

Le infezioni da catetere venoso centrale

E. Castagnola, Genova



Quando e come usare gli antibiotici

Le infezioni da catetere venoso centrale

Elio Castagnola
UOC Malattie Infettive
Istituto Giannina Gaslini
Genova



Istituto Giannina Gaslini
ISTITUTO PEDIATRICO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

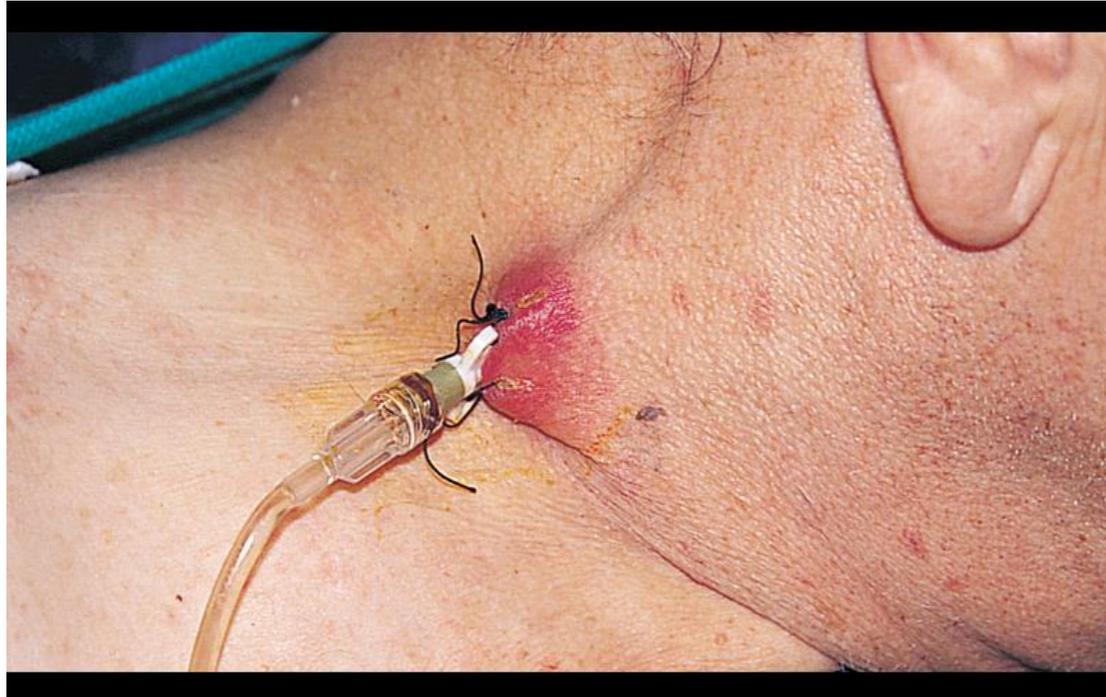


paziente con sospetta infezione CVC-correlata:
quale obiettivo?

1. curare il paziente
2. salvare il dispositivo di accesso vascolare?
 - a. se serve ancora
 - b. se ci sono localizzazioni secondarie
 - c. se si può, in base al patogeno in causa
 - d. se ci si riesce...
3. stabilire allora se l'infezione è realmente CVC-correlata
4. scrivere un lavoro scientifico (?)

appurato che il CVC serve ancora e se è la causa della sintomatologia vorrei tentare di salvarlo...

- segni di infezione sull'emergenza o sul tunnel...



Cortesia S.Cesaro UniPD

appurato che il CVC serve ancora e se è la causa della sintomatologia vorrei tentare di salvarlo...

