associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2023-15

PERCORSO DIAGNOSTICO

INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Infezioni associate ai cateteri vascolari Rif. 2023-15.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Giancarlo Basaglia, Microbiologia e Virologia, Ospedale di Pordenone, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO) – Gruppo di Lavoro Infezioni correlate all'Assistenza e dei dispositivi Impiantabili (GLICADI) AMCLI

ESTENSORI DEL DOCUMENTO

Iole Caola, GLICADI AMCLI

Elena De Vecchi, Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio - GLICADI AMCLI

Annibale Raglio, GLICADI AMCLI

Francesco Tessarolo, Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università di Trento - GLICADI AMCLI

REVISORI INTERNI

Simone Ambretti, Microbiologia – Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna IRCCS Policlinico di S.Orsola - GLICADI AMCLI

Giancarlo Basaglia, Microbiologia e Virologia, Ospedale di Pordenone, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO) - GLICADI AMCLI

REVISORI ESTERNI

Carla Fontana, Microbiologia e Banca Biologica,

I.R.C.C.S. Istituto nazionale Malattie infettive "Lazzaro Spallanzani", Roma – Gruppo di Lavoro per le infezioni nel Paziente Critico (GLIPAC) AMCLI

Sommario

1. INTRODUZIONE 5
2. ASPETTI CLINICI 5
3. TIPOLOGIA DI DISPOSITIVI PER L'ACCESSO VENOSO CENTRALE 6
3.1 Cateteri venosi centrali non tunnellizzati (non-tunneled CVC) 6
3.2 Cateteri venosi centrali tunnellizzati (tunnelled CVC) 6
3.3 Cateteri venosi centrali di Groshong (Groshong CVC) 6
3.4 Accessi vascolari completamente impiantabili (Port) 6
3.5 CVC inseriti su vena periferica (PICC) 6
4. DEFINIZIONI DELLE INFEZIONI CORRELATE AL CVC 7
4.1 Colonizzazione del catetere 7
4.2 Infezione del sito di inserzione (exit site) 7
4.3 Infezione del tunnel 7
4.4 Infezione della tasca 7
4.5 Infezione del torrente circolatorio (BSI) 7
5. EZIOLOGIA E PATOGENESI DELLE INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI 8
6. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI CATETERE CORRELATE 9
7. FASE PREANALITICA 10
7.1 Prelievo, tempo ottimale di trasporto e condizioni di conservazione dei campioni . 10
7.1a Cateteri 10
7.1b Sangue per emocoltura 10
7.1c Prelievo da sito di inserzione 11
7.1e Trasporto e conservazione 11
8. METODI DIAGNOSTICI CHE RICHIEDONO LA RIMOZIONE DEL CATETERE 11
8.1 Coltura semi-quantitativa della punta (metodo di "Maki") 11
8.2 Coltura quantitativa della punta 12
8.2a Tecnica colturale quantitativa di Cleri modificata da Brun-Buisson 12
8.2b Tecnica colturale quantitativa con sonicazione del catetere 12
9. METODI DIAGNOSTICI SENZA RIMOZIONE DEL CATETERE 12
9.1 Esame colturale del sangue 12
9.1a Emocoltura qualitativa da sangue prelevato in parallelo da vena periferica e da catetere 12
9.1b Emocolture quantitative da sangue prelevato in parallelo da vena periferica e da catetere . 12
9.1c Emocolture quantitative da sangue prelevato da catetere 13

amcli associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

9.1d Tempo differenziale di positivizzazione (DTTP) di emocolture prelevate nello stesso momento da catetere e da vena periferica 13
9.2 Test con arancio di acridina su sangue prelevato da catetere 14
9.3 Colture superficiali del punto di emergenza del catetere e del connettore 14
9.4 Tecniche molecolari per la diagnosi di CRBSI 14
9.4a Test molecolari da sangue intero 14
9.4b Test molecolari da brodo di emocoltura positiva per l'identificazione batterica rapida e la ricerca di meccanismi di resistenza 15
10. METODI DIAGNOSTICI SU CATETERI TOTALMENTE IMPIANTABILI 16
10.1 Colture senza sonicazione 16
10.2 Colture con sonicazione 16
10.3 Tecniche molecolari su cateteri totalmente impiantabili 16
11. REFERTO ED INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI 17
11.1 Prelievo da sito di inserzione e da connettori catetere 17
11.2 Coltura punta catetere 17
11.3 Emocolture prelevate nello stesso momento da catetere e da vena periferica per rilevamento del Tempo differenziale di positivizzazione (DTTP) 17
11.4 Emocolture prelevate da vena periferica o da connettore del catetere 18
12. APPROPRIATEZZA ED INDICATORI DI QUALITÀ 18
13. APPENDICE 1 19
SINTESI DELLE PROCEDURE RACCOMANDATE PER LA DIAGNOSI DELLE INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI 19
14. APPENDICE 2 19
DIAGRAMMI DI FLUSSO PER LA DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERI VASCOLARI 20
15. APPENDICE 3 24
TECNICHE PRESENTI IN LETTERATURA, MA NON RACCOMANDATE 24
15.1 Coltura qualitativa della punta catetere con arricchimento in brodo 24
15.2 Coltura quantitativa secondo Cleri 24
15.3 Flussaggio del catetere e coltura semi-quantitativa 24
15.4 Colorazione diretta del catetere 24
15.5 Spazzolamento del lume del catetere 24
16. BIBLIOGRAFIA 26

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

1. INTRODUZIONE

L'utilizzo di cateteri vascolari (CV) costituisce un aspetto essenziale dell'assistenza, permettendo un accesso per la somministrazione di liquidi, elettroliti, farmaci e supporti nutrizionali. Inoltre, il catetere vascolare può essere utilizzato come accesso venoso per eseguire prelievi ematici, per il monitoraggio emodinamico, l'emodialisi e l'emofiltrazione. La maggior parte dei dispositivi intravascolari è dedicata all'uso periferico, ma tra i dispositivi vascolari vanno annoverati anche cateteri venosi centrali o arteriosi nel caso di accessi venosi difficili o in caso di monitoraggio emodinamico. Si calcola che ogni anno più di cinque milioni di cateteri venosi centrali sono inseriti negli Stati Uniti *[Mermel et al 2009; Raad et al 2014]* e numeri simili vengono riportati anche per i paesi europei *[Gallieni et al 2008; Aghdassi et al 2019].*

Questo documento fornisce indicazioni sul processo microbiologico e sulle indagini batteriologiche applicabili alla diagnostica delle infezioni catetere correlate. Gli approfondimenti riferiti alle emocolture sono ampliamente descritti nello specifico documento AMCLI: "*Percorso diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio"*, redatto dal Gruppo di lavoro sulle Infezioni nel paziente critico" del 2023.

2. ASPETTI CLINICI

Le infezioni costituiscono una delle complicanze più gravi associate all'utilizzo dei CV e rappresentano una delle più importanti e frequenti infezioni nosocomiali. Si stima che il 15-30 % di tutte le batteriemie nosocomiali siano catetere-correlate *[Tome et al 2021].* L'infezione può essere localizzata a livello del sito di inserzione, oppure estendersi al torrente circolatorio (Catheter Related Blood Stream Infection, CRBSI). Negli Stati Uniti sono state rilevate circa 80.000 CRBSI/anno nelle terapie intensive *[Mermel et al 2009]*, associate a un aumento di morbidità e mortalità oltre che al prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e all'aumento dei costi sanitari *[Spelman et al 2017; Ziegler et al 2015].*

Il rischio infettivo varia in base al dispositivo intravascolare utilizzato, il tipo e la finalità d'uso, il sito di inserzione, l'esperienza e la formazione del personale che inserisce il dispositivo, la frequenza di accesso al catetere, la durata del posizionamento del catetere, le caratteristiche del paziente e l'utilizzo di comprovate strategie di prevenzione delle infezioni *[Mermel et al 2009]*. Le linee guida internazionali descrivono ampiamente le misure chiave da applicare per ridurre il rischio di CRBSI *[Chaves et al 2018; Farina et al 2019].*

L'incidenza delle CRBSI è di circa l'1 % ma può aumentare fino a 4-8% in caso di cannule utilizzate per la nutrizione parenterale. Nella popolazione pediatrica la frequenza di infezione è stata riportata essere più elevata che nella popolazione adulta. Nei pazienti oncologici adulti il tasso di infezione per dispositivi a lungo termine totalmente impiantabili è risultato estremamente variabile con una frequenza riportata tra 0,018 a 0,35 ogni 1000 giorni di CV. Anche in questo caso nella popolazione pediatrica è stata osservata una frequenza più elevata rispetto alla popolazione oncologica adulta e pari a 1.2/1000 giorni CV. I pazienti pediatrici, in particolare i neonati e i prematuri, sono più suscettibili alle infezioni del torrente circolatorio a causa di un sistema immunitario immaturo e di una discontinuità della barriera cutanea.

Un trattamento antibiotico precoce può portare a un miglioramento della prognosi, ma ciò è strettamente associato una corretta e appropriata diagnosi microbiologica. La sopravvivenza a queste infezioni è associata alla identificazione precoce del microorganismo responsabile dell'infezione.

3. TIPOLOGIA DI DISPOSITIVI PER L'ACCESSO VENOSO CENTRALE

3.1 Cateteri venosi centrali non tunnellizzati (non-tunneled CVC)

I CVC non tunnellizzati possono essere realizzati in poliuretano o silicone medicale e vengono inseriti nel sistema venoso periferico (vena succlavia) o nel collo (vena giugulare) utilizzando un introduttore percutaneo e facendo avanzare la punta del catetere fino all'altezza della vena cava superiore. Questi CVC sono costruiti per un uso a breve termine (<15 giorni) e possono essere posizionati anche in pazienti non ospedalizzati al di fuori di un contesto chirurgico. Possono inoltre essere sostituiti impiegando un filo guida.

3.2 Cateteri venosi centrali tunnellizzati (tunnelled CVC)

I CVC tunnellizzati sono dispositivi concepiti per un impiego a lungo termine (>30 giorni) per infusione di farmaci (es. chemioterapici)/fluidi irritanti, vescicanti o soluzioni iper-osmolari , per alimentazione parenterale e/o per l'accesso al sistema venoso.

Vengono generalmente posizionati con una procedura chirurgica, realizzando un tunnel sottocutaneo di alcuni centimetri prima di inserirsi nella vena. L'estremità prossimale emerge dal tunnel sottocutaneo in corrispondenza della parete toracica anteriore inferiore.

Una cuffia in Dacron a forma di feltro può essere presente sulla porzione prossimale della cannula e viene posizionata nel tratto sub-cutaneo al fine di ancorare il catetere ai tessuti e garantire il posizionamento nel tempo. La cuffia permette l'integrazione con i tessuti del paziente e limita la migrazione dei microrganismi verso la porzione distale.

