

Rassegna

Review

# Le infezioni da catetere venoso centrale

**Central venous catheter - related infections**

**Alberto Marvaso**

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica U.O. di Chirurgia Generale e d'Urgenza, Ospedale Civile di Pozzuoli (NA)

I cateteri venosi centrali (CVC) sono attualmente un irrinunciabile presidio nel trattamento sia dei pazienti critici che in quelli con patologie croniche gravi. Paradossalmente, sono proprio quei pazienti che fino ad alcuni anni fa erano rapidamente portati all'exitus dalla malattia di base e che oggi si giovano di nuovi ed efficaci approcci diagnostici e terapeutici (monitoraggio avanzato, nutrizione parenterale, chemioterapia, emodialisi, plasmaferesi, trapianti di midollo e di organi, ecc.), ad essere più esposti alle complicanze legate all'utilizzo di cateteri venosi e di linee d'infusione. Negli ultimi anni si è pertanto accresciuto progressivamente l'uso di tali presidi, con una sempre più alta incidenza di sepsi ad essi correlate. È stato infatti calcolato che negli USA vengono posizionati ogni anno circa 5 milioni di cateteri venosi centrali e 145 milioni di periferici, con circa 200.000 infezioni/anno (4-13 per 1000 pazienti/die) con tassi più bassi nei pazienti in terapia intensiva per problemi respiratori e più alti in quelli degenti nei Centri Ustionati [1, 2, 3]. Il 25% di queste infezioni sono mortali in pazienti già critici (50.000 decessi/anno) [4] con un alto costo economico sia per la terapia di supporto che per il protrarsi della degenza (5-6 gg), passando dagli 8000 \$ del 1988 a circa 28.000 \$ del 1994 [2]. Dati recenti dello studio SCOPE (Surveillance and Control Pathogens of Epidemiological Importance) di sorveglianza delle sepsi nosocomiali ha evidenziato come il 70% delle batteriemie sono appannaggio dei pazienti con un CVC in sede [5].

Anche il tipo di germi patogeni coinvolti in queste infezioni è cambiato: se fino agli anni '80 si è assistito ad un progressivo incremento dei Gram-negativi, negli ultimi 15 anni sono nuovamente i Gram-positivi a dominare il campo, affiancati dalla crescita costante delle infezioni micotiche.

In realtà lo *Stafilococco epidermidis* è tuttora il patogeno che più frequentemente si ritrova nelle sepsi correlate al catetere, ma non solo vi è un incremento significativo delle infezioni da *S. aureus* ed Enterococchi, ma soprattutto di quegli stipti meticillino-resistenti per i primi, vancomicino-resistenti per i secondi. Dunque, vista l'entità e l'importanza del problema, è necessario puntualizzare quali sono le caratteristiche patogenetiche, diagnostiche, di terapia e di prevenzione delle sepsi correlate all'infezione da CVC nei pazienti ospedalizzati, soprattutto alla luce delle buone possibilità terapeutiche in caso di diagnosi precoce e di antibiotico terapia mirata.

La definizione più completa di sepsi correlata al CVC è stata elaborata dall'American Center of Disease Control and Prevention (CDCP) e si basa sulla rilevazione colturale simultanea dello stesso germe sul catetere e nel sangue periferico in un paziente che presenta segni clinici d'infezione e nessun'altra potenziale fonte di sepsi se non il catetere [6].

La patogenesi è in funzione di quattro fattori:

- 1) colonizzazione del catetere e successiva infezione dello stesso;
- 2) adesività dei germi alla superficie del catetere;
- 3) fonti endogene di colonizzazione;
- 4) caratteristiche dei germi coinvolti.

Per quanto riguarda la colonizzazione, studi di microscopia elettronica hanno dimostrato chiaramente che tutti i cateteri, anche quelli negativi alle colture, sono rapidamente (anche solo dopo 24 ore dall'inserimento) e costantemente colonizzati dai microrganismi [7, 8, 9]. Questi germi, biologicamente attivi e contenuti in uno strato di biofilm che circonda il catetere, sono presenti in due forme diverse: una sessile in cui si trovano imbrigliati nella parte più profonda del biofilm, ed una fluttuante, più vicina alla

**Tabella 1** - Fattori di rischio dell'infezione da catetere venoso centrale.

- uso prolungato di cateteri venosi centrali in poliuretano, non tunnellizzati
- accesso giugulare e femorale rispetto a quello succlavio
- cateteri a triplo lume
- medicazioni occlusive
- neutropenia post-chemioterapia, soprattutto nella prima settimana

superficie, dove l'accesso ai nutrienti circolatori è migliore, pronta alla colonizzazione a distanza [10, 11, 12].

Ma se la colonizzazione del catetere è la norma, perché l'infezione compare soltanto in un piccolo gruppo di pazienti? Probabilmente c'è una relazione quantitativa fra tipo e numero di germi presenti sul catetere e lo sviluppo dell'infezione clinica ed inoltre per lo sviluppo della sepsi è necessario il superamento di uno specifico valore soglia della frazione microbica fluttuante [2].

