

Programma

Corso Precongressuale A

SALA DEL PONTE
14:00 - 18:00

8
marzo

DIAGNOSTICA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO E INFEZIONI
DI DEVICES ENDOVASCOLARI: PERCORSI, BUONE PRATICHE ED INDICATORI
a cura dei Gruppi di Lavoro
per le infezioni nel paziente critico (GLIPAC)
per le infezioni correlate all'assistenza e dei dispositivi impiantabili (GLICADI)

Moderatori: Giancarlo Basaglia, Paola Bernaschi

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO

Simone Ambretti

U.O. Microbiologia

IRCCS Policlinico di S.Orsola, AOU Bologna

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.



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

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

6/31

Percorso Diagnostico INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERI VASCOLARI

2023

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 (tunneled 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 luminari. 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.

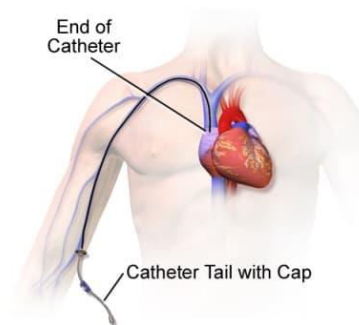
cateteri venosi centrali ad
inserzione periferica (PICC)

cateteri venosi centrali
non tunnellizzati ad
inserzione centrale (CICC)

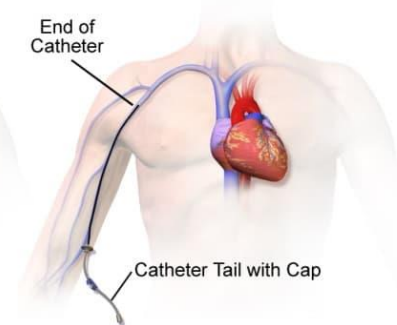
cateteri venosi centrali
non tunnellizzati ad
inserzione femorale

cateteri venosi centrali
tunnellizzati-cuffiati

cateteri venosi centrali
totalmente impiantati
(Port e PICC-Port)



PICC Catheter



Midline Catheter

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI CATETERE CORRELATE: QUANDO?

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
- ✓ 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

La punta del catetere rimosso senza sospetto di infezione

NON DEVE ESSERE INVIATA AL LABORATORIO PER LA COLTURA

in quanto un eventuale risultato positivo non è di nessuna utilità clinica e viceversa rappresenta un rischio di terapia antimicrobica non appropriata

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERE VASCOLARI

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI CATETERE CORRELATE: COME?

A) CULTURA DELLA PUNTA DEL CVC + EMOCOLTURA

- ✓ Quando possibile, **rimuovere il catetere e inviare la punta in laboratorio** per l'esame colturale
- ✓ In contemporanea alla rimozione del catetere devono essere eseguite delle **emocolture da sangue periferico**
- ✓ 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"

B) DOPPIA EMOCOLTURA

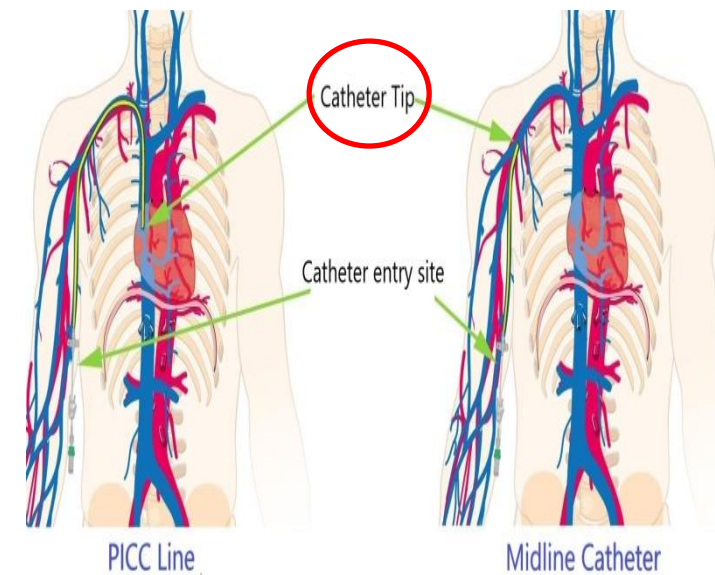
- ✓ In alcuni casi le condizioni cliniche non permettono la rimozione del dispositivo
- ✓ Per queste ragioni sono stati sviluppati **metodi alternativi per la diagnosi di infezione associata a catetere** realizzabili senza rimuovere il dispositivo
- ✓ In particolare, a questo scopo devono essere eseguire **emocolture da sangue periferico ed emocolture dal catetere vascolare**

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERE VASCOLARI

FASE PRE-ANALITICA: QUALI MATERIALI PRELEVARE?

Punta del catetere

- ✓ 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



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 cm²

Prelievo dal connettore (hub) del catetere

Prelevare con tamponi sterili il materiale presente sulla superficie interna di ciascun connettore

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERE VASCOLARI

FASE PRE-ANALITICA: QUALI MATERIALI PRELEVARE?

Sangue per emocoltura

- ✓ le emocolture vanno prelevate secondo il metodo standardizzato, possibilmente **prima di iniziare la terapia antibiotica**
- ✓ 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
- ✓ per cateteri venosi multilume è raccomandato il prelievo di emocolture da ciascuno dei lumi per poter definire una corretta diagnosi di CRBSI (in particolare per ottimizzare il rilevamento delle CRBSI nella valutazione dei pazienti pediatrici oncologici critici)
- ✓ Il mancato prelievo delle emocolture da uno o più lumi è associato alla mancata diagnosi di un considerevole numero di CRBSI, tuttavia, il miglioramento dell'accuratezza diagnostica va valutato attentamente in considerazione dell'impatto clinico di un prelievo di grandi volumi ematici



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERE VASCOLARI

FASE PRE-ANALITICA

Trasporto e conservazione

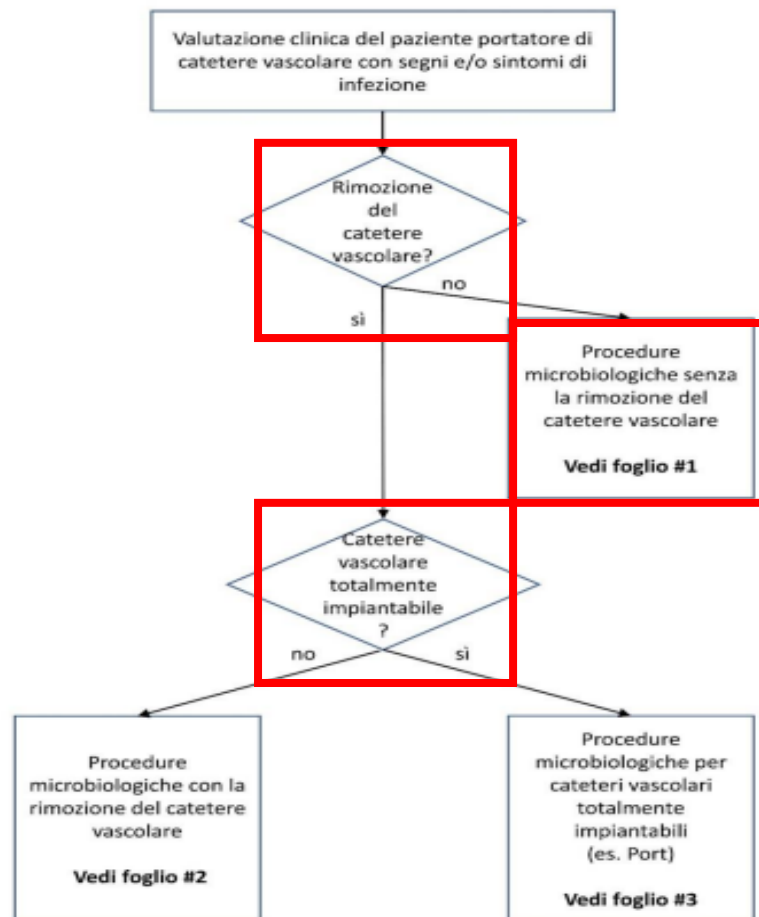
- ✓ Tutti i campioni (punte catetere, emocolture, tamponi) devono essere **trasportati e processati prima possibile, identificando le modalità organizzative più appropriate** sulla base degli orari di apertura del laboratorio e delle caratteristiche organizzative del lavoro
- ✓ In ogni caso, **le emocolture 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)