3.3 Cateteri venosi centrali di Groshong (Groshong CVC)

I CVC di Groshong rappresentano una evoluzione dei cateteri tunnellizzati. Diversamente dai comuni CVC i cui lumi distali sono aperti, i CVC di Groshong presentano una punta arrotondata priva di terminazioni luminali. Le aperture dei lumi sono realizzate mediante valvole a doppia slitta che rimangono chiuse qualora non venga esercitata una sufficiente pressione di infusione o di aspirazione. Queste valvole permettono di ridurre il rischio di formazione di coaguli nel sangue presente nel lume o l'infusione di aria quando il CVC non è in uso.

3.4 Accessi vascolari completamente impiantabili (Port)

I port sono dispositivi per l'accesso vascolare completamente impiantabili per un uso a lungo termine e associati a un basso tasso di infezione. Il dispositivo formato da una camera collegata a un catetere è generalmente realizzato in materiale polimerico e in titanio. Vengono inseriti completamente sotto cute e connessi alla vena mediante un lume. Il posizionamento dei port è realizzato per via chirurgica in una tasca sottocutanea della parete toracica superiore per l'accesso in vena succlavia oppure nella fossa antecubitale del braccio per un accesso periferico. I port sono disponibili sia con singolo o doppio lume, con o senza valvola Groshong.

3.5 CVC inseriti su vena periferica (PICC)

L'impiego di cateteri venosi centrali inseriti in vena periferica ha ottenuto un largo consenso come metodo alternativo per la realizzazione di accessi vascolari a lungo termine (dalle sei settimane ai sei mesi). Questo tipo di catetere può essere realizzato in silicone o in poliuretano e disporre o meno della valvola Groshong. Il catetere è inserito in posizione periferica in corrispondenza o al di sopra dello spazio antecubitale nella vena cefalica,

basilica, cefalica mediale o mediale basilica. Da questa posizione la punta del catetere viene fatta avanzare fino alla vena cava superiore, all'altezza dell'atrio destro. Questi cateteri vengono solitamente posizionati in pazienti non ospedalizzati al di fuori di una procedura chirurgica, in anestesia locale. Il loro limite principale è la longevità più breve, a causa di un più alto rischio di trombosi.

4. DEFINIZIONI DELLE INFEZIONI CORRELATE AL CVC

4.1 Colonizzazione del catetere

Un catetere si definisce colonizzato quando si ha crescita significativa di almeno una specie microbica da colture quantitative (effettuate secondo la tecnica di Brun-Buisson) o semiquantitative (effettuate con tecnica di "Maki") della punta del catetere. E' altresì indicativa di colonizzazione del catetere la crescita significativa del materiale prelevato dal connettore.

4.2 Infezione del sito di inserzione (exit site)

Criterio microbiologico: crescita significativa di microrganismi nell'essudato raccolto dal punto di inserzione, con o senza concomitante infezione ematica.

Criterio clinico: eritema, tumefazione, dolore della cute nei primi 2 cm dal punto di fuoriuscita del catetere, talora associati ad altri sintomi di infezione come febbre e/o secrezioni purulente con o senza concomitante infezione del torrente circolatorio.

4.3 Infezione del tunnel

Caratterizzato da dolore, eritema e/o tumefazione a più di 2 cm dal sito di emergenza del catetere o lungo il tratto sottocutaneo di un catetere tunnellizzato, con o senza concomitante infezione del torrente circolatorio.

4.4 Infezione della tasca

Definita come presenza di essudato purulento all'interno della tasca sottocutanea di un catetere intravascolare totalmente impiantato spesso associato a dolore, eritema e/o tumefazione in prossimità della tasca. Può essere associato a rottura spontanea e a drenaggio o necrosi della cute soprastante, con o senza concomitante infezione del torrente circolatorio.

4.5 Infezione del torrente circolatorio (BSI)

E' definita come infezione associata a batteriemia o fungemia (presenza di batteri o miceti nel torrente circolatorio) *[CLSI 2022]*

Può essere:

- Correlata ai liquidi di infusione: quando si osserva crescita dello stesso microrganismo (con stesso profilo di resistenza) nei liquidi di infusione e nell'emocoltura effettuata con venipuntura, senza altra fonte identificabile di infezione *[Mermel et al 2009]*;
- Associata a catetere (CRBSI): in presenza di batteriemia o fungemia in un paziente con catetere vascolare e almeno una emocoltura da vena periferica positiva, sintomi clinici di infezione (febbre, brividi e/o ipotensione) e nessuna fonte apparente di infezione ematica ad eccezione del catetere.

Uno dei seguenti riscontri deve essere presente:

- crescita significativa dalla coltura della punta catetere (semiquantitativa, >15 CFU/punta catetere o quantitativa >100 CFU/ punta catetere) e isolamento della stessa specie microbica (con stesso profilo di resistenza) dalla emocoltura da vena periferica *[Mermel 2009]*.
- crescita della stessa specie microbica (con stesso profilo di resistenza) da sangue prelevato da catetere in carica superiore di 3 volte rispetto al sangue prelevato in parallelo da vena periferica *[Mermel 2009]*.
- differenza superiore alle 2 ore tra il tempo di positivizzazione dell'emocoltura prelevata da catetere rispetto all'emocoltura prelevata simultaneamente da vena periferica con crescita dello stessa specie microbica (con stesso profilo di resistenza*)* *[Mermel 2009]*. Criterio non affidabile per infezioni da *Candida spp.* *[Park et al 2014, Bouza et al 2013; Jo et al 2020; Gits-Muselli et al 2020; Chaves et al 2018]* o *S. aureus* *[Kaasch et al 2014; Bouzidi et al 2018]*.
- crescita significativa della stessa specie microbica (con stesso profilo di resistenza) da coltura del catetere totalmente impiantabile e da emocoltura da vena periferica *[del Pozo et al 2014; Bouza et al 2014]*.

5. EZIOLOGIA E PATOGENESI DELLE INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI

L'eziologia delle infezioni associate ai CV è influenzata dalla tipologia del catetere utilizzato, dal sito di inserzione, dal tempo di permanenza del dispositivo, dalle condizioni ambientali e dalle caratteristiche del paziente.

Diversi sono i meccanismi attraverso i quali possono essere acquisiti i microorganismi responsabili di infezione: microbiota del paziente, mani del personale sanitario, disinfettanti contaminati, hub contaminati, localizzazione secondaria a un'altra infezione, fluidi e liquidi contaminati, aria del reparto di degenza.

I più comuni microorganismi responsabili di CRBSI sono i cocchi Gram positivi quali *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi negativi (CoNS) ed enterococchi *[Chaftari et al 2018; ECDC 2019; Laporte-Amargos et al 2023; Barrigah-Benissan et al 2023; Pitiriga et al 2022; Heybati et al 2022; Nakaya et al 2022; Pinto et al 2022]*. La maggior parte dei ceppi di CoNS danno luogo a infezioni di moderata gravità con un decorso favorevole. Una eccezione è rappresentata dalle CRBSI causate da *Staphylococcus lugdunensis* che si manifestano con una sintomatologia più grave, simile a quella presente nelle infezioni da *S. aureus*. Meno frequentemente isolati sono i lieviti, in particolar modo specie di *Candida* quali *C. parapsilosis* e *C. albicans,* ma anche *C. auris*, caratterizzata da una notevole resistenza agli antimicotici, e i bacilli Gram positivi a bassa virulenza come *Cutibacterium acnes* e corinebatteri *[Duzgol et al 2022; Yamin et al 2021]*.

Per quanto riguarda i bacilli Gram negativi (Enterobacterales e Pseudomonacee), essi vengono isolati principalmente in pazienti neutropenici o, in ogni caso, immunocompromessi o in pazienti con catetere femorale. Recentemente è stato segnalato un aumento nella frequenza di isolamento di di Enterobatteri (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) rispetto a quanto osservato negli anni passati *[Laporte-Amargos et al 2023]*. Più raro è l'isolamento di specie di *Bacillus* *[Nakaya et al 2022]*, di *Aspergillus* e di *Fusarium*, mentre nei pazienti trattati con infusioni contenenti lipidi (es. per nutrizione parenterale) deve essere tenuta in considerazione la possibilità che l'infezione sia causata da *Malassezia furfur*.

È importante notare come la maggioranza dei microrganismi responsabili di CRBSI è ritrovabile come commensale a livello cutaneo. Questi microorganismi possono migrare lungo la superficie esterna del catetere al momento dell'inserimento dello stesso, soprattutto qualora non venga adottata una corretta antisepsi. Nei cateteri a lunga permanenza la più frequente modalità di infezione è data dalla migrazione a partenza dall'hub dei microrganismi nel lume del catetere e meno frequentemente dopo infusione di soluzioni contaminate. L'infezione del dispositivo può avvenire anche per disseminazione ematogena di microrganismi da focolai infettivi di distretti diversi (es. infezioni delle vie urinarie, infezioni polmonari).

Il processo di colonizzazione può avvenire secondo diversi meccanismi. In primo luogo, ogni qualvolta un catetere è posizionato, la sua superficie esterna viene lentamente ma inevitabilmente avvolta da tessuto connettivo in risposta alla presenza di un corpo estraneo. Esso costituisce un ottimo substrato per la colonizzazione da parte di batteri e funghi. Inoltre, i microorganismi presenti nel lume del catetere possono aderire alle superfici del catetere stesso dando luogo alla formazione di biofilm, in cui le cellule microbiche sono protette da una matrice polimerica che favorisce la loro permanenza. Da un biofilm maturo, inoltre, vengono rilasciate cellule microbiche che, una volta raggiunto il torrente ematico possono dare luogo a batteriemia e fungemia e, in alcuni casi, a CRBSI clinicamente evidenti. La progressione dalla colonizzazione del catetere all'infezione è probabilmente dipendente del germe coinvolto, ma potrebbe essere influenzata anche dalla quantità di microorganismi presenti nel biofilm. Infine, il biofilm stesso, agendo come barriera contro le difese immuni dell'ospite e gli antibiotici, contribuisce a favorire la permanenza dei patogeni nel catetere stesso.

6. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI CATETERE CORRELATE

In assenza di segni locali di infezione, le colture di materiale prelevato con tampone costituiscono il primo semplice metodo diagnostico conservativo con un elevato valore predittivo negativo. La combinazione delle colture della cute pericatetere e dei prelievi con tampone dal connettore del catetere permettono di escludere la presenza di infezione correlata a catetere (CRBSI) con un'elevata affidabilità *[Mansilla et al 2019, Chaves et al 2018].*

L'infezione correlata a catetere (CRBSI) viene sospettata quando nel paziente cateterizzato compaiono febbre, brividi o altri segni di sepsi non riconducibili ad altri siti di infezione. Inoltre CRBSI è sospettata nei pazienti con infezioni metastatiche (emboli settici) o con batteriemia persistente/ricorrente causata da microrganismi che colonizzano la cute. Il sospetto clinico aumenta se sono evidenti segni di infiammazione nel sito di inserzione del dispositivo. In questo caso, se possibile, viene rimosso il catetere e la punta inviata in laboratorio per l'esame colturale; la coltura positiva dimostra la colonizzazione del catetere. Se vengono eseguite in contemporanea alla rimozione del catetere delle emocolture che risultano positive per lo stesso microrganismo si può fare diagnosi di batteriemia catetere-correlata.