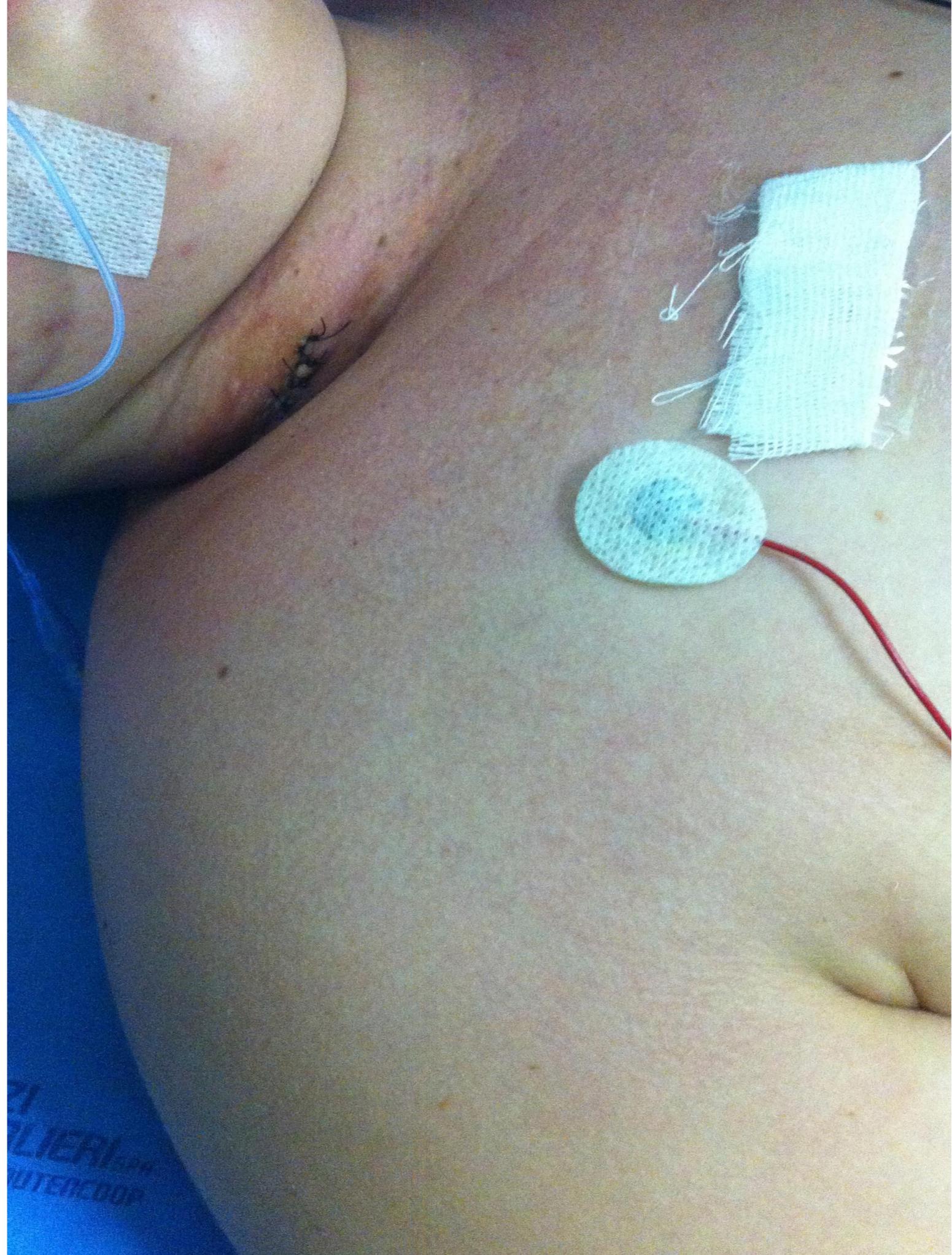
- segni di infezione sull'emergenza o sul tunnel...
- se sono sull'emergenza posso provarci con buona probabilità di successo
- se sono sul tunnel (o sulla tasca di un port) posso provarci, ma è meglio che cominci ad attrezzarmi per sostituirlo



Fig. 4 Tunnel infection: erythema and tenderness extending along tunnel.



Fig. 3 Port pocket infection: erythema and tenderness extending from incision across port pocket.



se il paziente ha solo febbre e penso c'entri il CVC perché

1. la febbre è comparsa entro un paio d'ore da manovre sul dispositivo

2. non ho altra localizzazione sospetta,

3. ci sono segni di infezione su emergenza, tunnel, port

4. le emocolture sono persistentemente positive in assenza di focolai secondari

5. altro (?)

che faccio?

qui apriamo già un primo dibattito:
emoculture da vena periferica da subito o “on demand”?

dipende:

- quanto sono disponibile a “rimuovere” il dispositivo per fare la diagnosi ?
 - poco perché ho già deciso di tentare di salvare il CVC
- quanto sono disponibile a “disturbare” il mio paziente?
- che disponibilità mi dà il laboratorio?

ricordiamo comunque qui che per gli stafilococchi coagulasi negativi o altri contaminanti cutanei sono necessarie 2 emoculture positive...

definizioni “per la scienza”

