapy e il dispositivo dovrebbe essere rimosso in caso di deterioramento clinico o ricorrenza dell'infezione.

Al contrario il trattamento di fungemia associata a catetere ha un basso tasso di successo ed è associato a più elevata mortalità (è raccomandata la rimozione del CVC, la somministrazione di antimicotici per vena periferica per 3 settimane, indi il posizionamento di un nuovo CVC, se necessario, in altra sede. Marco 24/01)

La terapia antimicrobica dovrebbe essere somministrata attraverso il CVC origine dell'infezione.

In contrasto alle raccomandazioni per gli adulti, la copertura antifungina empirica in pazienti pediatrici critici con cateteri femorali non è raccomandata. La terapia antifungina dovrebbe essere iniziata quando viene isolata una colonia fungina dall'emocoltura o quando è elevato il sospetto clinico di fungemia.

Il trattamento convenzionale delle CRBSI in età pediatrica segue le stesse raccomandazioni dell'adulto, ma certe procedure possono non essere applicabili ai bambini molto piccoli e ai neonati (per esempio l'ecocardiografia trans esofagea; l'ecocardio non viene effettuata comunemente in bambini senza segni sospetti di endocardite).

La durata ottimale della terapia delle CRBSI in età pediatrica non è stata ancora stabilita, sia con che senza la rimozione del CVC, quindi le raccomandazioni dovrebbero rispecchiare quelle dell'adulto.

Infine, l'ALT dovrebbe essere usata, riconoscendo che i tempi di permanenza in situ dell'antibiotico possono essere variabili, in relazione alla necessità di utilizzo del catetere per infusioni/terapie.

Quesito V. Cos'è l'antibiotic lock therapy (ALT) e come viene usata per trattare i pazienti con CRBSI?

1. L'ALT è indicata per pazienti con CRBSI che coinvolgono CVC a breve (< 4 sett) e lungo termine (> 4 sett) in assenza di segni di infezione del sito di inserzione o del tunnel per i quali l'obiettivo è il salvataggio del catetere (B-II)

2. Per le CRBSI l'ALT non dovrebbe essere utilizzata da sola: dovrebbe invece essere utilizzata in combinazione con la terapia antimicrobica sistemica, con entrambi i regimi somministrati per 7-14 giorni (B-II)

3. Il tempo di permanenza delle soluzioni di antibiotici lock non dovrebbe eccedere le 48 ore prima della reinstallazione della soluzione lock; preferibilmente la reinstallazione dovrebbe avvenire ogni 24 ore (a seconda del tipo di CVC e del tipo di paziente) B-II)

4. La rimozione del CVC è raccomandata per le CRBSI dovute a S. Aureus e Candida spp, invece del trattamento antibiotico+ lock e mantenimento del CVC, a meno che non sussistano situazioni cliniche estreme (es. non altri accessi venosi disponibili) (A-II)

5. Per pazienti con multiple emocolture da CVC positive per CONS e germi gram -negativi e emocolture periferiche simultanee negative, può essere somministrata l'ALT senza terapia sistemica per 10-14 giorni (B-III)

6. Per la Vancomicina, la concentrazione nella soluzione lock dovrebbe essere almeno 1000 volte più alta della MIC (es. 5 mg/ml) del microorganismo coinvolto (vedi tabella e testo del riassunto delle evidenze) (B-II)

Riassunto delle evidenze

L'antibiotic lock therapy (ALT) per le CRBSI è utilizzata in associazione alla terapia antibiotica sistemica e consiste nell'infondere nel lume del CVC un'alta concentrazione (battericida) di un antibiotico al quale il germe è suscettibile (e lasciarla in situ per alcune ore, sino a 24 ore).

In 14 trials open su CRBSI dovute a cateteri a lungo termine trattate con ritenzione del catetere e somministrazione di terapia parenterale standard senza l'uso di ALT, il tasso medio di successo era del 67%. La probabilità di successo varia con il sito di infezione (per es. l'infezione del tunnel o della tasca non sono responsive al salvataggio del CVC) e a seconda del germe in causa (per es. i CONS hanno un'elevata probabilità di risposta, a differenza dello S. Aureus).