L'esame colturale della punta del catetere è il metodo di riferimento per la diagnosi di infezione catetere correlata. Le metodiche più affidabili per effettuare la coltura della punta del catetere sono la *tecnica semiquantitativa di "Maki"* e la *quantitativa di "Brun-Bisson"* *[Chaves 2018].*

In alcuni casi le condizioni cliniche non permettono la rimozione del dispositivo. Per queste ragioni sono stati sviluppati metodi alternativi per la diagnosi di infezione associata a

catetere realizzabili senza rimuovere il dispositivo, considerando anche che talvolta il trattamento è possibile con il catetere in loco *[Douard et al 1989, Fan et al 1988].*

La punta del catetere rimosso senza sospetto di infezione non deve essere inviata al laboratorio per la coltura *[Mermel et al 2009, Chaves et al 2018]* in quanto un eventuale risultato positivo non è di nessuna utilità clinica e viceversa rappresenta un rischio di terapia antimicrobica non appropriata.

Di seguito vengono presentate le procedure di prelievo dei campioni, conservazione e trasporto degli stessi. Vengono quindi elencati i metodi diagnostici riportati in letteratura nel corso degli anni raggruppati in base alla necessità o meno di rimuovere il catetere e alla tipologia del catetere stesso.

7. FASE PREANALITICA

7.1 Prelievo, tempo ottimale di trasporto e condizioni di conservazione dei campioni

7.1a Cateteri

Disinfettare la cute attorno all'area d'ingresso della cannula tramite applicazione per 5' di un impacco di garza imbevuto di una soluzione alcolica allo 0,05% di clorexidina; rimuovere il dispositivo vascolare con tecnica asettica, tagliare con forbice sterile un segmento di 5 cm del catetere che includa la punta e porlo in contenitore sterile.

7.1b Sangue per emocoltura

Le emocolture vanno prelevate secondo il metodo standardizzato (si veda documento AMCLI: "*Percorso diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio"*, redatto dal Gruppo di lavoro sulle Infezioni nel paziente critico" del 2023), possibilmente prima di iniziare la terapia antibiotica *[Mermel 2009].*

Nel caso di emocolture prelevate in contemporanea da catetere e vena periferica specificare sui flaconi il sito di prelievo e prelevare lo stesso volume di sangue da ciascuna sede. La corretta definizione della tipologia di campione prelevato rappresenta un elemento fondamentale ed imprescindibile per una corretta interpretazione dei risultati dell'analisi.

Per il paziente adulto, vanno prelevati (se le condizioni cliniche lo consentono) due set di emocolture, un primo set da vena periferica controlaterale al catetere e un secondo set da catetere. Il set da emocoltura comprende due flaconi (per microrganismi aerobi e anaerobi) e il volume ottimale di inoculo è compreso tra 8 e 10 mL per flacone (fare riferimento anche alle indicazioni del produttore dei flaconi).

Per pazienti pediatrici, va utilizzato il flacone aerobio pediatrico con volume di sangue compreso tra 1 e 3 mL. Per i neonati, il volume di sangue può essere ridotto a 0.5-1mL *[Australian Commission on Safety and Quality in Health Care 2019].*

Per cateteri venosi multilume è raccomandato il prelievo di emocolture da ciascuno dei lumi per poter definire una corretta diagnosi di CRBSI *[Chavex et al 2018]* in particolare per ottimizzare il rilevamento delle CRBSI nella valutazione dei pazienti pediatrici oncologici critici *[Rider et al 2022].* Il mancato prelievo delle emocolture da uno o più lumi è associato alla mancata diagnosi di un considerevole numero di CRBSI *[Robinson et al 2002, Guembe et al 2010; Cuellar-Rodriguez et al 2014]*. Tuttavia, il miglioramento dell'accuratezza diagnostica va valutato attentamente in considerazione dell'impatto clinico di un prelievo di grandi volumi ematici *[Boll et al 2021].*

7.1c Prelievo da sito di inserzione

Prelevare con tampone sterile con terreno di trasporto il materiale presente sulla cute che circonda la sede di inserzione del catetere in un'area di circa 2 cm^2 *[Chaves et al 2018, Mermel et al 2009].*

7.1d Prelievo dal connettore (hub) del catetere

Prelevare con tamponi sterili il materiale presente sulla superficie interna di ciascun connettore *[Chaves et al 2018, Mermel et al 2009].*

7.1e Trasporto e conservazione

Tutti i campioni (punte catetere, emocolture, tamponi) devono essere trasportati e processati prima possibile, identificando le modalità organizzative più appropriate sulla base degli orari di apertura del laboratorio e delle caratteristiche organizzative del lavoro. In ogni caso, le emocolture vanno incubate entro il tempo massimo di 4 ore e con possibilità di caricamento h24.

La refrigerazione delle punte dei cateteri intravascolari è preferibile alla conservazione a temperatura ambiente. Se la consegna al laboratorio è ritardata, la conservazione refrigerata delle punte non riduce significativamente la resa delle colture *[Bouza et al. 2009].*

8. METODI DIAGNOSTICI CHE RICHIEDONO LA RIMOZIONE DEL CATETERE

8.1 Coltura semi-quantitativa della punta (metodo di "Maki")

Rullare il segmento vascolare distale avanti e indietro, con rotazione completa di 360°, per 4-5 volte sulla superficie di una piastra di agar sangue. Incubare la piastra per 72 ore a 36±1°C, esaminando giornalmente la coltura. Contare le colonie non appena si evidenzia la crescita. Esprimere il risultato in UFC/segmento di catetere *[Maki et al 1977].*

NOTA: Con questo metodo si esegue l'esame colturale della superficie esterna della punta del catetere, mentre non vengono evidenziate colonizzazioni endoluminali. Altro limite del metodo è l'utilizzo di un solo tipo di terreno colturale ed una sola condizione di incubazione. Perciò nel sospetto di infezione da microrganismi esigenti vanno utilizzati altri terreni colturali e atmosfere di incubazione. [Martin- Rabadan et al 2008].

NOTA: La soglia > di 15 colonie dimostra colonizzazione del catetere ed è ritenuta comunemente come indice predittivo correlato a sepsi per qualsiasi tipo di microrganismo ed è associata a batteriemia nel 10 – 14% dei casi [Dooley et al 1996, Maki et al 1977].

8.2 Coltura quantitativa della punta

8.2a Tecnica colturale quantitativa di Cleri modificata da Brun-Buisson

Aggiungere 1 mL di acqua sterile al contenitore contenente il segmento di catetere e agitare con vortex per 1 minuto. Inoculare 0.1 mL della sospensione in piastra agar sangue da 90 mm di diametro, distribuendola sull'intera superficie della piastra. Incubare in aerobiosi a 36°±1°C per 18 ore, e in caso di negatività fino a 48 ore *[Bruin-Buisson et al 1987].*

Contare il numero di colonie sulla piastra, correggere il conteggio considerando il fattore di diluizione iniziale (moltiplicando per 10 volte). Considerare quale soglia significativa di positività un numero di colonie superiore a 1000 UFC/segmento (equivalente a 1000 UFC/mL).

NOTA: Per facilitare l'isolamento delle colonie in carica elevata, è possibile inoculare su agar sangue anche aliquote di 1 µL e 10 µL del vortexato.

NOTA: Questa tecnica permette il rilevamento di microrganismi adesi alla superficie interna ed esterna del catetere.

8.2b Tecnica colturale quantitativa con sonicazione del catetere

Aggiungere 10 ml di brodo soia triptone (TSB) nel contenitore contenente la punta catetere. Sonicare (55Khz, 125 W) per 1 minuto e quindi agitare con vortex per 15 secondi. Seminare una aliquota da 0,1 ml di sonicato non diluito su piastra di agar sangue *[Sherertz et al 1990]*. Per facilitare il conteggio delle colonie presenti in carica elevata diluire il sonicato 1:10 e 1:100 in soluzione fisiologica, agitare su vortex la sospensione ottenuta e inoculare 0,1 mL di ciascuna diluizione in agar sangue. Incubare le piastre in aerobiosi a 36°±1°C per 18 h, e in caso di negatività fino a 48 h. Contare il numero di colonie per ciascuna piastra. Calcolare il numero di UFC/segmento catetere tenendo in considerazione i fattori di diluizione e i volumi di inoculo. Considerare, quale soglia significativa di positività, un numero di colonie superiore a 100 UFC/segmento. *[Sherertz et al 1990, Raad et al 1992 e 2007, Siegman-Igra et al 1997].*

NOTA: Questa tecnica colturale ha il vantaggio di isolare i germi presenti nella porzione intraluminale, in quella esterna al catetere, nonché quelli organizzati in biofilm, trovando perciò particolare indicazione nei cateteri posizionati per lungo periodo in cui è predominante la colonizzazione intraluminale.

9. METODI DIAGNOSTICI SENZA RIMOZIONE DEL CATETERE

9.1 Esame colturale del sangue

9.1a Emocoltura qualitativa da sangue prelevato in parallelo da vena periferica e da catetere

Nei pazienti con sospetta batteriemia catetere correlata vanno prelevati, un set di emocoltura (flacone per aerobi e flacone da anaerobi) da vena periferica controlaterale al catetere e un set di emocoltura da catetere, indicando correttamente la sede del prelievo sui flaconi *[Mermel et al. 2009].* In caso di isolamento dello stesso microrganismo (con stesso profilo di resistenza) da ambedue le emocolture, il risultato è indicativo di infezione catetere correlata. La negatività delle colture ha un eccellente valore predittivo negativo per escludere infezione ematica catetere correlata *[Des Jardin et al 1999],* mentre la positività colturale del sangue prelevato da catetere richiede attenta interpretazione clinica.

9.1b Emocolture quantitative da sangue prelevato in parallelo da vena periferica e da catetere

Questa tecnica è basata sulla coltura quantitativa di due campioni ematici prelevati in parallelo da catetere e da vena periferica *[Capdevilla et al 1992]* con provette per lisi e centrifugazione da 10 mL (per pazienti adulti) o 1,5 mL (per pazienti pediatrici).

Centrifugare a 3000 giri per 30 minuti il contenuto della provetta da 10mL. Rimuovere il surnatante e omogenizzare il sedimento con una pipetta sterile. Agitare al vortex e inoculare aliquote da 0,5mL con tecnica di semina quantitativa in agar sangue (da incubare in anaerobiosi a 36°±1°C), agar cioccolato (da incubare in CO2 a 36°±1°C) e agar Sabouraud (da incubare a 29°±1°C).

In caso di prelievo con utilizzo di provetta 1,5 mL, mescolare il contenuto al vortex, senza centrifugare, e inoculare in aliquote da 0,2mL con tecnica di semina quantitativa nei medesimi terreni sopracitati *[Douard et al 1999].*

Incubare le piastre per 5 giorni ed esaminarle giornalmente per evidenziare eventuale crescita. Contare le colonie ed esprimere la carica di microrganismi in UFC/mL di sangue.