- esecuzione “in doppio” emocolture, negativa da periferico e positiva da CVC
- esecuzione “in doppio” emocolture, entrambe positive, ma da CVC almeno 2 ore prima che da periferico
 - **per queste 2 definizioni “disturbo” il paziente**
- possibilità di conta-colonie $> 10^2$ CFU
- dispositivi bilume: differenza contacolonie > 3 volte
 - **per queste 2 definizioni mi serve la collaborazione del laboratorio**
- positività per lo stesso patogeno da emocolture periferica e da CVC o dalla punta
- > 15 CFU per colture della punta
 - **per queste 2 definizioni oltre al laboratorio devo rimuovere il dispositivo (quindi questa definizione è a posteriori)**

ma la domanda cruciale deve essere

- una attribuzione “precoce” dell’infezione al CVC modifica la mia strategia di terapia?
 - se si mi faccio le emocolture in doppio
 - se no:
 - 2-3 emocolture prima di iniziare gli antibiotici
 - inizio terapia “empirica” su base del patogeno più probabile (il quadro clinico non è patognomonico di nessuna eziologia, a parte forse un po’ uno shock settico all’apertura...)
 - proseguo emocolture giornaliere (almeno 1) e vedo...

l'attribuzione "precoce" della batteriemia al CVC fa cambiare la mia strategia?

3 emocolture da CVC
inizio terapia

tra 48 e 72 ore dall'inizio dei sintomi

cvc correlata boh
proseguo emocolture
e terapia

emocolture ancora
positive: CVC o
antibiogramma?

ricerca localizzazioni
cambio strategia: infusione
continua-lock
rimozione come estrema ratio

febbre
e/o altro

almeno 8 ore per
notifica
emocolture
positive: Gram

identificazione rapida se
si ha tecnologia, ma
almeno altre 12 ore per
antibiogramma

