

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali

Gianfranco Donelli (a), Iolanda Francolini (a),
Valeria Di Carlo (a), Roberta Di Rosa (b), Fabrizio Mastrilli (c),
Massimo Antonelli (d), Giovanni Fadda (e)

(a) Laboratorio di Ultrastrutture, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Medicina Clinica, Università "La Sapienza", Roma

(c) Fondazione Santa Lucia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma

(d) Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(e) Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/34

Istituto Superiore di Sanità

Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali.

Gianfranco Donelli, Iolanda Francolini, Valeria Di Carlo, Roberta Di Rosa, Fabrizio Mastrilli, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda

2002, iii, 33 p. Rapporti ISTISAN 02/34

L'impianto in pazienti di cateteri venosi centrali (CVC) è una delle cause principali di infezione nosocomiale che comporta un aumento della morbilità e dei costi ospedalieri. Tra le strategie proposte per il controllo di questo problema in continuo aumento, una campagna educativa focalizzata sulle misure preventive e su ben definite regole per l'inserzione, l'uso e il mantenimento dei cateteri, come anche su una migliore comprensione della patogenesi delle infezioni ad essi associate, rappresenta certamente un approccio fruttuoso. Il protocollo qui proposto per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle infezioni associate a CVC intende offrire un utile strumento per affrontare, e almeno in parte risolvere, questo serio problema sanitario.

Parole chiave: Cateteri venosi centrali, Infezioni, Protocolli

Istituto Superiore di Sanità

Protocol for prevention, diagnosis and therapy of central venous catheter-associated infections.

Gianfranco Donelli, Iolanda Francolini, Valeria Di Carlo, Roberta Di Rosa, Fabrizio Mastrilli, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda

2002, iii, 33 p. Rapporti ISTISAN 02/34 (in Italian)

Insertion in patients of central venous catheters (CVCs) is a leading cause of nosocomial infection resulting in increased morbidity and hospital costs. Among the proposed strategies to control this ever increasing problem, an educational campaign focused on preventive measures and well defined rules for catheter insertion, use and care as well as on a better understanding of the pathogenesis of these device-related infections certainly represents a fruitful approach. The protocol for the prevention, diagnosis and treatment of CVCs-associated infections here proposed intends to provide a useful tool to face and, at least partially, solve this serious health problem.

Key words: Central venous catheters, Infections, Protocols

Indirizzo per la corrispondenza: Gianfranco Donelli

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma

e-mail: donelli@iss.it

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

INDICE

Premessa	iii
Introduzione	1
Cateteri vascolari	3
Infezioni associate ai cateteri venosi centrali.....	4
Rischio infettivo.....	4
Microrganismi implicati.....	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> e altri stafilococchi coagulasi-negativi.....	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Candida albicans</i> e <i>Candida parapsilosis</i>	6
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
Fattori causali e favorenti.....	8
a) Composizione chimica e caratteristiche di superficie del catetere	9
b) Proteine del paziente	9
c) “Slime” microbico.....	10
Biofilm microbico	11
Antibiotico-resistenza	12
Prevenzione delle infezioni associate a catetere	13
Raccomandazioni relative all’impianto di cateteri venosi centrali	13
Raccomandazioni relative all’assistenza di pazienti portatori di catetere venoso centrale	13
Impiego di cateteri medicati	14
Cateteri con rivestimenti idrofilici	14
Cateteri trattati con sostanze antimicrobiche.....	14
Argento.....	14
Cloruro di benzalconio	15
Clorexidina e argento-sulfadiazina.....	15
Antibiotici.....	17
Diagnosi di laboratorio	
delle infezioni associate a catetere venoso centrale	20
Emocolture.....	20
Procedure di espianto e preparazione del catetere per l’analisi microbiologica	20
Indagini microbiologiche.....	21
Tecnica colturale semiquantitativa di Maki (51).....	21
Tecnica colturale quantitativa di Cleri modificata (52).....	21
Tecnica colturale quantitativa di Sherertz (53)	21
Identificazione di specie e test di sensibilità antimicrobica.....	22
Diagnosi clinica e trattamento	
delle infezioni correlate a catetere venoso centrale	23
Bibliografia	25

Appendice A	
Linee guida per la prevenzione delle infezioni associate a cateteri intravascolari	31
Appendice B	
Analisi ultrastrutturale dei cateteri venosi centrali mediante microscopia elettronica a scansione	32
Appendice C	
Fac-simile di scheda clinica riepilogativa per lo studio dei casi di infezioni associate a cateteri venosi centrali	33

PREMESSA

La presente proposta di protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni associate ai cateteri venosi centrali (CVC) nasce dalla collaborazione tra alcuni dei microbiologi, infettivologi, rianimatori e clinici che hanno contribuito al Progetto “Aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni microbiche associate alle protesi vascolari ad impianti temporaneo” di cui è stato responsabile scientifico il Prof. Gianfranco Donelli. Tale progetto, finanziato dal Ministero della Sanità nell’ambito del Programma per la Ricerca Finalizzata 1999, si è concluso nell’ottobre 2002 ma alcuni dei suoi obiettivi, dato il loro carattere innovativo e strategico e la loro valenza clinico-scientifica ed economico-sanitaria, sono stati ripresi e ampliati nell’ambito di un nuovo progetto biennale di Ricerca Finalizzata dal titolo “Patogenesi ed epidemiologia molecolare delle infezioni associate agli impianti e strategie di prevenzione” che è stato finanziato dal Ministero della Salute e avviato nel maggio 2002.

Il protocollo è aperto ai contributi di tutti colori che ai diversi livelli, dalla ricerca di laboratorio alla pratica clinica, sono interessati alla problematica delle infezioni associate ai cateteri venosi centrali.

L’obiettivo è quello di pervenire alla definizione di linee guida a valenza nazionale su cui ottenere il consenso e l’adesione di tutti gli operatori coinvolti.

INTRODUZIONE

Il crescente sviluppo di nuovi materiali sintetici, idonei per la realizzazione di dispositivi medici impiantabili, quali lenti a contatto, valvole cardiache, protesi ortopediche, cateteri vascolari, stent biliari, impianti dentali, ecc., ha consentito di attuare grandi progressi in campo medico.

L'importanza clinica di tali dispositivi ha stimolato negli ultimi anni la ricerca applicata sia verso l'ottenimento di nuovi materiali polimerici biocompatibili che verso la messa a punto di procedure di ottimizzazione dei processi produttivi per il raggiungimento di più elevati standard qualitativi.

Tuttavia, nonostante gli enormi progressi sia nell'ottimizzazione che nelle procedure operative per l'impianto di tali dispositivi, la maggiore complicità clinica, sia in termini di frequenza che spesso di gravità, è ancora oggi rappresentata dall'instaurarsi di processi infettivi (1-2). Infatti, la presenza di un corpo estraneo nell'organismo rappresenta, indipendentemente dalla natura dell'impianto, un substrato ideale per la colonizzazione microbica (3). Anche minime contaminazioni di specie microbiche opportuniste possono avviare il processo infettivo passando attraverso le fasi dell'adesione prima reversibile e poi irreversibile alla superficie del dispositivo, per poi colonizzarlo con produzione di esopolisaccaridi, dando luogo alla formazione di un biofilm microbico (4-6). A seconda del distretto corporeo e delle modalità d'impianto si riconoscono, quali componenti del biofilm, specie microbiche diverse (7), in prevalenza batteri gram-positivi (stafilococchi, enterococchi, ecc.) e lieviti (candide).

La crescita microbica in forma bentonica, accompagnata da produzione di sostanze esopolisaccaridiche rappresenta una condizione favorente la persistenza delle infezioni associate ai biomateriali e rende conto della difficoltà di eradicarle anche a seguito di prolungate terapie antibiotiche (8-10).

Tra i dispositivi ad impianto temporaneo, i cateteri vascolari rappresentano senz'altro quelli più impiegati in ambito clinico dal momento che è stato stimato che si ricorre al loro impianto, nel corso della degenza, nel 30-50% dei pazienti ospedalizzati.

L'incidenza delle infezioni correlate a cateteri venosi centrali può variare significativamente a seconda delle caratteristiche chimico-fisiche dei dispositivi, del loro tempo d'impianto, del sito d'inserzione chirurgica e del tipo di unità ospedaliera (11-12). Annualmente, negli Stati Uniti d'America si registrano oltre 200.000 casi di batteriemie nosocomiali, il 90% delle quali è correlata all'impianto nei pazienti di un dispositivo intravascolare (13). Le batteriemie correlate a cateteri comportano il prolungamento del ricovero ospedaliero, l'aumento dei costi di degenza e un associato aumento di morbidità e mortalità.

Il più efficace approccio alle infezioni da corpo estraneo è rappresentato dalla loro prevenzione (14). Sotto questo profilo la ricerca ha puntato negli ultimi anni alla realizzazione di nuovi dispositivi refrattari all'adesione microbica; in particolare si è tentata, anche se finora con successi limitati, la strada delle modificazioni di superficie dei biomateriali stessi con antibiotici (15-31) o altre sostanze (32-50) in grado di ritardare, e ove possibile eliminare, la colonizzazione microbica. La profilassi antibiotica, ove necessaria, e l'attuazione di corrette procedure chirurgiche di impianto, rimangono comunque per il momento ancora le armi più efficaci a disposizione del medico per prevenire tali infezioni, evitando il ricorso all'espianto.

Sotto il profilo diagnostico sono disponibili metodiche microbiologiche di laboratorio (51-53) che consentono l'isolamento e l'identificazione delle specie microbiche sia in caso di batteriemia che di sospetta colonizzazione del catetere. Tuttavia il loro tempo di risposta,

superiore alle 24 h, rappresenta un importante limite a fronte della necessità del clinico di intervenire con idonee terapie antimicrobiche mirate nel caso di sospetta infezione associata.

Sotto il profilo terapeutico va sottolineato come il trattamento antibiotico risulti tanto più efficace quanto più venga iniziato precocemente, data la ridotta sensibilità microbica che si riscontra una volta che si sia completata la formazione del biofilm. Da qui il frequente ricorso alla rimozione del catetere, anche a breve tempo dall'impianto nel paziente, e all'effettuazione di opportuni saggi microbiologici volti al riconoscimento della specie microbica responsabile e alla definizione del suo spettro di sensibilità agli antibiotici.

CATETERI VASCOLARI

Tra i dispositivi impiantabili, per la loro enorme diffusione in diagnosi e terapia, assumono particolare rilievo i cateteri vascolari. Questi, per definizione, sono dei dispositivi in grado di realizzare una comunicazione tra l'ambiente corporeo e quello esterno, e vengono utilizzati per vari scopi che vanno dal monitoraggio di parametri vitali alla somministrazione di nutrienti e di sostanze farmacologicamente attive.