La crescita di microrganismi, della stessa specie microbica, da sangue prelevato da catetere in carica superiore di 3 volte rispetto al sangue da vena periferica è indicativa di CRBSI *[Mermel et al 2009; Chaves et al 2018].*

L'utilizzo di questa tecnica diagnostica è limitato perché laboriosa per il laboratorio e con costo elevato *[Raad et al. 2007].*

9.1c Emocolture quantitative da sangue prelevato da catetere

Qualora non sia possibile disporre di campioni di sangue da vena periferica, prelevare un minimo di due campioni di sangue attraverso differenti lumi del catetere *[Gaur et al 2005].* Due colture positive per lo stesso microrganismo, di cui una in carica almeno 3 volte superiore rispetto all'altra indicano possibile CRBSI. *[Mermel et al 2009].*

NOTA: Il prelievo di un singolo campione di sangue attraverso il catetere può essere sottoposto a coltura quantitativa. Una crescita >100 UFC/mL può contribuire alla diagnosi di CRBSI. Tuttavia questo metodo non discrimina tra CRBSI e batteriemia ad elevata carica microbica. [Raad et al. 2007].

9.1d Tempo differenziale di positivizzazione (DTTP) di emocolture prelevate nello stesso momento da catetere e da vena periferica

Questo metodo per la diagnosi di infezione correlata a catetere è basato sulla precocità del tempo di positivizzazione dell'emocoltura prelevata da catetere in confronto alla coltura da vena periferica, rilevabile dalla strumentazione per le emocolture.

Per applicare questo criterio interpretativo, è necessario prelevare un set di emocolture (flacone per aerobi e flacone per anaerobi) da catetere e un set di emocolture da vena periferica nello stesso momento, identificare correttamente i flaconi con il sito e l'ora di prelievo ed inviare subito in laboratorio per l'incubazione più rapida possibile nei sistemi automatizzati per emocoltura. Il monitoraggio continuo della crescita permette il rilevamento strumentale dell'orario di positivizzazione delle emocolture. Il tempo di positivizzazione più precoce di almeno due ore dell'emocoltura prelevata da catetere rispetto a quella da vena periferica con crescita del medesimo microrganismo (stesso profilo di resistenza) è indice di CRBSI, essendo espressione del numero maggiore di microrganismi presenti nel sangue da catetere infetto *[Blot et al 1999, Raad 2004, Mermel et al 2009].*

Nei pazienti con candidemia *[Park et al 2014, Bouza et al 2013; Jo et al 2020; Gits-Muselli et al 2020; Chaves et al 2018]* o batteriemia da *S. aureus [Kaasch et al 2014; Bouzidi et al 2018]* l'uso del tempo differenziale di positivizzazione delle emocolture non è raccomandato per fare diagnosi o

per escludere la presenza di CRBSI. Lo stesso test non è sufficiente per supportare la decisione di mantenere il CVC in situ *[Blot et al 1999]*.

9.2 Test con arancio di acridina su sangue prelevato da catetere

L'esame diretto di sangue prelevato da catetere utilizzando la tecnica "Acridine orange leukocyte cytospin (AOLC)" permette una diagnosi rapida di infezione del dispositivo *[Rushforth et al 1993, Kite et al 1999]*.

Prelevare circa 1 mL di sangue in EDTA tramite il CVC. Predisporre due aliquote da 50 µL provetta sterile e aggiungere 1,2 mL di formalina (10% vol) in soluzione salina (0.025 mol/L). lasciare a contatto per due minuti. Aggiungere 2.8 mL di soluzione salina (0.19 mol/L) e centrifugare a 352 g per 5 minuti. Decantare il surnatante, omogenizzare il pellet al vortex per 5 secondi. Trasferire il contenuto in una provetta per centrifugazione mediante cytospin a 153g per 5 minuti. Asciugare il monostrato di leucociti e microrganismi formatosi sul vetrino in piastra riscaldante a 60°C per 3 minuti. Colorare un vetrino con soluzione di arancio di acridina (1/10000 vol) e l'altro vetrino con colorazione di Gram. Osservare rispettivamente con microscopio ottico in luce ultravioletta e in luce bianca. Valutare un minimo di 100 campi ad alto ingrandimento e considerare come risultato positivo la presenza di almeno un microrganismo per vetrino. Il limite di rilevazione del metodo è di 1000 UFC/mL di sangue.

È stata riportata una sensibilità del 96% ed una specificità del 91% per CRBSI combinando i due test *[Kite et al 1999]*.

9.3 Colture superficiali del punto di emergenza del catetere e del connettore

Per ambedue i materiali prelevati con tampone dalla cute pericatetere e dal/i connettore/i allestire una coltura semiquantitativa in piastre di agar sangue *[Mermel et al 2009, Chaves et al 2018]*. Incubare per 48 ore. La crescita dello stesso microrganismo, in numero >15 UFC per piastra da uno dei campioni prelevati con tampone, e da un campione di sangue prelevato da vena periferica, può indicare CRBSI *[Bouza et al 2007, Bouza et al 2014]*.

Le colture dalla cute pericatetere o dall'hub quando risultano negative o con carica microbica <15 UFC hanno un elevato potere predittivo per escludere l'infezione da catetere *[Cercenado et al 1990, Fan et al 1988, Chaves et al 2018]*. Questo permette di evitare la rimozione inutile di molti dispositivi intravascolari.

NOTA: L'esame microscopico con colorazione di Gram delle secrezioni cutanee e del connettore permette di escludere la presenza di CRBSI con potere predittivo negativo del 97.1% [Leon et al 1998].

9.4 Tecniche molecolari per la diagnosi di CRBSI

In letteratura sono stati pubblicati diversi studi per la diagnosi di CRBSI da sangue intero e da emocoltura positiva mediante tecniche molecolari, mentre pochi lavori hanno indagato l'applicazione di tali tecniche su campioni diversi dal sangue per confermare casi di CRBSI *[Bouza et al 2014]*.

9.4a Test molecolari da sangue intero

Questi saggi utilizzano come campione sangue intero prelevato da catetere e non emocoltura positiva. Diversi studi hanno dimostrato come l'utilizzo di queste tecnologie ha un grande potenziale, riducendo significativamente i TAT *[Peri et al 2021, Giannella et al 2021]* della diagnosi di CRBSI e, conseguentemente, migliorando la gestione e l'esito dei pazienti.

L'analisi del rDNA 16S sul sangue prelevato attraverso accessi vascolari in pazienti con disturbi ematologici ha avuto un alto valore predittivo positivo per CRBSI. *[Millar et al 2008, Millar et al 2011]*. L'elettroforesi su gel a campo pulsato (PFGE) è stata anche proposta per confermare la CRBSI causata da stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) in pazienti con neutropenia. *[Muller-Premru et al 2004]*.

La maggior parte degli studi si basa su real-time PCR, dimostrando che sistemi commerciali possono essere uno strumento diagnostico complementare alle emocolture, specialmente nei pazienti in trattamento antibiotico *[Dark et al 2012; Pasqualini et al 2012; Torres-Martos et al 2013; Biendo et al 2013]*.

I test molecolari su sangue intero però sono saggi di difficile interpretazione che devono essere utilizzati in contesti di alta probabilità pre-test per massimizzare l'efficacia *[Clancy et al. 2018]* e ad oggi non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare di implementare tali tecniche nella pratica clinica per la diagnosi di CRBSI [Chaves et al 2018].

9.4b Test molecolari da brodo di emocoltura positiva per l'identificazione batterica rapida e la ricerca di meccanismi di resistenza

I test genotipici (o molecolari) per la diagnosi eziologica delle CRBSI sono test basati, per la maggior parte, sulla reazione a catena della polimerasi che si effettuano partendo dal brodo del flacone di emocoltura positiva. In genere questi test prevedono la possibilità di eseguire una identificazione a livello di specie associata alla rilevazione di meccanismi di resistenza rilevanti con un tempo di analisi complessivo inferiore alle 3 ore. Si rimanda per gli specifici approfondimenti al documento AMCLI: "*Percorso diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio*", redatto dal Gruppo di lavoro sulle Infezioni nel paziente critico" del 2023.

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

10. METODI DIAGNOSTICI SU CATETERI TOTALMENTE IMPIANTABILI

10.1 Colture senza sonicazione

In presenza di segni locali di infezione possono essere prelevati campioni mediante tampone dalla tasca che circonda il port *[Brouns et al. 2006].*

In caso di rimozione per sospetta infezione dell'accesso venoso port possono essere coltivati sia la punta del catetere che il setto in silicone del reservoir sottocutaneo con tecnica quantitativa di Brun-Buisson *[Brun-Buisson 1987].* Immergere punta del CV e setto in 1 mL di acqua sterile ciascuno e vortexare per 1 minuto. Inoculare aliquote di 0,1 mL in agar sangue e agar cioccolato e incubare le piastre in CO_2 per 5 giorni. Il cut-off di $\geq 10^3$ UFC viene utilizzato per differenziare una colonizzazione significativa da quella non significativa *[BruinBuisson 1987].* Alcuni microrganismi come *S. aureus, Candida spp*. e bacilli gram negativi possono avere un cut-off inferiore *[Bustos et al 2014].*

Se presente del materiale all'interno del reservoir, allestire delle colture prelevando un campione di questo materiale e omogenizzarlo in 1 mL di acqua sterile *[Longuet et al 2001].* Inoculare aliquote di 0,1 mL in agar sangue e agar cioccolato e incubare le piastre in CO_2 per 5 giorni.

NOTA: Per i port la coltura del materiale all'interno del reservoir dopo rimozione del setto in silicone si è dimostrata più sensibile della coltura della punta del catetere [Douard et al 1999, Whitman et al 1995].

NOTA: Le colture qualitative in brodo dei segmenti del port non sono in grado di distinguere infezione da contaminazione del catetere.

10.2 Colture con sonicazione

Nel 2013 Guembe e collaboratori hanno presentato un metodo colturale che prevede l'utilizzo della sonicazione per rimuovere il materiale aderente alle pareti della camera. Il dispositivo viene manipolato in condizioni di asepsi e viene indicato il seguente procedimento.

Porre l'intero dispositivo in contenitore sterile e ricoprirlo con PBS sterile (20 mL). Immergere il contenitore nel bagno di sonicazione, predisposto con acqua sterile, e sottoporlo a sonicazione per 1 minuto a 35 KHz e 125 W. Agitare al vortex per 15 secondi e inoculare 0.1 mL di sonicato (PSF) nei terreni solidi al sangue per aerobi e anaerobi con semina quantitativa.

Terminata la procedura di sonicazione, recuperare il reservoir, aprire il setto di silicone della camera per mezzo di un punzone e rimuovere il materiale adeso alle pareti del reservoir con un tampone sterile. Risospendere il tampone in acqua sterile e allestire colture qualitative su terreno solido al sangue per aerobi e anaerobi.

Incubare in aerobiosi per 48 ore a 36°±1°e in anaerobiosi per 5 giorni a 36°±1°.