emocolture ancora
positive, nonostante
terapia adeguata

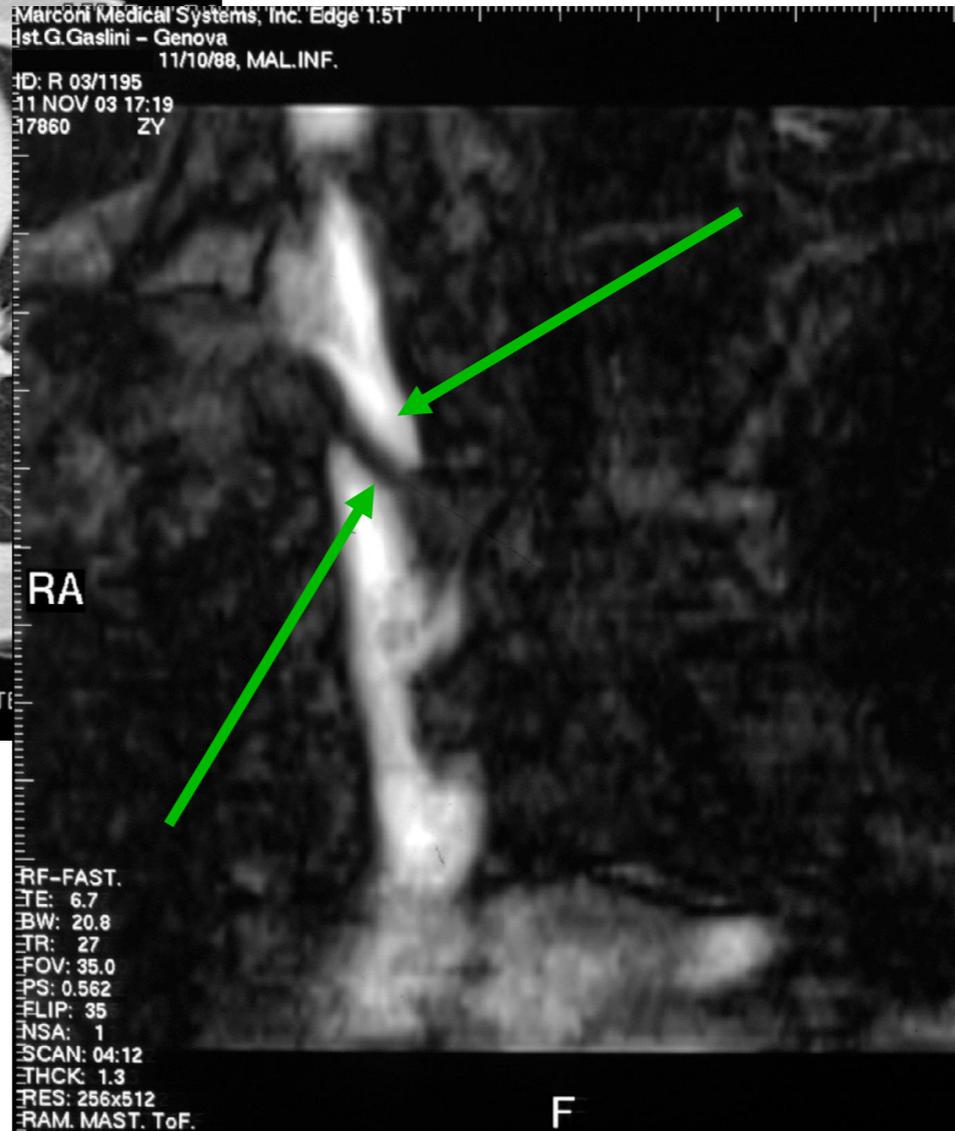
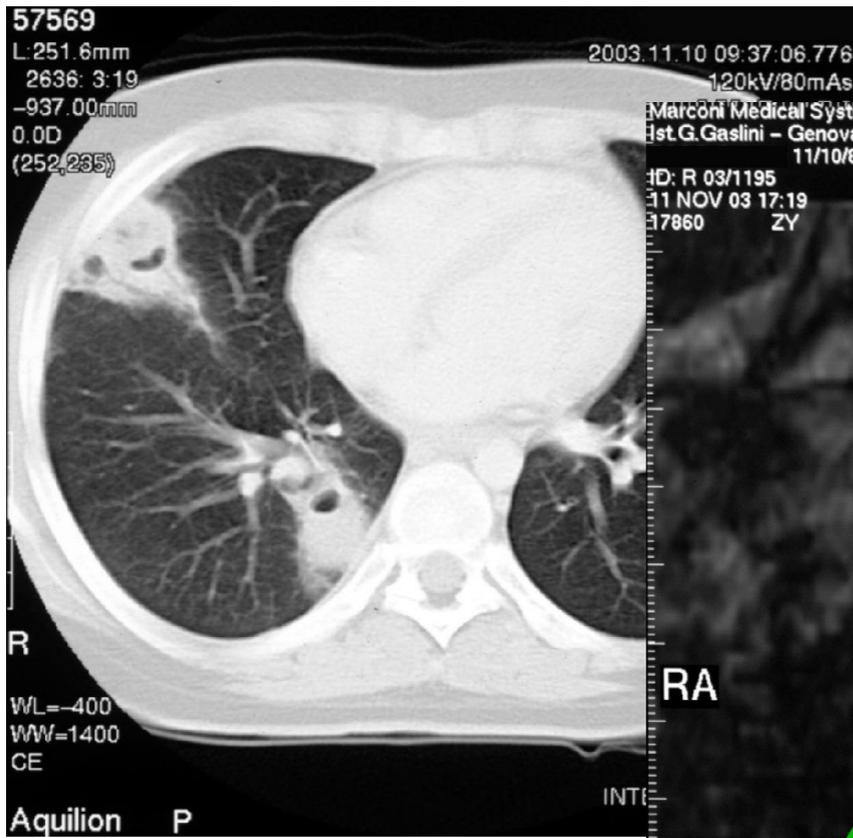
stessa conclusione,
ma ho "disturbato"
meno il paziente...

cvc correlata si:
in pratica utile solo se
rimuovo, altrimenti
prosegue terapia

devo fare ancora
emocolture per
vedere se sono
negative in attesa
dell'antibiogramma

ricerca localizzazioni
cambio strategia: infusione
continua-lock
rimozione come estrema ratio
(se non già fatto...)

2 emocolture da CVC e
1 da periferica
inizio terapia



eziologia: una “scommessa” per decidere un trattamento iniziale

TABLE 302-2 Microbiology of Device-Associated Bacteremia

Coagulase-negative staphylococci, including *Staphylococcus epidermidis**
Staphylococcus aureus
Enterococcus spp.
Serratia marcescens†
Candida albicans‡
Candida tropicalis‡
Pseudomonas aeruginosa§
Klebsiella spp.†
Enterobacter spp.†
Citrobacter spp.
Corynebacterium spp.
Acinetobacter (especially *A. baumannii*)¶
Burkholderia cepacia complex§

Box 102-4

Pathogens Recovered in Vascular Catheter-Related Infections

Most Common

Coagulase-negative staphylococci

Common

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

senza dimenticare l'antibiogramma e l'epidemiologia locale

Occasional

Other gram-negative bacilli, including *Acinetobacter* spp. and *Citrobacter* spp.

Nontuberculous mycobacteria

Corynebacterium spp.

Bacillus spp.