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE AI CATETERE VASCOLARI

FASE ANALITICA

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

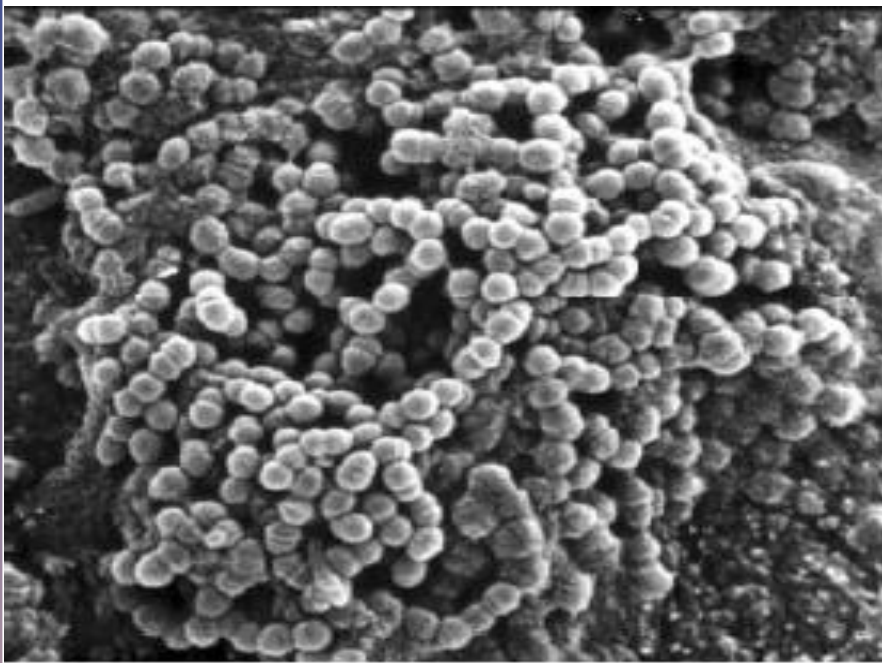
Cateteri vascolari: valutazione clinica del paziente e percorso diagnostico microbiologico



e
ri
ai
re

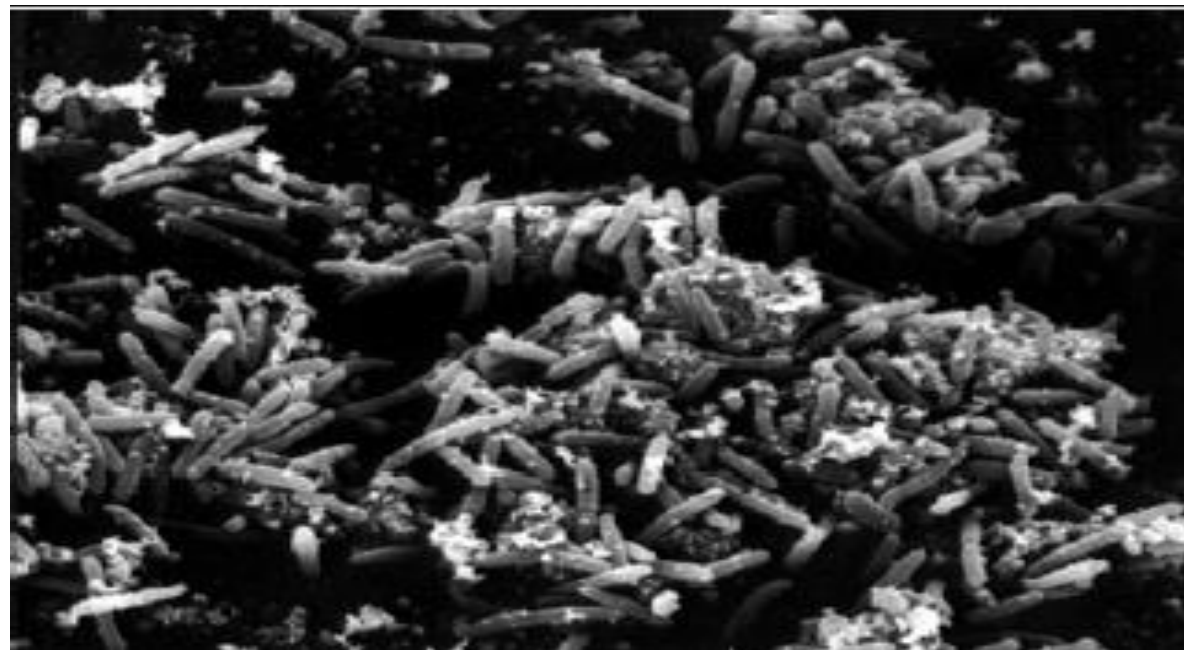
PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

Catheter-Related Bloodstream Infection (CR-BSI)



Biofilm di *Staphylococcus epidermidis*
formatosi sulla superficie esterna di un
catetere venoso centrale

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



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE ANALITICA



antibiotics



Review

Methods Used for the Eradication of Staphylococcal Biofilms

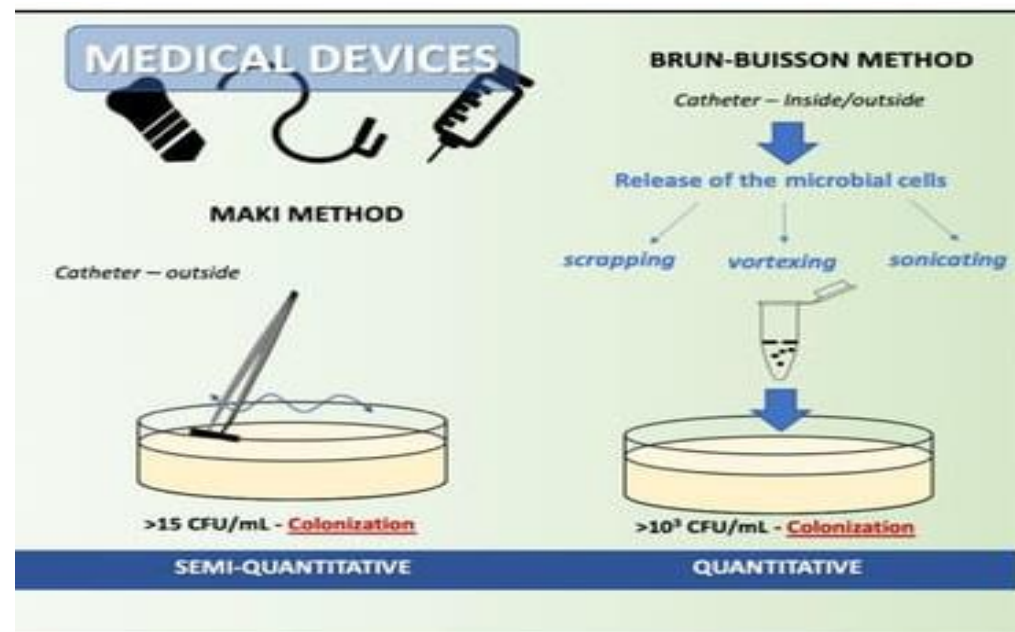
Maciej Jaśkiewicz ^{1,*}, Adriana Janczura ², Joanna Nowicka ² and Wojciech Kamysz ¹

¹ Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdańsk, 80-416 Gdańsk, Poland; kamysz@gumed.edu.pl

² Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University, 50-368 Wrocław, Poland; adriana.janczura@umed.wroc.pl (A.J.); joanna.nowicka@umed.wroc.pl (J.N.)