La positività colturale è definita per un numero >100 UFC/mL sul sonicato e per la presenza di microrganismi nel materiale del reservoir *[Bouza 2014].*

10.3 Tecniche molecolari su cateteri totalmente impiantabili

Le tecniche molecolari possono essere applicate ai diversi materiali ottenuti dal trattamento del port rimosso, come sopra descritto, quale complemento alla coltura convenzionale per definire la colonizzazione microbica del port, definizione difficoltosa in caso di precedente trattamento antibiotico *[Guembe et al. 2013].* In pazienti sottoposti a terapia

antibiotica, la tecnica 16S rRNA PCR può essere applicata al fluido di sonicazione del setto del catetere port per escludere o confermare una CRBSI associata al port stesso *[Chaves et al 2018].* Le nuove tecnologie molecolari permettono di ottenere una diagnosi rapida di CRBSI anche dal sangue prelevato dal port, utilizzando i dispositivi diagnostici in uso per le emocolture.

11. REFERTO ED INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Il rilievo di isolati potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico deve essere comunicato, anche in via preliminare, tempestivamente al medico curante.

11.1 Prelievo da sito di inserzione e da connettori catetere

Riportare nel referto la valutazione della crescita del /i microrganismo/i isolato/i con un commento sulla presenza di infezione locale.

In caso di crescita con carica microbica >15 UFC aggiungere il commento:

- "*Crescita significativa, può essere associata a batteriemia catetere correlata se l'emocoltura è positiva per il medesimo microrganismo*";
- oppure refertare, se del caso:
- "*Crescita non significativa*"
- "*Assenza di crescita*".

11.2 Coltura punta catetere

In caso di crescita di significativa di microrganismi dalle colture della punta catetere (≥15 UFC per la tecnica semiquantitativa di Maki; >1000 UFC/segmento catetere per la tecnica quantitativa di Brun-Buisson; >100 UFC/segmento catetere per la tecnica quantitativa con sonicazione) refertare il numero di UFC del/i microrganismo/i isolato/i con un commento interpretativo:

- "*Crescita significativa, può essere associata a batteriemia catetere correlata se l'emocoltura è positiva per il medesimo microrganismo*";
- "*Crescita significativa, può rappresentare colonizzazione del catetere se emocoltura è negativa*".

oppure refertare, se del caso:

- "*Crescita non significativa*"
- "*Assenza di crescita*".

11.3 Emocolture prelevate nello stesso momento da catetere e da vena periferica per rilevamento del Tempo differenziale di positivizzazione (DTTP)

Riportare l'esito colturale con riferimento al tempo di positivizzazione di ciascun flacone, il microrganismo isolato e il commento di probabile batteriemia catetere correlata. Per le emocolture da catetere, indicare in nota: "*In caso di crescita dello stesso microrganismo (stesso profilo di resistenza), se diverso da S. aureus e Candida spp., considerare indicativo di CRBSI se la positivizzazione delle emocolture da catetere è almeno 2 ore prima rispetto alla positivizzazione delle emocolture da sangue periferico*".

11.4 Emocolture prelevate da vena periferica o da connettore del catetere

Per la refertazione delle emocolture da vena periferica o da connettore del catetere eseguite senza il rilevamento del tempo differenziale di positivizzazione (DTTP), fare riferimento alle indicazioni documento AMCLI: "*Percorso diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio*", redatto dal Gruppo di lavoro sulle Infezioni nel paziente critico" del 2023.

12. APPROPRIATEZZA ED INDICATORI DI QUALITÀ

Per gli di indicatori di performance per le fasi preanalitica, analitica e postanalitica del percorso diagnostico dell'emocoltura si rimanda al documento AMCLI: "*Percorso diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio*", redatto dal Gruppo di lavoro sulle Infezioni nel paziente critico" del 2023.

Di seguito l'elenco degli indicatori di qualità per monitorare le principali fasi della preanalitica, analitica e postanalitica dell'esame microbiologico di cateteri e di altri materiali.

ATTIVITÀ	INDICATORI DI QUALITÀ
Preanalitica	
Prelievo della punta catetere	• Percentuale di campioni con dimensioni del tratto di catetere, inclusa la punta, di dimensioni: • Inferiori a 5 cm (possibile causa di riduzione della sensibilità colturale); • Superiori a 5 cm (possibile aumento del rischio di contaminazione del campione). • Percentuale di punte catetere inviate in contenitore non sterile • Percentuale di punte catetere inviate in contenitore contenente liquidi (es. acqua, fisiologica…)
Analitica	
Raccolta dei campioni	• Tasso di contaminazione
Trasporto dei campioni	• Percentuale di campioni accettati ma non pervenuti al laboratorio
Ricezione campioni e processamento	• Percentuale di CVC rifiutati con comunicazione documentata
Rilevazione microbica: verifica dell'affidabilità dei risultati e interpretazione dei risultati	• Percentuale di risultati finali della coltura che non corrispondono ai risultati preliminari (ad esempio, colorazione di Gram, test diagnostico molecolare rapido) • Percentuale di colture che richiedono la correzione dei risultati trasmessi
Postanalitica	
Comunicazione eventuali *alert* ed invio dei risultati preliminari	• Percentuale di risultati critici segnalati entro 1 ora e con comunicazione documentata

13. APPENDICE 1

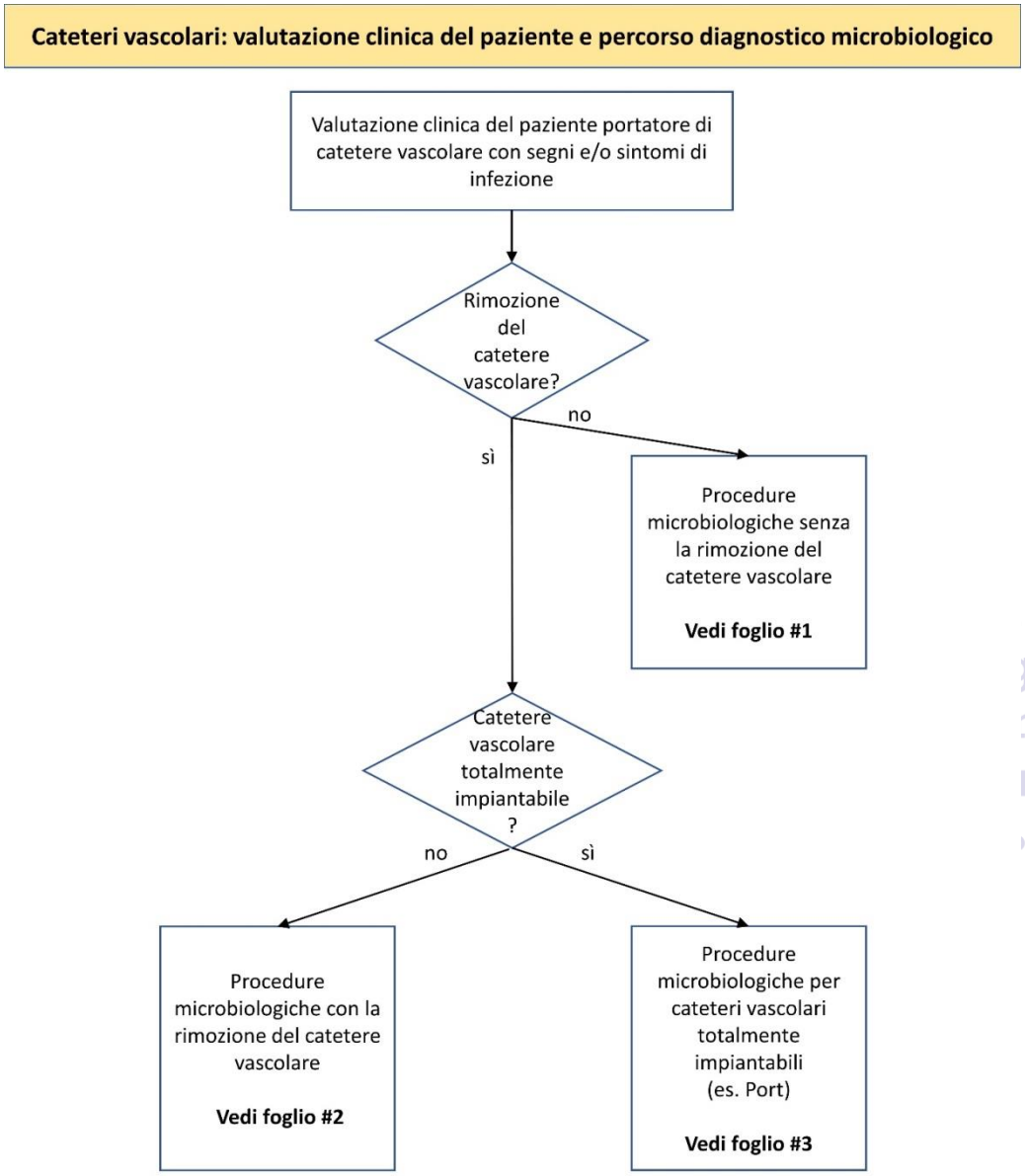
SINTESI DELLE PROCEDURE RACCOMANDATE PER LA DIAGNOSI DELLE INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI

Le seguenti raccomandazioni sono state adattate da Mansilla et al 2019, Mermel et al 2009 e Chaves et al 2018.