La batteriemia ricorrente dopo la terapia parenterale è più probabile che si verifichi se quella terapia viene somministrata attraverso il catetere mantenuto in sede rispetto alla rimozione del catetere. Questo probabilmente riflette l'incapacità della maggior parte degli antibiotici di raggiungere concentrazioni terapeutiche necessarie a uccidere i microbi che crescono del biofilm (all'interno del lume del catetere).

Le concentrazioni degli antibiotici per uccidere i batteri contenuti nel biofilm devono essere da 100 a 1000 volte maggiori rispetto a quelle necessarie per uccidere i batteri in fase "planctonica" (in circolo).

Poiché la maggior parte delle infezioni correlate a CVC a lungo termine o totalmente impiantati sono intraluminali, l'eradicazione di tali infezioni può essere tentata riempiendo il lume del CVC con concentrazioni sovra terapeutiche di antibiotici e lasciandoli agire per ore o giorni, quindi determinando una chiusura del CVC (antibiotic lock).

Paragonata con l'infezione batterica, la CRBSI da Candida è più difficile da eradicare con l'ALT.

Nella casistica più ampia pubblicata sull'uso nelle infezioni da S. Aureus, l'insuccesso del trattamento è stato osservato nella metà dei casi.

Le soluzioni LOCK contengono la concentrazione antimicrobica desiderata (vedi tabella 2)(3) e sono usualmente miscelate con 50-100 U di eparina (a concentrazioni variabili) o di soluzione fisiologica in volume sufficiente da riempire il lume del catetere (fiale disponibili in Reparto: Epsodilave: eparina sodica 250UI/5 ml pari a 50 UI/ml) Riferimento: spazi morti dei CVC in apposito protocollo.

Tabella 2. Final concentrations of antibiotic lock solutions used for the treatment of catheter-related bloodstream infection (IDSA 2009)

Antibiotic and dosage	Heparin or saline, IU/mL	Reference(s)
Vancomycin, 2.5 mg/mL	2500 or 5000	[100, 275]
Vancomycin, 2.0 mg/mL	10	[275]
Vancomycin, 5.0 mg/mL ^a	0 or 5000	[276, 277]
Ceftazidime, 0.5 mg/mL	100	[123]
Cefazolin, 5.0 mg/mL	2500 or 5000	[100, 277]
Ciprofloxacin, 0.2 mg/mL ^b	5000	[130]
Gentamicin, 1.0 mg/mL	2500	[100]
Ampicillin, 10.0 mg/mL	10 or 5000	[275]
Ethanol, 70% ^c	0	[131]

NOTE. These antibiotic lock solutions will not precipitate at the given concentrations. Cefazolin is the preferred agent for treatment of methicillin-susceptible staphylococci, and vancomycin is the preferred agent for treatment of methicillin-resistant staphylococci. Ceftazidime, gentamicin, or ciprofloxacin can be used for treatment of gram-negative microorganisms. Ampicillin is the preferred agent for infections due to ampicillin-sensitive *Enterococcus* species, and vancomycin is the preferred agent for treatment of ampicillin-resistant enterococci other than vancomycin-resistant enterococci. The use of an ethanol lock can be considered for the treatment of a mixed gram-positive and gram-negative infection. NA, not applicable.

^a Vancomycin at 5 mg/mL is more efficacious than at 1 mg/mL in eradicating staphylococci embedded within biofilm [276]. A precipitate appears when mixing a 10 mg/mL of vancomycin with 10,000

IU/mL of heparin; however, by agitating the solution for ~10 s, the precipitation resolves and the solution remains precipitate-free for 72 h at 37°C [277]. The lock solution in 2500 IU/mL heparin can be made as follows: using vials containing 50 mg/mL of vancomycin in water, remove 2 mL and dilute in 8 mL 0.9% NaCl, resulting in 10 mg/mL of vancomycin. Place 1 mL of 5000 IU/mL heparin in a glass test tube and mix with 1 mL of the 10-mg/mL vancomycin solution (B. J. Rijnders and R. Mathot, personal communication).