* Correspondence: mj@gumed.edu.pl; Tel.: +48-58-349-14-88

Received: 10 September 2019; Accepted: 1 October 2019; Published: 4 October 2019



8. METODI DIAGNOSTICI CHE RICHIEDONO LA RIMOZIONE DEL CATETERE

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

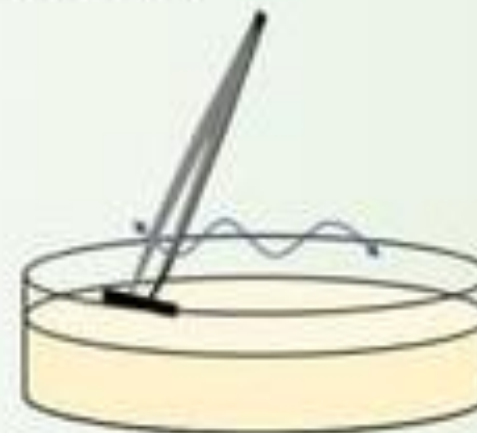
Rullare il segmento vascolare distale avanti e indietro, con rotazione completa di 360°, per 4-5 volte sulla superficie di una piastra di agar sangue. Incubare la piastra per 72 ore a $36 \pm 1^\circ\text{C}$, esaminando giornalmente la coltura. Contare le colonie non appena si evidenzia la crescita. 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 > 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].

MAKI METHOD

Catheter — outside



>15 CFU/mL - Colonization

SEMI-QUANTITATIVE

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE ANALITICA

8.2 Coltura quantitativa della punta

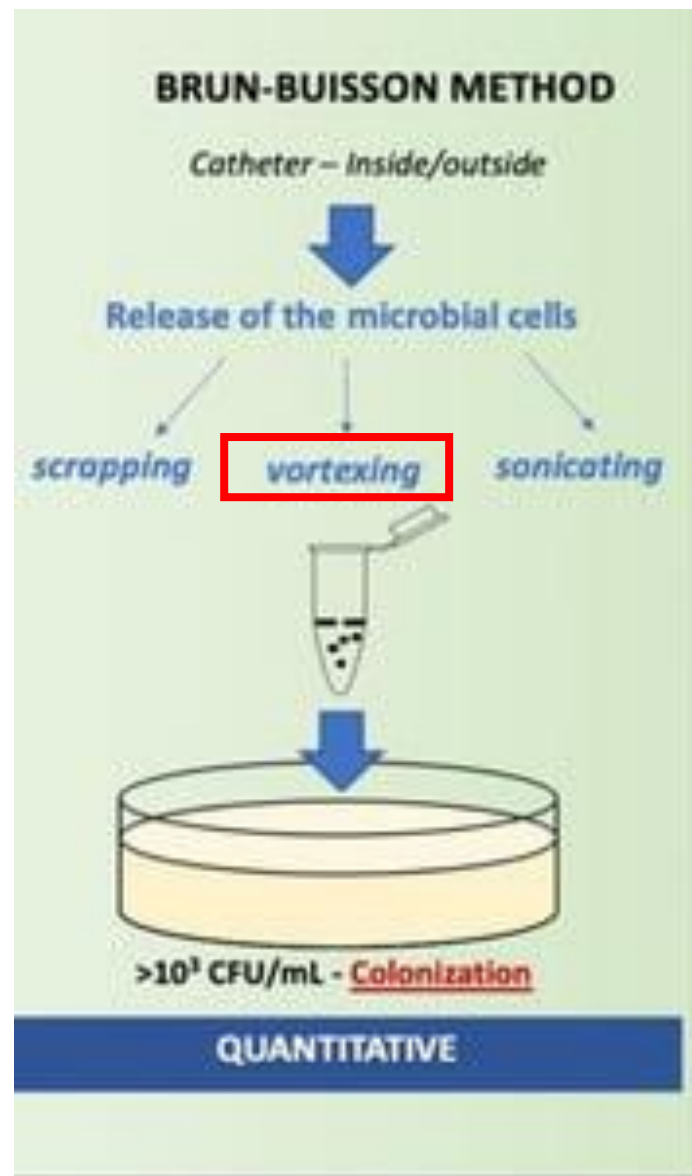
8.2a Tecnica colturale quantitativa di Cleri modificata da Brun-Buisson

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 $36^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 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

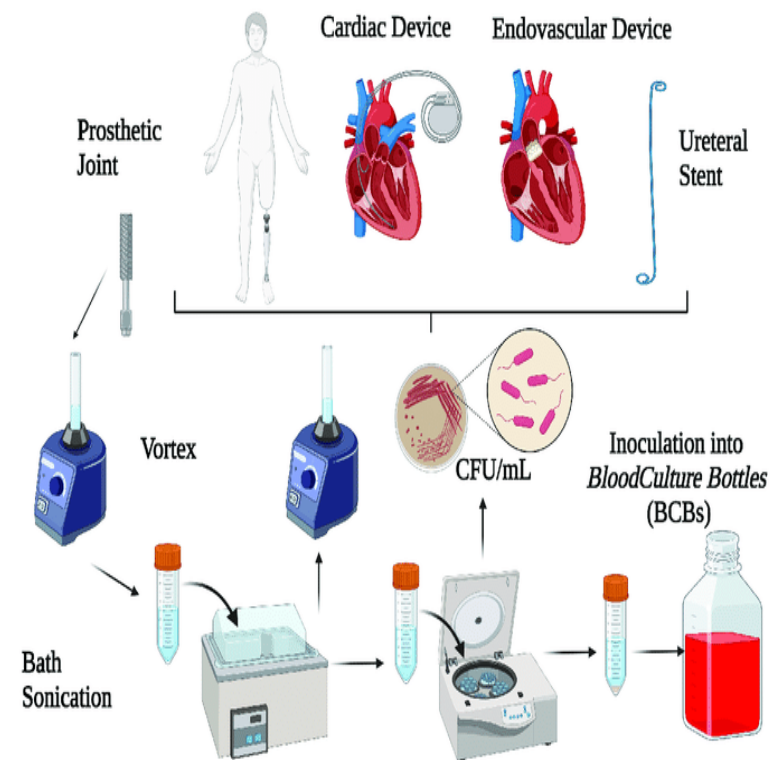
Aggiungere 10 ml di brodo soia triptone (TSB) nel contenitore contenente la punta catetere. Sonicare (55Khz, 125 W) per 1 minuto e quindi agitare con vortex per 15 secondi. Seminare una aliquota da 0,1 ml di sonicato non diluito su piastra di agar sangue [Sherertz et al 1990]. Per facilitare il conteggio 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 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 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.

