

Definizione, eziologia e fattori di rischio delle infezioni e delle sepsi correlate a catetere venoso centrale



Fabio Tumietto

UO Malattie Infettive
CIO – Gruppo Sorveglianza Epidemiologica
Azienda Osp Univ di Bologna

Infezioni intravascolari secondarie a impianto di catetere

Le dimensioni del problema

Stati Uniti: > 80.000 casi d'infezione associata a catetere ogni anno

Costo annuo diretto: 296 milioni di dollari

Costo sociale: 2,3 miliardi di dollari

Mortalità: circa 20.000 decessi ogni anno

(L. Mermel. Brown University School of Medicine di Providence - Rhode Island, USA)

S22 INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY OCTOBER 2008, VOL. 29, SUPPLEMENT 1

SUPPLEMENT ARTICLE: SHEA/IDSA PRACTICE RECOMMENDATION

Strategies to Prevent Central Line–Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals

Jonas Marschall, MD; Leonard A. Mermel, DO, ScM; David Classen, MD, MS; Kathleen M. Arias, MS, CIC; Kelly Podgorny, RN, MS, CPHQ; Deverick J. Anderson, MD, MPH; Helen Burstin, MD; David F. Calfee, MD, MS; Susan E. Coffin, MD, MPH; Erik R. Dubberke, MD; Victoria Fraser, MD; Dale N. Gerding, MD; Frances A. Griffin, RRT, MPA; Peter Gross, MD; Keith S. Kaye, MD; Michael Klompas, MD; Evelyn Lo, MD; Lindsay Nicolle, MD; David A. Pegues, MD; Trish M. Perl, MD; Sanjay Saint, MD; Cassandra D. Salgado, MD, MS; Robert A. Weinstein, MD; Robert Wise, MD; Deborah S. Yokoe, MD, MPH

2. Outcomes associated with hospital-acquired CLABSI
 - a. Increased length of hospital stay⁶⁻¹⁰
 - b. Increased cost; the non-inflation-adjusted attributable cost of CLABSIs has been found to vary from \$3,700 to \$29,000 per episode^{7,10,11}

Infezione

E' il fenomeno caratterizzato dall'invasione, da parte di qualunque tipo di microorganismo, di tessuti sterili dell'organismo.

Batteriemia

La presenza di batteri vitali nel sangue. Analoga terminologia è valida per la presenza nel sangue di virus, miceti, parassiti

SIRS: Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica

Sistemic Inflammatory Response Syndrome: è la risposta infiammatoria sistemica a una varietà di patologie, fra le più frequenti il trauma e lo stress chirurgico. E' caratterizzata da due o più delle seguenti condizioni:

- Temperatura > 38° o < 36°
- Frequenza cardiaca > 90 battiti/min
- Frequenza respiratoria > 2 atti/min o PaCO2 < 32 mmHg
- Globuli bianchi > 12.000 per mm3, < 4.000 per mm3 o più del 10% di forme immature

Sepsi

SIRS per infezione.
 Infezione + almeno 2 delle seguenti:

- Temperatura > 38° o < 36°
- Frequenza cardiaca > 90 battiti/min
- Frequenza respiratoria > 2 atti/min o PaCO2 < 32 mmHg
- Globuli bianchi > 12.000 per mm3, < 4.000 per mm3 o più del 10% di forme immature

Sepsi severa

Sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione. Ipo-perfusione o ipotensione possono comprendere acidosi lattica, oliguria, o alterazioni acute dello stato mentale

Shock settico

Sepsi nel "momento" in cui il compenso emodinamico è sopraffatto: compare ipotensione, spesso ipotermia.

Segni di ipotensione possono comprendere acidosi lattica, oliguria, acuta alterazione dello stato mentale.

In caso di somministrazioni di inotropi o farmaci vasopressori tali segni di ipoperfusione possono comparire senza che vi sia ipotensione.