Tali dispositivi vengono realizzati in materiali polimerici diversi, dotati di elevata biocompatibilità e caratterizzati da proprietà meccaniche, morfologiche e chimico-fisiche che ne consentono un'agevole e poco traumatica inserzione transcutanea.

Per biocompatibilità s'intende per definizione l'abilità di un materiale di esplicare la propria funzione con una appropriata risposta del sistema che lo ospita. Questo sta a significare che un dispositivo biocompatibile deve essere in grado di interagire col sistema biologico senza instaurare processi di rigetto, quali risposte infiammatorie, immunitarie o allergiche.

Un materiale biocompatibile non deve inoltre rilasciare nell'ambiente corporeo in cui il dispositivo viene impiantato componenti (solventi, catalizzatori o prodotti di degradazione) che possano risultare direttamente o indirettamente tossici.

Oltre a tenere conto delle proprietà chimico-fisiche del materiale si devono considerare le caratteristiche del sistema biologico con cui esso interagisce. Nel caso specifico dei cateteri vascolari, la cui destinazione è quella di stare a contatto con il flusso sanguigno, è ad esempio necessario che il materiale polimerico costituente sia antitrombogenico, cioè tale da non attivare meccanismi che possano portare alla formazione di trombi.

I materiali polimerici attualmente più utilizzati per la produzione di cateteri sono copolimeri, quali i poliuretani, e omopolimeri, quali polietilene, polimetilmetacrilato, polipropilene, politetrafluoroetilene, polietilentereftalato e silicone.

La ricerca nel campo dei biomateriali punta oggi alla modificazione superficiale dei polimeri in modo da renderli sempre più biocompatibili.

I cateteri vascolari si dividono in centrali o periferici a seconda che permettano l'accesso al sistema circolatorio centrale o a quello periferico. Attualmente i cateteri venosi centrali più usati sono quelli messi a punto da Hickman e Broviac. Quelli usati in terapia intensiva sono solitamente triluminali per permettere sia l'infusione di farmaci, che la nutrizione parenterale e la somministrazione o il prelievo di sangue.

L'accesso al lume vasale è ottenuto chirurgicamente: l'estremità del catetere raggiunge la sua sede dopo aver penetrato la cute (punto di emergenza), averla percorsa per alcuni centimetri (tratto sottocutaneo) e aver attraversato la parete vasale. Il catetere viene quindi ancorato alla cute tramite suture e integrato nel tessuto adiacente tramite un supporto in Dacron opportunamente posizionato lungo il catetere stesso.

INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VENOSI CENTRALI

Rischio infettivo

La maggiore complicanza associata all'uso dei dispositivi medici impiantabili, e in particolare ai cateteri venosi centrali, è rappresentata dall'insorgenza, anche a tempi brevissimi dalla loro inserzione, di infezioni ad essi associate, con conseguente fallimento dell'impianto e necessità di rimozione del dispositivo.

Tale rischio è molto elevato, non solo nei pazienti immunocompromessi ma anche nei soggetti immunologicamente competenti, in quanto la sola presenza del dispositivo artificiale provoca un abbassamento delle difese naturali dell'ospite, con conseguente aumento del rischio di sviluppare flebiti, setticemie e in casi particolari endocarditi batteriche.

L'impianto di un catetere può infatti compromettere seriamente i meccanismi di difesa dell'ospite contro l'infezione, rappresentati dalle barriere anatomiche e dal sistema immunitario. L'attraversamento della barriera cutanea fornisce una via diretta di invasione per batteri e funghi. L'impianto del catetere può inoltre attenuare, direttamente o indirettamente, l'immunità locale dell'ospite; studi *in vivo* (54-55) hanno dimostrato che la fagocitosi e la capacità battericida delle cellule polimorfonucleate diminuiscono in presenza di dispositivi sia in politetrafluoroetilene che in polimetilmetacrilato.

La patogenesi delle infezioni correlate ai cateteri riconosce le seguenti fasi (4,6,56): a) colonizzazione della cute del paziente da parte di un batterio opportunisto residente o transiente; b) migrazione microbica nel tratto sottocutaneo in coincidenza del sito di inserzione del catetere; c) colonizzazione microbica della punta del catetere.

È anche possibile la contaminazione del lume del catetere a causa dell'impiego di fluidi contaminati.

Microrganismi implicati

Gli agenti patogeni responsabili delle infezioni possono essere sia batteri, gram-negativi e gram-positivi, che funghi.

La maggiore o minore frequenza di isolamento dei diversi patogeni dipende sia dal tipo di dispositivo impiegato sia dal distretto corporeo interessato.

Per quanto riguarda i cateteri venosi centrali circa il 60% delle infezioni associate è causato da *Staphylococcus epidermidis* e altri stafilococchi coagulasi-negativi (CNS) e da *Staphylococcus aureus* (2, 57). Le infezioni fungine, in particolare da *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, rappresentano circa il 15%, mentre il restante 25% è costituito sia da altri gram-positivi (*Enterococcus faecalis*, ecc.) che da batteri gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, ecc.).

***Staphylococcus epidermidis* e altri stafilococchi coagulasi-negativi**

Gli Stafilococchi coagulasi-negativi sono batteri aerobi gram-positivi, di forma rotondeggiante (cocchi), che duplicandosi assumono la caratteristica disposizione a grappolo

(Figura 1). In terreno solido le colonie di *S. epidermidis* appaiono rotonde, lisce, brillanti e di colore bianco porcellana.

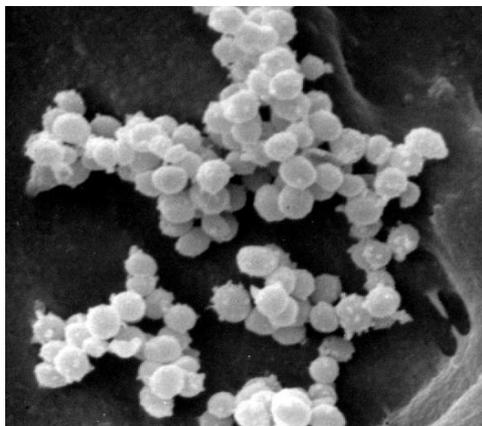


Figura 1. colonie di *Staphylococcus epidermidis* osservate mediante microscopia elettronica a scansione (SEM)

Gli stafilococchi coagulasi negativi, rappresentano un esempio di batteri opportunisti che, in presenza di un corpo estraneo, possono diventare potenti patogeni. *S. epidermidis*, ad esempio, fa parte della flora batterica normalmente presente sulla cute e sulle mucose degli apparati respiratorio e gastrointestinale, nell'uomo e negli animali. Per tale motivo, al contrario di *S. aureus*, fino a non molti anni fa non veniva considerato patogeno; in realtà, le infezioni provocate da questo microrganismo sono state riconosciute più di recente di notevole frequenza e rilevanza in patologia medica.

La frequente associazione tra CNS e biomateriali sembra indicare una particolare capacità di tali microrganismi di colonizzare i materiali polimerici. Ciò ha portato alla ricerca di eventuali fattori di virulenza in grado di mediare i processi di adesione ai corpi estranei. È stato così osservato che i ceppi di CNS associati alle infezioni dei biomateriali, producono una sostanza extracellulare detta "slime". Con tale termine è stata indicata una sostanza di natura polisaccaridica, debolmente associata alla cellula batterica, che conferisce particolare viscosità al terreno di coltura.

Staphylococcus aureus

S. aureus è un cocco (Figura 2) gram-positivo che crescendo in terreno solido dà luogo a colonie pigmentate di colore variabile dal giallo-oro fino all'arancione scuro. Circa il 99% dei ceppi è coagulasi-positivo, mannitolo-fermentante e sensibile alla novobiocina.

È considerato un patogeno di primaria importanza ed è la specie di più frequente isolamento dai campioni clinici. Molti individui sono portatori nasali di tale specie e rappresentano un importante veicolo di diffusione in quanto spesso risultano anche portatori cutanei.

S. aureus è solitamente sensibile alla vancomicina e alla teicoplanina mentre la sensibilità alla novobiocina viene generalmente utilizzata come criterio tassonomico.

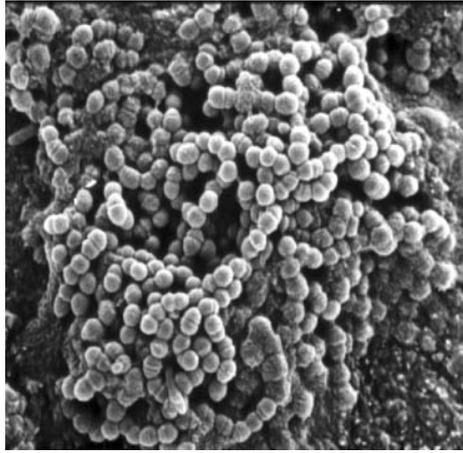


Figura 2. Biofilm di *Staphylococcus aureus* formatosi sulla superficie esterna di un catetere venoso centrale come appare all'osservazione mediante SEM

Candida albicans* e *Candida parapsilosis

Tutte le specie del genere *Candida* formano in terreno solido colonie di colore bianco e di consistenza cremosa.

Lo sviluppo in forma di pseudomicelio (Figura 3), in terreno culturale povero e a temperatura d'incubazione di 25 °C, è evidenziato dalla comparsa, nello spessore dell'agar, di un alone opaco e sfrangiato al contorno delle colonie.

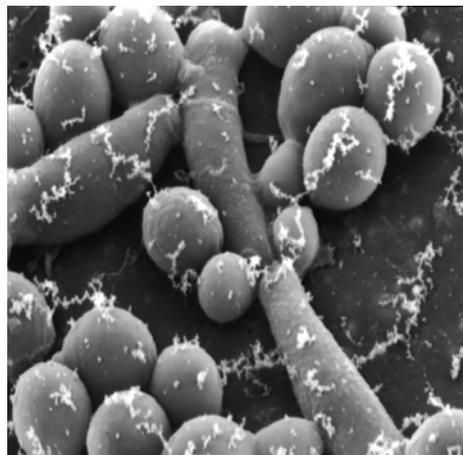


Figura 3. Pseudomicelio di *Candida parapsilosis* osservato mediante SEM

Un'importante caratteristica esclusiva della *C. albicans*, e per ciò utilizzata in laboratorio per una rapida identificazione di specie, è la produzione, entro due ore di incubazione a 37 °C in siero, di tubuli germinativi da parte delle blastospore.

Molte specie di *Candida*, fra cui tutte le specie patogene, si trovano normalmente presenti nelle cavità naturali dell'uomo. Trattandosi di funghi opportunisti, le candidi provocano affezioni morbose quando nei soggetti si instaurano condizioni predisponenti, in particolare di immunodeficienza.