Il secondo fattore patogenetico è rappresentato dall'adesività dei germi al catetere che dipende:

- 1) dalla capacità dell'ospite nella reazione al "corpo estraneo" catetere, con la formazione di una camicia di trombina, fibrina e fibronectina, a cui aderiscono strettamente i microrganismi coagulolisproduttori quali *S. aureus*, *S. epidermidis* e *Candida* sp [13];
- 2) dalla capacità di alcuni microrganismi, quali lo *S. epidermidis* e la *Candida parapsilosis*, di rafforzare la loro aderenza alla superficie del catetere attraverso la produzione del biofilm di glicocalice (o slime) in cui essi sono contenuti e in cui sopravvivono [8, 14];
- 3) dalle proprietà fisiche intrinseche dei materiali costitutivi il catetere (silicone, polivinile, poliuretano, ecc.), quali la biocompatibilità, la resistenza chimica, l'idrofobicità, la carica elettrica, le micro-irregolarità superficiali [15], così che, ad esempio, gli stafilococchi (idrofobici) aderiscono meglio al cloruro di polivinile, al silicone e al polietilene rispetto al poliuretano o al teflon [15, 16].

Per quanto concerne le fonti di colonizzazione del catetere, quattro sono le possibili: la cute al punto d'inserimento, il raccordo, la contaminazione per via ematogena da un focus distante, e la contaminazione delle infusioni (Tabella 1). La cute e il raccordo sono di gran lunga i più importanti. Nei cateterismi a breve termine (< 10 gg) vi è una stretta correlazione fra la coloniz-

**Tabella 2** - Microrganismi responsabili della sepsi da catetere.

Origine	Microrganismi
Infusioni	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Klebsiella</i> spp <i>Flavobacterium</i> spp <i>Candida</i> spp
Raccordo	Stafilococchi coagulasi negativi <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilli Gram-negativi Streptococchi gruppo-D <i>Candida</i> spp
Cute	Stafilococchi coagulasi negativi <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilli Gram-negativi Streptococchi gruppo-D <i>Candida</i> spp
Batteriemia	Bacilli Gram-negativi Streptococchi gruppo-D <i>Candida</i> spp

zazione presente nel punto d'inserzione cutanea del catetere, quella esterna al catetere e la sepsi [7, 17] ed i germi coinvolti sono quelli che predominano sulla cute (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium*, Gram-negativi) (Tabella 2). L'acquisizione ed il mantenimento di una bassa carica microbica nel sito cutaneo d'accesso del catetere centrale, così da impedirne la migrazione dei germi al catetere stesso, ha fatto moltiplicare gli studi tesi ad evidenziare quale tipo e forma di antisettico avesse la maggiore efficacia: due studi clinici di confronto hanno mostrato la superiorità della clorexidina rispetto all'alcool e al povidone-iodio [18, 19]. Quest'ultimo è stato confrontato anche con la tintura di iodio che si è mostrato migliore nell'antisepsi ma ha provocato significativi effetti irritativi locali [20]. L'efficacia delle pomate antibiotiche è tuttora controverso in quanto se da un lato si può avere una riduzione d'incidenza di sepsi da batteri cutanei, dall'altro vi è un maggior rischio d'infezione da *Candida* spp. In ogni caso, uno studio recente che ha utilizzato una pomata a base di mupirocina ha segnalato una minore incidenza di colonizzazione e di sepsi del catetere [21].

La contaminazione del raccordo è una delle più comuni fonti d'infezioni del catetere, soprattutto di quelli posizionati per lunghi periodi, attraverso la migrazione dei patogeni lungo il

**Tabella 3** - Microrganismi contaminanti le miscele nutrizionali.

<i>Cocchi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Streptococcus spp</i>
<i>Bacilli Gram-negativi</i>
<i>Acinetobacter spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Serratia marcescens</i>
<i>Funghi</i>
<i>Candida spp</i> <i>Torulopsis</i>

lume del catetere fino al torrente ematico [7, 22, 23, 24], in quanto soggetti a continue manipolazioni da parte degli operatori sanitari e quindi sede delle maggiori violazioni dei protocolli. A conferma di ciò c'è il rilievo che i germi più spesso coinvolti sono *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter*, *C. albicans* e *C. parapsilosis*, germi tipici delle infezioni nosocomiali, soprattutto delle Unità di Terapia Intensiva [25, 26]. Negli ultimi anni la ricerca si è perciò orientata verso la realizzazione di nuovi raccordi che dispongono di sistemi meccanici o sostanze antibatteriche incorporate, così da preservare dalla contaminazione intraluminale [27, 28, 29], ma ulteriori studi sono necessari per una più chiara definizione della loro utilità.