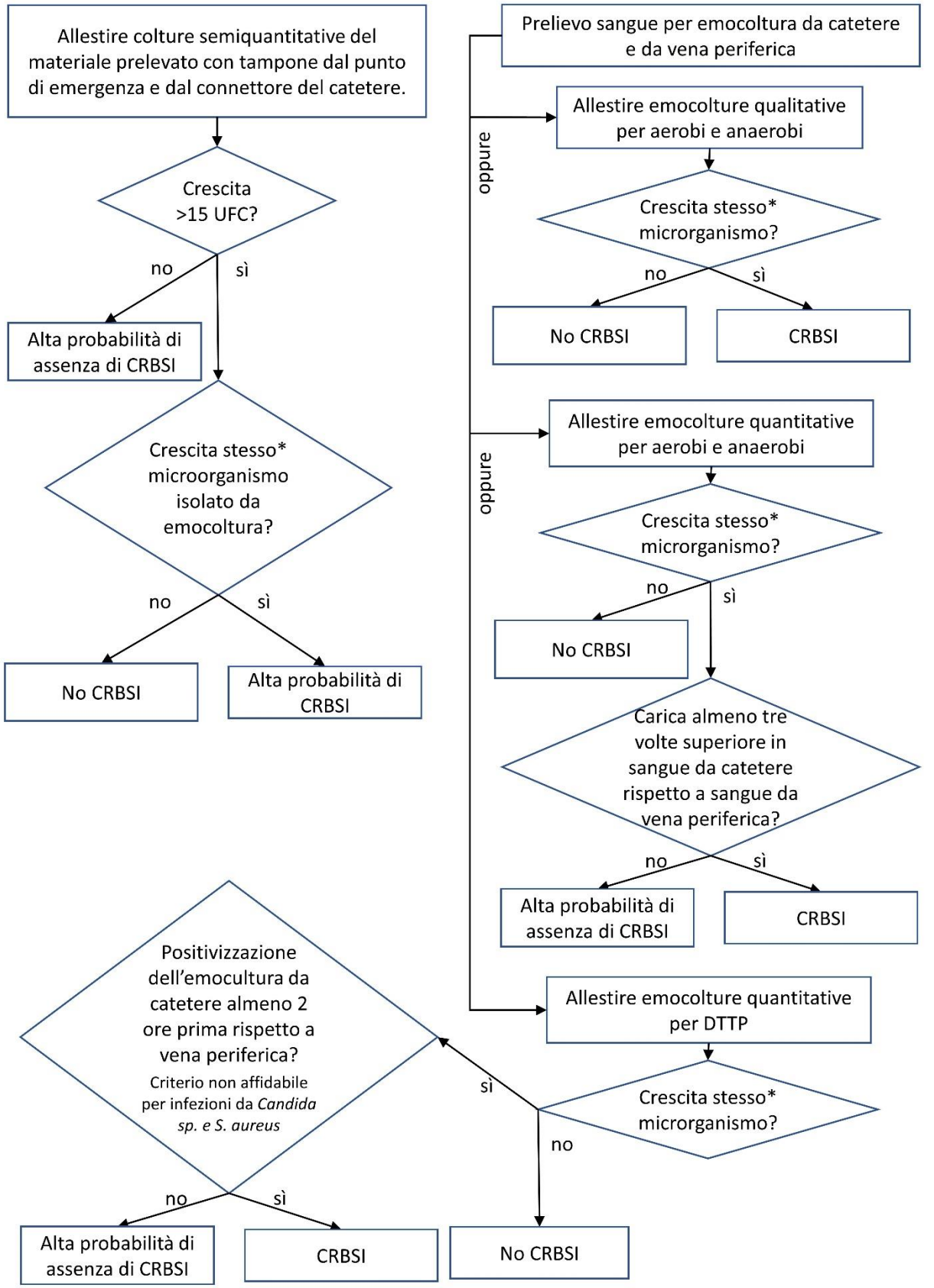
Procedure in caso di rimozione del catetere vascolare
Se non è presente il sospetto di infezione, non inviare in laboratorio la punta catetere per la coltura.
Quando c'è il sospetto di infezione correlata a catetere, vanno prelevate simultaneamente con tecnica asettica almeno due set di emocolture (da catetere e da vena periferica), possibilmente prima di iniziare la terapia antibiotica.
In caso di sospetta CRBSI, eseguire le colture (semiquantitative o quantitative) della punta catetere, se disponibile. Non eseguire colture qualitative della punta del catetere.
I metodi colturali della punta del catetere (5 cm di lunghezza) si basano sul rilevamento della colonizzazione della superficie esterna del catetere (metodo semiquantitativo di "Maki": crescita significativa >15 UFC) o della colonizzazione di superficie esterna e endoluminale (metodo quantitativo di "Brun-Buisson": crescita significativa >1000 UFC; o sonicazione: crescita significativa > 100 UFC).
La diagnosi definitiva di CRBSI richiede che lo stesso microrganismo (con stesso profilo di resistenza) cresca da almeno una emocoltura da vena periferica e dalla coltura della punta del catetere (in carica significativa).
Nel caso di cateteri totalmente impiantabili con reservoir (port), il reservoir deve essere inviato insieme alla punta catetere per la coltura.
Procedure in assenza di rimozione del catetere
Quando sono presenti segni locali di infezione, va inviato un campione di essudato prelevato in prossimità del punto di emergenza del catetere per la colorazione al Gram e la coltura.
Le colture di materiale prelevato con tampone costituiscono il primo semplice metodo diagnostico conservativo con un elevato valore predittivo negativo. La combinazione delle colture della cute pericatetere e dei prelievi con tampone dal connettore del catetere permettono, se negative o in carica non significativa (<15 UFC,) di escludere la presenza di CRBSI con un'elevata affidabilità.
Nei pazienti con sospetta CRBSI, vanno prelevati campioni di sangue da tutti i lumi del catetere (se clinicamente sostenibile) e da vena periferica.
La crescita della stessa specie microbica (con stesso profilo di resistenza) da emocolture quantitative su sangue prelevato da catetere in carica superiore a 3 volte rispetto al sangue prelevato in parallelo da vena periferica definisce la presenza di CRBSI.
Il tempo differenziale di positivizzazione delle emocolture prelevate da catetere rispetto a quelle prelevate da vena periferica definisce la diagnosi di CRBSI, fatta eccezione per infezioni da *Candida sp.* e da *S. aureus*.
Le emocolture eseguite con tecnica di lisi e centrifugazione, sebbene obsolete nella pratica, possono comunque essere impiegate. Il tempo differenziale di positivizzazione su emocolture da catetere e da vena periferica ha mostrato utilità simile, ma maggiore facilità di esecuzione.
L'applicazione di metodiche molecolari a campioni di sangue prelevato da catetere non è sufficientemente supportato dalla letteratura scientifica per essere raccomandato nella routine diagnostica.
L'applicazione di procedure basate sullo spazzolamento dei lumi del catetere non è raccomandato.

14. APPENDICE 2

DIAGRAMMI DI FLUSSO PER LA DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERI VASCOLARI

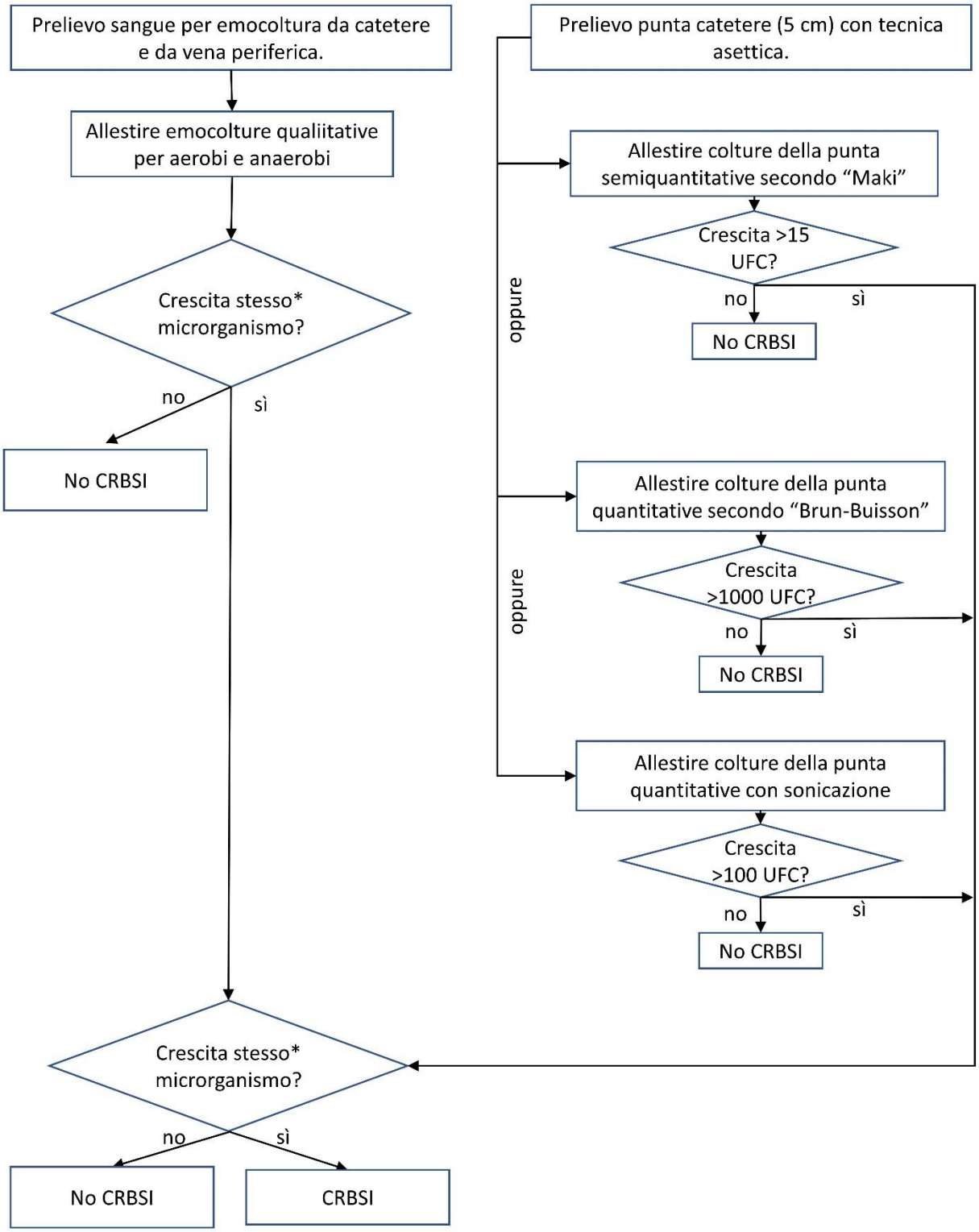


#1 Cateteri vascolari transcutanei
Procedure microbiologiche **senza** la rimozione del catetere



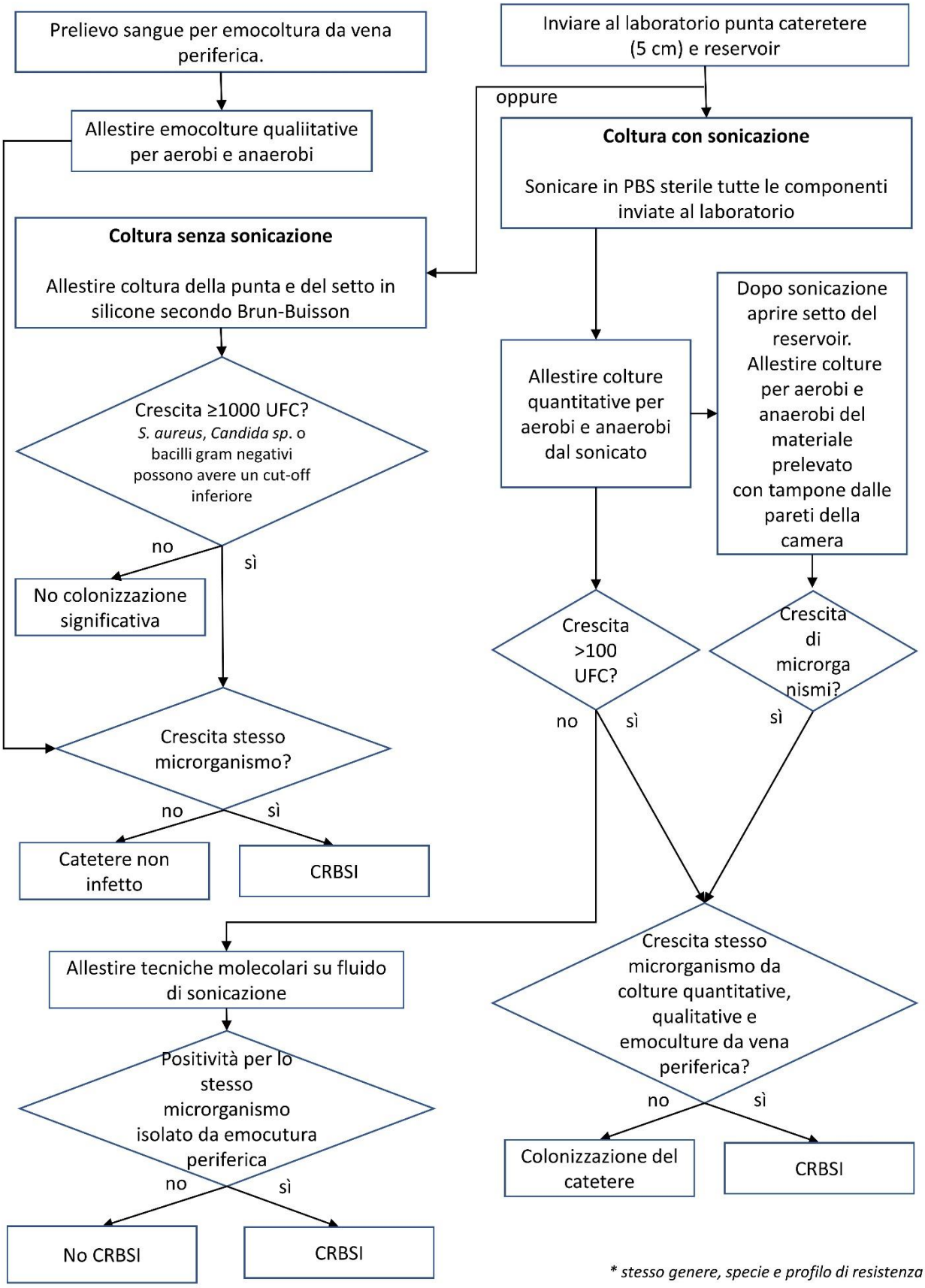
** stesso genere, specie e profilo di resistenza*