Challenges in the Microbiological Diagnosis of Implant-Associated Infections: A Summary of the Current Knowledge

October 2021

Frontiers in Microbiology 1



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE ANALITICA

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 CO₂ 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 CO₂ 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 culturale 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 adesivo 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 culturale 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.

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE ANALITICA

METODI DIAGNOSTICI SENZA RIMOZIONE DEL CATETERE

**Emocoltura qualitativa da sangue prelevato in parallelo
da vena periferica e da catetere (DOPPIA EMOCOLTURA)**

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**
- **un set di emocoltura dal catetere vascolare**

La positività dell'esame colturale richiede una **attenta interpretazione** clinica per discriminare tra:

- 1 contaminazione**
- 2 colonizzazione**
- 3 infezione NON associata a catetere vascolare**
- 4 infezione associata a catetere vascolare**



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE POST-ANALITICA

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'emocultura 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'emocultura è positiva per il medesimo microrganismo";*
- *"Crescita significativa, può rappresentare colonizzazione del catetere se emocultura è negativa".*

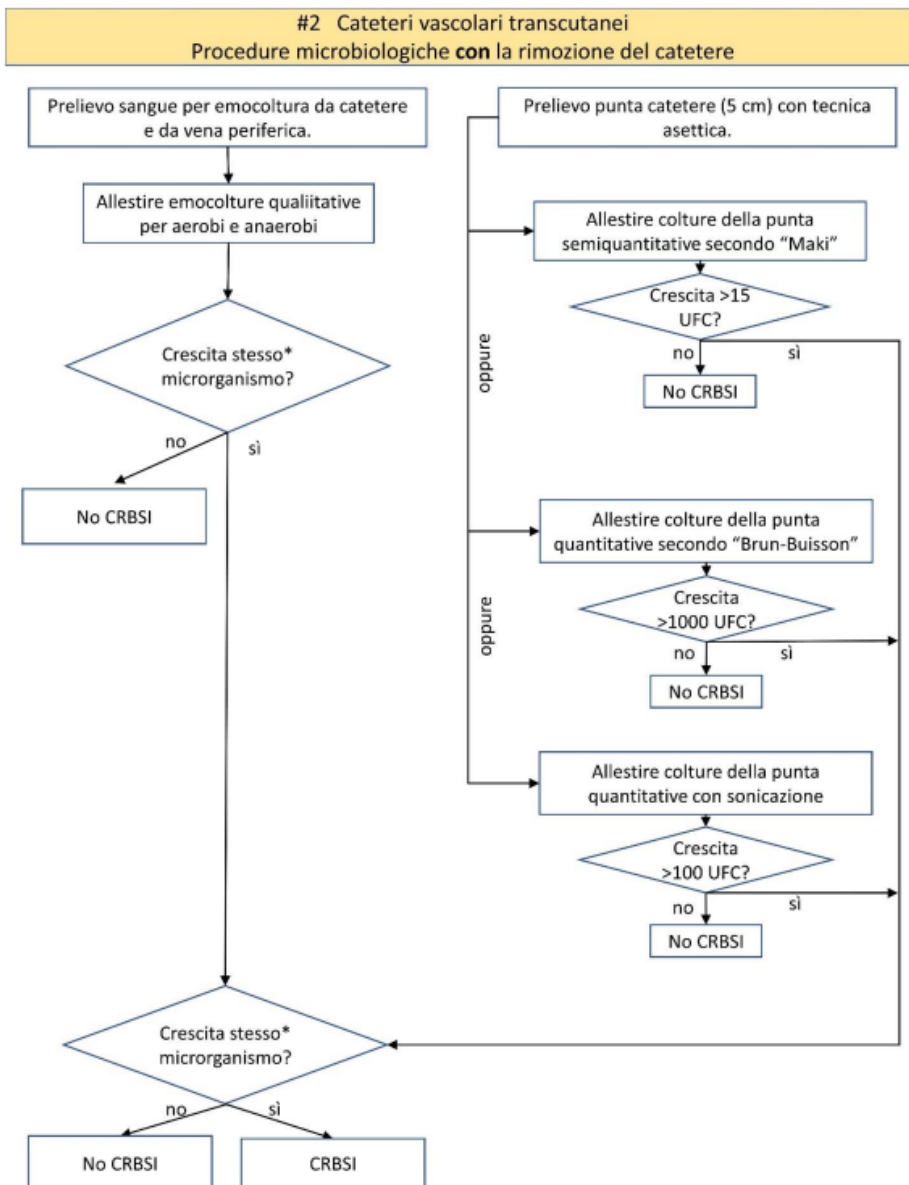
oppure refertare, se del caso:

- *"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"*.