Candida albicans è la specie di più frequente isolamento clinico seguita dalla *C. parapsilosis* e da altre specie (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*) di riconosciuta anche se sporadica patogenicità.

Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium

Gli Enterococchi sono cocchi gram-positivi, aerobi facoltativi, asporigeni e non dotati di organi di motilità. Essi sono comuni abitanti del tratto intestinale dell'uomo.

Le specie enterococciche sono per lo più sensibili alle aminopenicilline (ampicillina e amoxicillina), mentre nei riguardi della penicillina hanno mostrato negli ultimi anni un aumentata resistenza. Sono inoltre sensibili ai glicopeptidi, teicoplanina e vancomicina.

Enterococcus faecalis e *Enterococcus faecium* sono le specie di più frequente isolamento del genere *Enterococcus*.

E. faecalis è beta-emolitico o non emolitico ed è principalmente implicato nelle infezioni del tratto urinario, nelle endocarditi subacute, soprattutto in presenza di valvole protesiche, e nelle infezioni associate ai cateteri biliari (Figura 4).

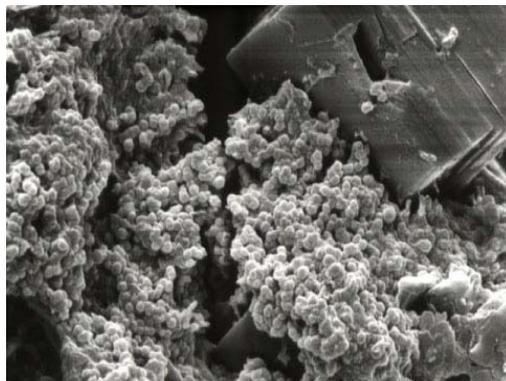


Figura 4. Colonizzazione di cateteri biliari ad opera di *Enterococcus faecalis*

E. faecium è non-emolitico o alfa-emolitico ed è implicato, anche se con minore frequenza, in patologie sovrapponibili a quelle di *E. faecalis*.

In linea di massima, *E. faecium* è più resistente agli antibiotici di *E. faecalis*.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa è un bacillo (Figura 5) gram-negativo, asporigeno, aerobio obbligato, non-fermentante ossidante. È solitamente mobile per la presenza di un flagello polare, anche se sono stati identificati ceppi con più flagelli e ceppi senza flagelli, privi di motilità.



Figura 5. Biofilm di *Pseudomonas aeruginosa* in via di formazione sulla superficie di un catetere venoso centrale

Molti ceppi sono produttori di piocianina, un pigmento fenazinico di colore blu.

È di gran lunga la specie più diffusa del genere *Pseudomonas*, presente comunemente nel suolo, nelle acque, negli ambienti e sulle superfici umide e, in minor misura, su piante, verdura e frutta. Nell'uomo si riscontra nel 10% dei campioni fecali ma occasionalmente è stato trovato anche nella saliva e nelle zone più umide della cute.

Le esigenze nutritive di questa specie sono modeste ed essa è capace di metabolizzare un'ampia varietà di sorgenti di carbonio, per cui può moltiplicarsi in qualsiasi ambiente che contenga tracce anche minime di composti organici.

P. aeruginosa è soprattutto un patogeno nosocomiale e la predisposizione all'infezione da questo microrganismo è maggiore nei pazienti immunocompromessi. Tra i fattori di patogenicità di *P. aeruginosa* è di particolare rilievo il glicocalice (lo strato più esterno della membrana cellulare, di natura polisaccaridica) che gli permette l'adesione a vari tipi di substrati anche inorganici, ne impedisce la fagocitosi o l'attacco da parte di anticorpi e ostacola la penetrazione di antibiotici.

La sua resistenza a molti antibiotici sta crescendo e assumendo un'importanza sempre maggiore. Solitamente è sensibile ad alcune penicilline sintetiche (carbenicillina e ticarcillina), alle nuove cefalosporine (cefotaxime, ceftriaxone, ecc.), a molti aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, ecc.) ad alla polimixina B.

Fattori causali e favorenti

Tra i fattori che possono promuovere la colonizzazione microbica si possono annoverare: a) la composizione chimica e le caratteristiche di superficie (idrofobicità, rugosità, ecc.) dei cateteri; b) il ricoprimento della superficie del dispositivo con un biofilm proteico (albumina, fibrinogeno, fibronectina, ecc.), come risposta biologica dell'organismo ospite alla presenza di

un corpo estraneo (58); c) l'abilità del microrganismo di produrre una matrice esopolisaccaridica, definita "slime", capace di mediare le fasi finali della colonizzazione microbica (59-60).

a) Composizione chimica e caratteristiche di superficie del catetere

Tra i diversi tipi di cateteri venosi centrali in uso clinico esiste un'ampia diversificazione, sia per composizione chimica del polimero che per caratteristiche di qualità del prodotto finito. È ben noto infatti che i cosiddetti materiali inerti con cui vengono realizzati i cateteri non sono affatto tali per quanto riguarda la loro possibilità di essere colonizzati dai microrganismi. Tanto la loro composizione chimica quanto le caratteristiche morfologiche di superficie sono in grado di influenzare fortemente l'interazione del dispositivo impiantato sia con i tessuti dell'ospite che con i microrganismi. Una superficie perfettamente liscia si presta in minor misura all'attacco microbico rispetto ad una superficie che presenti irregolarità, quali microcavità e/o microfratture (Figura 6): queste fornendo altrettante nicchie protette, consentono ai microbi sia di rendere stabile la loro adesione alla superficie mediante adesine e/o sostanze esocellulari in grado di favorirne la persistenza, che di metterli a riparo dall'azione di fagociti e agenti antimicrobici (61-62).

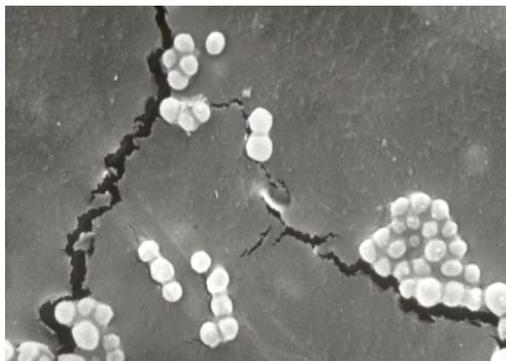


Figura 6. Catetere venoso centrale colonizzato da *Staphylococcus epidermidis* osservato mediante SEM in corrispondenza di un'area superficiale caratterizzata dalla presenza di microfratture. È evidente la matrice esocellulare di natura polisaccaridica prodotta dai batteri stessi

b) Proteine del paziente

Una delle risposte biologiche dell'organismo ospite alla presenza di un corpo estraneo consiste nella deposizione sulle superfici del catetere di proteine del paziente (58) che vanno a formare un vero e proprio biofilm (Figura 7). Tali proteine sono principalmente l'albumina, la fibronectina e il fibrinogeno: esse possono promuovere o inibire l'adesione microbica, adsorbendosi alle superfici polimeriche del catetere o interagendo con le strutture di superficie dei microrganismi e influenzandone le capacità adesive.

L'albumina adsorbita sulla superficie dei cateteri ha mostrato effetto inibente nei riguardo dell'adesione batterica. Anche se non è stato ancora chiarito del tutto il suo meccanismo

d'azione, essa agirebbe presumibilmente riducendo l'idrofobicità di superficie del substrato polimerico. Infatti uno recente studio *in vitro* (63) ha mostrato come una ricopertura superficiale di protesi con albumina riesca a ridurre significativamente, di oltre il 10%, la frequenza di adesione batterica. Il risultato di tale studio apre interessanti prospettive nei riguardi dell'individuazione di nuove strategie di prevenzione delle infezioni associate a dispositivi medici impiantabili.



Figura 7. Micrografia ottenuta mediante SEM del biofilm proteico depositato sulla superficie interna di un catetere venoso centrale a poche ore dall'impianto in un paziente

La fibronectina è una delle componenti proteiche principali della matrice extracellulare di cui è nota la capacità di mediare i fenomeni di adesione superficiale nelle cellule eucariotiche. Tale proteina gioca un ruolo importante nelle infezioni associate ai biomateriali ed è stata dimostrata in grado di legarsi a *Staphylococcus aureus* (64-66).

c) “Slime” microbico

L'esatta composizione chimica dello “slime” non è nota per tutte le specie microbiche che lo producono. I dati disponibili in letteratura suggeriscono comunque che esso sia, in linea generale, costituito da un complesso glicoconiugato, contenente oltre a proteine, diversi monosaccaridi quali mannosio, galattosio, glucosio e ribosio. Fra questi, il mannosio e il galattosio sono ritenuti monosaccaridi “slime specifici”, in quanto non sono presenti nel peptidoglicano o nell'acido teicoico della parete cellulare dei CNS. La loro presenza sulla superficie della cellula batterica può, quindi, costituire una prova indicativa della presenza dello “slime”. Per quanto riguarda lo “slime” di *S. epidermidis* (Figura 8) questo, purificato mediante cromatografia e analizzato chimicamente, si è rivelato composto per oltre il 70% da N-acetil-glucosammina (67).

Essendo i ceppi “slime-produttori” quelli che aderiscono meglio ai materiali polimerici, si può dedurre che lo “slime” medi i processi di adesione batterica (68). Da qui l'introduzione del concetto dell'importanza dei fenomeni di adesività nella patogenesi delle infezioni dovute agli stafilococchi. Lo “slime”, universalmente riconosciuto quale mediatore delle fasi finali della colonizzazione, non si ritiene invece responsabile dello stadio iniziale del processo di adesione. Un significativo contributo in tal senso è stato fornito dallo studio (69) di 53 ceppi di *S. epidermidis* isolati da pazienti con infezioni associate a cateteri venosi centrali dei quali è stata

valutata la capacità d'interazione specifica con fibrinogeno, fibronectina e collagene. Suddividendo i ceppi in “slime”-produttori e non “slime”-produttori, si è osservato come i ceppi più adesivi appartenessero al secondo gruppo. Ciò è presumibilmente dovuto al fatto che lo “slime” prodotto dai batteri ostacola l'interazione specifica tra le proteine adsorbite sulla superficie del catetere e i recettori specifici presenti sulla superficie batterica.