La colonizzazione ematogena del catetere da un focus lontano è stata più volte sostenuta, ma un recente studio di microscopia elettronica non è stato in grado di dimostrare tale possibilità [30]. La contaminazione delle infusioni sta assumendo un ruolo sempre meno significativo nella patogenesi delle infezioni del catetere [1, 2, 22, 31] e può verificarsi, soprattutto nei pazienti in Nutrizione Parenterale, a vari livelli: nella preparazione delle sacche, specie se confezionate nello stesso Reparto di degenza, nell'in-

**Tabella 4** - Manifestazioni cliniche correlate all'infezione da catetere venoso centrale.

- febbre	- batteriemia o fungemia persistente
- ipotensione	- infezione polmonare ematogena
- shock settico	- endocardite
- tachicardia	- arterite
- tromboflebite della vena centrale	- osteomielite

troduzione di farmaci nella sacca o nelle linee d'infusione, nell'inserimento o manipolazione dei rubinetti e dei raccordi, nell'impiego di strumenti per il monitoraggio intensivo, spesso posizionati in estrema urgenza e quindi con una sterilità relativa, nella sostituzione dei set infusionali, nella detersione ed irrigazione dei set ostruiti, nei prelievi ematici dal catetere centrale per il monitoraggio biochimico.

Numerosi sono i germi in grado di colonizzare le sacche ed alcuni di essi hanno particolare tropismo per alcuni suoi componenti (lipidi, aminoacidi, glucosio); quelli ritrovati più spesso sono descritti nella tabella 3.

## ■ SINTOMI E DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche delle infezioni da catetere venoso centrale sono elencate in tabella 4 e solo in un terzo dei casi possono esitare in sindromi settiche gravi, quali l'endocardite, la tromboflebite, la candidosi disseminata, lo shock settico [32].

La maggior parte delle infezioni del CVC sono secondarie alla sua contaminazione da parte dei germi nel sito cutaneo di accesso e alla loro successiva proliferazione nel catetere stesso. Per questa ragione, queste infezioni sono di difficile diagnosi, così che è estremamente difficile determinare se l'infezione è limitata al solo sito cutaneo d'accesso o al connettivo sottocutaneo o estesa anche alla porzione intravascolare del catetere. In presenza o in assenza di segni clinici di sepsi, ogni essudato rilevabile al sito cutaneo del catetere deve essere prelevato ed inviato all'esame colturale e, nei cateteri tunnellizzati, anche un campione prelevato per via percutanea dal sottocutaneo in cui transita. Naturalmente la certezza diagnostica la si può avere solo con la rimozione del catetere e la coltura dei suoi vari segmenti. In ogni caso, la correlazione

fra sepsi e catetere è basata sulla presenza di almeno due dei seguenti fattori:

- 1) presenza di flogosi cutanea o pus nel sito d'inserimento del catetere o del tunnel sottocutaneo;
- 2) assenza di altre possibili fonti di sepsi;
- 3) presenza all'emocoltura periferica degli stessi germi ritrovati al sito cutaneo d'ingresso del catetere, e che si trovano più frequentemente coinvolti nella sepsi del catetere (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *C. parapsilosis*, ecc.).

In assenza di essudato purulento al sito cutaneo o di una emocoltura positiva la diagnosi d'infezione del catetere è davvero molto difficile se esso non viene rimosso, e solo la sua rimozione e coltura permette un'accurata diagnosi e una terapia mirata.

Per l'accertamento microbiologico, due sono le metodiche più usate: la prima, chiamata "roll-plate", è una tecnica di coltura semiquantitativa, che individua solo i germi posti sulla superficie esterna del catetere e non quelli contenuti nello stato di biofilm o nella sua parte intraluminale ed è perciò maggiormente utilizzata nella coltura dei cateteri posizionati per breve periodo in cui predomina la colonizzazione della superficie esterna [2, 7, 33]. Tale coltura viene definita positiva, secondo il Center Disease Control and Prevention (CDCP), quando vengono isolate più di 15 colonie dalla coltura della punta del catetere e/o del suo segmento sottocutaneo [6, 33]. L'altra metodica di coltura è di tipo quantitativo e si avvale della tecnica della sonicazione ed ha il vantaggio d'isolare i germi presenti nella porzione intraluminale, in quella esterna al catetere, nonché quelli posti nello strato di biofilm, e trova perciò indicazione nei cateteri posizionati per lungo periodo o in quelli impiantati, in cui è predominante la colonizzazione intraluminale. La metodica viene ritenuta positiva quando vengono isolate più di 1000 colonie di microrganismi [7, 34, 35].

Come accennato prima, siccome la diagnosi colturale necessita della sostituzione o rimozione del catetere, l'accertamento microbiologico non incide sull'iter decisionale clinico di rimuovere il catetere [36], mentre nei casi in cui si è soltanto provveduto a sostituire il catetere su guida, permette la realizzazione di un'antibiototerapia mirata, al fine di minimizzare la colonizzazione del catetere sostituito. Come dimostrato da numerosi studi clinici, la tecnica "roll-plate" di coltura semiquantitativa ha una minore sensibilità nella diagnosi dell'infezione del catetere, ma d'altra parte la tecnica quantitativa è più indagi-

nosa e perciò non è utilizzata routinariamente. Visto la difficoltà di diagnosi senza la rimozione del catetere e la sua coltura, importanza diagnostica relativa l'assume l'emocoltura: infatti il valore predittivo di un'emocoltura positiva è di circa il 36-38%, che però scende al 4.1-26.4% se si rinvergono gli stafilococchi coagulasi-negativi in quanto l'isolamento di tali microrganismi può essere espressione sia della contaminazione cutanea, sia della colonizzazione intraluminale del catetere e dei raccordi, non indicando quindi con certezza quale sia la fonte della sepsi [37].