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

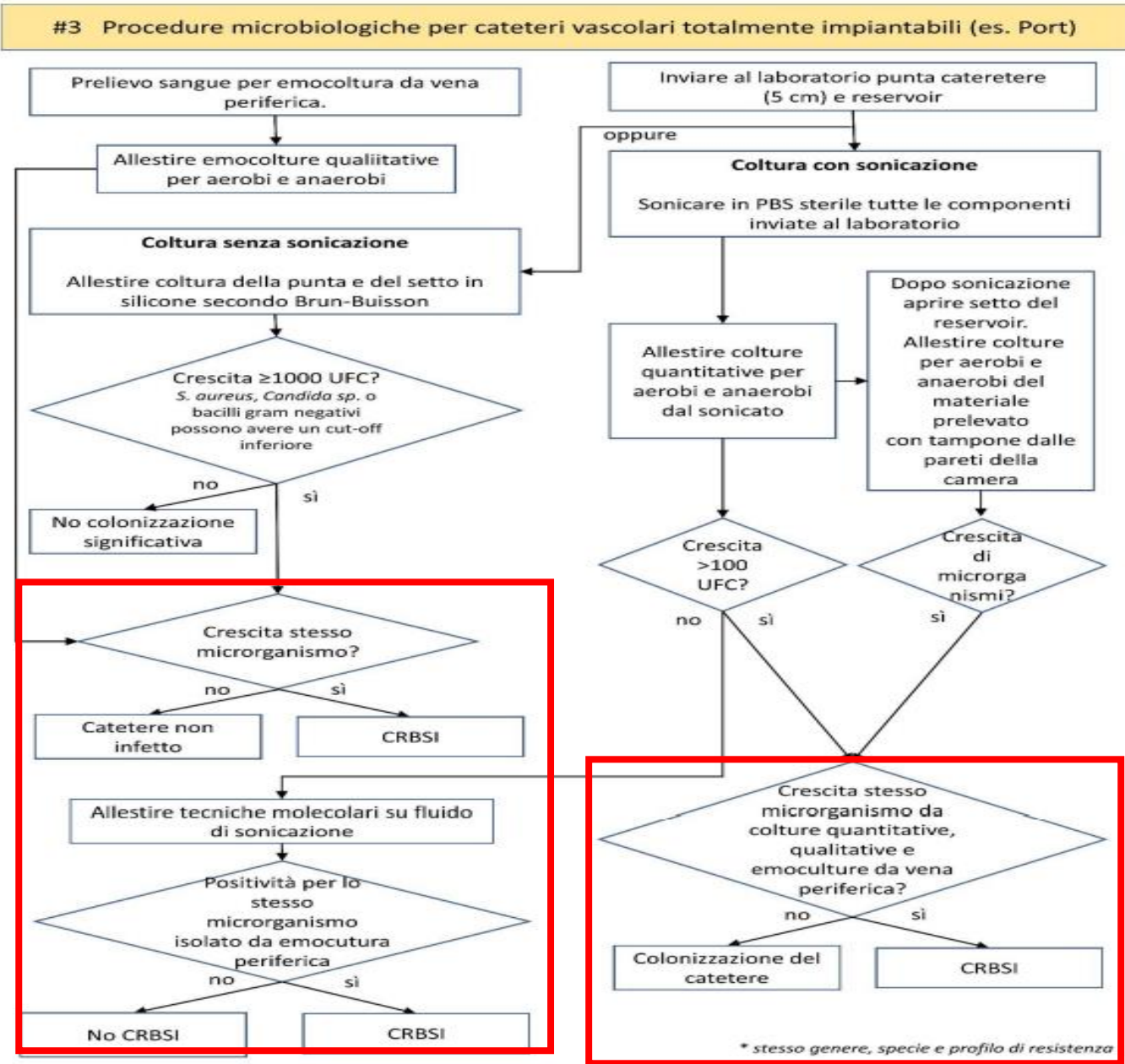


FASE POST-ANALITICA

INTERPRETAZIONE

- 2 set di emocoltura negativi e coltura del CVC positiva: **probabile colonizzazione del catetere**
- 2 set di emocoltura e coltura del CVC negative: **improbabile infezione CVC correlata**
- ✓ Crescita stesso organismo (stessa specie e stesso profilo di resistenza) da emocoltura da sangue periferico e coltura punta del catetere: **infezione CVC correlata**

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE **FASE POST-ANALITICA**



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE POST-ANALITICA

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 o batteriemia da *S. aureus*** l'uso del tempo differenziale di positivizzazione delle emocolture non è raccomandato per fare diagnosi

Materiale: Sangue Provenienza: 1° prelievo

[6] Esame/Ricerca	Esame colturale anaerobi in flacone
Risultato	Positivo. Vedere identificazione.
[6] Tempo di positivizzazione	11h 32min hh:mm:ss
[6] Esame/Ricerca	Microscopico Gram
Risultato	Presenti cocci Gram positivi
[6] Esame/Ricerca	Identificazione preliminare
Risultato	Enterococcus faecium - (Group D)

Materiale: Sangue da vena centrale

[6] Esame/Ricerca	Esame colturale aerobi in flacone
Risultato	Positivo. Vedere identificazione.
[6] Tempo di positivizzazione	11h 42min hh:mm:ss
[6] Esame/Ricerca	Microscopico Gram
Risultato	Presenti cocci Gram positivi
[6] Esame/Ricerca	Identificazione preliminare
Risultato	Enterococcus faecium - (Group D)

NO

Referto Parziale

CR-BSI?

Materiale: Sangue Provenienza: primo campione

[6] Esame/Ricerca	Esame colturale aerobi in flacone
Risultato	Positivo. Vedere identificazione.
[6] Tempo di positivizzazione	9h 50min hh:mm:ss
[6] Esame/Ricerca	Microscopico Gram
Risultato	Presenti cocci Gram positivi
[6] Esame/Ricerca	Identificazione preliminare
Risultato	Staphylococcus epidermidis

Materiale: Sangue Provenienza: terzo campione

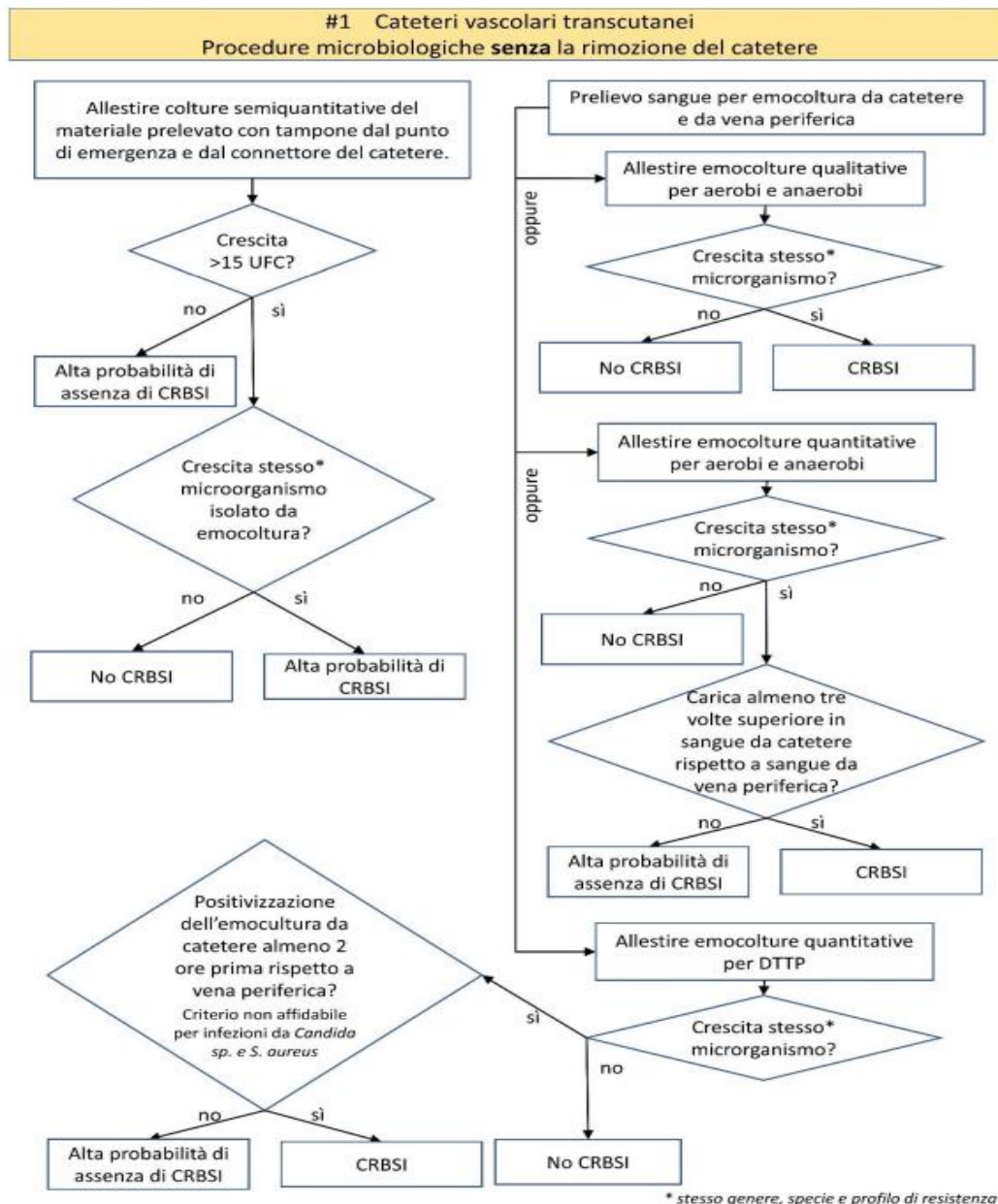
[6] Esame/Ricerca	Esame colturale anaerobi in flacone
Risultato	Positivo. Vedere identificazione.
[6] Tempo di positivizzazione	12h 40min hh:mm:ss
[6] Esame/Ricerca	Microscopico Gram
Risultato	Presenti cocci Gram positivi
[6] Esame/Ricerca	Identificazione preliminare
Risultato	Staphylococcus epidermidis