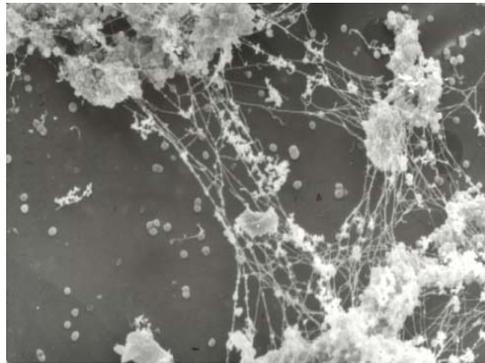


Figura 8: “Slime” prodotto da un isolato clinico di *Staphylococcus epidermidis* responsabile di infezione associata a catetere osservato mediante SEM

L'analisi computerizzata delle immagini di microscopia elettronica ha permesso di quantificare accuratamente la produzione di “slime” mettendola quindi in relazione alla minore o maggiore capacità adesiva dei ceppi al materiale polimerico. La mediazione dei processi di adesione batterica non è l'unica influenza che lo “slime” esercita. Infatti, numerosi studi hanno evidenziato effetti dello “slime” sulle difese dell'ospite; in particolare è stata osservata una diminuita risposta da parte delle cellule del sistema immunitario (70). Osservazioni di microscopia elettronica hanno mostrato che ciò è da imputare al fatto che la produzione di “slime” sulle superfici dei dispositivi permette alle micro-colonie batteriche di moltiplicarsi al di sotto di questo strato protettivo. In tali condizioni, i meccanismi di difesa dell'ospite, endocitosi e fagocitosi, sono fisicamente ostacolati.

Un'ulteriore proprietà dello “slime” è quella di rendere i ceppi che lo producono resistenti all'azione di alcuni antibiotici. Si è trovato che solo il 32% delle infezioni causate da ceppi “slime-positivi” migliora con le terapie antibiotiche, rispetto ad una risposta del 100% di quelle dovute a ceppi “slime-negativi”. Particolarmente comune è la resistenza alla meticillina, mentre molto rara è la resistenza alla vancomicina, che viene quindi considerato il farmaco d'elezione per il trattamento delle infezioni causate da questi microrganismi.

Biofilm microbico

I biofilm sono strutture eterogenee costituite da microcolonie di cellule microbiche, anche di specie diverse, che crescono su superfici organiche o inorganiche, immerse in una matrice polisaccaridica extracellulare (“slime”) da essi stessi prodotta (2,6-7, 71).

Il carattere non continuo del biofilm è dovuto alla presenza di spazi interstiziali tra le microcolonie che permettono il passaggio del fluido contenente i necessari nutrienti. Tali

comunità microbiche possono ritrovarsi sia nell'ambiente (su superfici inorganiche idratate, all'interfaccia liquido-aria, ecc.) sia in organismi viventi (su epiteli, mucose, superfici solide di dispositivi medici impiantati, ecc.) I biofilm sono responsabili di un'ampia varietà di infezioni microbiche nosocomiali.

I Centers for Disease Control statunitensi hanno recentemente stimato che i biofilm sono la causa del 65% delle infezioni ospedaliere diagnosticate nei paesi avanzati. Questa elevata percentuale è in larga misura rispondente al crescente impiego a livello clinico di dispositivi medici a scopo diagnostico o terapeutico

Infatti l'impianto, temporaneo o permanente, nell'organismo di dispositivi, quali cateteri vascolari, cateteri urinari, stent biliari, protesi ortopediche, ecc., ne espone le superfici alla colonizzazione da parte di specie microbiche diverse a seconda del distretto corporeo e delle modalità d'impianto, con conseguente formazione di biofilm.

La formazione di un biofilm non è un processo casuale ma è il risultato di un ben precisa sequenza di fasi (4): a) adsorbimento microbico reversibile, che avviene in tempi dell'ordine di secondi; b) adesione irreversibile, che si stabilisce entro pochi minuti dall'impianto; c) crescita microbica con produzione di esopolisaccaridi (EPS), che avviene in tempi dell'ordine di 12-48h; d) completamento della struttura del biofilm in tempi di alcuni giorni.

Le specie microbiche che danno luogo alla formazione di biofilm producono in misura maggiore o minore, a seconda dei ceppi e delle condizioni ambientali, sostanze polimeriche esocellulari, note come "slime".

I principali costituenti della sua matrice sono polisaccaridi (costituiti per lo più da carboidrati quali N-acetilglucosamina, glucosio, galattosio, mannosio, fruttosio, ecc.) e glicoproteine.

Lo "slime" può inoltre intrappolare particolati di diversa natura quali materiali organici, cellule morte, sostanze minerali precipitate, ecc.

Antibiotico-resistenza

Le infezioni associate all'impianto di cateteri venosi centrali risultano spesso resistenti alle terapie antibiotiche a cui i pazienti vengono sottoposti e richiedono frequentemente la rimozione della protesi.

Varie sono le ipotesi finora formulate per spiegare i meccanismi alla base del fenomeno dell'antibiotico-resistenza (8-10).

L'ipotesi formulata per prima, e che ancora oggi conserva una sua validità, è quella che fa riferimento all'impossibilità delle molecole di antibiotico di raggiungere la superficie del microorganismo e quindi di esplicare la loro attività antibatterica per impedimento meccanico dovuto alla presenza dello "slime".

Una seconda ipotesi è quella che considera la possibilità che a seguito di accumulo di cataboliti in zone all'interno del biofilm microbico vengano ad instaurarsi condizioni chimico-fisiche (pH, forza ionica, ecc.) tali da antagonizzare l'azione delle molecole antibiotiche.

Più di recente è stata inoltre avanzata l'ipotesi di una possibile modifica del fenotipo microbico, come conseguenza di un alterato profilo genetico dei microrganismi a seguito della loro crescita in forma sessile. A questo proposito va anche considerato che la formazione di biofilm microbico fornisce una nicchia ideale per lo scambio di plasmidi; è stato infatti evidenziato che la coniugazione avviene ad una velocità maggiore nei batteri bentonici piuttosto che in quelli planctonici. Di conseguenza, poiché i plasmidi possono codificare resistenze multiple agli antibiotici, è stato ipotizzato che la crescita dei microrganismi in biofilm possa rappresentare un meccanismo di amplificazione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE

Data l'elevata incidenza di batteriemie nosocomiali associate all'uso dei dispositivi intravascolari, vanno seguite attentamente, sia in fase di impianto del catetere che in fase di successiva assistenza al paziente, le norme e le misure comportamentali appresso indicate, con l'obiettivo di ridurre al minimo possibile il rischio d'infezione.

Raccomandazioni relative all'impianto di cateteri venosi centrali

È necessario garantire che l'operatore osservi rigorosamente tutte le misure asettiche previste dal momento della vestizione in poi:

- a) Lavaggio antisettico delle mani, ricorrendo preferenzialmente alla loro disinfezione alcolica; solo quando visibilmente sporche se ne consiglia il lavaggio preventivo con idoneo sapone. Alternativamente, si può ricorrere ad appositi detergenti liquidi esistenti in commercio (quali Hibital[®], Sagrisept[®], Sterilium[®], ecc.) che offrono buona praticità d'impiego (qualche secondo d'applicazione anche senza l'uso del lavandino) oltre a realizzare soddisfacenti condizioni di asepsi.
- b) Utilizzo di guanti sterili e di maschera di protezione.
- c) Esecuzione delle procedure di antisepsi cutanea utilizzando preferibilmente una soluzione al 2% di clorexidina (da applicarsi per almeno un minuto sulla cute del paziente), come raccomandato anche dalle linee guida dei CDC statunitensi per la prevenzione delle infezioni associate a cateteri intravascolari, aggiornate al 2002 (Appendice A).
- d) Delimitazione del campo operatorio con telini sterili.
- e) Utilizzo ove possibile, quale sito d'inserzione preferenziale, della vena succlavia per la quale è stata documentata una frequenza d'infezione minore rispetto alla vena giugulare.
- f) Fissaggio del CVC alla cute con punti in seta non "stretti", onde evitare la microischemia della cute, potenziale fattore favorente l'impianto dei germi.
- g) Registrazione nella cartella clinica della data, dell'ora d'inserzione e del tipo di catetere impiantato.
- h) Protezione del sito d'inserzione tramite l'impiego di medicazioni sterili o pellicole trasparenti medicate.

Raccomandazioni relative all'assistenza di pazienti portatori di catetere venoso centrale

Il personale addetto all'assistenza sanitaria del paziente dovrà, dopo idoneo lavaggio antisettico delle mani, provvedere a:

- a) Ispezionare quotidianamente il sito d'inserzione del catetere per verificare tempestivamente l'eventuale comparsa di segni di infezione in tale sede.

- b) Sostituire le medicazioni sterili o le pellicole medicate ove rimosse in fase d'ispezione, e comunque quando queste risultino bagnate, sporche o parzialmente staccate.
- c) Eseguire la disinfezione della via esterna di accesso al catetere in occasione di ogni suo utilizzo, nonché dei tappi delle flebo.
- d) Sostituire le linee di connessione se contaminate da sangue coagulato.
- e) Segnalare tempestivamente al consulente infettivologo l'eventuale comparsa di segni d'infezione locale o il sospetto di batteriemia al fine di valutare la necessità di intervenire con idonei trattamenti terapeutici e/o di rimuovere il catetere e provvedere alla sua sostituzione. In caso di rimozione far pervenire tempestivamente al laboratorio di microbiologia, in idoneo contenitore sterile, la punta del catetere rimosso per l'effettuazione delle necessarie indagini diagnostiche (vedi Diagnosi delle infezioni associate a cateteri venosi centrali).
- f) Sostituire il CVC su guida, quando necessario, e cambiare sede di inserzione in presenza di sicuri segni di infezione.

Impiego di cateteri medicati

Come è stato già illustrato, l'adesione e la colonizzazione microbica delle superfici polimeriche dei cateteri rappresentano fasi cruciali per il successivo sviluppo delle infezioni ad essi associate. Nell'ultimo decennio sono stati così sviluppati diversi tipi di cateteri vascolari realizzati tramite ricoperture antiadesive o trattamenti con sostanze antibatteriche.

Cateteri con rivestimenti idrofilici

Oltre alla qualità di superficie del prodotto finito, cui si è già accennato, un'altra importante caratteristica del materiale polimerico costituente il catetere è la sua idrofilicità. Infatti, tanto più un catetere possiede superfici idrofiliche, tanto più risultano ostacolati i fenomeni di adesione, dal momento che i batteri aderiscono meglio a superfici idrofobiche. Ciò ha indotto la produzione e l'immissione sul mercato di cateteri poliuretanicici ricoperti con materiali idrofilici diversi: da un sottile film idrofilico di poli-N-vinilpirrolidone ad un rivestimento con derivati dell'acido ialuronico.

Cateteri trattati con sostanze antimicrobiche

Argento

L'impregnazione con argento della matrice polimerica dei cateteri rappresenta un'efficace strategia per la prevenzione delle infezioni, dal momento che l'argento ha un ampio spettro di attività antimicrobica, in particolare nei riguardi dei batteri gram-negativi. La sua azione è dovuta al rilascio di ioni argento che si legano al DNA microbico, impedendo la replicazione batterica, e ai gruppi sulfidrilici degli enzimi microbici causandone la disattivazione metabolica. Rispetto ad altri metalli pesanti con proprietà antimicrobiche, l'argento è probabilmente il più idoneo per impieghi clinici, in quanto affianca ad un'elevata attività antimicrobica una bassissima tossicità per l'uomo. Recentemente sono stati sviluppati cateteri con matrice polimerica ricoperta da uno strato sottile e uniforme di argento, ottenuto tramite una tecnica di deposizione mediante fascio ionico.