Un valore certamente più significativo d'infezione del catetere ha l'emocoltura quantitativa differenziale centrale e periferica, proposta e usata soprattutto in caso di cateteri impiantati, soprattutto per quelli in silicone, in cui il rilievo di colonie in numero 5 volte maggiore nel campione prelevato centralmente rispetto al periferico è di chiaro orientamento diagnostico [34, 38]. Inoltre, se il catetere centrale è colonizzato dallo stesso microrganismo e con lo stesso antibiogramma, ad ulteriore conferma si utilizza la tipizzazione del DNA molecolare, secondo la tecnica descritta da Maslow (1993) [39]. Maggiori incertezze derivano invece dalla possibile negatività dell'emocoltura periferica in presenza di quella centrale positiva: è stato infatti dimostrato che ben il 93% delle colture ottenute da catetere centrale risultano essere contaminate dai microrganismi che colonizzano il raccordo o il lume del catetere, e che pertanto non riflettono la vera etiologia della batteriemia [40]. Al fine di evitare la rimozione del catetere sono state elaborate tecniche di prelievo colturale alternative quali lo spazzolamento endoluminale e il test "Acridine orange leucocyte citospin" (AOLC). Il brush endoluminale, nei pazienti in Nutrizione Parenterale, ha una sensibilità del 95% e una specificità dell'84% nella diagnosi di batteriemia senza la rimozione del catetere, inducendo comunque nel 6% dei pazienti una batteriemia transitoria [2]. Il test all'arancio di acridina previa citocentrifugazione (AOLC) ricerca i germi in una piccola quantità di sangue prelevato dal catetere, è disponibile in meno di un'ora, risultando potenzialmente valido per la diagnosi in situ di un catetere infetto. In un recente lavoro Rushforth ha riscontrato in pazienti pediatriche una sensibilità dell'87% ed una specificità del 94% [41], dati però non confermati nei soggetti adulti né da Tighe [42], che lo ritrova sensibile nel solo 12% (valore che sale fino all'83% quando è associato al brush endoluminale), né

da Gowardmann (0%) [43]. La notevole discrepanza dei risultati può essere correlata alla differente densità batterica, molto più alta nei bambini [44], o alle proprietà fisiche del catetere: con un lume più piccolo è possibile che il prelievo ematico aumenti l'entità dei batteri rimossi dalla parete del catetere, rendendo quindi la sensibilità del test inversamente proporzionale al calibro del lume del catetere.

Riassumendo, la sepsi correlata al CVC, oltre che sul sospetto clinico e sull'esclusione di altre potenziali fonti d'infezione, trova ancora oggi quale esame diagnostico di riferimento l'identificazione dello stesso microrganismo (specie e antibiogramma) all'emocoltura e all'esame colturale semiquantitativo o quantitativo della punta e/o del segmento sottocutaneo del catetere. Nei cateteri impiantabili o tunnellizzati, l'emocoltura quantitativa differenziale centrale e periferica è l'esame più utilizzato insieme al brush endoluminale [38, 45], in attesa di una più chiara definizione del valore del test AOLC. Se non è possibile ottenere una diagnosi attendibile, il sospetto d'infezione correlata al catetere si basa:

- 1) presenza di segni di flogosi o di materiale purulento al sito cutaneo d'inserzione;
- 2) assenza di altra apparente fonte di sepsi;
- 3) presenza all'emocoltura di germi cutanei spesso coinvolti nelle sepsi da catetere, quali *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium jeikeium* e *Candida parapsilosis*. La presenza di due di questi tre criteri è fortemente suggestivo d'infezione da catetere.

## ■ TERAPIA

La microbiologia delle sepsi da catetere venoso è dominata dai microrganismi cutanei quali *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus* spp e *Corynebacterium* spp, e da quelli che contaminano le mani del personale del team nutrizionale o di terapia intensiva, quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans* e *C. parapsilosis* [1, 2, 22, 34, 46, 47]. Microrganismi emergenti sono *Micrococcus* e *Achromobacter* ed in rapido incremento sono i micobatteri (*M. fortuitum* e *M. chelonae*) e i funghi come la *Malassezia furfur*, *Rhodotorula* spp, *Fusarium* spp, *Trichosporon* [2, 22, 45, 46, 47].