SI'

Referto Parziale

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE POST-ANALITICA



INTERPRETAZIONE

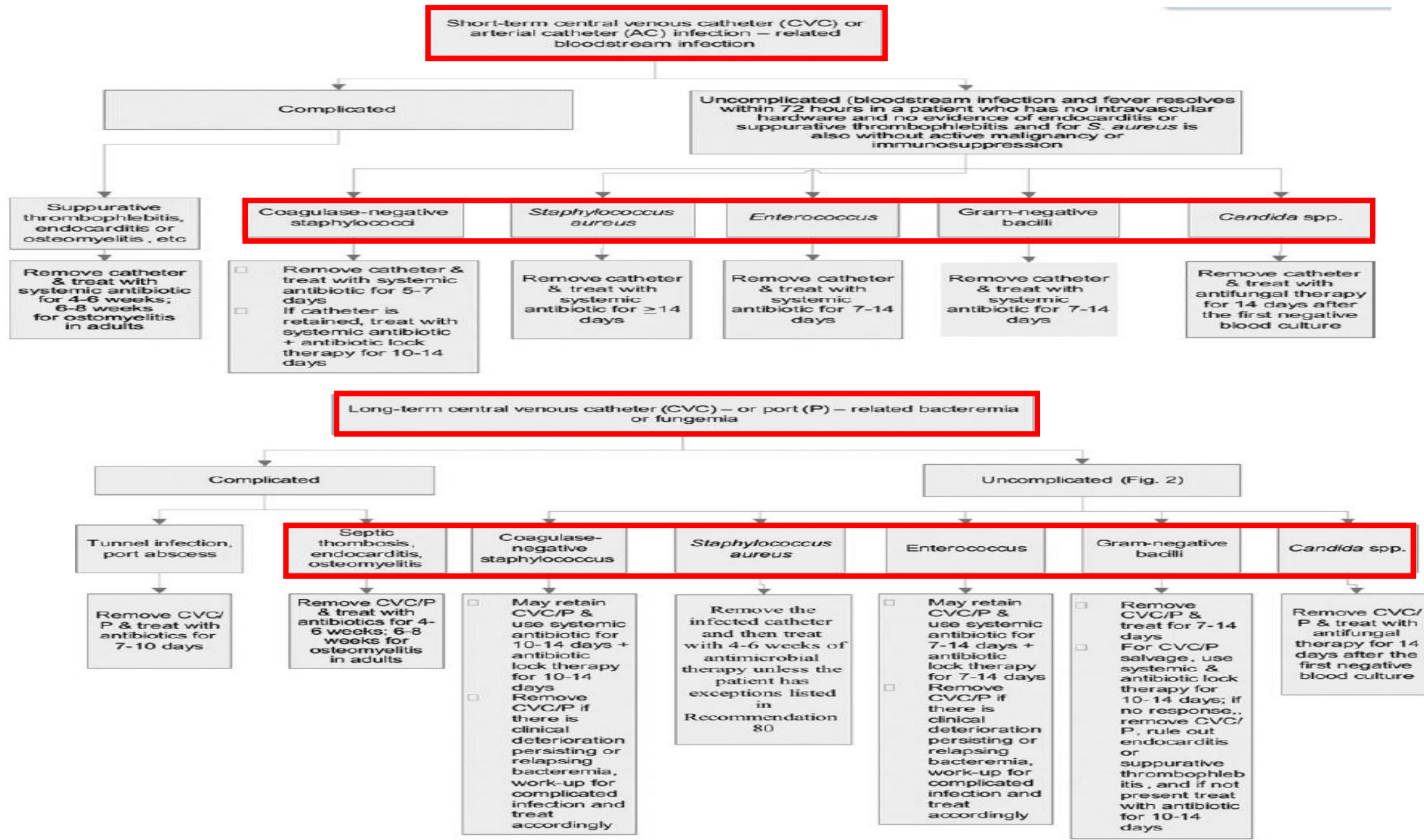
- set di emocoltura da CVC positivo con set da vena periferica negativi: **colonizzazione del catetere o contaminazione dell'emocoltura**

- set di emocoltura negativi sia da CVC sia da vena periferica: **improbabile infezione CVC correlata**

✓ Crescita stesso organismo (stessa specie e stesso profilo di resistenza) da emocoltura da sangue periferico ed emocoltura da catetere con DTP significativo (Tempo di positivizzazione < di almeno 2 ore per emocoltura da catetere, CRITERIO NON AFFIDABILE PER CANDIDA SP. E S.AUREUS) = **infezione CVC correlata**

PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

FASE POST-ANALITICA



PROPOSTA PERCORSO DIAGNOSTICO: INFEZIONI ASSOCIATE A CATETERE VASCOLARE

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	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di campioni con dimensioni del tratto di catetere, inclusa la punta, di dimensioni: <ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Tasso di contaminazione
Trasporto dei campioni	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di campioni accettati ma non pervenuti al laboratorio
Ricezione campioni e processamento	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di CVC rifiutati con comunicazione documentata
Rilevazione microbica: verifica dell'affidabilità dei risultati e interpretazione dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> 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 <i>alerted</i> invio dei risultati preliminari	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di risultati critici segnalati entro 1 ora e con comunicazione documentata

INDICATORI DI QUALITA' EMOCOLTURE

- % di emocolture da CVC senza set da vena periferica negativi

-% di emocoltura senza corretta definizione della provenienza del prelievo (periferico vs cvc)

-% di corretta interpretazione clinica dell'emocoltura positiva

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI:

PROSPETTIVE E CRITICITA'