^b The maximum concentration of ciprofloxacin is limited because of precipitation at higher concentrations.

^c An in-vitro study demonstrated the compatibility of ethanol 70% and silicone or polyetherurethane catheters [278].

Nonostante la durata dell'ALT vari notevolmente tra i differenti studi (3-30 giorni), la maggior parte ha utilizzato una durata di 14 giorni (tra i vari schemi presenti in letteratura, alcuni suggerimenti sono, a seconda delle situazioni cliniche:

- solo lock continuo con sostituzione giornaliera per 14 giorni
- lock notturno per 12 ore + antibiotico terapia sistemica a orari, considerando che il principale fattore limitante in neonatologia o nel lattante critico è la necessità di utilizzare il CVC in continuo, spesso per NPT o infusioni).

Vancomicina, cefazolina e ceftazidime rimangono stabili in soluzione con eparina a 25° e 37° gradi per diversi giorni. Non tutte le combinazioni antibiotico-eparina possono essere usate, perchè alcuni antibiotici precipitano specialmente con l'incremento della concentrazione. In tabella 2 sono illustrate le soluzioni lock senza il rischio di precipitazione.

L'uso dell'ALT non elimina la necessità della terapia antibiotica sistemica.

Tuttavia quando le emocolture si sono negativizzate e si sono risolti i segni clinici di sepsi, una terapia antibiotica sistemica può essere data per via orale in alcuni pazienti selezionati (ambulatoriali) e in infezioni da CONS (con prosecuzione dell'ALT).

I cateteri che sono in sede da meno di 14 giorni si infettano più spesso in sede extraluminale, e i pazienti con cateteri in sede per periodi più lunghi possono anch'essi avere evidenza di infezione extraluminale. E' improbabile che l'ALT abbia qualche impatto sull'infezione extraluminale.

Altri lock antimicrobici sono stati valutati per il trattamento delle CRBSI. Uno studio sulle CRBSI in età pediatrica ha riportato un elevato tasso di successo utilizzando un lock antimicrobico con etanolo al 70% (9,10,11,12)

Occasionalmente, pazienti sintomatici portatori di CVC hanno emocolture da CVC ripetutamente positive per CONS o, più raramente, per bacilli gram-negativi, ma hanno anche concomitanti emocolture periferiche negative.

Tali pazienti possono essere considerati con COLONIZZAZIONE INTRALUMINALE DEL CVC. Se questi cateteri colonizzati vengono lasciati in sede, i pazienti possono sviluppare una vera CRBSI.

Quindi, se tali cateteri non possono essere rimossi, l'ALT senza la terapia sistemica può essere somministrata attraverso il CVC ritenuto (3).

Figura 2 Approccio al trattamento dei pazienti con CRBSI correlate a cateteri a breve termine (< 4 settimane) (IDSA 2009)

Non complicata: infezione ematica e febbre che si risolve dopo 72 ore di trattamento, no hardware cardiovascolare, no tromboflebite e endocardite;

Complicata : batteriemia persistente dopo 72 ore di trattamento con tromboflebite suppurativa, endocardite, osteomielite o possibile disseminazione metastatica.