Studi clinici, pubblicati a partire dal 1994, sull'efficacia di questi cateteri hanno fornito risultati contraddittori: alcuni (72-74) hanno riportato infatti riduzioni significative nella percentuale di cateteri colonizzati tra controlli (22-45%) e trattati (7-15%), mentre altri, più recentemente (75,76), non sono riusciti ad evidenziare differenze significative in due trial clinici ben disegnati, relativi proprio a cateteri venosi centrali. Le ragioni dell'inefficacia del rivestimento con argento sembrano riconducibili ai seguenti fattori: a) gli stafilococchi, che sono i batteri più frequentemente implicati nelle infezioni da cateteri venosi centrali, sono meno permeabili agli ioni argento rispetto ai batteri gram-negativi a causa dello spesso strato di mureina che caratterizza la loro parete cellulare; b) l'attività degli ioni argento può essere persa a seguito dell'interazione con altri elementi presenti nell'ambiente biologico: basta ad esempio una mole di albumina per inattivare 3 moli di ioni argento.

Pur essendo attualmente presenti sul mercato, tali cateteri trattati con argento necessitano, quindi, di essere sottoposti ad ulteriori sperimentazioni che ne accertino l'effettiva efficacia.

Cloruro di benzalconio

Si tratta di un composto quaternario dell'ammonio che esplica attività antimicrobica soprattutto nei riguardi delle specie gram-positive ma, a più alte concentrazioni, risulta attivo anche nei riguardi di batteri gram-negativi e specie fungine appartenenti al genere *Candida*.

La sua azione è dovuta alla capacità di inibire le funzioni di membrana e la replicazione del DNA.

Il cloruro di benzalconio può essere adsorbito ai cateteri da solo o in associazione con l'eparina. Infatti, come surfattante carico positivamente, risulta in grado di legare l'eparina, che ha carica netta negativa e che viene utilizzata per rendere i cateteri meno trombogenici.

Tebbs and Elliott hanno riportato studi *in vitro* (33,35) nei quali cateteri in poliuretano a triplo lume, ricoperti con rivestimento idrofilico e impregnati con cloruro di benzalconio hanno mostrato un'attività antimicrobica della durata di 7 giorni, quando venivano posti a contatto con sangue umano, e di 14 giorni con tampone fosfato. Sono risultati sensibili al cloruro di benzalconio *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis*, *E. coli*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*.

L'efficacia clinica di questi cateteri richiede tuttavia un'ulteriore valutazione anche se la limitata durata dell'attività antimicrobica, dimostrata in presenza di sangue rispetto al tampone fosfato e dovuta al legame di proteine del siero sulla superficie del catetere (52), induce a pensare che il loro uso resti presumibilmente circoscritto a pazienti che richiedano l'impianto di un catetere per tempi brevi.

Clorexidina e argento-sulfadiazina

Il ricoprimento di cateteri venosi centrali con una combinazione antimicrobica di clorexidina e argento-sulfadiazina risulta al momento essere uno dei più promettenti approcci per la prevenzione delle infezioni associate ai cateteri vascolari.

Clorexidina e argento-sulfadiazina sono normalmente utilizzate per applicazioni topiche, e ad esse è associato un basso rischio di sviluppo di resistenze antimicrobiche. Considerando inoltre che le concentrazioni dei due antisettici che vengono impiegate nelle applicazioni topiche sono molto più elevate rispetto alle quantità rilasciate dai dispositivi, è improbabile che i cateteri trattati possano dar luogo ad effetti tossici a breve o a lungo termine.

L'effetto sinergico di questi due antisettici è dovuto all'alterazione della membrana batterica, indotta dalla clorexidina, che permette l'ingresso nella cellula di quantità efficaci di ioni argento che interferiscono con la replicazione legandosi al DNA microbico.

Gli studi *in vitro* (34,38,77), i cui risultati sono riportati in Tabella 1, sottolineano le buone prospettive di impiego clinico dei cateteri venosi centrali trattati con questi antimicrobici; essi

infatti risultano inibire significativamente la crescita di batteri sia gram-positivi (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. hemolyticus*), che gram-negativi (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*) e di funghi (*C. albicans*).

Tabella 1. Cateteri trattati con clorexidina e argento-sulfadiazina: studi *in vitro*

Anno Autori (bibliografia)	<i>S. epidermidis</i> (ufc/ml)	Alone d'inibizione della crescita microbica (mm)		Durata dell'attività antimicrobica
		<i>diametro iniziale</i>	<i>diametro finale</i>	
1993 Mermel <i>et al.</i> (77)	5x10 ⁸	10,5	10	48 h in siero
1993 Bach <i>et al.</i> (34)	10 ⁴	22	7,7	15 giorni
1995 Greenfeld <i>et al.</i> (38)	10 ⁵	16	8	7 giorni

Greenfeld *et al.* hanno riportato di non aver riscontrato formazione di biofilm batterico sulla superficie esterna di questo tipo di cateteri antisettici dopo 7 giorni dall'impianto in animali da esperimento.

Negli ultimi anni sono stati inoltre effettuati numerosi trial clinici (32, 36, 39-48, 50) per valutarne l'efficacia sia nel ridurre la colonizzazione microbica che le batteriemie associate, ma come si evidenzia in Tabella 2, per tempi d'impianto superiori ai 7 giorni non è stata dimostrata la loro efficacia antinfettiva.

Ciò è presumibilmente dovuto all'assenza di protezione luminale, dal momento che il ricoprimento antisettico è presente solo sulla superficie esterna del catetere, e alla diminuzione del tasso di rilascio della clorexidina dopo 48 h (72).

Tabella 2: Cateteri trattati con clorexidina e argento-sulfadiazina: trial clinici

Anno Autori (bibliografia)	Cateteri colonizzati		P	Infezioni catetere-correlate		P	RR	Durata dell'attività antimicrobica
	Trattati	Non trattati		Trattati	Non trattati			
	n. (%)	n. (%)		n. (%)	n. (%)			
1991 Maki <i>et al.</i> (32)	28/203 (14)	50/202 (25)	0,03	2/203 (1)	10/202 (5)	0,02	0,21	-
1994 Bach <i>et al.</i> (36)	3/14 (21)	8/12 (67)	<0,05	-	-	-	-	7 giorni
1995 Trazzera <i>et al.</i> (39)	- (13)	- (25)	<0,04	- (3,3)	- (4,6)	NS	0,71	9 giorni
1996 Pemberton <i>et al.</i> (40)	-	-	-	2/32 (6)	3/40 (8)	NS	0,75	30 giorni
1996 Ciresi <i>et al.</i> (41)	10/124 (8)	12/127 (9)	NS	8/124 (8,7)	8/127 (8)	NS	1,07	12 giorni
1996 Bach <i>et al.</i> (42)	21/116 (18)	36/117 (31)	0,04	0	3/117 (3)	NS		> 120 h
1997 Maki <i>et al.</i> (43)	28/208 (13)	47/195 (24)	0,005	2/208 (1)	9/195 (4)	<0,03	0,24	6 giorni
1997 Tennenberg <i>et al.</i> (44)	8/137 (6)	32/145 (22)	0,001	5/137 (4)	9/145 (6)	NS	0,6	5 giorni
1997 Logghe <i>et al.</i> (45)				49/338 (14)	56/342 (16)	NS	0,89	15-20 giorni
1998 Heard <i>et al.</i> (46)	60/151 (40)	82/157 (52)	0,05	5/151 (3)	6/157 (4)	NS	0,87	9 giorni
1999 Collin (47)	2/98 (2)	25/139 (18)	<0,001	1/98 (1,1)	5/139 (4)	NS		9 giorni
1999 Hannan <i>et al.</i> (48)	47/174 (27)	71/177 (40)	<0,01	3/174	7/177	NS	-	-
2000 Sheng <i>et al.</i> (50)	- (8)	- (20)	<0,01	- (0,9)	- (4,9)	NS	-	8,5 giorni

P = test di Fisher; RR = Rischio relativo = rapporto tra il tasso d'infezione correlato ai cateteri trattati e quello relativo ai cateteri non trattati .

Antibiotici

Nell'ultimo decennio si sono aperte nuove prospettive per la prevenzione delle infezioni associate a catetere, attraverso lo sviluppo di cateteri antimicrobici ottenuti tramite il legame di molecole antibiotiche sulle superfici interne ed esterne dei cateteri stessi.

Sono stati sviluppati in particolare cateteri venosi centrali, realizzati con polimeri preventivamente impregnati con antibiotici diversi, la cui efficacia antimicrobica è stata saggiata sia *in vitro* (Tabella 3) che *in vivo* (Tabella 4).

Tabella 3. Cateteri trattati con antibiotici: studi *in vitro*

Anno Autori (bibliografia)	Tipo di trattamento	<i>S. aureus</i> (ufc/ml)	Alone d'inibizione (mm)	Durata dell'attività antibatterica
1985 Trooskin <i>et al.</i> (16)	TDMAC- benzilpenicillina	5x10 ⁶	19	-
1989 Sheretz <i>et al.</i> (17)	dicloxacillina	10 ⁶	34	48 h
1992 Jansen <i>et al.</i> (19)	"Hydrocath"+ teicoplanina	3x10 ⁷	-	assenza di adesione batterica per 48 h
1993 Sheretz <i>et al.</i> (20)	dicloxacillina	10 ⁴	25	-
1995 Gahtan <i>et al.</i> (21)	collagene + rifampicina	10 ⁷	-	9 giorni
1996 Raad <i>et al.</i> (22)	TDMAC + minociclina- rifampicina	10 ⁸	43	25 giorni

TDMAC : Tridodecil ammonio cloruro

Tabella 4. Cateteri trattati con antibiotici: studi *in vivo*

Anno Autori (bibliografia)	Modello animale	Tipo di trattamento	Cateteri colonizzati		P	Durata dell'attività antimicrobica
			Trattati n. (%)	Non trattati n. (%)		
1982 Greco <i>et al.</i> (15)	cane	BZC-oxacillina	5/15 (33)	12/15 (80)	<0,001	
1985 Trooskin <i>et al.</i> (16)	ratto	TDMAC + benzilpenicillina	0/10 (0)	6/10 (60)	<0,005	5 giorni
1989 Sheretz <i>et al.</i> (17)	topo	dicloxacillina	1/7 (14)	9/9 (100)	<0,001	96 h
1993 Sheretz <i>et al.</i> (20)	coniglio	dicloxacillina	sterile	-	-	14 giorni
1995 Gahtan <i>et al.</i> (21)	cane	gelatina + rifampicina	4/14 (28)	8/10 (80)	<0,02	3 settimane
1996 Raad <i>et al.</i> (22)	coniglio	TDMAC + minociclina- rifampicina	sterile	-	-	7 giorni
1997 Romanò <i>et al.</i> (25)	topo	Hydrocath + ramoplanina	sterile	-	-	48 h

P = test di Fisher; TDMAC = tridodecil ammonio cloruro; BZC = Cloruro di Benzalconio

Finora i migliori risultati, sia *in vitro* che nei trial clinici (Tabella 5), sono stati ottenuti da cateteri in poliuretano ricoperti dall'associazione tridodecil ammonio cloruro-minociclina-rifampicina. L'efficacia, in pazienti ospedalizzati, di cateteri impregnati internamente ed esternamente con minociclina e rifampicina (prodotti dalla Cook Spectrum, Cook Critical Care, Bloomington, Ind. USA) è stata valutata di recente (26, 28, 30), mostrando una riduzione della

colonizzazione microbica di tre volte rispetto ai cateteri non trattati, e una capacità di significativa prevenzione delle batteriemie correlate.