Tali modificazioni possono manifestarsi in qualunque stadio del processo settico, e sono più frequenti nelle fasi tardive quando vi è maggiore compromissione cellulare e organica, e ovviamente peggiorano la prognosi

MODS: Sindrome da Disfunzione Multiorgano

Multiple Organ Failure Dysfunction Syndrome: presenza di alterazioni della funzione di vari organi in un paziente critico in cui non sia possibile mantenere una omeostasi senza interventi terapeutici (vedi capitolo su Multiple Organ

Definizioni di uso comune nelle infezioni correlate a catetere - 1

Infezione	Definizione
Colonizzazione del catetere	Crescita significativa di un microorganismo in una coltura quantitativa o semiquantitativa della punta, del segmento sottocutaneo, o dell'hub
Flebite	Indurimento o eritema, calore, dolore o tensione attorno l'emergenza del catetere
Infezione dell'exit-site	
Microbiologia	Essudato all'emergenza con isolamento di microorganismo presente o no nel sangue
Clinica	Eritema, indurimento, e/o tensione entro 2 cm dall'exit site; può associarsi con altri segni e sintomi di infezione, come febbre o pus visibile all'emergenza dell'exit site, con o senza infezione concomitante disseminata nel sangue
Infezione del tunnel	Eritema, indurimento, e/o tensione >2 cm dall'exit site, lungo il tratto sottocutaneo del catetere (tunnel) (catetere tipo Hickman o Broviac), con o senza infezione concomitante disseminata nel sangue

Definizioni di uso comune nelle infezioni correlate a catetere - 2

Infezione	Definizione
Infezione della tasca	Fluido infetto nella tasca sottocutanea di un DI totalmente impiantabile; spesso associato a tensione, eritema, e/o indurimento sopra la tasca; può verificarsi rottura spontanea e drenaggio, o necrosi della cute sovrastante, con o senza infezione disseminata
Batteriemia /sepsi	
Correlata a sostanze infusionali	Crescita dello stesso germe dal liquido infusionale e da emocolture di sangue venoso senza altre sorgenti di infezione.
Correlata al catetere	Batteriemia in paziente con un catetere e una emocoltura positiva da periferico, clinica di infezione (febbre, brividi, e/o ipotensione), e nessun'altra sorgente (oltre al catetere). Una delle seguenti condizioni deve essere presente: <ul style="list-style-type: none"> una coltura positiva del catetere, e stesso germe (specie e antibiogramma) isolato dal catetere e dall'emocoltura da vena; emocoltura quantitativa simultanea con un rapporto di 5: 1 (CVC vs. periferico); lasso di tempo alla positività (un risultato positivo da coltura di catetere ottenuto almeno 2 h PRIMA del risultato positivo dall'emocoltura)

SJ Schwab, G Beathard *The hemodialysis catheter conundrum*
Kidney International 1999, 56:1-17

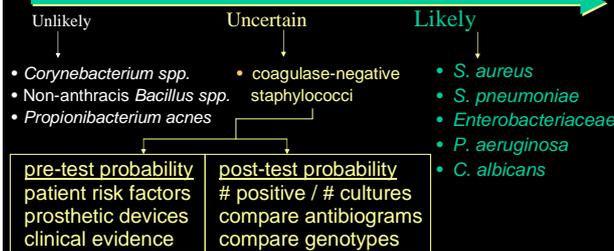
G Beathard *Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheter* J Am Soc Nephrology 1999, 10:1045-49

ATTENZIONE !