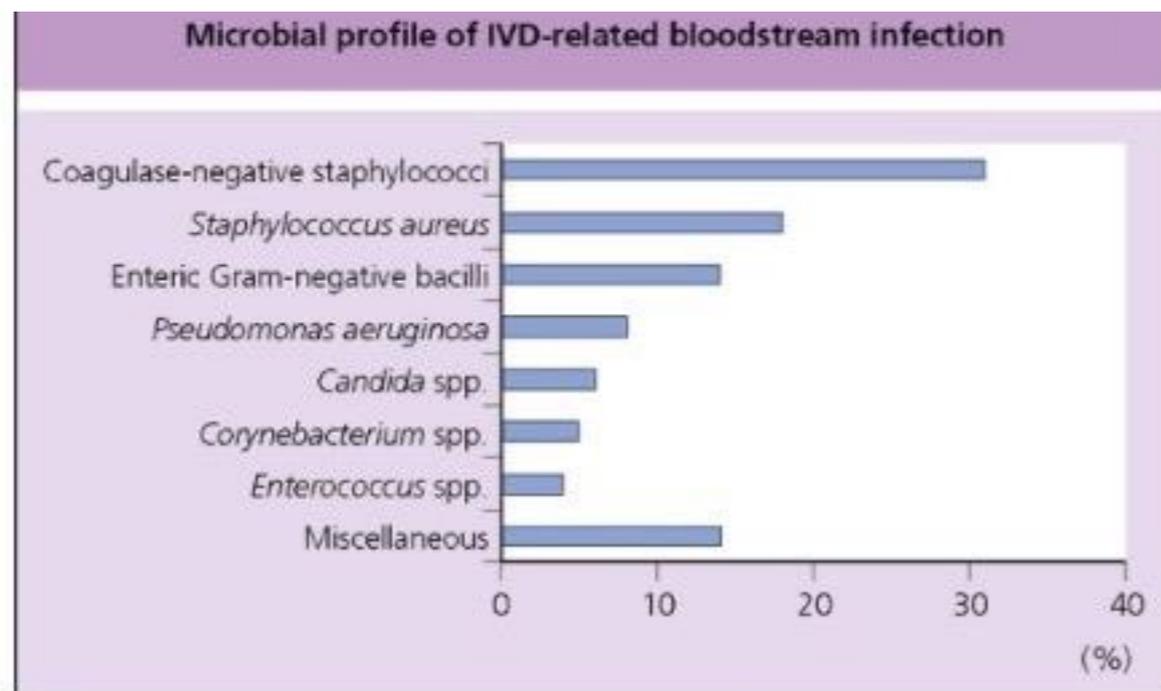


FIG. 45.2 Microbial profile of intravascular device-related bloodstream infection.

gestione dell'infezione

1. decidere se il CVC serve ancora o no
 - a. se non serve rimuovere al più presto
 - b. se serve valutare in base alla sede (tunnel, emergenza) le probabilità di salvataggio
2. iniziare un trattamento sulla base del patogeno più frequente
3. monitorare efficacia del trattamento (clinica, ripetere emocolture)
4. valutare in base al patogeno e all'antibiogramma le probabilità (ulteriori) di salvataggio
5. ricercare eventuali localizzazioni secondarie

scelta della terapia iniziale

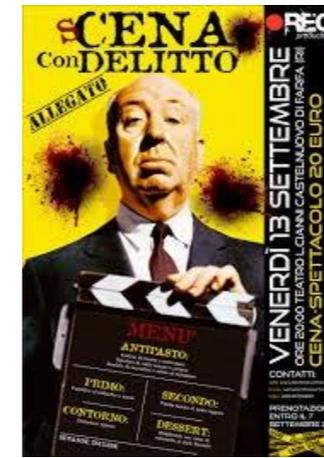
- un farmaco anti Gram-positivi e uno anti Gram-negativi
- le candide sono piuttosto rare ($\leq 10\%$ delle sepsi CVC-correlate) e quindi si può aspettare
- sarebbe da aprire un dibattito sul paziente con shock settico, ma non lo facciamo...

ci sono però alcuni caveat sulla scelta dei farmaci

attenzione alla scelta dei farmaci

- conoscenza dell'epidemiologia locale!
 - se il paziente arriva da altro centro sono problemi...
- per i Gram-negativi il problema può essere molto complesso (produzione di carbapenemasi) ma in fondo di "facile soluzione": basta seguire l'antibiogramma (se possibile) e comunque rimuovere il dispositivo
- per MRSA e MR-CoNS paradossalmente potrebbe essere più complicato...