Tabella 5. Cateteri ricoperti con antibiotici: trial clinici

Anno Autori (bibliografia)	Tipo di ricoprimento	Cateteri colonizzati		P	Infezioni catetere-correlate		P	Durata dell'attività anti- microbica (giorni)
		Trattati n. (%)	Non trattati n. (%)		Trattati n. (%)	Non trattati n. (%)		
1991 Kamal (18)	TDMAC- cefazolina	2/97 (2,1)	11/81 (14)	0,004	0	0	-	5
1996 Thornton <i>et al.</i> (23)	TDMAC- vancomicina	7/88 (8)	55/88 (62)	0,01	-	-	-	-
1997 Raad <i>et al.</i> (26)	TDMAC minociclina- rifampicina	11/130 (8)	36/136 (26)	<0,001	0/130 (0)	7/136 (5)	<0,01	6
1998 Kamal <i>et al.</i> (27)	TDMAC- cefazolina	5/236 (2,1)	9/565 (1,6)	NS	1/236 (0,4)	0/565 (0)	NS	4
1998 Raad <i>et al.</i> (28)	TDMAC minociclina- rifampicina	0/20 (0)	6/20 (33)	0,02	-	-	-	15
1999 Darouiche <i>et al.</i> (29)	TDMAC minociclina- rifampicina	21/356 (6)	81/382 (21,4)*	0,002	1/356 (0,3)	13/382 (3,4)*	<0,002	> 7

P = test di Fisher; TDMAC = tridodecil ammonio cloruro

* Cateteri non trattati con antibiotici ma impegnati con clorexidina e argento-sulfadiazina.

Inoltre, uno studio retrospettivo delle cartelle dei pazienti ricoverati in un grande centro clinico statunitense tra il gennaio 1995 e il marzo 2001 ha comparato i cateteri ricoperti da argento/clorexidina con quelli impregnati con minociclina/rifampicina mostrando come l'uso di questi ultimi abbia comportato una diminuzione di nove volte delle batteriemie associate a cateteri venosi centrali, un ridotto uso sistemico della vancomicina e una significativa riduzione dei costi ospedalieri (30).

DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLE INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VENOSO CENTRALE

Emocolture

Un tempestivo isolamento e un'accurata identificazione degli agenti eziologici di batteriemie e fungemie rappresentano fasi cruciali di conferma di un sospetto clinico d'infezione associata a catetere venoso centrale, e comunque di identificazione dei microrganismi responsabili.

È essenziale che il campione di sangue per la coltura sia raccolto asetticamente, previa pulizia della cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool e successiva applicazione per almeno 1 minuto di una garza impregnata di tintura di iodio al 2% in corrispondenza del sito di prelievo. Dopo il prelievo il residuo di tintura di iodio deve essere rimosso con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

Dal momento che il volume di sangue è il principale determinante della resa dell'emocoltura, si raccomanda nell'adulto l'effettuazione di prelievi di almeno 20 ml per ciascuna coltura mentre in età infantile sono sufficienti volumi di sangue compresi tra 1 e 5 ml.

Ove non sia possibile effettuare al letto del paziente l'inoculo nel terreno di coltura del campione di sangue prelevato, questo può essere trasportato al laboratorio di microbiologia in provette sottovuoto sterili, contenenti un opportuno anticoagulante, e lì immediatamente inoculato.

Si raccomanda inoltre di diluire 1:10 il campione prelevato, al fine di neutralizzare le proprietà battericide del sangue e ridurre l'effetto di eventuali agenti antimicrobici presenti nel campione.

Per quanto riguarda il terreno di coltura i migliori risultati si ottengono con brodo TSB (Tryptic Soy Broth) e con brodo BHI (Brain Heart Infusion Broth). Le colture vengono incubate a 35 °C ed esaminate microscopicamente, per evidenza di crescita, entro 12-24 h e quindi giornalmente per almeno 7 giorni.

La diagnosi di batteriemia catetere-correlata si ottiene a seguito di positività per il medesimo microrganismo delle emocolture ottenute tramite duplice prelievo sia da catetere che da vena periferica.

Procedure di espianto e preparazione del catetere per l'analisi microbiologica

L'espianto deve essere effettuato sterilmente, previa disinfezione della cute peri-catetere, tramite applicazione per 5' di un impacco di garza imbevuto di una soluzione alcolica allo 0,05% di clorexidina.

Al momento della rimozione l'operatore, facendo particolare attenzione ad evitare possibili contaminazioni da contatto con superfici non sterili, deve sezionare con bisturi o tagliare con forbici sterili il catetere in segmenti di circa 5 cm di lunghezza, in corrispondenza della punta, del tratto intermedio, del tunnel e del tratto emergente. Ciascun segmento, riposto in provetta sterile senza aggiunta di alcun tipo di liquido di conservazione o di terreno colturale di arricchimento, deve essere inoltrato al laboratorio di microbiologia non oltre 15 minuti dall'espianto e comunque nel più breve tempo possibile. Per le indagini diagnostiche mediante

le tecniche colturali appresso specificate verrà utilizzato il segmento corrispondente alla punta del catetere. Nel caso poi in cui sia tecnicamente possibile e venga ritenuto utile procedere ad indagini morfologiche mediante microscopia elettronica a scansione, volte ad accertare l'eventuale formazione di biofilm microbico sulle superfici del catetere, una porzione della punta del catetere e degli altri segmenti raccolti dovranno essere ulteriormente sezionati in senso longitudinale (Appendice B).

Indagini microbiologiche

Tecnica colturale semiquantitativa di Maki (51)

1. Semina mediante rotazione completa di 360°, ripetuta 5 volte, del segmento di catetere sulla superficie di una piastra di Agar Sangue (agar Columbia con il 5% di sangue di cavallo).
2. Incubazione delle piastre in aerobiosi a 35 °C per 18 h, da prolungarsi fino a 48 h in caso di negatività.
3. Conta del numero di colonie, considerando le conte superiori a 15 ufc/segmento di catetere quale valore soglia significativo per considerare il catetere positivo.

Tecnica colturale quantitativa di Cleri modificata (52)

1. Agitazione con vortex per 30 secondi delle provette contenenti i segmenti di catetere cui è stato aggiunto brodo TSB (Tryptic Soy Broth).
2. Semina su piastre di Agar Sangue (agar Columbia con il 5% di sangue di cavallo) di 1 σl, 10 σl e 100 σl del brodo tenuto a contatto con il segmento di catetere
3. Incubazione delle piastre in aerobiosi a 35 °C per 18 h, da prolungarsi fino a 48 h in caso di negatività.
4. Conta del numero di colonie e interpretazione del risultato considerando, quale soglia significativa per considerare il catetere positivo, un numero di colonie superiore a 1000/segmento di catetere.

Tecnica colturale quantitativa di Sherertz (53)

1. Sonicazione a 23 Khz per 1 minuto, e successiva agitazione con vortex per 30 secondi, delle provette contenenti i segmenti di catetere cui sono stati aggiunti 10 ml di brodo TSB.
2. Diluizione 1:10 e 1:100 del brodo di contatto e semina su tre piastre di Agar Sangue (agar Columbia con il 5% di sangue di cavallo) di altrettante aliquote da 0,1 ml: una prelevata dal brodo non diluito e le altre dalle due diluizioni effettuate.
3. Incubazione delle piastre in aerobiosi a 35 °C per 18 h e prolungamento fino a 48 h nel caso di assenza di crescita.
4. Conta delle colonie, considerando quale valore soglia un numero di ufc >100 per segmento di catetere.

Identificazione di specie e test di sensibilità antimicrobica

Gli isolati microbici vengono identificati seguendo le procedure convenzionali descritte nel *Manual of clinical microbiology* dell'American Society of Microbiology (78).

Le minime concentrazioni inibenti vengono determinate mediante i test standard di microdiluzione in brodo, raccomandati dal National Committee for Clinical Laboratory Standards, usando brodo Mueller-Hinton II (BBL Microbiology Systems) come terreno per i saggi. Gli antibiotici vengono saggiati a concentrazioni finali comprese tra 0,03 e 128 σ g/ml. La MIC viene definita come la più bassa concentrazione antibiotica che non dà luogo a crescita visibile.

DIAGNOSI CLINICA E TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI CORRELATE A CATETERE VENOSO CENTRALE

La terapia delle infezioni correlate a catetere venoso centrale richiede in prima istanza la distinzione tra infezione locale o batteriemia.

Nel primo caso saranno presenti segni di infezione a livello del sito di inserzione, quali edema, eritema, essudazione, dolore o dolorabilità. Se il catetere è tunnellizzato (tipo Hickman Broviac) o totalmente impiantabile (tipo Porth A Cath) i segni di flogosi andranno ricercati lungo il decorso del tunnel o in corrispondenza della tasca. Sarà opportuno eseguire, per conferma e definizione dell'eziologia, esame colturale mediante tampone cutaneo o prelievo della secrezione, ove presente.

La diagnosi di batteriemia catetere-correlata si ottiene invece mediante positività per il medesimo organismo delle emocolture ottenute a seguito di prelievi sia da catetere che da vena periferica. Viene solitamente considerato diagnostico di batteriemia correlata al catetere un rapporto >5-10 unità formanti colonie nella crescita tra le due emocolture (79) o in alternativa una differenza di almeno due ore nella positivizzazione di emocolture prelevate simultaneamente (80).

Il criterio della positività colturale (quantitativa o semiquantitativa) della punta del CVC rimosso, in assenza di altre apparenti fonti di infezione, trova la principale limitazione nella necessità di rimuovere il catetere per operare una diagnosi e va comunque affiancato dalla positività delle emocolture per distinguerlo dalla semplice colonizzazione.