**2/3 delle batteremie correlate a catetere
NON presentano
infezione dell' exit site o del tunnel**

Interpreting a "Positive" Blood Culture

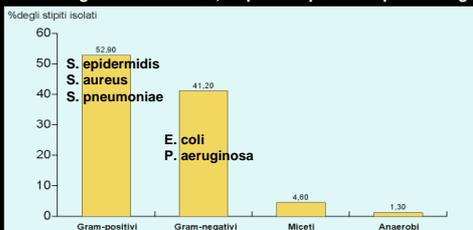
True Bacteremia:



SD Kim *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:213-7

**ESGNI-001 / ESGNI-002
Incidenza, Eziologia e Risultati
del trattamento delle infezioni ematologiche
(V.E. Bouza-Madrid)**

242 emocolture ogni 1000 malati: 14,4% positive per uno o più microrganismi



- L'infezione è stata acquisita in ospedale nel 72,2% dei casi
- Mortalità totale: 19%
- Nel 22,6 % dei casi il trattamento è stato giudicato inadeguato

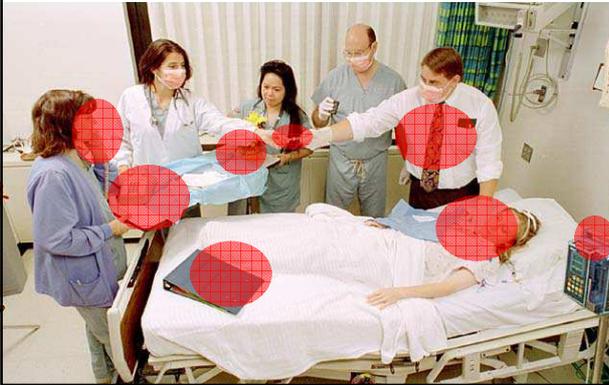
Infezioni intravascolari secondarie a impianto di catetere

M Cappello et al - *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 988-92
JL Vanherweghem et al - *Int J Artif Organs* 1986;5:297-309
cateteri di Hickman - incidenza di CRB:0.8/1000 gg di cateterismo
cateteri non tunnelizzati - CRB:1.9-13.5/1000 gg di cateterismo

JS Groeger et al - *Ann Intern Med* 1993; 119:1168-74
1431 CVC tunnelizzati/DI in pazienti neoplastici
CVC tunnelizzati - incidenza CRB: 2.7/1000 gg di cateterismo
DI - CRB: 0.21/1000gg di cateterismo

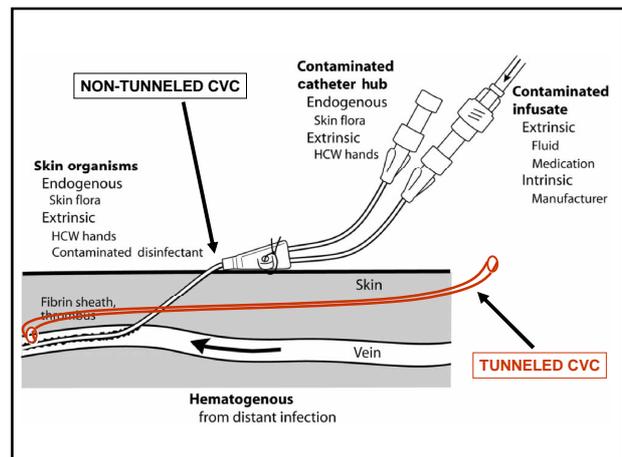
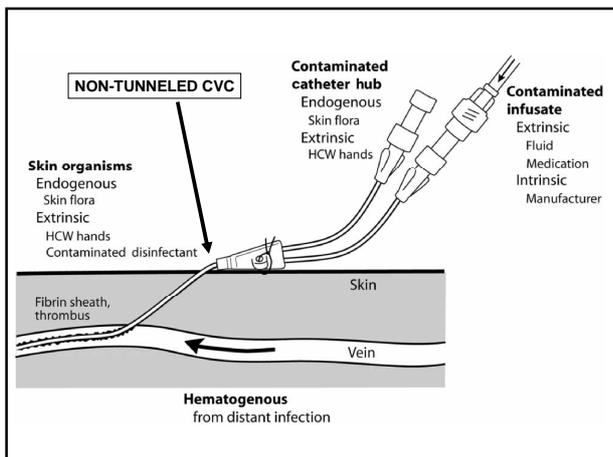
G Beathard, Austin, TX (USA) - *New Orleans* 2001
488 CVC tunnelizzati
tasso CRB: 28.5% nuovi posizionamenti; 15.6% reinserimenti
incidenza CRB: 5.1/1000 gg cateterismo
ESI: 26%; infezione del tunnel 2%