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

ALGORITMI GESTIONALI COMPLESSI CON INTERESSAMENTO MOLTEPLICI COMPETENZE

51°
CONGRESSO
NAZIONALE
AMCLI

8-11 MARZO 2024
PALACONGRESSI RIMINI

Baddour et al 2024 CV Implantable Electronic Device Infections

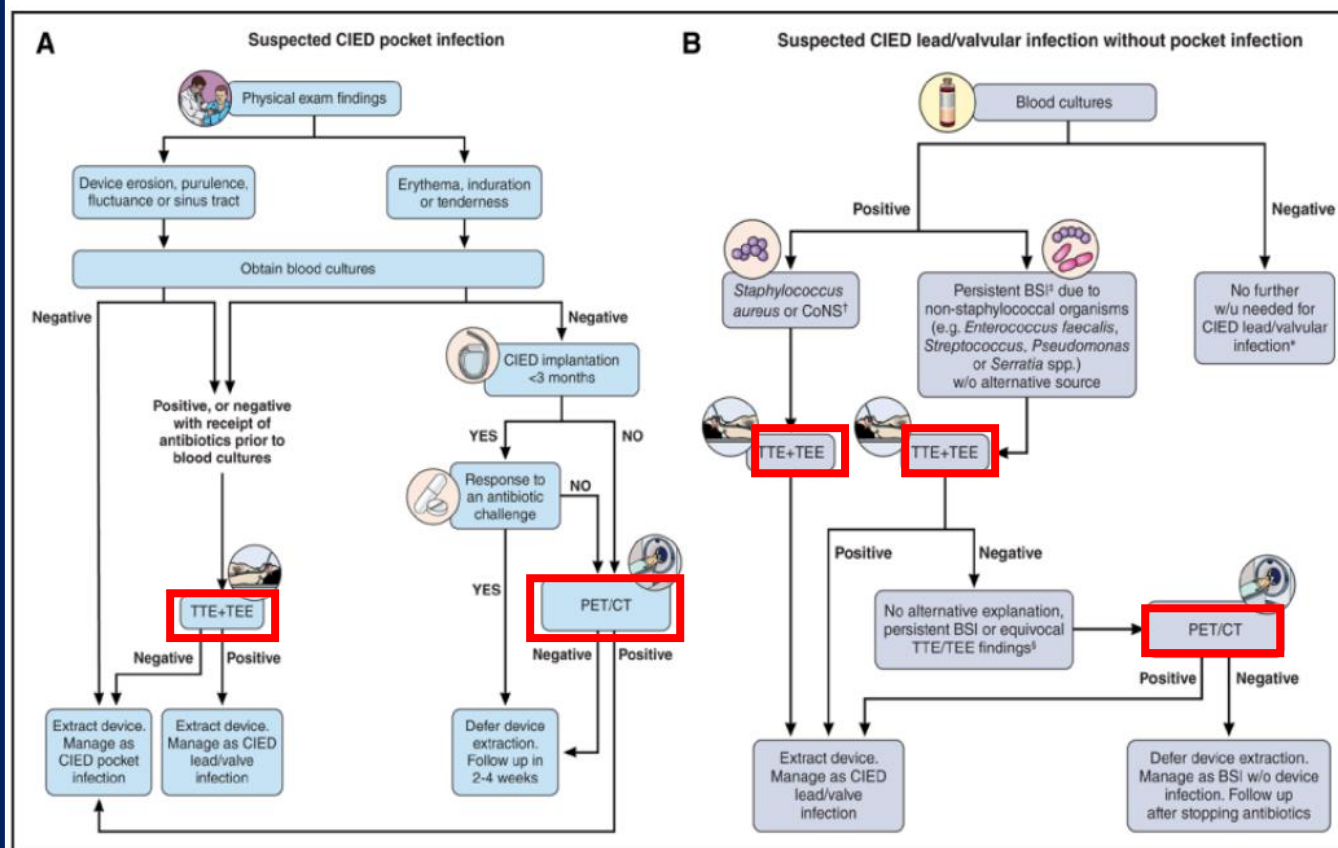


Figure 3. Diagnosis and management algorithms for suspected CIED pocket infection (A) and suspected CIED lead/valvular infection without pocket infection (B).

BSI indicates bloodstream infection; CIED, cardiovascular implantable electronic device; CoNS, coagulase-negative staphylococci; PET/CT, positron emission tomography/computerized tomography scanning; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography; w/o, without; and w/up, work up.

CLINICAL STATEMENTS
AND GUIDELINES

PERCORSO MULTIDISCIPLINARE



ECOCARDIOGRAFIA
TRANSESOFAGEA (TEE) O
TRANSTORACICA (TTE)

MEDICINA NUCLEARE (PET)

RADIOLOGIA (CT)

CARDIOCHIRURGIA

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

ALGORITMI GESTIONALI COMPLESSI CON INTERESSAMENTO MOLTEPLICI COMPETENZE

	Device-Pocket Findings	Systemic findings
Major criteria	Erosion of generator or leads through the skin	Two or more positive blood culture with organisms typical* for CIED infection and no alternative source
	Wound dehiscence	TEE findings with mobile vegetation susceptible of infection on the device-leads, endocardium or hearth valves
	Purulent drainage from the device-pocket	18-FDG-PET/CT findings suggestive of DRI
	Sinus tract	
Minor Criteria		
	Tenderness, pain, or discomfort at the device-pocket	Two or more positive blood cultures with microorganisms not typical for CIED infection
	Swelling or fluctuance of the device-pocket	Fever (38.0 °C or higher)
	Erythema over or in proximation of the device-pocket	Embolic phenomena (typical septic pulmonary emboli from lead vegetations or right-side endocarditis)
	Adherence of the device to the skin	Infective endocarditis
		Persisting/recurrent signs of systemic infections without any other obvious cause of infection

Figure 1 Clinical signs of cardiac implantable electronic device (CIED)-related infection. Based on the proposed Mayo CIED infection classification criteria⁸ and current guidelines.⁴⁻⁶ **Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, or enterococci. 18-FDG-PET/CT = 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; DRI = device-related infection; TEE = transesophageal echocardiography.



PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA: RUOLO SONICAZIONE E METODI MOLECOLARI (NGS)

Microbiological diagnosis in cardiac implantable electronic device infections detected by sonication and next-generation sequencing



Thomas Olsen, MD, PhD,^{*†} Ulrik Stenz Justesen, MD, DMSc,^{†‡}
Jens Cosedis Nielsen, MD, PhD, DMSc,^{§¶} Ole Dan Jørgensen, MD, PhD,^{||**}
Niels Christian Foldager Sandgaard, MD, PhD,^{*} Christen Ravn, MD, PhD,^{††}
Christian Gerdes, MD, PhD,[§] Anna Margrethe Thøgersen, MD, DMSc,^{‡‡}
Sabine Gill, MD, PhD,^{*} Kurt Fuursted, MD, DMSc,^{§§} Jens Brock Johansen, MD, PhD^{*†**}

From the ^{*}Department of Cardiology, Odense University Hospital, Odense, Denmark, [†]Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, [‡]Department of Clinical Microbiology, Odense University Hospital, Odense, Denmark, [§]Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, [¶]Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ^{||}Department of Heart, Lung and Vascular Surgery, Odense University Hospital, Odense, Denmark, ^{**}Danish Pacemaker and ICD Register, Odense, Denmark, ^{††}Department of Orthopedic Surgery, Odense University Hospital, Odense, Denmark, ^{‡‡}Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, and ^{§§}Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark.

BACKGROUND Device-related infection (DRI) is a severe complication of treatment with cardiac implantable electronic devices. Identification of the causative pathogen is essential for optimal treatment, but conventional methods often are inadequate.

OBJECTIVE The purpose of this study was to improve microbiological diagnosis in DRI using sonication and next-generation sequencing analysis. The primary objective was identification of causative pathogens. The secondary objective was estimation of the sensitivity of different microbiological methods in detecting the causative pathogen.

METHODS Consecutive patients with clinical signs of DRI between October 2016 and January 2019 from 3 tertiary centers in Denmark were included in the study. Patients underwent a diagnostic approach, including blood cultures and perioperative collection of microbiological samples (pocket swab, pocket tissue biopsies, generator, and leads). Conventional culturing was performed, and device components were sonicated and examined with an amplicon-based metagenomic analysis using next-generation sequencing. The results were compared with a reference standard-identified causative pathogen.

Introduction

Implantation of a cardiac implantable electronic device (CIED) is the treatment of choice for several cardiac arrhythmias. Device-related infections (DRIs) are an infrequent¹ but

RESULTS In 110 patients with clinical signs of pocket (n = 50) or systemic DRI (n = 60), we collected 109 pocket swabs, 220 pocket tissue biopsies, 106 generators, 235 leads, and a minimum 1 set of blood cultures from 102 patients. Combining all findings, we identified the causative pathogen in 95% of cases, irrespective of DRI type. The usability of each microbiological method differed between DRI types. In pocket DRI, next-generation sequencing analysis of generators achieved sensitivity of 90%. For systemic DRI, blood cultures reached sensitivity of 93%.

CONCLUSION Using a strategy including sonication and next-generation sequencing, we identified the causative pathogen in 95% of DRI. Sensitivity of microbiological methods differed according to the type of DRI.