Il trattamento della sepsi del CVC ha naturalmente il suo cardine nell'antibioticoterapia mirata verso il patogeno responsabile, ma malgrado un'appropriata terapia, la mancata rimozione del catetere è associata ad un alto tasso di

**Tabella 5** - Quando rimuovere il catetere venoso centrale.

*La decisione di rimuovere il catetere dipende:*

- dalle caratteristiche microbiologiche del germe isolato, dalla sua virulenza, dalla capacità a colonizzare e a determinare sepsi generalizzate
- dalle caratteristiche generali del paziente e della patologia per la quale è stato indicato il catetere
- dalla possibilità di un accesso venoso alternativo
- dalla presenza di sepsi complicata dall'infezione del tunnel sottocutaneo, da trombosi settica o infezione profonda
- dal costo economico della rimozione del catetere e della sua sostituzione (sistema impiantabile vs catetere percutaneo)

persistenza dell'infezione e alla sua recidiva, soprattutto se i microrganismi patogeni sono stafilococchi coagulasi-negativi, *S. aureus* o *Candida* spp [48]. Se dunque la rimozione o quantomeno la sostituzione del catetere rappresentano la scelta migliore, vi sono tuttavia molte condizioni cliniche nelle quali un accesso venoso è indispensabile. In questi casi, la decisione di rimuovere il catetere deve tenere conto di alcuni fattori:

- 1) innanzi tutto le condizioni cliniche del paziente e la possibilità di reperire un accesso venoso alternativo;
- 2) il tipo di germe patogeno coinvolto nell'infezione, il suo grado di virulenza e le sue potenziali capacità nel provocare una sepsi generalizzata, nonché la sua sensibilità agli antibiotici;
- 3) se la sepsi è complicata da segni d'infezione del tunnel sottocutaneo, da trombosi settica, da infezione profonda;
- 4) il tipo e costo del catetere da rimuovere (non-tunnellizzato vs impiantabile).

I pazienti possono essere divisi in tre gruppi:

- 1) quelli con infezione evidente al sito superficiale del catetere, con infezione della cute e del sottocutaneo, o con infezione sistemica;
- 2) pazienti con emocolture positive ma senza segni d'infezione al sito cutaneo o con segni e sintomi d'infezione sfumati, che possono essere considerati prodromi di sepsi generalizzata;
- 3) pazienti con CVC, con o senza segni locali d'infezione, e segni generali di sepsi, con o senza emocolture positive.

In tutti questi casi il cardine del trattamento sono l'antibiototerapia (se possibile mirata al patogeno responsabile), con sostituzione o rimozione del CVC e il trattamento dell'infezione locale o del tunnel. In generale per le prime due categorie di pazienti il trattamento antibiotico mirato associato alla sola sostituzione su guida riesce ad avere la meglio sulla sepsi, mentre per il terzo gruppo la rimozione del catetere e l'antibiototerapia mirata sono le uniche reali possibilità (Tabella 5). È comunque necessario sottolineare come il trattamento delle infezioni dei cateteri posizionati in previsione di utilizzo per brevi periodi si differenzia sensibilmente da quello dei cateteri a lungo periodo, tunnellizzati o impiantati. Nel primo caso, e soprattutto se la finalità del catetere è la NPT perioperatoria, il catetere stesso può essere rimosso senza eccessive preoccupazioni, passando ad una somministrazione per via periferica, o cambiando la sede della vena centrale. Diverso è il caso dei cateteri posizionati per il monitoraggio intensivo, di solito per periodi di tempo piuttosto limitati, in cui il tentativo di dominare l'infezione con l'antibiototerapia e la semplice sostituzione su guida dello stesso catetere appare giustificato, malgrado sia probabile la contaminazione del catetere appena sostituito [22, 47, 49]. Ben altra problematica è quella posta dalla gestione dei cateteri tunnellizzati o impiantati: in questi casi la decisione di rimuovere il catetere deve essere attentamente ponderata e scaturire dall'evidente inutilità dei tentativi di salvare il catetere (isolamento di patogeni ad alta virulenza, antibiototerapia mirata, "blocco antibiotico" del catetere) e dall'incipiente sopraggiungere dei segni di sepsi generalizzata. L'isolamento dalle colture in situ dei patogeni responsabili è sempre il primo passo, seguito dall'antibiototerapia mirata e da blocco antibiotico del catetere per almeno due giorni [17, 22, 50]. Questa condotta terapeutica permette il salvataggio del catetere in una buona percentuale di casi [22], soprattutto se i germi responsabili sono stafilococchi meticillino-resistenti, mentre un alto tasso d'insuccesso sono da ascrivere a quelle infezioni sostenute da *S. aureus*, *Pseudomonas* spp e *Candida* spp. Nei casi d'insuccesso la rimozione dell'impianto deve essere tempestiva (nei rari casi d'infezione da *Mycobacterium fortuitum* o *M. chelonae* è addirittura indicata l'escissione chirurgica del tunnel infetto) ed in ogni caso deve avvenire prima che compaiano i segni generali dello shock settico. Trattamento dell'infezione in funzione del tipo di patogeno isolato:

- 1) **Stafilococco aureus:** è correlato a gravi complicanze (ascesso, trombosi settiche, sepsi mortali, endocarditi, osteomieliti, infezioni profonde) la cui frequenza varia dal 19 al 31% dei pazienti definiti a basso rischio, e dal 33 al 46% di quelli ad alto rischio (neoplastici, malnutriti, immunodepressi, ecc.) [48, 53]. La mancata rimozione del catetere è correlata ad un'alta morbilità e mortalità ed è perciò indicata in tutti i casi. La terapia antibiotica sistemica deve protrarsi per almeno 15 giorni nei casi non complicati e per 4 settimane in quelli complicati.
- 2) **Stafilococco coagulasi-negativo:** è la più frequente causa di sepsi e nel 60-80% dei casi sono meticillino-resistenti per cui gli antibiotici di scelta sono la vancomicina e la teicoplanina, con ancora sporadici casi di resistenza. La durata della terapia antibiotica, se c'è risposta clinica nelle prime 48-72 ore, è di almeno 7 gg [54]. La rimozione del catetere era ritenuta indispensabile, ma dati recenti indicano come la sua mancata ablazione e l'antibiototerapia mirata non modificano la mortalità e la morbilità [54, 55], anche se una batteriemia recidiva, entro tre settimane dal primo episodio, nel 20% dei casi, rispetto al solo 3% nel caso di rimozione del CVC [54].
- 3) **Batteri Gram-negativi:** *Klebsiella pneumoniae* ed *E. coli* sono patogeni raramente correlati a sepsi del CVC. Negli ultimi anni si è evidenziata un'importante crescita di infezioni correlate a *Stenotrophomonas maltophilia* e a *Pseudomonas* non-aeruginosa, che non sembrano dominate dalla terapia antibiotica sistemica e dalla semplice sostituzione del catetere, che pertanto va sempre rimosso [55, 56, 57].
- 4) **Batteri Gram-positivi** come *Corynebacterium jeikeium* e *Bacillus* spp trovano in vancomicina o teicoplanina gli antibiotici di scelta e la terapia sistemica deve essere precoce e a dosaggi elevati. La sostituzione del catetere su guida e la sua coltura al solo sospetto d'infezione devono essere la regola, con buoni risultati in termini di conservazione del catetere in situ.
- 5) **Infezione da Candida spp:** è una delle complicanze più gravi e frequenti, soprattutto nei pazienti immunodepressi. Malgrado in alcuni pazienti a basso rischio la sola rimozione del CVC può risolvere la sepsi, la terapia antimicotica sistemica trova sempre indicazione. La sostituzione precoce del catetere e la sua coltura sono indispensabili al solo sospetto, mentre la sua rimozione è d'obbligo in caso di persistenza di candidemia [58]. Nella terapia si-

stemica il fluconazolo ha mostrato la stessa efficacia dell'amfotericina B, con minori effetti collaterali, ma non è attivo in caso d'infezione sostenuta da *C. glabrata* e *C. krusei* [59].

- 6) **Infezioni complesse:** la tromboflebite settica e l'endocardite del cuore destro sono le più frequenti cause di persistenza della sepsi a 48 ore dalla rimozione del CVC e dall'inizio della antibioticotterapia sistemica. L'infezione del tunnel o l'ascesso della tasca sottocutanea devono essere trattati con la rimo-

zione del sistema ed antibioticotterapia sistemica per almeno 4 settimane [55]. L'infezione del tunnel o l'ascesso della tasca sottocutanea dei cateteri a lunga permanenza devono essere trattati con la rimozione del sistema impiantato e un'antibioticotterapia sistemica per almeno 4 settimane. Nel caso l'infezione del tunnel sottocutaneo sia sostenuta da *Mycobacterium fortuitum* o *M. chelonae* è indicata anche la contemporanea escissione chirurgica dei tessuti infetti.

## RIASSUNTO

Se da una parte i cateteri venosi centrali risultano un presidio essenziale nella gestione di taluni pazienti sia in ambito medico che chirurgico, dall'altra è stato stimato che ogni anno si verificano 200.000 batteriemie nosocomiali di cui il 90% è dovuto all'impiego dei cateteri venosi centrali. Tali infezioni possono essere causa di prolungamento dell'ospedalizzazione, di una maggiore permanenza in unità di terapia intensiva, con conseguente aumento della morbilità e della mortalità oltre che dei costi.

La causa dell'aumento dell'incidenza di batteriemie e di infezioni da catetere intravascolare è multifattoriale ed è tuttora oggetto di controversie. I tre microrganismi patogeni più frequentemente responsabili di infezioni associate a catetere venoso sono gli stafilococchi

coagulasi negativi (soprattutto *S. epidermidis*), *S. aureus* e *Candida* spp. Più raramente l'agente eziologico è rappresentato da bacilli Gram negativi (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp), enterobatteri ed enterococchi.

Il trattamento di queste infezioni richiede la rimozione del catetere e una adeguata terapia antibiotica. Per quei pazienti che richiedono un accesso a breve termine, l'approccio più efficace è rappresentato dalla rimozione del catetere, somministrazione di antibiotici per via parenterale. I pazienti con patologie gravi in monitoraggio emodinamico o in TPN o in chemioterapia richiedono un accesso venoso centrale continuo e quindi, in questi casi, il percorso da seguire è quello di cambiare la linea potenzialmente infetta e somministrare antibiotici per via endovenosa.