La distinzione tra contaminazione e infezione, soprattutto nel caso dell'isolamento di germi a ridotta patogenicità quali i CNS, consiglia l'esecuzione di almeno due coppie di emocolture, a garanzia della diagnosi.

Per quanto riguarda le infezioni limitate al sito di inserzione la terapia antibiotica sistemica associata alle medicazioni locali non presenta particolari problemi; nel caso di infezione del tunnel o della tasca, alla terapia antibiotica mirata va generalmente associata la rimozione del catetere, con l'eccezione di eziologie a decorso indolente, quali quelle da stafilococchi coagulasi negativi.

Di fronte ad una batteriemia CVC correlata, la terapia antibiotica deve essere necessariamente mirata. In una prima fase, pre-diagnosi microbiologica, il trattamento empirico deve includere la copertura dei patogeni più frequenti e di maggiore virulenza : in particolare il trattamento con glicopeptidi andrà iniziato in pazienti con probabile colonizzazione da *S. aureus* oxacillino-resistente.

Per quanto riguarda i cateteri a breve termine (inserzione diretta), nel caso di isolamento di CNS e in assenza di infiltrato locale, si può tentare un approccio conservativo e trattare per 7-14 giorni senza rimozione; in caso di infiltrato locale *ab initio* od in caso di recidiva, il presidio va rimosso e la terapia effettuata per 10-14 giorni: in presenza di recidiva, un ecografia transesofagea dovrà accertare la possibile presenza di vegetazioni (endocardite).

In caso di isolamento di *S. aureus*, il catetere va comunque rimosso e devono essere ricercate le eventuali localizzazioni metastatiche di infezione (81).

In base ai risultati dell'antibiogramma, se l'isolato è sensibile all'oxacillina, quest'ultima va sostituita ai glicopeptidi.

Se, in corso di trattamento efficace, la febbre o la batteriemia persistono per più di 3 giorni, la terapia va prolungata da 14 a 28 giorni.

Nel caso di infezione da Candida il catetere va rimosso e il trattamento (fluconazolo per *C. albicans* e *C. parapsilosis*, amfotericina B per *C. krusei*) va effettuato per via parenterale per 7-14 giorni, eventualmente seguiti da un consolidamento con fluconazolo. Ai fini di eventuali localizzazioni metastatiche va sottolineato come l'endoftalmite da Candida abbia un decorso insidioso e vada quindi esclusa mediante un *fundus oculi*, anche in assenza di persistenza della febbre.

Le infezioni da gram-negativi, relativamente infrequenti, e generalmente correlate a contaminazione dei liquidi d'infusione, richiedono la rimozione del catetere e l'istituzione di una terapia antibiotica mirata: tra i farmaci trovano maggior impiego i carbapenemici, le associazioni betalattamina/inibitore beta lattamasi (piperacillina/tazobactam), o la terapia di combinazione cefalosporina di 3° generazione più aminoglicoside.

Nel caso di cateteri a lungo termine (ad esempio cateteri tunnellizzati o "porth a cath"), se la batteriemia catetere correlata è classificabile a basso rischio (eziologia da Stafilococchi coagulasi negativi e quadro clinico non complicato, assenza di localizzazioni metastatiche, non infezione del tunnel o della tasca), si può tentare un approccio conservativo ed evitare la rimozione del presidio, ricorrendo alla tecnica di *antibiotic lock therapy* (82).

L'approccio conservativo può essere tentato, sempre per cateteri tunnellizzati o "ports", anche in situazioni cliniche di rischio intermedio (eziologia da microrganismi virulenti quali *S. aureus* o *Candida spp*, ma quadro clinico non complicato).

Nelle situazioni a rischio elevato nelle quali sono presenti instabilità clinica (ipotensione – ipoperfusione), persistenza di febbre e/o batteriemia dopo 48ore di terapia appropriata, localizzazioni settiche a distanza, infezione del tunnel o della tasca, il catetere va comunque rimosso e la terapia protratta per 4-6 settimane.

Altra condizione che impone comunque la rimozione è rappresentata dal paziente con protesi valvolari cardiache.

La terapia topica intraluminale viene realizzata riempiendo lo spazio morto del catetere con soluzioni concentrate di antibiotico, selezionato in base alla sensibilità del patogeno isolato; queste vengono lasciate *in situ* per almeno 12 ore al giorno, esponendo così il microrganismo responsabile ad elevati livelli antibiotico.

Sono stati intrapresi protocolli che prevedono l'utilizzo di vancomicina, ampicillina, amikacina, gentamicina e amfotericina B, a concentrazioni comprese tra 1 e 5mg/ml. La terapia va affiancata da una terapia sistemica parenterale per i primi 5 giorni e quindi protratta per 7-14 giorni.

Con gli schemi di trattamento citato si sono ottenute percentuali di guarigione superiori all'80% e ne è stata rilevata un'efficacia significativamente maggiore in misura rispetto al solo trattamento sistemico; sono stati invece poco soddisfacenti i risultati ottenuti (83) con questa tecnica nella terapia di forme micotiche (>70% fallimenti).

In Appendice C si riporta un fac-simile di scheda clinica riepilogativa per lo studio dei casi di infezioni associate ai cateteri venosi centrali.

BIBLIOGRAFIA

1. O'grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. O'grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002;30(8):476-89.
2. Donelli G, De Paoli P, Fadda G, Marone P, Nicoletti G, Varaldo PE and CVC Study Group. A multicenter study on central venous catheter-associated infections in Italy. *J Chemoter* 2001;13, Special Issue n. 1:251-62.
3. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):881-90.
4. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987;237:1588-95.
5. Gottenbos B, van der Mei HC, Busscher HJ. Initial adhesion and surface growth of *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* on biomedical polymers. *J Biomed Mater Res* 2000;50:208-14.
6. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:711-45.
7. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:187-209.
8. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(2):167-93.
9. Gilbert P, Allison DG, McBain AJ. Biofilms *in vitro* and *in vivo*: do singular mechanisms imply cross-resistance? *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2002;(31):98S-110S.
10. Mah TC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001;9(1):34-9.
11. Richet H, Hubert B, Nitemberg G *et al.* Prospective multicenter study of vascular catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-5.
12. Pinilla JC, Ross DF, Martin T, Crump H. Study of the incidence of intravascular catheter infection and associated septicemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:35-7.
13. Elliott TSJ. Intravascular catheter-related sepsis – novel methods of prevention. *Intensive Care Med* 2000;26:S45-S50.
14. Donelli G, Francolini I. Efficacy of antiadhesive, antibiotic and antiseptic coatings in preventing catheter-related infections: review. *J Chemother* 2001;13(6):56-67.
15. Greco RS, Harvey RA. The role of antibiotic bonding in the prevention of vascular prosthetic infections. *Ann Surg* 1982;2:168-71.
16. Trooskin SZ, Donetz AP, Harvey RA, Greco RS. Prevention of catheter sepsis by antibiotic bonding. *Surgery* 1985;97(5):547-51.
17. Sheretz RJ, Forman DM, Solomon DD. Efficacy of dicloxacillin-coated polyurethane catheters in preventing subcutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(8):1174-8.
18. Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, Jebson PJR. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. *JAMA* 1991;265:2364-8.

19. Jansen B, Jansen G, Peters G, Pulverer G. *In vitro* efficacy of a central venous catheter (Hydrocath) loaded with teicoplanin to prevent bacterial colonization. *J Hosp Infect* 1992;22:93-107.
20. Sheretz RJ, Carruth WA, Hampton AA, Byron MP, Solomon DD. Efficacy of antibiotic-coated catheters in preventing subcutaneous *Staphylococcus aureus* infection in rabbit. *J Infect Dis* 1993;167:98-106.
21. Gahtan V, Esses GE, Bandyk DF, Nelson RT, Dupont E, Millis JL. Antistaphylococcal activity of rifampin-bonded gelatin-impregnated dacron grafts. *J Surg Res* 1995;58:105-10.
22. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996;173:418-24.
23. Thornton J, Todd NJ, Webster NR. Central venous line sepsis in the intensive care unit. A study comparing antibiotic coated catheters with plain catheters. *Anesthesia* 1996;51:1018-20.
24. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996;173:418-24.
25. Romanò G, Berti M, Goldstein BP, Williams R. The effect of ramoplanin coating on colonization by *Staphylococcus aureus* of catheter segments implanted subcutaneously in mice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:659-61.
26. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, *et al.* Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. *Ann Intern Med* 1997;127:267-74.
27. Kamal GD, Divishek D, Kumar GC, Porter BR, Tatman DJ, Adams JR. Reduced intravascular catheter-related infection by routine use of antibiotic-bonded catheters in a surgical intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:145-52.
28. Raad II, Darouiche RO, Hachem R, Abi-Said D, Safar H, Darnule T, Mansouri M, Morck D. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med* 1998;26(2):219-24.
29. Darouiche R, Raad I, Stephen OH, *et al.* A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999;340:1-8.
30. Dauenhauer SA, Brooks KL, Nelson MS. Analysis of a reduction in bloodstream infections as related to use of untreated vs. silver/chlorhexidine vs. rifampin/minocycline central venous catheters. In: *Program and Abstracts: 101 General Meeting, American Society for Microbiology, Orlando, Florida, May 2001.*
31. Donelli G., Francolini I., Piozzi A., Di Rosa R., Marconi W. New polymer-antibiotic systems to inhibit bacterial biofilm formation: a suitable approach to prevent central venous catheter-associated infections. *J Chemother* 2002;14 (5):501-7.
32. Maki DG, Wheeler SJ, Stolz SM. Study of a novel antiseptic coated central venous catheter. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;19:S99.
33. Tebbs SE, Elliott TSJ. A novel antimicrobial central venous catheter impregnated with benzalkonium chloride. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:261-71.
34. Bach A, Bohrer H, Motsch J, Martin E, Geiss HK, Sonntag HG. Prevention of catheter-related infection by antiseptic bonding. *J Surg Res* 1993;55:640-6.
35. Tebbs SE, Elliott TSJ. Modification of central venous catheter polymers to prevent *in vitro* microbial colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(2):11-117.
36. Bach A, Bohrer H, Motsch J, Martin E, Geiss HK, Sonntag HG. Prevention of bacterial colonization of intravenous catheters by antiseptic impregnation of polyurethane polymers. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:969-78.