LA STANZA DEGLI ... ORRORI



Fattori di rischio di batteriemia da catetere

- Et  ≤ 1 anno, ≥ 60 anni
- Neutropenia
- Terapia immunosoppressiva
- Lesioni cutanee estese (psoriasi, ustioni)
- Patologie gravi debilitanti
- Presenza di focolaio infettivo in altro distretto corporeo
- Cateterizzazione prolungata
 - Numero dei lumi
- Sito anatomico di inserzione
- Manipolazione del catetere
- Nutrizione parenterale
- Soluzioni contaminate



Trattamento antibiotico intracatetere delle infezioni da catetere

Antibiotic lock therapy

Alcuni trials circa la **antibiotic lock therapy** delle batteriemie correlate a catetere tunnellizzato, con o senza terapia parenterale associata, hanno riportato risposta positiva con salvataggio del catetere senza ricaduta fino a 138 episodi su 167 (82.6%)

Soluzioni antibiotiche contenenti l'antimicrobico desiderato alla concentrazione di 1-5 mg/mL sono miscelate con 50-100 U di eparina (o sol salina) in un volume sufficiente per riempire il lume del catetere (usualmente 2-5 mL) e sono mantenute (*lock* - chiudere a chiave) all'interno del lume del catetere durante i periodi di inutilizzo (ideale, 12-h)

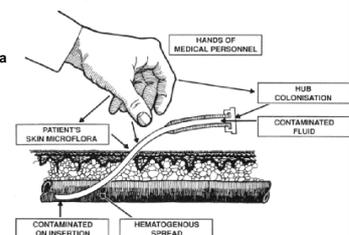
- Vancomicina alla concentrazione di 1-5 mg/mL;
- Gentamicina e amikacina, a 1-2 mg/mL;
- Ciprofloxacina, a 1-2 mg/mL

Il volume di antibiotico caricato deve essere rimosso prima dell'infusione di terapia antibiotica sistemica, o altri farmaci e soluzioni ev

Misure per ridurre il rischio di colonizzazione del CVC

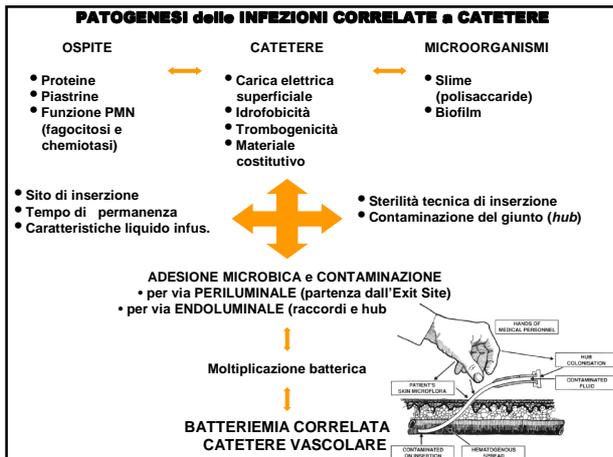
Prevenire la colonizzazione PERILUMINALE

- Massima sterilit  (lavaggio mani, guanti sterili, larghi campi sterili, mascherina e cuffia)
- Uso di agenti antimicrobici e antisettici locali (mupiricina, clorexidina)
- Cuffia collagene/argento sottocutanea
- Cateteri dotati di lume impregnato con antibiotico



Prevenire la colonizzazione ENDOLUMINALE

- Massima sterilit  (lavaggio mani, guanti sterili, larghi campi sterili, mascherina e cuffia)
- Creazione del team di terapia infusioneale
- Lavaggio con antibiotico e *lock therapy*
- Tunnellizzazione
- Giunto (*hub*): antisepsi



COLONIZZAZIONE DEL CATETERE E PERSISTENZA BATTERICA

1. Effetto protettivo di Slime e Glicocalice
2. Inefficacia della Fagocitosi su batteri aderenti
3. Inefficacia degli antibiotici su batteri aderenti

Biofilm di *Pseudomonas aeruginosa* riprodotto in laboratorio (microscopia elettronica). I batteri vivono in cluster multicellulari stipati. Il biofilm è cresciuto su substrato plastico (in basso).