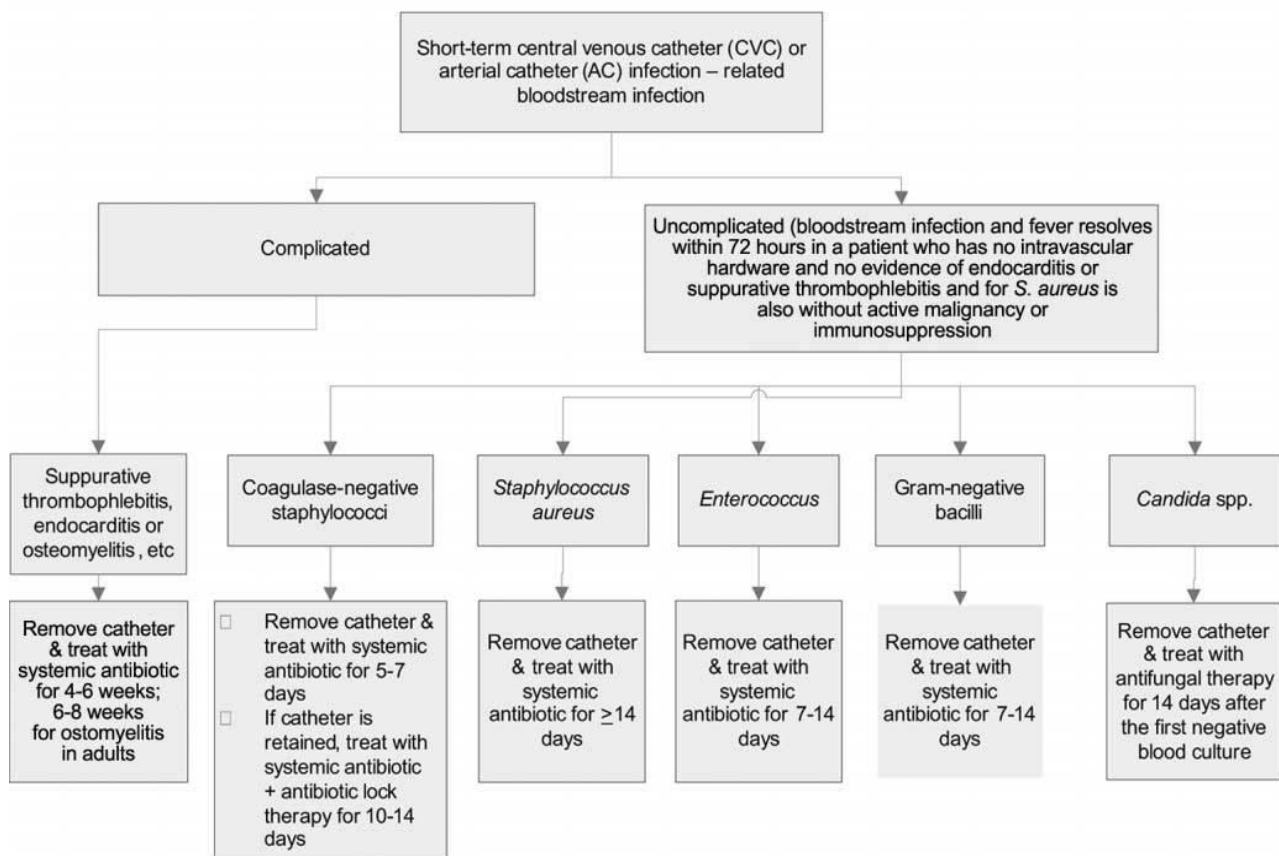
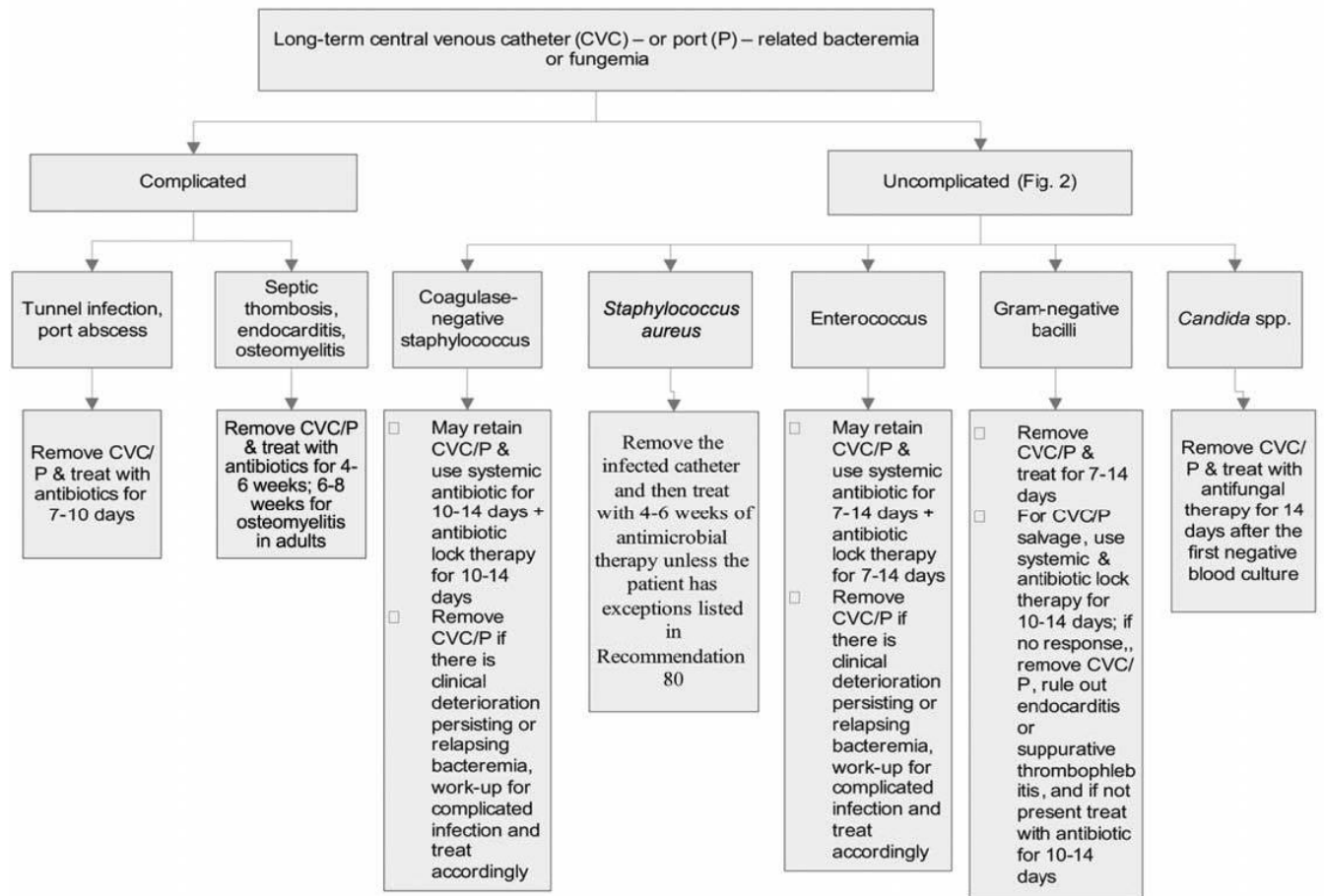