MSSA e vancomicina?



tab. 1

Vancomycin vs β -lactam outcome in patients with MSSA bacteraemia/IE

Reference	Study design	Endpoint measured	Outcome (vancomycin vs β -lactam)
Gentry <i>et al.</i> 1997 [19]	Retrospective study of 54 patients with MSSA IE	<ul style="list-style-type: none"> • Complication rate • ICU stay 	1.72% vs 0.74%; $P < 0.05$ 11.7 vs 1.89 days; $P < 0.05$
Chang <i>et al.</i> 2003 [25]	Prospective observational study of 98 patients with MSSA bacteraemia	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteraemia persistent for >3 days • Bacteraemia persistent for >7 days • Bacteraemia relapse • Bacteriologic failure 	21% vs 6%* 11% vs 0%* 7% vs 0%* 19% vs 0%; $P = 0.058$
Lodise <i>et al.</i> 2007 [26]	72 intravenous drug users with MSSA IE treated in a US hospital	<ul style="list-style-type: none"> • Infection-related mortality 	39.3% vs 11.4%; $P < 0.005$
Stryjewski <i>et al.</i> 2007 [22]	Prospective study of 123 haemodialysis patients with MSSA bacteraemia	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment failure at 12 weeks • Death at 12 weeks • Recurrent infection at 12 weeks 	31% vs 13%; $P = 0.02$ 10% vs 4%; $P = 0.32$ 21% vs 9%; $P = 0.08$



no, grazie, preferisco un beta-lattamico

MRSA e vancomicina con MIC elevata

successo terapeutico

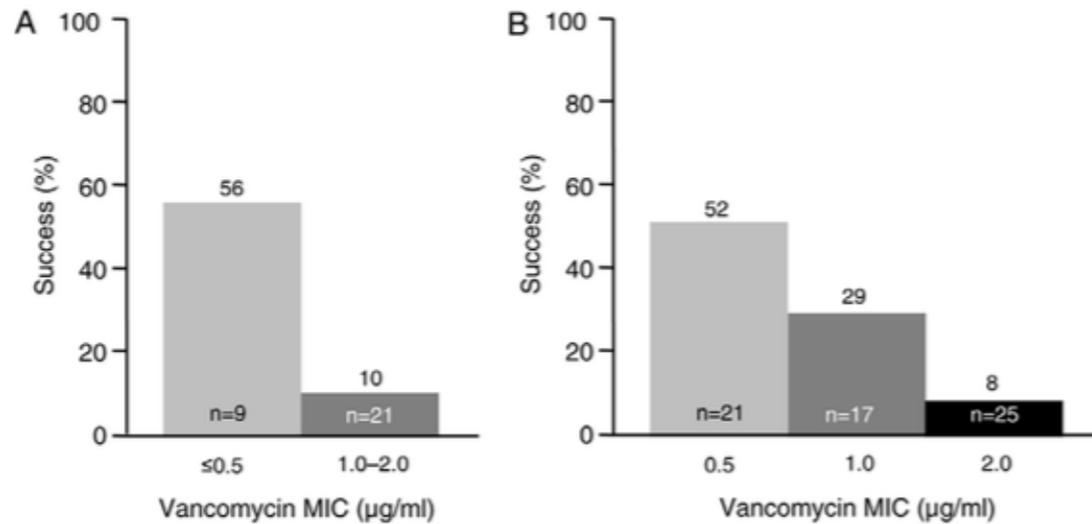
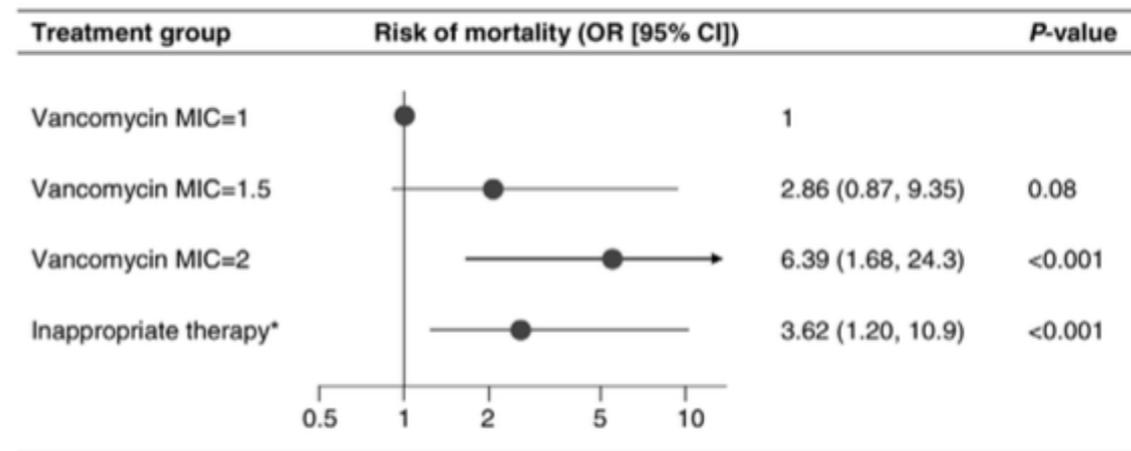