## SUMMARY

*Central venous catheters are essential in complex medical and surgical interventions. It is estimated that 200,000 nosocomial bloodstream infections occur each year; 90% of these infections are related to the use of central venous catheters with increased morbidity and mortality, prolonged hospitalization and intensive unit stay, and greater hospital cost. The cause of the increased incidence of bacteremia and intravascular catheter infections is multifactorial and a source of ongoing debate. The skin, parenteral nutritional mixtures or hematogenous seeding accounted for 70% of the catheter-related bloodstream infections (CBI); the remaining 30% were traced to the hub. The three most common types of organisms causing CBI are coagulase negative staphylococci (usually *S. epidermidis*), *S. aureus*, and *Candida* spp. More rarely, gram-*

*negative bacilli (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp), enteric organisms and enterococci are implicated. Treatment includes catheter withdrawal and appropriate antibiotic coverage. For patients requiring only short-term access, the most effective approach is catheter removal, administration of parenteral antibiotics and replacement of the catheter at a different site. However, critically ill patients in hemodynamic monitoring or in TPN or chemotherapy require continuous central venous access, and the approach is to change the potentially infected line over guidewire, intravenous antibiotics and "catheter antibiotic lock" for 24 hours. If a patient's clinical course fails to improve after 28-48 hours of antimicrobial therapy, the catheter should be removed and replaced at a new site.*

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Maki D.G. Infection caused intravascular devices: pathogenesis, strategies for prevention. Royal Society of Medicine Service Ltd: London, 1991.
- [2] Raad I. Intravascular catheter-related infections. *Lancet* 351, 893-898, 1998.
- [3] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am. J. Infect. Control.* 26, 522-533, 1998.
- [4] Wenzel R.P. Attributable mortality - the promise of better antimicrobial therapy. *J. Infect. Dis.* 178, 917-919, 1998.
- [5] Jones R.N., Marshall S.A., Pfaller M.A. et al. Nosocomial enterococcal bloodstream infections in the SCOPE Program: antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 29, 95-103, 1997.
- [6] Pearson M.L. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 17, 438-473, 1993.
- [7] Raad I., Costerton W., Subharwal U., Sacilowski M., Anassie E., Bodey G.P. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J. Infect. Dis.* 168, 400-407, 1993.
- [8] Costerton J.W., Nickel J.C., Laad T.I. Suitable methods for comparative study of free-living and surface-associate bacterial populations. *Bacteria Nature* 2, 49-84, 1986.
- [9] Calwell D.E., Korber D.R., Lawrence J.R. Imaging of bacterial cell by fluorescence exclusion using scanning confocal laser microscopy. *J. Microbiol. Meth.* 15, 249-261, 1992.
- [10] Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. *Microbial biofilms.* *Ann. Rev. Microbiol.* 49, 711-745, 1995.
- [11] Anassie E.J., Samonis G., Kotoyiannis D. et al. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14, 134-137, 1995.
- [12] Passerini L., Lam K., Costerton J.W., King E.G. Biofilms on indwelling vascular catheters. *Crit. Care Med.* 20, 665-673, 1992.
- [13] Herrmann M., Vadaux P.E., Pitted D. et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J. Infect. Dis.* 158, 693-701, 1988.
- [14] Deretic V., Schurr M.J., Boucher J.C., Martin D.W. Conversion of *Pseudomonas aeruginosa* to mucoidy in cystic fibrosis: environmental stress and regulation of bacterial virulence by alternative sigma factors. *J. Bacteriol.* 176, 2773-2780, 1994.
- [15] Sherertz R.J., Carruth W.A., Marisok R.D., Espleland M.A., Johnson R.A., Solomon D.D. Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: the enhanced risk of silicone in vivo. *J. Biomed. Mater. Res.* 29, 635-645, 1995.
- [16] Sheth N.K., Frason T.R., Rose H.D., Buckmire F.L., Cooper J.A., Sohnle P.G. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.* 18, 1061-1063, 1983.
- [17] Mermel L.A., McCormick R.D., Springman S.R., Maki D.O. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *J. Am. Med.* 9, 197-205, 1991.
- [18] Maki D.G., Ringer M., Alvarado C.J. Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol and chlorhexidine for the prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 338, 339-343, 1991.
- [19] Mimoz O., Pieroni L., Lawrence C., Edouard A., Costa Y., Samii K., Brun-Buisson C. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 24, 1818-1821, 1996.
- [20] Strand C.L., Wajsbort R.R., Sturmann K. Effect of iodophor vs iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. *JAMA* 269, 1004-1006, 1993.
- [21] Kauffman C.A., Terpenning M.S., He X. et al. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am. J. Med.* 94, 371-378, 1993.
- [22] Sitgets-Serra A., Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. *World J. Surg.* 23, 589-595, 1999.
- [23] Sitgets-Serra A., Hernandez R., Maestro S., Pi-Suner T., Garces J.M., Segura M. Prevention of catheter sepsis: the hub. *Nutrition* 13 (Suppl), 30-35, 1997.
- [24] Salzman M.B., Isenberg H.D., Rubin L.G. Use of disinfectants to reduce microbial contamination of hubs of vascular catheters. *J. Clin. Microbiol.* 31, 450-459, 1993.
- [25] Mermel L.A. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Inf. Dis. Clin. Pract.* 3, 391-398, 1995.
- [26] Elting L.S., Bodey G.P. Septicemia due to Xanthomonas species and non-aeruginosa Pseudomonas species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine* 69, 296-306, 1990.
- [27] Inoue Y., Nezu R., Matsuda H. et al. Prevention of catheter-related sepsis during parenteral nutrition: effect of a new connection device. *JPEN* 16, 581-584, 1992.
- [28] Danzig L.E., Shorth L.J., Collins K. et al. Bloodstream infections associated with a needless intravenous infusion system in patients receiving home infusion therapy. *JAMA* 273, 1862-1866, 1995.
- [29] Segura M., Alvarez, Tellado J.M. et al. A clinical trial on prevention of catheter-related sepsis using a new hub model. *Ann. Surg.* 223, 363-369, 1996.
- [30] Anassie E., Samonis G., Kotoyiannis D. et al. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14, 134-137, 1995.
- [31] Maki D.G. Infections due to infusion therapy. In: Hospital Infections. J.V. Bennet, P.S. Brachman, editors. Boston, Little Brown, 1992, pp 849-898.
- [32] Arnow P.M., Quimosing E.M., Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin. Infect. Dis.* 16, 778-782, 1993.
- [33] Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter infection. *N. Engl. J. Med.* 296, 1305-1309, 1977.
- [34] Sherertz R.J., Raad I., Balani A., Koo L., Rand K. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 28, 76-82, 1990.
- [35] Sharetz R.J., Heard S.O., Raad I. Diagnosis of triple lumen catheter infection: comparison of roll - plate, sonication, and flushing methodologies. *J. Clin. Microbiol.* 35, 641-645, 1997.