Figura 3 Approccio al trattamento dei pazienti con CRBSI correlate a cateteri a medio-lungo termine (> 4 settimane) (IDSA 2009)



UNRESOLVED ISSUES (IDSA Guidelines for ICRI, 2009)

- Prior guidelines call for negative TEE findings for all patients with *S. aureus* CRBSI to allow for a treatment duration of only 2 weeks [1]. However, some experts believe that a TEE is not needed for patients without intravascular hardware who have rapid resolution of bacteremia and signs and symptoms of acute infection.
- The true value and optimal duration of antimicrobial lock solutions as an adjunctive to systemic antibiotic therapy administered through the catheter remains unknown.
- Can antimicrobial therapy for CRBSI due to coagulase-negative staphylococci be safely omitted for patients who are at low risk for complications (i.e., those who no intravascular foreign body) when clinical signs and symptoms have resolved promptly after catheter removal?
- The clinical impact of culturing and reporting colonized catheters for patients without bacteremia or fungemia is unclear.
- What is the optimal duration of therapy for *S. lugdunensis* CRBSI?
- It remains unclear which strategy—CVC change over a guidewire, insertion of a new CVC at a new site, or watchful waiting—is preferred among patients with suspected but unconfirmed catheter-related infection, pending blood culture results.
- How should patients be treated who have positive catheter drawn blood culture results and negative percutaneous blood culture results?
- What is the optimal duration of antimicrobial use when an infected CVC is not removed?
- Should blood cultures be routinely obtained after completing a course of antibiotics for CRBSI?