3 ipotesi per i meccanismi di antibioticoresistenza nei biofilms.
 PS Stewart, J W Costerton *Antibiotic resistance of bacteria in biofilms THE LANCET • 2001*

- **PENETRAZIONE LENTA**
L'antibiotico non riesce a penetrare oltre lo strato del biofilm
- **RESISTENZA FENOTIPICA**
Alcuni dei batteri possono differenziarsi in un nuovo fenotipo, resistente
- **MICROAMBIENTE ALTERATO**
Nelle zone rappresentate in rosso, ricche di prodotti catabolici ed inerti, l'azione dell'antibiotico può essere antagonizzata

CVC tunnelizzati

CVC ad impianto chirurgico (*Hickman, Broviac, Groshong, Quinton, o Tesio*) con la porzione tunnelizzata che emerge dalla cute e una cuffia in Dacron proprio sotto l'exit site; la cuffia inibisce la migrazione dei germi nel tratto di catetere stimolando la crescita dei tessuti circostanti, sigillando il catetere; usati per pazienti che richiedono prolungate terapie ev, anche domiciliari, o emodialisi

Dispositivi totalmente impiantabili

Un dispositivo sottocutaneo (*port o reservoir*) con un setto auto-sigillante è dotato di catetere o cateteri tunnelizzati e sono accessibili con ago su cute integra; bassa incidenza di infezioni (*Port a cath, Dialock*)

- Segni differenziali fra BATTERIEMIA CORRELATA a CATETERE e BATTERIEMIA di ALTRA ORIGINE**
- Segni di infezione in corrispondenza dell'exit site
 - Assenza di altri focolai apparenti
 - Assenza di altri rischi di batteriemia
 - Evidenza di embolia distalmente all'exit site
 - Endoftalmite ematogena da *Candida* in pazienti in NPT
 - Coltura positiva (>15 CFU) della punta del catetere
 - Mancata risposta alla terapia antibiotica
 - Sfebbramento dopo rimozione del catetere
 - Reperto microbiologico tipico (*stafilococchi*) o insolito (*Pseudomonas caepacia, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae*)

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere

Raccomandazioni generali - 1

Coltura del catetere

Si esegue quando si sospetta che la batteriemia è correlata al catetere

Sono raccomandate colture quantitative o semiquantitative

Non sono raccomandate le colture qualitative in brodo di coltura

Si deve predisporre la coltura della punta e del segmento sottocutaneo

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere

Raccomandazioni generali - 2

Coltura del catetere (Diagnostica)

I microorganismi provenienti da catetere hanno crescita più rapida di quelli da sangue venoso periferico

- Coltura semiquantitativa (*semina diretta con striscio della punta su agar-sangue - Maki 77*)
- Coltura quantitativa (*lavaggio ed immersione in brodo del catetere - Cleri 1980*)
- Sonicazione del catetere in brodo di coltura (*Sherez 1990*)
- Emocolture quantitative (*confronto tra sangue periferico e sangue da catetere*)
- Colorazione di Gram dello striscio del catetere su vetrino
- BRUSHING

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Raccomandazioni generali	- 3
Emocolture	
Quando si sospetta una batteriemia correlata a catetere, devono essere predisposti almeno due set di emocolture, di cui almeno uno da vena periferica	
Nel caso di cateteri a lungo termine che non possono essere rimossi, per la diagnosi di infezione correlata al catetere si raccomanda la raccolta di emocolture quantitative o qualitative appaiate, mantenendo continuamente monitorato il tempo trascorso per l'esito positivo	