37. Bach A, Bohrer H, Bottinger BW, Motsch J, Martin E Reduction of bacterial colonization of triple lumen catheters with antiseptic bonding in septic patients. *Anesthesiology* 1994;81:3A.
38. Greenfeld JI, Sampath SJ, Brunnert S. R., Stylianos S., Modak S. Decreased bacterial adherence and biofilm formation on chlorhexidine and silver sulfadiazine impregnated central venous catheters implanted in swine. *Crit Care Med* 1995;23(5):894-900.
39. Trazzera S, Stern G, Bhardwaj R, Sinha S, Reiser P. Examination of antimicrobial coated central venous catheters in patients at high risk for catheter related infections in a medical intensive care unit and leukemia/bone marrow transplant unit. *Crit Care Med* 1995;A152.
40. Pemberton LB, Ross V, Cuddy P, Kremer H, Fessler T, McGurk T. No difference in catheter sepsis between standard and antiseptic central venous catheters. *Arch Surg* 1996;131:98.
41. Ciresi DL, Albrecht RM, Volkens PA, Scholten DJ. Failure of antiseptic bonding to prevent central venous catheter-related infection and sepsis. *Am Surg* 1996;62:641-6.
42. Bach A, Schmidt H, Schreiber B, Biohrer H, Motsch J, Martin E, Sonntag HG. Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:315-22.
43. Maki DG, Stolz SM, Wheeler SJ, Mermel LA. Prevention of central -venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Internal Med* 1997;127(4):257-66.
44. Tennenberg S., Lieser M, McCurdy B, Boomer G, Howington E, Newman C, Wolf I. A prospective randomized trial of an antibiotic and antiseptic-coated central venous catheter in the prevention of catheter-related infections. *Arch Surg* 1997;132:1348-51.
45. Logghe C, Ossel Van, D'Hoore W, Ezzedine H, Wauters G, Haxhe JJ. Evaluation of chlorhexidine and silver sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997;37:145-56.
46. Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, *et al.* Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med* 1998;158:81-7.
47. Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter. *Chest* 1999;115:1632-40.
48. Hannan M, Juste RN, Umasanker S *et al.* Antiseptic-bonded central venous catheters and bacterial colonization. *Anaesthesia* 1999;54:868-72.
49. Schierholz JM, Beuth J, Pulverer G. The quantity and duration of the antimicrobial efficacy of a chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated catheter. *J Hosp Infect* 1999;42:163-5.
50. Sheng W, Ko W, Wang J, Chang S, Hsueh P, Luh K. Evaluation of antiseptic central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:1-5.
51. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter related infections. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
52. Moro ML, Viganò EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:253-64.
53. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, Straub SA, Fauerbach LL. Three-years experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiological laboratory. *J Clin Microbiol* 1990;28:76-82.
54. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984;73(4):1191-200.

55. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982;146(4):487-97.
56. Baldassarri L, Gelosia A, Fiscarelli E, Donelli G. Microbial colonization of implanted silicone and polyurethane catheters. *J Mater Sci Mater Med* 1994;5:601-5.
57. Beck-Sagué CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
58. Francois P, Vaudaux P, Foster TJ, Lew DP. Host bacteria interactions in foreign body infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:514-20.
59. Baldassarri L, Gelosia A, Donelli G. Interazioni tra materiali polimerici e microrganismi In: A Baldassarri L, Donelli G, Caiazza S (Ed.). *Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i materiali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1995. (Rapporti ISTISAN, 95/20). p. 147-153.
60. Solomkin JS. Molecular mechanisms of slime production: A transferable operon explains how a saprophyte finds a home. *Crit Care Med* 2002;30(12):2776.
61. Donelli G, Gelosia A, Baldassarri L, Mignozzi M, Fiscarelli E, Rizzoni G. Surface features of intra- and extra-vascular catheters and bacterial colonization. *Electron Microscopy* 1992;3:513. EUREM 92, Granada, Spain.
62. Oga M, Sugioka Y, Hobgood CD, Gristina AG, Myrvik QN. Surgical biomaterials and differential colonization by staphylococcus epidermidis. *Biomaterials* 1988;9:285-9.
63. An YH, Stuart GW, McDowell SJ, McDaniel SE, Kang Q, Friedman RJ. Prevention of bacterial adherence to implant surfaces with a crosslinked albumin coating *in vitro*. *J Orthop Res* 1996;14(5):846-9.
64. Mongodin E, Bajolet O, Cutrona J, Bonnet N, Dupuit F, Puchelle E, de Bentzmann S. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* are involved in adherence to human airway epithelium. *Infect Immun* 2002;70(2):620-30.
65. Rice K, Huesca M, Vaz D, McGavin MJ. Variance in fibronectin binding and *fnb* locus polymorphisms in *Staphylococcus aureus*: identification of antigenic variation in a fibronectin binding protein adhesin of the epidemic CMRSA-1 strain of methicillin-resistant *S. aureus*. *Infect Immun* 2001;69(6):3791-9.
66. Greene C, Mcdevitt D, Francois P, *et al*. Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibrinogen-binding proteins and studies on the expression of *fnb* genes. *Mol Microbiol* 1995;17:1143-52.
67. Baldassarri L., Donelli G., Gelosia A., Voglino MC., Simpson A., Christensen GD. Purification and characterization of the staphylococcal slime-associated antigen and its occurrence among *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates. *Infect Immun* 1996;64:3410-5.
68. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982;37(1):318-26.
69. Baldassarri L., Donelli G., Gelosia A., Simpson A., Christensen GD. Expression of slime interferes with *in vitro* detection of host protein receptors of *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1997;65:1522-6.
70. Gray ED, Peters G, Versteegen M, Regelman WE. Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the human cellular immune response. *Lancet* 1984;18;1(8373):365-7.
71. Stoodley P, Cargo R, Rupp CJ, Wilson S, Klapper I. Biofilm material properties as related to shear-induced deformation and detachment phenomena. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2002;29(6):361-7.

72. Bombauer R, Mestres P, Pirrung KJ, Sioshansi P. Scanning electron microscopic investigation of catheters for blood access. *Artif Organs* 1994;18:272-5.
73. Bombauer R, Mestres P, Scheil R, *et al.* Surface treated large bore catheters with silver based coatings versus untreated catheters for extracorporeal detoxification methods. *ASAJO J* 1998;44:303-8.
74. Bombauer R, Mestres P, Schiel R, Schneidewind JM, Latza R, Bambauer S, Sioshansi P. Surface treated catheters with ion beam process for blood access. *Ther Apher* 2000;4(5):342-7.
75. Trerotola SO, Jhonson MS, Shah H, Kraus MA, McKusky MA, Ambrosius WT, Harris VJ, Snidow JJ. Tunnelled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection-a randomized study. *Radiology* 1998;207:491-6.
76. Bach A, Eberhardt H, Frick A, Schmidt H, Bottinger BW, Martin E. Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. *Crit Care Med* 1999;27(3):515-20.
77. Mermel LA., Stolz SM., Maki DG. Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis* 1993;167:920-4.
78. Murray PR (Ed.). *Manual of clinical microbiology*. Seventh Edition. Washington DC : American Society of Microbiology; 1999.
79. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Crespo E, Martinez-Vazquez JM. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(5):403-7.
80. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 25;354(9184):1071-7.
81. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, Jollis JG. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999; 8;130(10):810-20.
82. Raad II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002;22;162(8):871-8.
83. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE, Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;1;32(9):1249-72.

APPENDICE A

Linee guida per la prevenzione delle infezioni associate a cateteri intravascolari

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi hanno di recente aggiornato le linee guida relative alla prevenzione delle infezioni associate a cateteri intravascolari.

[...] “These guidelines are intended to provide evidence-based recommendations for preventing catheter-related infections. Major areas of emphasis include: 1) educating and training health-care providers who insert and maintain catheters; 2) using maximal sterile barrier precautions during central venous catheter insertion; 3) using a 2% chlorhexidine preparation for skin antisepsis; 4) avoiding routine replacement of central venous catheters as a strategy to prevent infection; and 5) using antiseptic/antibiotic impregnated short-term central venous catheters if the rate of infection is high despite adherence to other strategies (i.e., education and training, maximal sterile barrier precautions, and 2% chlorhexidine for skin antisepsis).” [...].

Le linee guida sono state pubblicate nel 2002:

O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002;51(RR-10):1-29.

Il testo è accessibile online dal sito www.cdc.gov/mmwr.

APPENDICE B

Analisi ultrastrutturale dei cateteri venosi centrali mediante microscopia elettronica a scansione

L'osservazione al microscopio elettronico a scansione dei cateteri venosi centrali espantati da pazienti permette di accertare l'eventuale formazione di biofilm microbico sulle superfici del catetere sia nei pazienti che hanno sviluppato infezioni clinicamente manifeste che in quelli con infezioni silenti.

Nel caso sia ritenuto utile e sia tecnicamente possibile procedere a tali indagini morfologiche mediante microscopia elettronica a scansione, ciascun segmento del catetere giunto al laboratorio di microbiologia dovrà essere ulteriormente sezionato, con il bisturi o con una comune lametta, in senso longitudinale in modo da poterne analizzare sia la superficie esterna che quella luminale.

I segmenti di catetere devono essere quindi fissati con glutaraldeide 2,5% in tampone cacodilato (0,1 M) per un tempo minimo di 2 h e postfissati con una soluzione di tetraossido di osmio al 4%.

Dopo disidratazione in alcool ed essiccamento al punto critico in CO₂, i campioni vanno ricoperti con film d'oro e osservati in microscopia elettronica a scansione.

APPENDICE C

Fac-simile di scheda clinica riepilogativa per lo studio dei casi di infezioni associate a cateteri venosi centrali

STUDIO DELLE INFEZIONI DA CATETERE VENOSO CENTRALE	
Ospedale _____	N. cartella <input type="text"/>
DATI ANAGRAFICI	
Cognome e nome _____	Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Data di nascita <input type="text"/>	Data di ricovero <input type="text"/>
Diagnosi di ingresso _____	
SAPS <input type="text"/> <input type="text"/>	APACHE II <input type="text"/> <input type="text"/>
QUADRO CLINICO	
1. Febbre (>38 °C):	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
2. Quadro settico:	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
3. Segni locali di infezione:	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
4. Flebite:	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
5. Profilo proteico: _____	
6. Terapia antibiotica:	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <i>Se sì, indicare antibiotici, dosi e data di inizio della terapia</i>

7. Terapie concomitanti di particolare rilevanza: _____	

8. Patologie concomitanti: _____	

Altro _____	
CATETERE VENOSO CENTRALE	
Inserimento del catetere:	Data <input type="text"/>
	Sede _____
Rimozione del catetere:	Data <input type="text"/>
	Di routine: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	Se no, perché _____
Tipo di catetere:	Marca _____ Modello _____
	Materiale _____ Lotto _____
	Data di confezionamento <input type="text"/>
Modalità di conservazione:	_____
Data prelievo per emocultura:	1 ^a emocultura <input type="text"/>
	2 ^a emocultura <input type="text"/>

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

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

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2002 (n. 4) 9° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*