7. Strategie di Prevenzione (2)



Linee guida per la Prevenzione delle Infezioni da Cateteri Intravascolari, 2011

Naomi P. O'Grady, M.D.¹, Mary Alexander, R.N.², Lillian A. Burns, M.T., M.P.H., C.I.C.³, E. Patchen Dellinger, M.D.⁴, Jeffery Garland, M.D., S.M.⁵, Stephen O. Heard, M.D.⁶, Pamela A. Lipsett, M.D.⁷, Henry Masur, M.D.¹, Leonard A. Mermel, D.O., Sc.M.⁸, Michele L. Pearson, M.D.⁹, Issam I. Raad, M.D.¹⁰, Adrienne Randolph, M.D., M.Sc.¹¹, Mark E. Rupp, M.D.¹², Sanjay Saint, M.D., M.P.H.¹³ and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)¹⁴.

1 National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

2 Infusion Nurses Society, Norwood, Massachusetts

3 Greenwich Hospital, Greenwich, Connecticut

4 University of Washington, Seattle, Washington

5 Wheaton Franciscan Healthcare-St. Joseph, Milwaukee, Wisconsin

6 University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts

7 Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

8 Warren Alpert Medical School of Brown University and Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

9 Office of Infectious Diseases, CDC, Atlanta, Georgia

10 MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

11 The Children's Hospital, Boston, Massachusetts

12 University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

13 Ann Arbor VA Medical Center and University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Ciascuna raccomandazione è categorizzata sulla base dei dati scientifici esistenti, sul razionale teorico, sull'applicabilità e sull'impatto economico.

Il sistema CDC/HICPAC per categorizzare le raccomandazioni è il seguente:

- **Categoria IA.** Fortemente raccomandate per l'implementazione e supportate da studi sperimentali, studi clinici o studi epidemiologici.
- **Categoria IB.** Fortemente raccomandate per l'implementazione e supportate da studi sperimentali, clinici o epidemiologici e da un forte razionale teorico.
- **Categoria IC.** Richieste da standard, regole o leggi statali o federali.
- **Categoria II.** Suggerite per l'implementazione e supportate da studi clinici o epidemiologici suggestivi o da un razionale teorico.
- **Problema irrisolto.** Rappresentano un problema irrisolto per il quale l'evidenza scientifica è insufficiente o non esiste alcun consenso riguardo l'efficacia.

Sostituzione di CVC, PICC e Cateteri per Emodialisi

1. Non rimuovere e riposizionare di routine i CVC, i PICC, i cateteri per emodialisi o i cateteri arteriosi polmonari al fine di prevenire le infezioni da catetere. Categoria IB
2. Non rimuovere i CVC o i PICC sulla base della sola febbre. Valutare la situazione clinica nel suo insieme prima di rimuovere il catetere, specialmente se vi sono segni di infezione in altre sedi o se si sospetta una febbre di origine non infettiva. Categoria II
3. Non sostituire su guida di routine i cateteri non tunnellizzati al fine di prevenire l'infezione. Categoria IB
4. Non sostituire su guida di routine i cateteri non tunnellizzati sospetti di infezione. Categoria IB
5. Sostituire su guida i cateteri non tunnellizzati mal funzionanti, purché non vi sia evidenza di infezione. Categoria IB
6. Quando si esegue una sostituzione su guida, indossare un nuovo paio di guanti sterili prima di manipolare il nuovo catetere. Categoria II

Background

A causa della particolare difficoltà di ottenere un accesso vascolare nei pazienti pediatrici, occorre prestare attenzione alla frequenza con cui i cateteri vengono sostituiti in questi pazienti. In uno studio su 397 pazienti in terapia intensiva pediatrica che utilizzava metodi statistici di analisi della sopravvivenza applicati alla relazione tra durata della cateterizzazione venosa centrale e incidenza di complicanze, il tempo intercorso tra inserzione del CVC e complicanza infettiva era di 23.7 giorni (valore mediano) [250]. Inoltre, non essendovi nessuna relazione tra durata della cateterizzazione e probabilità quotidiana di infezione ($r = 0.21$; $P > .1$), nulla suggerisce che la sostituzione di routine dei CVC possa ridurre l'incidenza della infezione da catetere [250].