Figure 3. Vancomycin success by MIC in two studies [44,45]

mortalità

I.M. Gould/International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 1-9



ycin MIC and risk of mortality [49]. *Inappropriate therapy defined as empirical therapy to which the MRSA strain was resistant

CoNS e vancomicina con MIC elevata

TABLE 1. Effect of MIC for Vancomycin on the Success of Treatment of Bacteremia Caused by Methicillin-resistant Coagulase-negative Staphylococci in Children With Cancer

	MIC for Vancomycin (mg/L)		Total
	≤1	2-4	
Catheter treated successfully with standard vancomycin therapy	6 (75%)	1 (6%)	7 (29%)
Catheter saved with vancomycin lock	1 (12.5%)	4 (25%)	5 (21%)
Catheter removed	1 (12.5%)	11 (69%)	12 (50%)
Total episodes of MR-CoNS bacteremia	8 (100%)	16 (100%)	24 (100%)

MR-CoNS indicates methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci.

possibili soluzioni se vuole tentare di salvare il dispositivo

- cambiare classe di farmaci:
 - MIC per vancomicina ≥ 1.5 mg/l daptomicina (linezoli), ma attenzione a ceppi con MIC elevata per questi farmaci
 - Gram-negativi può essere molto complicato
- infusione continua
 - monitorare livelli plasmatici per valutare raggiungimento di parametri di PK/PD (AUC/MIC per vancomicina, $t > MIC$ per beta-lattamici)
 - utile nelle infezioni dell'emergenza, inutile quasi sempre nelle infezioni del tunnel
- catheter lock

catheter lock

- consente di raggiungere concentrazioni elevatissime (anche 1000x rispetto alla MIC)
- possibile un po' per tutti i patogeni, anche le candide (ma qui la 1a scelta è la rimozione sempre!)
- non effetti collaterali
- valutazione di efficacia: almeno 7 giorni di terapia
- associare almeno all'inizio a terapia sistemica
- limitazioni
 - tempo di "chiusura" (almeno 4 ore? meglio almeno 8 ore o 16-24?)
 - persistenza di efficacia dei farmaci
 - eventuale compatibilità con eparina (ma se si usano i tappi valvolati si può usare la fisiologica per chiudere il dispositivo (in fondo per 24 ore al massimo))

Rescue therapy of difficult-to-treat indwelling central venous catheter-related bacteremias in cancer patients: a review for practical purposes

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(2), 179–186 (2013)

Table 1. Antibacterial and antifungal concentrations and exchange lock intervals.

Drug	Concentration (mg/ml)	Exchange lock intervals (hours)	Ref.
Amikacin	2, in normal saline	24	[33]
Gentamycin	40, in normal saline	24	[12,28,35]
Ciprofloxacin	4, in normal saline	12–24	[12]
Ampicillin	5, in normal saline	24	[21]
Ceftazidime	2–5, in normal saline	8–24	[11,19]
Vancomycin	2–5, in normal saline	8–24	[11,12,15,19,28]
Daptomycin	5, in normal saline	24	[28,34]
Linezolid	2, in normal saline	8–24	[37]
Caspofungin	3 (2–5 tested in experimental models), in normal saline	12	
Micafungin	5 (tested only in experimental models), in normal saline	12	[44,47]
Amphotericin B deoxycholate	2.5, in 5% dextrose/water	8–24	[40]
Liposomal amphotericin B	4, in 5% dextrose/water	8–24	[38,39]

attenzione ad effetto paradosso di caspofungina su alcuni ceppi di Candida

compositi chimici
proposti

- taurolidina
- etanolo 70%
- HCl 2M

motivi per puntare comunque alla rimozione

- infezione del tunnel o della tasca del port
- infezione da Candida o patogeni multiresistenti (o mycobatteri)
- persistenza di emocolture positive nonostante miglioramento clinico e terapia adeguata da antibiogramma (dosi, durata)
- e se le condizioni cliniche sono tali da non poter rimuovere immediatamente?
- bisogna arrangiarsi (vedere anche suggerimenti recedenti)...