KEYWORDS Cardiac implantable electronic device; Cardiac implantable electronic device infection; Device-related infection; Infection; Molecular microbiology; Next-generation sequencing; Sonication

(Heart Rhythm 2022;19:901-908) © 2022 Heart Rhythm Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

severe complication that increases both morbidity and mortality.^{2,3} DRI traditionally is divided into localized pocket DRI (limited to the device pocket) or cardiac device-related infective endocarditis (systemic bloodstream infection

Funding sources: This work was supported by the Danish Heart Association and the Region of Southern Denmark (15-R99-A5950-22895, 16/36792). Disclosures: Dr Nielsen received a grant from the Novo Nordisk Foundation (NNF16OC0018658). All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. **Address reprint requests and correspondence:** Dr Thomas Olsen, Odense University Hospital, J.B. Winsløvsvej 4, Odense 50000, Denmark. E-mail address: thomas.olsen1@rsyd.dk.

**SENSIBILITA' ESAMI CULTURALI
TRADIZIONALI SUB-OTTIMALE**



**SONICAZIONE
(TRATTAMENTI SPECIFICI
PER BIOFILM)**

**METODI MOLECOLARI
(PCR, 16S, NGS?)**

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD CATETERE ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 325–359
doi:10.1093/jac/dku383 Advance Access publication 29 October 2014

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE)

Jonathan A. T. Sandoe^{1*}, Gavin Barlow², John B. Chambers³, Michael Gammage⁴, Achyut Guleri⁵, Philip Howard¹, Ewan Olson⁶, John D. Perry⁷, Bernard D. Prendergast⁸, Michael J. Spry⁹, Richard P. Steeds¹⁰, Muzahir H. Tayebjee¹ and Richard Watkin¹¹

- If culture of pocket-site tissue is negative despite convincing evidence of infection, microbiologists may wish
 - to consider prolonged incubation of media
 - or, preferably, referral of tissue for amplification and sequencing of bacterial 16S ribosomal RNA genes to detect atypical causes not detected by routine culture.
 - The use of sonication for the recovery of bacteria from ICEDs may have a useful role to play in patients with clinical signs of infection and this merits further study.

**SENSIBILITA' ESAMI CULTURALI
TRADIZIONALI SUB-OTTIMALE**



**SONICAZIONE
(TRATTAMENTI SPECIFICI
PER BIOFILM)**

**METODI MOLECOLARI
(PCR, 16S, NGS?)**

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD CATETERE ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

International Journal of Infectious Diseases 126 (2023) 22–27



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Perspective

Diagnosis and treatment of vascular graft and endograft infections: a structured clinical approach



Marjan Wouthuyzen-Bakker^{1,*}, Marleen van Oosten¹, Wouter Bierman², Rik Winter¹, Andor Glaudemans³, Riemer Slart³, Marlous Toren-Wielema⁴, Ignace Tiellu⁵, Clark J. Zeebregts⁵, Niek H.J. Prakken⁶, Jean Paul de Vries⁵, Ben R. Saleem⁵

¹ Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

² Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

³ Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

⁴ Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

⁵ Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

⁶ Department of Radiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

A vascular graft or endograft infection (VGEI) is a severe infectious disease and is accompanied by high morbidity and mortality rates. Diagnosis can be challenging due to the often difficult to reach anatomical sites for microbiologic diagnosis and the possibility of false-positive imaging. In addition, antimicrobial and surgical treatment is challenging due to the polymicrobial nature of the infection, the presence of biofilm, and the extensiveness of surgery to achieve curation. To handle these infections, a dedicated and experienced multidisciplinary team is key

PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI ASSOCIATE AD CATETERE ALTRI DEVICE E PROTESI CARDIOVASCOLARI: PROSPETTIVE E CRITICITA'

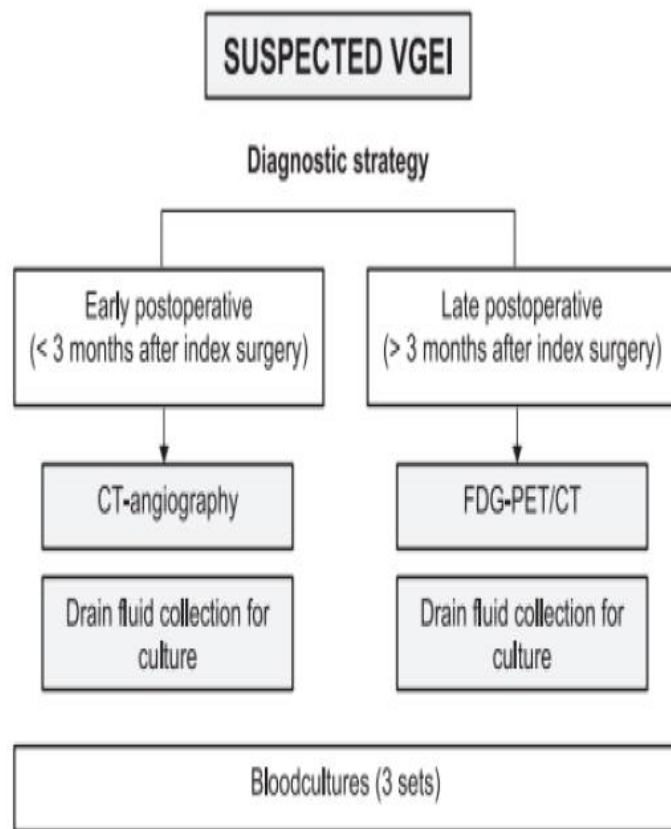


Figure 1. Diagnostic strategy.

CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; VGEI, vascular graft or endograft infection.

Table 1

Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) criteria for VGEI diagnosis [Anagnostopoulos et al., 2021].

Clinical/surgical	Radiology	Laboratory
Major	Major	Major^a
<ul style="list-style-type: none"> • Pus around graft or in aneurysm sac at surgery • Open wound with exposed graft or communicating sinus • Graft insertion in an infected site, e.g., fistula, mycotic aneurysm or infected pseudoaneurysm 	<ul style="list-style-type: none"> • Perigraft fluid on CT scan ≥ 3 months after insertion • Perigraft gas on CT scan ≥ 7 weeks after insertion • Increase in perigraft gas volume demonstrated on serial imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • Organisms recovered from an explanted graft • Organisms recovered from an intra operative specimen • Organisms recovered from a percutaneous, radiologically guided aspirate or perigraft fluid
Minor	Minor	Minor
<ul style="list-style-type: none"> • Localized clinical features of VGEI, e.g., erythema, warmth, swelling, purulent discharge, pain • Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ with VGEI as the most likely cause. 	<ul style="list-style-type: none"> • Other, e.g., suspicious perigraft gas/fluid/soft tissue inflammation; aneurysm expansion; pseudoaneurysm formation; focal bowel wall thickening; discitis/ osteomyelitis; suspicious metabolic activity on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/ CT; radiolabeled leukocyte uptake 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood culture results positive and no apparent source except VGEI aneurysm sac at surgery^a • Abnormally elevated inflammatory markers with VGEI as most likely cause, e.g., ESR, C-reactive protein, white cell count

^a If microbiologic investigations identify organisms that are potential contaminants (e.g., coagulase-negative staphylococci, propionibacteria, corynebacteria, and other skin commensals), a minimum of (i) two intraoperative specimens; (ii) two blood cultures; or (iii) one intraoperative specimen plus one blood culture must have positive results for an indistinguishable organism in each sample (based on antibiograms or a recognized typing method). CT, computed tomography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; VGEI, vascular graft or endograft infection.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