Le possibilità di ottenere un accesso vascolare possono essere ancora più limitate in età neonatale. Quattro studi clinici randomizzati ($n = 368$) riassunti in una recente Cochrane Database Systemic Review hanno confrontato la nutrizione parenterale somministrata attraverso cateteri venosi centrali percutanei vs. cateteri venosi periferici. I neonati randomizzati per il posizionamento percutaneo di CVC erano sottoposti ad un minor numero di venipunture dolorose e non presentavano maggiore incidenza di infezioni batteriemiche [332].

Catetere Ombelicali

1. Rimuovere, senza riposizionarlo, qualunque catetere arterioso ombelicale che si associ a segni di infezione batteriemica o insufficienza vascolare nelle estremità inferiori o trombosi [145].
Categoria II
2. Rimuovere, senza riposizionarlo, qualunque catetere venoso ombelicale che si associ a segni di infezione batteriemica o trombosi [145]. Categoria II
3. Non si possono formulare raccomandazioni riguardo alla opportunità di tentare di salvare un catetere ombelicale infetto somministrando antibiotici attraverso il catetere. Problema irrisolto
4. Pulire il sito di inserzione dei cateteri ombelicali con un antisettico prima dell'impianto del catetere. Evitare la tintura di iodio a causa dei suoi potenziali effetti indesiderati a carico della tiroide del neonato. Altri prodotti contenenti iodio (es. iodo-povidone) possono essere usati [146– 150]. Categoria IB
5. Non usare antibiotici topici (unguenti o pomate) sul sito di impianto dei cateteri ombelicali, poiché potrebbero favorire la insorgenza di infezioni fungine o resistenze batteriche [88, 89].
Categoria IA

6. Aggiungere basse dosi di eparina (0.25—1.0 U/ml) alle soluzioni infuse attraverso i cateteri arteriosi ombelicali [151–153]. Categoria IB

7. Rimuovere i cateteri ombelicali non appena possibile, quando non sono più necessari, o quando compare qualunque segno di insufficienza vascolare alle estremità inferiori. Idealmente i cateteri arteriosi ombelicali non dovrebbero essere lasciati in situ per più di 5 giorni [145, 154]. Categoria II

8. I cateteri venosi ombelicali dovrebbero essere rimossi non appena possibile, quando non più necessari, ma possono essere usati fino a 14 giorni se gestiti in modo asettico [155, 156]. Categoria II

9. Un catetere ombelicale può essere sostituito se mal funzionante, a patto che non vi sia altra indicazione alla rimozione del catetere e che la durata totale della cateterizzazione non abbia superato i 5 giorni per i cateteri arteriosi ombelicali o i 14 giorni per i cateteri venosi ombelicali. Categoria II

Background

Sebbene il moncone ombelicale costituisca un sito particolarmente colonizzato dai batteri subito dopo la nascita, la cateterizzazione dei vasi ombelicali è spesso usata per come accesso vascolare nei neonati. I vasi ombelicali possono essere incannulati facilmente e permettono sia la raccolta di campioni ematici che la misurazione di alcuni parametri emodinamici. L'incidenza di colonizzazione del catetere e di infezione batteriemica sono simili per i cateteri ombelicali venosi come per quelli arteriosi. Da molti studi clinici, risulta che circa il 40%–55% dei cateteri arteriosi polmonari sia colonizzato e che il 5% esiti in una infezione batteriemica; i cateteri venosi ombelicali si associano a colonizzazione nel 22%–59% dei casi [147, 148, 340] e ad infezione batteriemica nel 3%–8% dei casi [148]. Sebbene il tasso di CRBSI sia simile per i cateteri ombelicali la cui punta è posizionata in sede sopra-diaframmatica vs. quelli la cui punta è sotto-diaframmatica, i primi si associano ad un minore rischio di complicanze acute vascolari e di complicanze a distanza [148].