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Raccomandazioni specifiche	- 1
CVC tunnelizzati e Dispositivi Impiantabili (DI)	
Si raccomanda una attenta valutazione clinica per stabilire che il CVC/DI sia la sorgente della batteriemia	
Per infezioni complicate, il CVC/DI deve essere rimosso	
Per il salvataggio del CVC/DI nei pazienti senza infezioni complicate, nel caso di sospette infezioni endoluminali in assenza di infezione della tasca o del tunnel si deve usare la <i>antibiotic lock therapy</i> per 2 settimane con terapia sistemica standard per il trattamento di batteriemia a <i>S. aureus</i> , stafilococchi coagulasi-negativi, e bacilli gram -	
Infezioni della tasca o accesso del port richiedono la rimozione del catetere e usualmente 7-10 giorni di appropriata terapia antibiotica	

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Raccomandazioni specifiche	- 2
CVC tunnelizzati e Dispositivi Impiantabili (DI)	
Il riposizionamento di dispositivo intravascolare tunnelizzato deve essere posticipato fino all'inizio di appropriata terapia antibiotica sistemica, basata sull'antibiogramma, e dopo ripetute emocolture ad esito negativo;	
Se il tempo lo permette, il reinserimento nel paziente stabilizzato dovrebbe avvenire al completamento di un ciclo di antibiotico-terapia e l'esito negativo di emocolture raccolte 5-10 giorni dopo il completamento del ciclo	

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Raccomandazioni specifiche	
Cateteri per emodialisi	
E' sconsigliato l'uso di vancomicina per infezioni da <i>S. aureus</i> meticillino-sensibile per il rischio di selezione di ceppi vancomicina resistenti (VISA, VRSA, GISA, GRSA);	
Si raccomanda l'uso di penicilline (nafcillina o oxacillina) antistafilococciche penicillinasi-resistenti, o cefalosporine di I gen iniettive (cefalotina, cefazolina) più efficaci dei glicopeptidi	
Si raccomanda il ricorso alla <i>antibiotic lock therapy</i>	
Le infezioni da catetere determinate da stafilococco coagulasi-negativo possono essere trattate senza la rimozione del catetere, ma richiedono terapia di maggiore durata	
Oltre alla terapia ev e alla rimozione del catetere, è indicata l'esecuzione di tamponi nasale con trattamento locale (mupirocina 2%) dei portatori	

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Trombosi settica	
In tutti i casi, il catetere deve essere rimosso	
Immediata valutazione chirurgica	
La durata della terapia antibiotica per la trombosi settica è simile a quella per endocardite (4-6 settimane)	
Nel caso di trombosi settica dovuta a <i>Candida spp</i> , si raccomanda un prolungato trattamento con amfotericina B, che si è dimostrata spesso efficace; Il fluconazolo può essere usato solo a fronte di dimostrata sensibilità dell'isolato	
Non è raccomandato l'utilizzo associato di trombolitici in combinazione con la terapia antibiotica	

Raccomandazioni basate su evidenza clinica e sperimentale per la diagnosi e la gestione delle infezioni correlate a catetere	
Batteriemia persistente ed endocardite infettiva	
La batteriemia persistente necessita della rimozione del dispositivo	
I pazienti con emocolture ripetutamente positive o quadro clinico immutato per 3 giorni successivi la rimozione del catetere devono essere trattati presuntivamente per un'infezione endovascolare con terapia antibiotica il più delle volte della durata di 4 settimane, e se indicato, con intervento chirurgico	
In tale situazione la terapia empirica deve prevedere la copertura degli stafilococchi	
Per l'endocardite destra (valvola tricuspidale) non complicata, causata da stafilococco in tossicodipendenti, risulta efficace una terapia antibiotica di due settimane con penicilline penicillinasi-resistenti per isolati sensibili, con o senza gentamicina	
Con rare eccezioni, l'endocardite da <i>Candida</i> richiede anche l'intervento chirurgico	