#2 Cateteri vascolari transcutanei
Procedure microbiologiche **con** la rimozione del catetere



** stesso genere, specie e profilo di resistenza*

#3 Procedure microbiologiche per cateteri vascolari totalmente impiantabili (es. Port)



** stesso genere, specie e profilo di resistenza*

15. APPENDICE 3

TECNICHE PRESENTI IN LETTERATURA, MA NON RACCOMANDATE

15.1 Coltura qualitativa della punta catetere con arricchimento in brodo

Inserire il segmento distale del catetere in un brodo di arricchimento e incubare per 24-48 ore a 36±1°C. Inoculare successivamente un'aliquota di brodo in terreni agarizzati (agar sangue e/o agar cioccolato). Questo metodo non distingue fra colonizzazione, infezione o contaminazione del catetere e non è raccomandato nell'iter diagnostico di infezione catetere correlata *[Mermel et al. 2009].*

15.2 Coltura quantitativa secondo Cleri

Nel 1980 Cleri e allievi hanno sviluppato una tecnica per la rimozione intraluminale dei microrganismi adesi alla superficie interna del catetere mediante flussaggio del lume per mezzo di un ago con un volume da 2 a 10 mL di brodo triptone soia per tre volte successive. Il brodo veniva poi diluito 1:100 e inoculato aliquote di 0,1 mL dell'intero e del diluito in agar sangue. La carica per segmento veniva stabilita moltiplicando il numero di colonie cresciute nella piastra per 10 volte il fattore di diluizione e dividendo per il volume di brodo utilizzato. Il catetere era considerato infetto se erano presenti microrganismi in carica > 1000 UFC per segmento. L'applicazione di tale metodologia risulta laboriosa ed è stata modificata nel 1987 da Brun-Buisson e allievi, ed in pratica sostituita nell'uso corrente.

15.3 Flussaggio del catetere e coltura semi-quantitativa

Nel 1985 Linares ha sperimentato una modifica del metodo quantitativo di Cleri per stabilire se l'infezione sul catetere è generata per via endo o esoluminale. La procedura prevede di flussare il lume del catetere con 2 mL di brodo di coltura, piastrando successivamente in agar sangue aliquote da 0.1 mL in diluizioni seriali del terreno liquido. Successivamente il catetere viene rullato su agar sangue secondo la tecnica di Maki, per rilevare la colonizzazione extraluminale. Questo metodo risulta molto laborioso e di difficile applicazione per i test diagnostici routinari, benché abbia mostrato una sensibilità del 100% *[Linares 1985].*

15.4 Colorazione diretta del catetere

La colorazione diretta del catetere con Gram o arancio di acridina e osservazione microscopica è stata sperimentata per anticipare i tempi di diagnosi nei cateteri infetti *[Zufferey et al 1988, Collignon et al 1987].* La presenza di un microrganismo in 20 campi microscopici osservati è considerata positiva. Questa tecnica è applicabile solamente a cateteri trasparenti, è laboriosa e richiede personale molto esperto. Risulta inoltre poco sensibile e specifica *[Capdevila 1998].*

15.5 Spazzolamento del lume del catetere

Questa tecnica, studiata da Markus e Buday nel 1989, prevede lo spazzolamento del lume del catetere per evidenziare l'infezione mantenendo il dispositivo in situ *[Markus and Buday 1989].* Utilizzando un apposito spazzolino, formato da setole in plastica fissate su guida di acciaio inossidabile, raccogliere il materiale endoluminale mediante scorrimento avanti e indietro lungo l'intero lume.

Kite ha riproposto la tecnica di spazzolamento del lume con il seguente protocollo: far scorrere lo spazzolino lungo l'intero lume, sezionare lo spazzolino dalla guida, immergere

lo spazzolino in una soluzione tamponata sterile (PBS a pH7.4), sonicare a 44 Khz per 1 minuto e agitare il sonicato al vortex per 15 secondi. Inoculare aliquote di 10 e 100 µL in terreni agarizzati al sangue. Dopo incubazione di 24 ore a 36°±1°C contare le colonie; la soglia di positività significativa è un numero di colonie > 100 CFU/mL *[Kite et al. 1997].*

Tighe e collaboratori hanno proposto di utilizzare il metodo AOLC su campioni di sangue prelevati dopo spazzolamento del lume al fine di rimuovere la fibrina ed un numero maggiore di microrganismi adesi *[Tighe 1996 b].*

Lo spazzolamento risulta comunque indaginoso e non è raccomandato nell'uso comune in quanto comporta il rischio di aritmia cardiaca, embolia e batteriemia *[Bouza et al 2002].*

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

16. BIBLIOGRAFIA

- Aghdassi SJS, Schröder C, Gruhl D et al. Point prevalence survey of peripheral venous catheter usage in a large tertiary care university hospital in Germany. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Jan 17;8:15.
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care 2019. https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2019-08/implementation-guide-for-surveillance-of-central-line-associated-blood-stream-infection-2019-final.pdf
- Barrigah-Benissan K, Ory J, Simon C, Loubet P, Martin A, Beregi JP, Lavigne JP, Sotto A, Larcher R. Clinical factors associated with peripherally inserted central catheters (PICC) related bloodstream infections: a single centre retrospective cohort. Antimicrob Resist Infect Control. 2023 Jan 30;12(1):5. doi: 10.1186/s13756-023-01209-z.
- Biendo M, Mammeri H, Pluquet E, Guillon H, Rousseau F, Canarelli B, et al. Value of Xpert MRSA/SA blood culture assay on the Gene Xpert®Dx System for rapid detection of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci in patients with staphylococcal bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:139-43.
- Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al. Earlier positivity of central-venous – versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter related sepsis. J Clin Microbiol 1998; 36 (1): 105–9.
- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet 1999; 354 (9184): 1071–7.
- Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. Support Care Cancer 2000; 8 (4): 287–92.
- Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. Clin Infect Dis. 2007 Mar 15;44(6):820-6. doi: 10.1086/511865. Epub 2007 Feb 6. PMID: 17304454.
- Bouza E, Guembe M, Gomez H, Martin-Rabadan P, Rivera M, Alcala L. Are central venous catheter tip cultures reliable after 6-day refrigeration? Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:241-6.
- Bouza E, Martín-Rabadán P, Echenagusia A, CamúñezF, Rodríguez-Rosales G, Simó G, Echenagusia M, Guembe M; GEIDI study group. Diagnosis of venous access port colonization requires cultures from multiple sites: should guidelines be amended? Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Feb;78(2):162-7.
- Bouza E., Burillo A. and Muñoz. P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. 2002 CMI, 8, 265–74.
- Bouza E, Muñoz P, Burillo A, López-Rodríguez J, Fernández-Pérez C, Pérez MJ, Rincón C; Cardiovascular Infection Study Group. The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful? Crit Care Med. 2005 Sep;33(9):1953-60.
- Bouza E, Alcalá L, Muñoz P et al (2013) Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? Clin Microbiol Infect 19. https://doi.org/10.1111/14690691.12096
- Bouza E, Rojas L, Guembe M, Marín M, Anaya F, Lu˜no J, et al. Predictive value of superficial cultures to anticipate tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:316-9

- Bouzidi H, Emirian A, Marty A et al (2018) Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of Staphylococcus aureus long-term catheter-related sepsis. J Hosp Infect 99:192–199. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.01.010
- Brouns F, Schuermans A, Verhaegen J, De Wever I, Stas M. Infection assessment of totally implanted long-term venous access devices. J Vasc Access. 2006 Jan-Mar;7(1):24-8.
- Brun-Buisson C, Abrouk E Legran P Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med 1987; 147:873-77.
- Capdevila JA, Planes AM, Polomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.1992;11:403-07.
- Cercenado E, Ena J, Rodriguez-Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter related infections. Arch Intern Med 1990; 150:1417-20.
- Chaftari A.M., Hachem R., Jiang Y., Shah P., Hussain A., Al Hamal Z., Yousif A., Jordan M., Michael M., Raad I. Changing Epidemiology of Catheter-Related Bloodstream Infections in Cancer Patients. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2018;39:727–29
- Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, Domínguez MÁ, Esteban J, Fernández-Hidalgo N, Fernández Sampedro M, Fortún J, Guembe M, Lorente L, Paño JR, Ramírez P, Salavert M, Sánchez M, Vallés J. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva (Engl Ed). 2018 Jan-Feb;42(1):5-36.
- Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. J Infect Dis 1980; 141:781-6.
- CLSI. Principles and Procedures for Blood Cultures. 2nd ed. CLSI guidelines M47. Clinical and Laboratory Standard Institute; 2022.
- Collignon P, Chan R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related sepsis. Arch Intern Med 1987; 147:1609-12.
- Collignon PJ, Munro R. Limitations of semiquantitative method for catheter culture. J Clin Microbial 1988; 26:1075-6.
- Cuellar-Rodriguez J, Connor D, Murray P, Gea-Banacloche J,National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA. Discrepant results from sampling different lumens of multilumencatheters: the case for sampling all lumens. Eur J Clin MicrobiolInfect Dis. 2014;33:831-5.
- Dark P, Wilson C, Blackwood B, McAuley DF, Perkins GD, McMul-lan R, et al. Accuracy of LightCycler(R) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood ofpatients with suspected sepsis: a systematic review protocol.BMJ Open. 2012;2:e000392.
- DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. Ann Intern Med. 1999;131:641-7.
- Del Pozo JL, Alonso M, de la Torre M, Aguinaga A. Infectionsrelated to totally implantable venous-access ports. LancetInfect Dis. 2014;14:676.