Il rischio infettivo è diverso tra cateteri ombelicali arteriosi e cateteri ombelicali venosi. In uno studio su neonati con peso molto basso alla nascita, il trattamento antibiotico per >10 giorni comportava un rischio aumentato di CRBSI a partire dal catetere arterioso ombelicale [148]. In confronto, nei neonati con peso alla nascita maggiore ma sottoposti a nutrizione parenterale, si riscontrava un aumento del rischio di CRBSI a partire dal catetere venoso ombelicale. Sia nei cateteri

ombelicali arteriosi che in quelli venosi, la durata della cateterizzazione non era un fattore di rischio predittivo di infezione.

Un recente studio clinico randomizzato ($n = 210$) ha valutato se la cateterizzazione venosa ombelicale a lungo termine (fino a 28 giorni) si associava a maggiore o minore incidenza di CRBSI se paragonata alla cateterizzazione venosa ombelicale a breve termine (per 7–10 giorni) seguita da cateterizzazione venosa centrale. Il tasso di CRBSI è risultato più alto (20%) nei neonati con cateterizzazione ombelicale a lungo termine rispetto ai neonati con cateterizzazione a breve termine (13%). La differenza non era statisticamente significativa ($P = .17$), sebbene lo studio fosse non adeguatamente potente. Lo studio non era dotato di potenza sufficiente a valutare le differenze nella incidenza di trombosi venosa [341].

Bibliografia

- 1 Adrienne G Randolph, MD, MSc; Christian Brun-Buisson, MD; Donald Goldmann, MD. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol.6, No, 3 (Suppl)
- 2 Naomi P O'Grady, MD, Leonard Mermel, DO, Adrienne Randolph MD, MSc etc. in collaborazione con il CDC (Centers for Disease Control-Atlanta) e l'HICPAC (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee). Linee Guida per la prevenzione delle infezioni associate a catetere intravascolare, 2011 (traduzione italiana a cura del GAVeCeLT; Gruppo aperto di studio; Gli accessi venosi centrali a lungo termine); <http://www.cdc.gov/hicpac>
- 3 Leonard A Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza, Donald Craven, Patricia Flynn, Naomi P. O'Grady etc Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter Related Infection: 2009 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 1-45
- 4 Linee Guida per la prevenzione delle Infezioni Correlate alla Presenza di Cateteri Venosi Centrali; Gruppo di lavoro multidisciplinare e C.I.O (ASO S. Croce e Carle, Cuneo)
- 5 M.K. Shinabeck MD, M.A. Gannoum Ph D. Catheter Related Infections-Diagnosis, Treatment and Prevention. *Clinical Microbiology Newsletter* 25; 15, 2003
- 6 F. Festini, A Baggiani
Protocollo aziendale per la gestione del Catetere Venoso Centrale nel paziente in età evolutiva. Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Università di Firenze, Dipartimento di Pediatria (ottobre 2007) .
7. MODALITA' DI PRELIEVO, CONSERVAZIONE ED INVIO DEI CAMPIONI PER EMOCOLTURA
Istruzione Operativa Struttura Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Lecco"
(anno di redazione 2008; revisione febbraio 2010)
8. "Infezioni del Torrente Circolatorio" Proposta di Percorso Diagnostico. XXXVII Congresso Nazionale AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani); Stresa 5-8 ottobre 2008 (www.amcli.it revisione 10/11/2009)
9. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* **2002**; 61:1136–42.
10. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56:951–3.
11. Bagnall-Reeb H. Evidence for the use of the antibiotic lock technique. *J Infus Nurs.* 2004 Mar-Apr;27(2):118-22.
12. Robinson JL, Tawfik G, Roth A . Barriers to antibiotic lock therapy in children with intravascular

catheter-related bloodstream infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Oct;24(10):944 .

13 Prevenzione e trattamento delle Infezioni Correlate a Catetere Venoso Centrale, Documento di Consenso Regionale (Documenti dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana – ARS)- Progetto CORIST (Controllo Rischio Infettivo in Sanità Toscana); maggio 2007