1. decidere se il CVC serve ancora o no
 - a. se non serve rimuoverlo al più presto
 - b. se serve valutare in base alla sede (tunnel, emergenza) le probabilità di salvataggio
2. iniziare un trattamento sulla base del patogeno più frequente
3. monitorare efficacia del trattamento (clinica, ripetere emocolture)
4. valutare in base al patogeno e all'antibiogramma le probabilità (ulteriori) di salvataggio
5. ricercare eventuali localizzazioni secondarie
6. **valutare la probabilità di recidive (tipo del dispositivo)**

tenendo presente che in caso di infezione di un port i rischi di recidiva sono più elevati...

J Clin Oncol 2003; 21: 3520

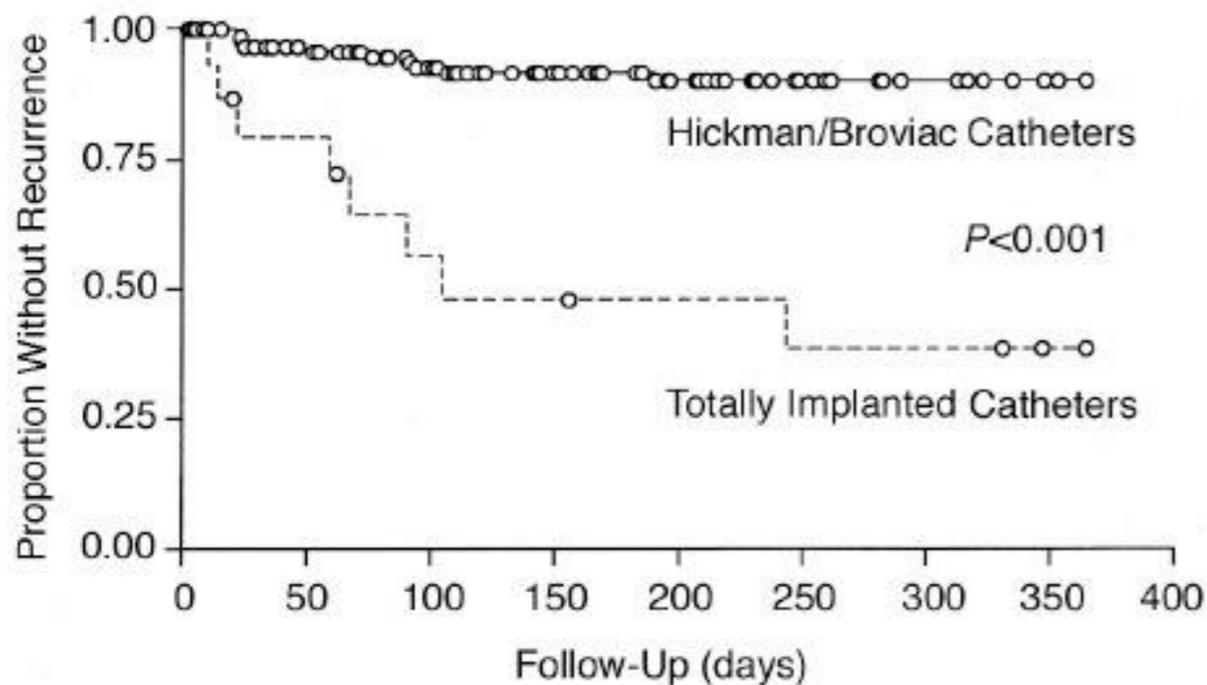


Fig 1. Time to recurrence for totally implantable central venous catheters and Hickman/Broviac catheters ($P < .001$, log-rank test).

Role of Catheter Type in Recurrence of Bacteremia

Of the 18 episodes of initial successful treatment of CRBI in patients with TIPs, there were eight recurrences (44%). In contrast, only 10 recurrences among 131 (8%) initial successful eradications occurred in patients with H/Bs. When catheter design was compared, the TIP had a significantly higher risk of recurrence (odds ratio [OR], 10; 95% CI, 3.1 to 33.3; $P < .0001$).

Short-Term Eradication of Bacteremia

Of the 172 initial episodes of CRBI, 149 (87%) were successfully treated with antibiotic therapy and without catheter removal. There were eight episodes of treatment failure, seven in H/Bs and one in a TIP. There were two TIPs and 13 H/Bs that were removed within 72 hours of diagnosis of CRBI and are not considered in subsequent analyses.

Grazie per l'attenzione