- [36] Widmer A.F., Nettleman M., Flint K., Wenzel R.P. The clinical impact of culturing central venous catheters: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 152, 1299-1302, 1992.
- [37] Herwaldt L.A., Geiss M., Kao C., Pfaller M.A. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin. Infect. Dis.* 22, 14-20, 1996.
- [38] Capdevila J.A., Planes A.M., Palomar M. et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11, 403-407, 1992.
- [39] Maslow J.N., Sultsky A.M., Arbeit R.D. Application of pulsed-field gel electrophoresis to molecular epidemiology. In: Persing D.H., Smith T.F., Tenover F.C., White T.J., eds. *Diagnostic Molecular Microbiology: Principles and Applications*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 563-72, 1993.
- [40] Bryant J.K., Strand C.L. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am. J. Clin. Pathol.* 88, 113-116, 1987.
- [41] Rushforth J.A., Hoy C.M., Kite P., Puntis J.W.L. Rapid diagnosis of central venous catheter-related infections. *Lancet* 342, 402-403, 1993.
- [42] Tighe M.J., Kite P., Thomas D., Fawley W.N., McMahon M.J. Rapid diagnosis of catheter-related sepsis using the acridine orange leukocyte cytospin test and an endoluminal brush. *JPEN* 20, 215-218, 1996.
- [43] Gowardmann J.R., Montgomery C., Thirlwell S. et al. Infezione ematica correlata ai cateteri venosi centrali: incidenza e fattori di rischio in una coorte di 400 pazienti. *Intensive Care Med.* (Ed. Italiana) 1, 49-54, 1999.
- [44] Arpi M., Bentzon M.W., Jansen J., Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8, 838-842, 1989.
- [45] Raad I.I., Baba M., Bodey G.P. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin. Infect. Dis.* 20, 593-597, 1995.
- [46] Kiehn T.E., Armstrong D. Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9, 869-872, 1990.
- [47] Raad I.I., Daarouiche R.O. Catheter-related septicemia: risk reduction. *Inf. Med.* 13, 807-812, 1996.
- [48] Raad I.I., Sabbagh M.F. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin. Infect. Dis.* 14, 75-82, 1992.
- [49] Widmer A. Management of catheter-related bacteremia and fungemia in patients on total parenteral nutrition. *Nutrition* 13 (suppl.), 18-23, 1997.
- [50] Messing B., Peitra-Cohen S., Debure, Beliah M., Bernier J.J. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients. *JPEN* 12, 185-189, 1988.
- [51] Williams N., Carlson G.L., Scott N.A., Irving M.H. Incidence and management of catheter-related sepsis in patients receiving home parenteral nutrition. *Br. J. Surg.* 181, 392-395, 1994.
- [52] Sitges-Serra A., Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. *World J. Surg.* 23, 589-595, 1999.
- [53] Raad I.I., Narro J., Khan A., Tarrand J., Vartivarian S., Bodey G.P. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11, 675-682, 1992.
- [54] Raad I.I., Davis S., Tarrand J., Elting L., Bodey G.P. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative *Staphylococcal* bacteremia. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 13, 215-221, 1992.
- [55] Benezra D., Kiehn T.E., Gold J.W.M. et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am. J. Med.* 85, 495-498, 1988.
- [56] Seifert H., Strate A., Schulze A., Pulverer G. Vascular catheter-related bloodstream infection due to *Acinetobacter johnsonii* (formerly *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffii*): report of 13 cases. *Clin. Infect. Dis.* 17, 632-636, 1993.
- [57] Elting L.S., Bodey G.O. Septicemia to *Xantomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine* 69, 296-306, 1990.
- [58] Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C., Martinez-Gonzalez J., Ibanez-Lucia P., TorresRodriguez J.M. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* 23, 23-30, 1997.
- [59] Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 331, 1325-1330, 1994.