- Dooley DP, Garcia A, Kelly JW, Longfield RN, Harrison L. Validation of catheter semiquantitative culture technique for non-staphylococcal organisms. J Clin Microbiol 1996;34:409-12.
- Douard M.C., Arlet G., Leverger G., Paulien R., Waintrop C., Clementi E., Eurin B., Schaison G. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric hematology and oncology patients. Intensive Care Med (1991) 17: 30
- Duzgol M, Boncuoglu E, Kiymet E, Akaslan Kara A, Erdem M, Odaman Al I, Demirag B, Zihni C, Hilkay Karapinar T, Oymak Y, Mese T, Bayram N, Devrim I. Evaluation for Metastatic Candida Focus and Mortality at Candida-associated Catheter-related Bloodstream Infections at the Pediatric Hematology-oncology Patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Apr 1;44(3):e643-e648
- European Centre for Disease Prevention and Control: Healthcare-associated infections in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2017. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-1
- Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau m, Chu KW Kwan AKB, Wong KK. Predictive value of surveillance skin and hub cultures in central venous catheters sepsis. J Hosp Infect 1988; 12:191-8.
- Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF. Evaluation of central venous catheter sepsis by differential quantitative blood culture. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:142-4.
- Farina J, Cornistein W, Balasini c, et al. Central venous catheter related infections. Inter-Societes update and recommendations. Medicina 2019; 79(1): 53-60
- Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R (2008) Vascular access in oncology patients. CA Cancer J Clin 58:323–46.
- García X, Sabatier C, Ferrer R, Fontanals D, Duarte M, Colomina M, Artigas A, Vallés J. Differential time to positivity of blood cultures: a valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. Med Intensiva. 2012 Apr;36(3):169-76.
- Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24:445–9.
- Giannella M, Pankey GA, Pascale R, Miller VM, Miller LE, Seitz T. Antimicrobial and resource utilization with T2 magnetic resonance for rapid diagnosis of bloodstream infections: systematic review with meta-analysis of controlled studies. Expert Rev Med Devices. 2021;18(5).
- Gits-Muselli M, Villiers S, Hamane S et al (2020) Time to and differential time to blood culture positivity for assessing catheterrelated yeast fungaemia: a longitudinal, 7-year study in a single university hospital. Mycoses 63:95–103.
- Guembe M, Marín M, Martín-Rabadán P, Echenagusia A,.Camúñez F, Rodríguez-Rosales G, Simó G, Echenagusia M, Bouza E, on behalf of the GEIDI Study Group. Use of Universal 16S rRNA Gene PCR as a Diagnostic Tool for Venous Access Port-Related Bloodstream Infections. J. Clin. Microbiol. 2013, 51 (3) 799–804.
- Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Parra A, Martín-Rabadán P, Bouza E. How many lumens shouldbe cultured in the conservative diagnosis of catheter-relatedbloodstream infections? Clin Infect Dis. 2010;50:1575-9.
- Heybati K, Seeger R, Thyagu S, Piticaru J, Ahluwalia N, Munshi L. Catheter management across patients with hematologic malignancies and catheter-related blood stream infections: a systematic review. Ann Hematol. 2022 Nov;101(11):2515-24.

- Jo KM, Choi S, Jung KH et al (2020) Diagnostic usefulness of differential time to positivity in neutropenic cancer patients with suspected catheter-related candidemia. Med Mycol 58:137–40.
- Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H. Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care. J Infect. 2014 Jan;68(1):58-61.
- Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, et al. Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. J ClinPathol1997; 50: 278–82.
- Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. Lancet. 1999 Oct 30;354(9189):1504-7.
- Laporte-Amargos J, Sastre E, Bergas A, Pomares H, Paviglianiti A, Rodriguez-Arias M, Pallares N, Badia-Tejero AM, Pons-Oltra P, Carratalà J, Gudiol C. Increasing Gram-Negative Catheter-Related Bloodstream Infection in Cancer Patients. Pathogens. 2023 Feb 1;12(2):228.
- León M, García M, Herranz MA, González V, Martínez A, Castillo F, Andrés E, León C, Huet J. Diagnostic value of Gram staining of peri-catheter skin and the connection in the prediction of intravascular-catheter-related bacteremia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998 May;16(5):214-8.
- Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. J Clin Microbial 1985; 21:357-60.
- Longuet P, Douard MC, Arlet G, Molina JM, Benoit C, Leport C. Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. Clin Infect Dis. 2001;32(12):1776–83.
- Maki DG, Weise CE, Serafin HW A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. N Engl J Med 1977; 296:1305-9.
- Mansilla Carmen Aldea, José Martínez-Alarcón , Irene Gracia Ahufinger , María Guembe Ramírez. Microbiological diagnosis of catheter-related infections. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Volume 37, 10, 2019
- Markus S, Buday S. Culturing indwelling central venous catheters in situ. Infect Surg 1989; 157-62.
- Martin-Rabadan P., P. Gijon, L. Alcala, M. Rodriguez-Creixems, N. Alvarado, E. Bouza. Propionibacterium acnes is a common colonizer of intravascular catheters. J Infect, 56 (2008), 257-60.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):1-45.
- Millar MR, Johnson G, Wilks M, Skinner R, Stoneham S, Pizer B,et al. Molecular diagnosis of vascular access device-associated infection in children being treated for cancer or leukaemia. Clin Microbiol Infect. 2008;14:213-20.
- Millar M, Zhou W, Skinner R, Pizer B, Hennessy E, Wilks M,et al. Accuracy of bacterial DNA testing for central venous catheter-associated bloodstream infection in children with cancer. Health Technol Assess. 2011;15:1-114.
- Müller-Premru M, Cernelc P. Molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci in haematological patients with neutropenia. Epidemiol Infect. 2004;132:921-5.

- Nakaya Y, Imasaki M, Shirano M, Shimizu K, Yagi N, Tsutsumi M, Yoshida M, Yoshimura T, Hayashi Y, Nakao T, Yamane T. Peripherally inserted central venous catheters decrease central line-associated bloodstream infections and change microbiological epidemiology in adult hematology unit: a propensity score-adjusted analysis. Ann Hematol. 2022 Sep;101(9):2069-77.
- Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A,Cenci E, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalizedin an internal medicine ward. J Clin Microbiol. 2012;50:1285
- Park KH, Lee MS, Lee SO et al (2014) Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. J Clin Microbiol 52:2566–72.
- Peri AM, Stewart A, Hume A, Irwin A, Harris PNA. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care. Curr Infect Dis Rep. 2021;23(8):12.
- Pinto M, Borges V, Nascimento M, Martins F, Pessanha MA, Faria I, Rodrigues J, Matias R, Gomes JP, Jordao L. Insights on catheter-related bloodstream infections: a prospective observational study on the catheter colonization and multidrug resistance. J Hosp Infect. 2022 May;123:43-51
- Pitiriga V, Bakalis J, Theodoridou K, Kanellopoulos P, Saroglou G, Tsakris A. Lower risk of bloodstream infections for peripherally inserted central catheters compared to central venous catheters in critically ill patients. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Nov 9;11(1):137.
- Raad I, Chaftari AM (2014) Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 59:S340–3.
- Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med 2004;140:18-25.
- Raad I, Sabbagh F, Rand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1992; 15:13-20.
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention and management. Lancet Infect. Dis. 2007; 7:645-57.
- Rider E, Ligon JA, Voskertchian A, Milstone AM, Toltzis P. Sampling Multiple Catheter Lumens to Improve Detection of Bloodstream Infection in Pediatric Oncology Patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Mar 1;44(2):e518-e520.
- Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through asingle lumen of a multilumen, long-term, indwelling, cen-tral venous catheter in pediatric oncology patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24:72-4.
- Rushforth JA, Hoy CM, Kite P Puntis JWL. Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis. Lancet 1993; 342:402-3.
- Safdar N,Fine JP,Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann Intern Med. 2005 Mar 15; 142(6) : 451-66.
- Sherertz RJ, Raad II, Balani A. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory J Clin Microbial 1990; 28:76-82.
- Snydman DR, Pober BR, Murray SA. Predictive value of surveillances in cultures in total parenteral nutrition-related infection. Lancet 1982; 2:1385-8.
- Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM Diagnosis of catheter related bloodstream infections: a metananlysis. J. Clin. Microbiol. 1997; 35:928-36

- Simon Lal, Paul Chadwick, Jeremy Nightingale and the BIFA Committee. British Intestinal Failure Alliance (BIFA) Recommendation Diagnosis of Catheter Related Blood Stream Infections (CRBSIs) 2018
- Spelman T, Pilcher DV, Cheng AC, et al. Central line-associated bloodstream infections in Australian ICUs: evaluating modifiable and non-modifiable risks in Victorian healthcare facilities. Epidemiol Infect 2017; 145(14):3047e55.
- Tafuro P Colbourn D, Gurevich I, et al. Comparison of blood cultures obtained simultaneously by venopuncture and from vascular lines. J Hosp Infect 1986; 7:283-8.
- Tighe MJ, Kite P, Fawley WN, Thom AS D, McMahon MJ An endoluminal brush to detect the infected central venous catheter in situ: A pilot study. BMJ 1996;313:1528-9.
- Tighe MJ, Kite P, Thomas D, Fawley WN, McMahon MJ. Rapid diagnosis of catheter-related sepsis using the acridine orange leukocyte cytospin test and an endoluminal brush. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996;20(3):215-8
- Tome ML, Garrido Alejandro Sanchez, Perez-Granda María Jesús, Central venous catheter insertion: Review of recent evidence Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 35 2021; 135e140
- Torres-Martos E, Pérez-Ruiz M, Pedrosa-Corral I, Pe˜na-Caballero M, Jiménez-Valera MM, Pérez-Ramírez MD, et al.[Evaluation of the LightCycler®SeptiFast test in newborns andinfants with clinical suspicion of sepsis]. Enferm Infecc Micro-biol Clin. 2013;31:375-9.
- UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of intravascular cannulae and associated specimens , Standards Unit, Microbiology Services, PHE Bacteriology B 20,no: 6.1 (2017).
- Whitman ED, Boatman AM. Comparison of diagnostic specimens and methods to evaluate infected venous access ports. Am J Surg. 1995 Dec;170(6):665-9;
- Yamin DH, Husin A, Harun A. Risk Factors of Candida parapsilosis Catheter-Related Bloodstream Infection. Front Public Health. 2021 Aug 12;9:631865. doi: 10.3389/fpubh.2021.631865.
- Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. Infection 2015;43(1):29e36.
- Zufferey J, Rime B, Francioli P Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter associated infection by direct acridine orang staining of catheter tips. J Clin Microbiol. 1988 Feb;26(2):175-7.

© AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore