

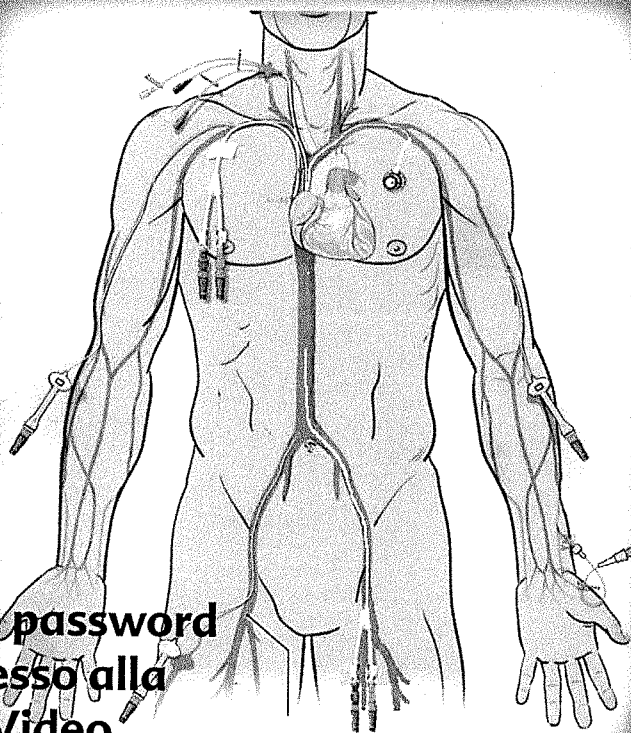
**Mauro Pittiruti  
Giuseppe Capozzoli**

# Manuale pratico dell'accesso venoso

*Indicazioni • Impianto • Gestione*



**Contiene password  
per l'accesso alla  
Sezione Video**



*Antonio Delfino Editore*  
*medicina-scienze*

**MANUALE PRATICO DELL'ACCESSO VENOSO**  
**Indicazioni, impianto, gestione**

© Copyright 2016

by ANTONIO DELFINO EDITORE *medicina-scienze*

• Roma 00161 – Via Udine, 30

Tel. 06/4403762 – Fax 06/44231327

E-mail: [info@antoniodelfinoeditore.com](mailto:info@antoniodelfinoeditore.com)

Sito Web: <http://www.antoniodelfinoeditore.com>


**Password**

*Mauro Pittiruti – Giuseppe Capozzoli*

**Manuale pratico  
dell'accesso venoso**

Password per l'accesso all'Area Multimedia

**18-j6f9-15m9**

 Antonio Delfino Editore

La password dà diritto ad accedere alla Sezione Video  
dell'opera presente all'indirizzo internet:

[www.antoniodelfinoeditore.com](http://www.antoniodelfinoeditore.com)

ISBN 978-88-7287-549-0

ADEI 10000001808

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta per qualsiasi motivo o in qualsiasi forma, elettronica o meccanica, comprese fotocopie, senza il permesso scritto dell'Editore.

**Mauro Pittiruti**  
*Dipartimento  
Fondazione I  
Università Ca*

**Giuseppe Capozzoli**  
*1° Servizio di  
Azienda Osp  
Ospedale di*

**AUTORI**

**Gino Accinelli**  
*Ambulatorio p  
Bolzano*

**Anna Maria Azzurro**  
*UOC Malattie I  
Azienda Spec  
Università deg  
Dipartimento c*

**Giuseppe Casali**  
*Direttore UOC,  
ULSS20 Verone*

**Daniele Elisei**  
*Servizio di Ane  
Area Vasta 3, A*

**Emanuele Iacchi**  
*Servizio di Ane  
Area Vasta 3 A:  
Delegato SIARE*

**Michele Paganini**  
*Fondazione IRC  
Servizio Accessi*

**Piersandro Selmi**  
*Dipartimento Er  
Ospedale "Giol  
Azienda ULSS 2*

## AUTORI E COLLABORATORI

### **Mauro Pittiruti**

*Dipartimento Scienze Chirurgiche  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma*

### **Giuseppe Capozzoli**

*1° Servizio di Anestesia e Rianimazione  
Azienda Ospedaliera dell'Alto Adige  
Ospedale di Bolzano*

### **AUTORI**

#### **Gino Accinelli**

*Ambulatorio privato terapia del dolore  
Bolzano*

#### **Anna Maria Azzini**

*UOC Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Università degli Studi di Verona  
Dipartimento di Patologia e Diagnostica – Sezione di Malattie Infettive*

#### **Giuseppe Castellano**

*Direttore UOC Anestesia e Rianimazione  
ULSS20 Verona O.C. Girolamo Fracastoro*

#### **Daniele Elisei**

*Servizio di Anestesia e Rianimazione Ospedale di Macerata  
Area Vasta 3, ASUR Marche*

#### **Emanuele Iacobone**

*Servizio di Anestesia e Rianimazione Ospedale di Macerata  
Area Vasta 3 ASUR Marche  
Delegato SIARED Marche*

#### **Michele Pagani**

*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia  
Servizio Accessi Vascolari-Anestesia e Rianimazione 2*

#### **Piersandro Sette**

*Dipartimento Emergenza-Urgenza Servizio Anestesia e Rianimazione  
Ospedale "Girolamo Fracastoro", San Bonifacio (Verona)  
Azienda ULSS 20 di Verona*

## CAPITOLO 16

# PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE INFETTIVE SECONDARIE ALL'IMPIEGO DEI PRESIDI AD ACCESSO VENOSO CENTRALE

Anna Maria Azzini

### CLASSIFICAZIONE DELLE COMPLICANZE INFETTIVE

Le complicanze infettivologiche secondarie all'impiego dei presidi ad accesso venoso centrale possono essere locali o sistemiche<sup>1,2,3</sup>.

Le prime comprendono 1) l'infezione del punto di emergenza del device sulla cute (exit-site infection) e, per i cateteri totalmente o parzialmente impiantati, 2) l'infezione della tasca cutanea (pocket infection) e 3) l'infezione della porzione sottocutanea del catetere (tunnel infection).

L'unica manifestazione sistemica è la batteriemia (blood-stream infection), che a sua volta si distingue in catetere-correlata (catheter-related blood-stream infection, CRBSI) o catetere-associata (catheter-associated blood-stream infection). La prima prevede che il patogeno isolato dal torrente ematico sia identico a quello isolato dal catetere, per cui si documenta in maniera certa che la sorgente del processo infettivo sistemico è il catetere stesso. La seconda, invece, si ha quando non è possibile documentare con assoluta certezza questa correlazione, ovvero quando non si documenta l'isolamento del medesimo patogeno dal sangue e dal catetere, eppure, in assenza di altri possibili focolai sepsigeni, quest'ultimo costituisce l'unico focolaio plausibile<sup>2</sup>.

Le infezioni localizzate possono associarsi ad una manifestazione sistemica ma possono anche esistere indipendentemente da essa, a differenza della batteriemia catetere correlata-associata che si accompagna sempre all'infezione del device<sup>3</sup>.

È poi necessario sottolineare che l'isolamento microbiologico di uno o più germi dalla punta di un catetere non permette, di per sé, di porre diagnosi di infezione ma piuttosto esprime la colonizzazione dello stesso (catheter colonization), ovvero quella condizione necessaria ma non sufficiente affinché si sviluppi l'infezione del device, dal momento che non tutti i cateteri colonizzati determinano successivamente un quadro locale o sistemico di infezione clinicamente manifesta (Tab. 16-1).

Infine nella definizione delle complicanze infettive secondarie all'impiego dei device endovascolari non si devono dimenticare i quadri complicati, ovvero la trombosi settica, l'endocardite infettiva ed altre infezioni a distanza, secondarie ad episodi di embolizzazione.

La trombosi settica è secondaria alla formazione di un trombo endoluminale che successivamente si infetta; il quadro clinico si caratterizza per la febbre elevata e, a seconda del tipo di vaso coinvolto (arteria, vena centrale, vena periferica), per segni locali di flogosi più o meno intensi. La trombosi settica, a sua volta, può complicarsi con fenomeni di embolizzazione metastatica a distanza o con l'endocardite, sebbene queste ultime due complicanze possano derivare anche dall'infezione di un CVC non trombizzato.

In tutti questi casi il sospetto clinico deve insorgere quando, nonostante una terapia antibiotica adeguata per il germe isolato, il paziente manifesti una batteriemia/fungemia persistenti, che nemmeno dopo la rimozione del device infetto si risolvono. In particolare, secondo le linee guida americane, se dopo 3 giorni dalla rimozione del device non si assiste alla defervescenza della febbre nonostante una adeguata terapia antibiotica, devono essere attuati tutti gli sforzi diagnostici utili ad identificare le possibili gravi complicanze di una infezione CVC-correlata<sup>1</sup>.

**Tabella 16-1** Definizioni delle complicanze infettive secondarie all'impiego di devices endovascolari (modificata da <sup>1</sup> e <sup>2</sup>).

Quadro clinico	Definizione
COLONIZZAZIONE DEL CATETERE	Crescita significativa di un microorganismo mediante tecnica quantitativa o semi-quantitativa, dalla punta di un catetere o dalla sua porzione sottocutanea o dal suo punto di raccordo con la sacca di infusione (hub).
FLEBITE	Indurimento, arrossamento, tumefazione, dolore o calore al tatto, in corrispondenza del punto di emergenza del device
INFEZIONE DEL PUNTO DI EMERGENZA DALLA CUTE (exit-site infection)	<b>MICROBIOLOGICA</b> Isolamento di un micro-organismo dall'essudato visibile in prossimità dell'exit site. Può accompagnarsi o meno ad una infezione sistemica <b>CLINICA</b> Arrossamento, indurimento e/o tumefazione della cute entro 2 cm dal punto di emergenza dalla cute; potrebbe associarsi ad altri segni/sintomi di infezione quali febbre o essudato purulento in corrispondenza del punto di inserzione cutanea. Può accompagnare una batteriemia
INFEZIONE DEL TUNNEL	Arrossamento, indurimento e/o tumefazione, estesi per più di 2 cm dal punto di emergenza dalla cute, lungo il tratto sottocutaneo di un catetere tunnelizzato. Può accompagnare una batteriemia
INFEZIONE DELLA TASCA	Presenza di essudato infetto nella tasca sottocutanea di alloggiamento di un dispositivo intravascolare totalmente impiantabile; spesso si associano arrossamento, indurimento e tumefazione della cute sovrastante la tasca; possibile drenaggio spontaneo della raccolta mediante fistolizzazione della cute o necrosi della stessa. Può accompagnare una batteriemia.
BATTERIEMIA CATETERE ASSOCIATA	Almeno 1 dei seguenti criteri: Batteriemia o fungemia in un paziente portatore di un device endovascolare, in assenza di altri possibili focolai di infezione. In un paziente con batteriemia primaria e in assenza della coltura della punta del device endo-vascolare, defervescenza della febbre dopo la rimozione del device endovascolare.
BATTERIEMIA CATETERE CORRELATA	Isolamento significativo del medesimo microorganismo (specie ed antibiogramma) da: punta del catetere (tecnica semiquantitativa o quantitativa) ed emocolture effettuate da nuova venipuntura periferica. Emocolture raccolte contemporaneamente da CVC e vena periferica (tecnica quantitativa), con carica batterica in rapporto 5:1 tra le due (CVC vs periferico). Emocolture raccolte contemporaneamente da CVC e vena periferica, con le prime che si positivizzano almeno 2 ore prima delle altre: differential time to positivity (DTP).

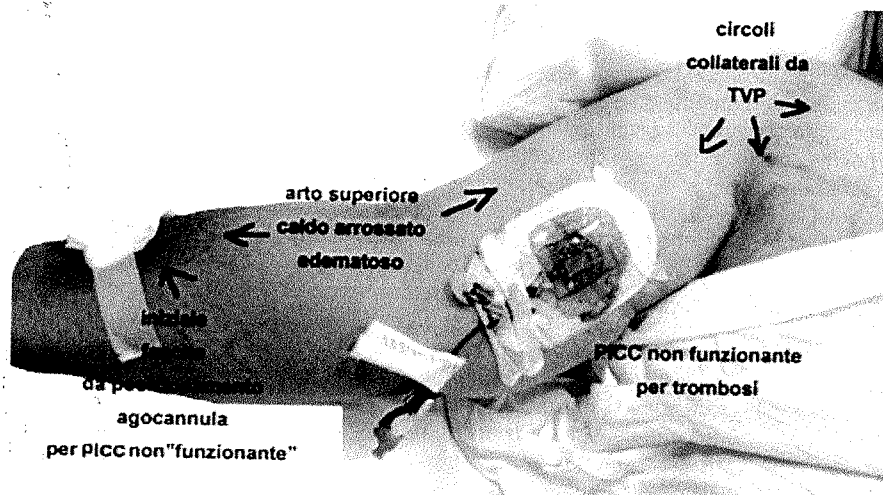


Figura 16-1 • Fascite da agocannula posizionata per malfunzionamento PICC dovuto a trombosi.



devices endo-

semi-quantitativa, unto di raccordo

corrispondenza

ite. Può accomp-

di emergenza o essudato puru- una batteriemia

nto di emergen- accompagnare

positivo intrava- ento e tumefa- iccolta mediante eritema.

in assenza di

a del device endovascolare.

nma) da: fettegate da

i quantitativa),

prime che si DTP).

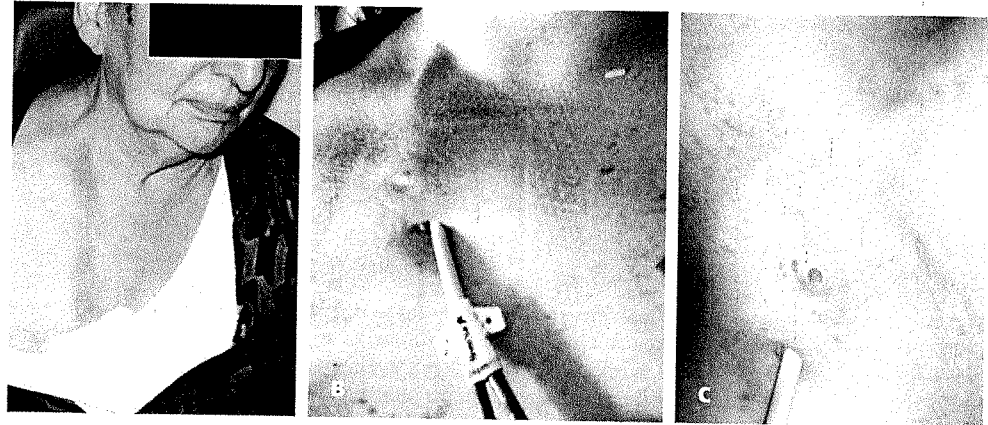


Figura 16-2 • (A) Tunnellite catetere Groshong 8 F; (B-C) iniziale infezione del tunnel catetere da dialisi tunnellizzato 14 F.

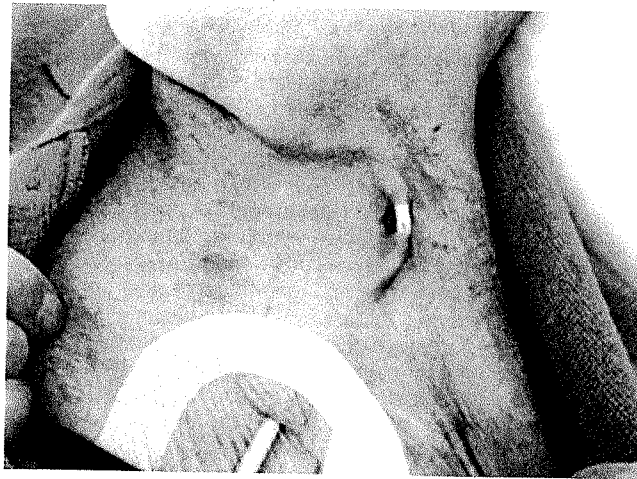


Figura 16-3 • Deiscenza tunnel catetere da dialisi tunnellizzato in vena giugulare interna sx.



Figura 16-4 • Flebite da agocannula (rimossa).

rombosi.

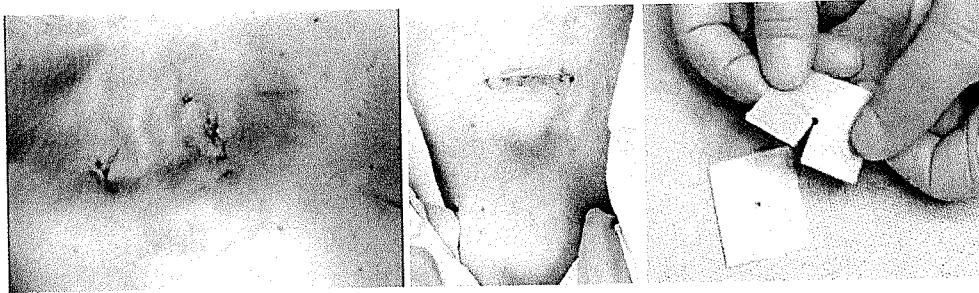


Figura 16-5 • Infiammazione ed infezione esterna della tasca del port e punto di ingresso in vena giugulare interna dx, trattata efficacemente con medicazione all'argento (esempio di exit pad AG Emodial).

### RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

Le infezioni catetere-correlate sono una importante causa di morbidità e mortalità, in particolar modo per i pazienti molto defedati e per i pazienti critici.

Secondo le ultime casistiche, l'incidenza è estremamente variabile a seconda non solo del Paese considerato, ma anche degli ospedali o addirittura dei reparti di uno stesso ospedale presi in esame, potendo variare da 0 a 30 episodi ogni 1000 giorni catetere. Si stima inoltre che complessivamente la mortalità per infezione CVC-correlata si attesti attorno al 25%<sup>5</sup>.

L'estrema variabilità in termini di incidenza riflette sicuramente la diversità dei criteri diagnostici adottati nella pianificazione delle indagini di sorveglianza, ma non può non derivare anche da una effettiva diversa frequenza di questi episodi, a sua volta dipendente, almeno in parte, dalla differente adozione di misure preventive.

Le strategie preventive di base, raccomandate anche dallo Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), comprendono: l'attenzione scrupolosa alle indicazioni per una corretta hand-hygiene da parte di tutti gli operatori sanitari che posizionano/gestiscono i CVC; l'istituzione di precauzioni di barriera massimali all'atto del posizionamento del device (impiego di un camice lungo e guanti sterili, mascherina, cuffia e ampio telo sterile); la preparazione del campo operatorio con soluzioni a base di clorexidina al 2%; l'impiego di kit di posizionamento precostituiti e completi di ogni accessorio, così da evitare manipolazioni impreviste o aggiuntive; l'esclusione, se possibile, della vena femorale; il fissaggio con sutureless device e l'utilizzo di una medicazione trasparente semipermeabile, così da agevolare l'ispezione quotidiana del sito di inserzione senza bisogno di rimuovere la medicazione stessa<sup>3,6,7,8,10</sup>.

Se le indicazioni sopra riportate costituiscono gli elementi basilari per prevenire l'insorgenza di una batteriemia catetere-correlata, esistono poi indicazioni aggiuntive per potenziarle. Queste possono essere così classificate:

- **Interventi educazionali e comportamentali**, ovvero campagne formative relative alle modalità di posizionamento e medicazione dei devices endovascolari, destinate non solo al personale medico ed infermieristico di un reparto, ma anche ai medici/infermieri/studenti che frequentano temporaneamente quel reparto. Queste campagne andrebbero ripetute periodicamente, in modo da svolgere effettivamente la funzione di formazione continua, avviando all'avvicendamento che può caratterizzare l'organico di un reparto.  
Gli interventi educazionali dovrebbero poi comprendere sistemi che rammentino l'importanza dell'*hand hygiene*, nonché programmi di sorveglianza non solo delle infezioni legate all'assistenza, ma anche dell'effettiva compliance del personale alle strategie adottate, così da stilare dei report che documentino la correlazione tra frequenza delle infezioni e aderenza alle strategie preventive<sup>8</sup>.
- **Interventi legati alla scelta del tipo di CVC**: è ormai ampiamente risaputo che i cateteri in teflon o poliuretano sono meno rischiosi di quelli in polietilene o in polivinilcloruro<sup>9</sup>, così come che i cateteri monolume sono meno rischiosi di quelli multi-lume.

Considerando la modalità di posizionamento, i cateteri totalmente/parzialmente impiantabili sono meno rischiosi, in termini di complanze infettive, rispetto ai cateteri semplici, ragione per

cui la scelta degli uni o degli altri andrebbe effettuata a priori, considerando il tipo di paziente e l'indicazione posta all'impiego del CVC.

Un altro capitolo molto ampio è quello relativo ai dispositivi medicati con antisettici o antibiotici. I cateteri medicati al cloruro di benzalconio, un composto dell'ammonio quaternario, inibiscono la funzione della barriera cellulare e la sintesi del DNA batterico. In termini di spettro d'azione, sono più efficaci verso i batteri Gram-positivi che non verso i Gram-negativi, ma in una recente meta-analisi hanno mostrato i risultati peggiori sia nel prevenire la colonizzazione della punta del CVC che nel prevenire la CRBSI<sup>9</sup>. I cateteri all'argento sfruttano l'azione inibente la replicazione del DNA batterico da parte degli ioni di questo elemento, hanno un'attività antibatterica ad ampio spettro ma più accentuata per i Gram-negativi e sono caratterizzati da una scarsa tossicità. In commercio sono disponibili i cateteri all'argento in lega con carbonio e platino (argento iontoforetico) e i cateteri impregnati all'argento; secondo una recente meta-analisi, nessuno di essi si è associato ad una riduzione significativa sia della colonizzazione della punta che dell'insorgenza di CRBSI rispetto ai CVC standard, risultando tuttavia superiori ai cateteri al cloruro di benzalconio, ragione per cui gli autori hanno concluso circa la necessità di ulteriori studi per provarne l'efficacia complessiva<sup>9</sup>. I cateteri alla clorexidina ed argento-sulfadiazina (CSS), si distinguono in cateteri di prima generazione (CSS-1), impregnati solo sulla loro superficie esterna e di seconda generazione (CSS-2), impregnati esternamente con argento sulfadiazina ed internamente con clorexidina in concentrazioni tre volte maggiori rispetto ai CSS-1. I due composti agiscono sinergicamente, poiché la clorexidina distrugge la membrana citoplasmatica permettendo l'uptake degli ioni argento che, legandosi al DNA batterico, ne inibiscono la replicazione, mostrando in vitro una modesta attività contro *A. baumannii*, *S. maltophilia* ed *E. cloacae*<sup>9</sup>. I trials condotti sui primi hanno documentato la riduzione significativa sia della frequenza di colonizzazione che della frequenza di CRBSI rispetto ai CVC standard<sup>3</sup>; a risultati analoghi avrebbero portato anche i trials condotti sui secondi, senza tuttavia raggiungere la significatività per la riduzione delle CRBSI<sup>9</sup>.

I cateteri antibiotati comprendono quelli alla rifampicina-minociclina e quelli alla rifampicina-miconazolo, entrambi rivestiti sia internamente che esternamente. I primi si sono rivelati superiori non solo rispetto ai CVC standard ma anche rispetto ai CVC CSS-1 nel ridurre sia la frequenza di colonizzazione della punta che la frequenza di CRBSI. L'unico rischio potenziale da considerare e monitorare è la selezione di ceppi batterici resistenti alla rifampicina, documentata da alcuni studi ma non da altri<sup>9,11</sup>.

La Tabella 16-2 fornisce un confronto tra i CVC non standard sopra citati.

In sostanza, gli unici CVC medicati con evidenza di efficacia sono quelli trattati con minociclina e rifampicina o quelli trattati internamente ed esternamente con clorexidina.

Se la loro efficacia è certa, la costo-efficacia diventa significativa soltanto nei pazienti ad alto rischio o laddove le normali misure preventive siano chiaramente insufficienti.

- *Interventi legati alla tecnica di posizionamento del CVC*: l'impiego dell'ecografo nel posizionamento del CVC, soprattutto nella vena giugulare interna, non è considerato indispensabile per la prevenzione delle complicanze infettive, tuttavia riducendo il numero di tentativi e/o di fallimenti di posizionamento del CVC, riduce non solo la frequenza di complicanze meccaniche, ma anche di batteriemie catetere-correlate<sup>8</sup>.

	Numero di CVC in ogni gruppo	OR (95% CI)		NNT (per CRBSI)
		Colonizzazione	CRBSI	
CSS-1 vs argento iontoforetico	165 vs 160	0,40 (0,21 - 0,79)	-	-
Rifampicina-minociclina vs CSS-1	394 vs 418	0,34 (0,23 - 0,49)	0,18 (0,07 - 0,51)	32
Rifampicina-minociclina vs argento iontoforetico	280 vs 294	0,58 (0,35 - 0,96)	0,84 (0,22 - 3,13)	367
Argento iontoforetico vs cloruro di benzalconio	268 vs 277	0,55 (0,37 - 0,82)	0,77 (0,32 - 1,84)	103



- *Interventi legati alla gestione del CVC una volta posizionato*: l'impiego di feltrino a lento rilascio di clorexidina (biopatch) in corrispondenza del punto di inserzione cutaneo del CVC, così da ridurre il rischio di colonizzazione dello stesso, è sicuramente efficace. Studi randomizzati ne confermano l'efficacia. Se l'efficacia è certa, la costo-efficacia diventa significativa soltanto nei pazienti ad alto rischio. È comunque sconsigliato nel neonato prematuro<sup>3,8</sup>.
- *Interventi legati alla corretta sostituzione del CVC*: sicuramente l'intervento preventivo più importante consiste nel mantenere in sede il CVC esclusivamente per il tempo necessario, rimuovendolo quindi il prima possibile. La valutazione circa la reale necessità del CVC andrebbe effettuata quotidianamente<sup>5,6,7,8,10</sup>.

La sostituzione periodica su guida o la sostituzione periodica con posizionamento in altra sede sono strategie provatamente inefficaci ai fini della prevenzione delle infezioni.

Come sottolineato in letteratura, nessuno degli interventi menzionati ha senso di per sé, risultando significativamente utile solo se inserito in un approccio multi-modale in cui, contemporaneamente e a più livelli, si adottano diverse strategie preventive<sup>12-13</sup>.

## DIAGNOSI

La necessità di documentare una infezione a carico di un device endovascolare nasce sicuramente da un sospetto clinico. Ciononostante le manifestazioni che la caratterizzano, quali la febbre o l'arrossamento cutaneo ed il riscontro di essudazione purulenta in prossimità del punto di inserzione, sono criteri clinici caratterizzati da una bassa sensibilità e specificità<sup>1</sup>.

Per giungere ad una diagnosi più accurata, è necessario non solo il criterio clinico, ma anche quello microbiologico, ovvero l'isolamento dal torrente ematico e/o dalla punta del device, di germi caratteristici di queste infezioni.

Per la definizione microbiologica dell'infezione sistemica, le emocolture costituiscono il gold standard e possono essere valutate sia mediante tecnica quantitativa che qualitativa; analogamente, la coltura della punta del catetere può essere effettuata sia usando tecniche semi-quantitative che quantitative. Relativamente a queste ultime, le prime consistono nel roll plate, ovvero nel rotolamento della punta su di una piastra di agar: si considera significativa la crescita di almeno 15 unità formanti colonie dopo una notte di incubazione. Questa tecnica permette di identificare esclusivamente i batteri adesi alla superficie esterna del catetere ed è particolarmente indicata per la diagnosi di infezioni a carico di device a breve termine, per i quali la patogenesi più probabile consiste nella colonizzazione extra-luminale del catetere stesso.

Le seconde consistono nel flushing mediante brodo di coltura o nella sonicazione/vorticazione in brodo di coltura della punta, tecniche finalizzate a rimuovere i batteri non solo dalla superficie esterna del device, ma anche da quella interna, risultando particolarmente indicate quando si voglia documentare l'infezione di un catetere a lungo-termini, la cui patogenesi è più probabilmente legata alla colonizzazione intra-luminale. Dopo diluizioni seriate del brodo di coltura così ottenuto e seminato su una piastra di agar sangue, si considera significativa la crescita di almeno  $10^2$  unità formanti colonie<sup>1</sup>.

La sensibilità della sonicazione è dell'80%, del roll plate del 60% e del flushing del 40-50%<sup>1</sup>.

Ai fini di una diagnosi microbiologica, le linee guida non raccomandano l'adozione di colture qualitative della punta, ovvero di colture che identificano e tipizzano il germe senza tuttavia specificarne la carica infettante, informazione utile nel distinguere tra infezione o semplice colonizzazione del device<sup>1</sup>.

Nel caso si voglia documentare una batteriemia catetere-correlata, si possono adottare strategie diagnostiche che richiedono la rimozione del CVC e strategie che non necessitano di questa procedura<sup>3,4</sup>. Appartiene a quest'ultimo gruppo l'esecuzione simultanea di emocolture quantitative dal CVC e mediante nuova venipuntura periferica: si considera significativa la crescita dalle emocolture raccolte da CVC di batteri in carica almeno cinque volte maggiore rispetto alla carica batterica ottenuta dalle emocolture raccolte da vena periferica. Questa tecnica ha una sensibilità del 93% ed una specificità del 97-100%, tuttavia è estremamente laboriosa e dispendiosa per il laboratorio di microbiologia. Una possibile alternativa è il cosiddetto "differential time to positivity" (DTP), ovvero la raccolta simultanea di emocolture qualitative da CVC e da vena periferica: si considera significativo il risultato quando le prime si positivizzano almeno 2 ore prima delle seconde per il medesimo germe. Una meta-analisi ha documentato che questa tecnica ha una sensibilità dell'89% per i CVC a breve termine e del 90% per quelli a lungo termine, nonché una specificità rispettivamente dell'87% e 72%<sup>3</sup>.

Le strategie che prevedono la rimozione del CVC consistono nell'isolamento del medesimo germe dal sangue periferico e dalla coltura della punta, in qualsivoglia maniera questa venga valutata (tecnica quantitativa o semi-quantitativa). Nel caso in cui si adotti il roll plate, la sensibilità e specificità cumulative sono risultate dell'84% e 85% rispettivamente; nel caso in cui si adottino tecniche quantitative, sensibilità e specificità cambiano a seconda che si applichino su cateteri a breve o a lungo termine, risultando rispettivamente pari all'82% e 89% per i primi e all'83% e 97% per i secondi.

Altre tecniche disponibili, ma sicuramente meno frequentemente impiegate, comprendono le tecniche rapide di microscopia, quali l'AOLC (acridine orange leucocyte cytospin) su emocoltura raccolta da CVC e la colorazione all'arancio di acridina della punta del CVC<sup>1,3</sup>.

La Tabella 16-3 sintetizza le tecniche microbiologiche disponibili per la diagnosi di batteriemia catetere-correlata.

#### RICORDA!

Nella pratica clinica, il sistema più accurato e simultaneamente efficace per diagnosticare una CRBSI in un catetere venoso centrale è il metodo del Delayed Time to Positivity.

Tabella 16-3 Metodi di diagnostica microbiologica delle batteriemie catetere-correlate (modificata da <sup>3</sup> )				
Tecnica	Criteri diagnostici	Accuratezza		Svantaggi
		Sensibilità	Specificità	
<b>SENZA RIMOZIONE DEL CVC</b>				
Emocolture quantitative simultanee	L'emocoltura quantitativa raccolta da CVC si positivizza per un microorganismo in carica almeno 5 volte superiore rispetto al medesimo germe isolato dall'emocoltura contemporaneamente raccolta da vena periferica	93%	97%-100%	Laborioso, dispendioso
Differential time to positivity (DTP)	Le emocolture qualitative raccolte da CVC si positivizzano almeno 2 ore prima delle emocolture contemporaneamente raccolte da vena periferica	89%-90%	72%-87%	Difficoltà nell'interpretazione quando, nel momento in cui si raccolgono le emocolture, il paziente sta assumendo antibiotici attraverso il CVC
<b>CON RIMOZIONE DEL CVC</b>				
Coltura semiquantitativa della punta (roll plate)	$\geq 15$ CFU/mL	45%-84%	85%	Incapace di identificare i batteri adesi alla superficie interna del CVC
Coltura quantitativa della punta (centrifugazione, vorticazione, sonicazione)	$\geq 10^2$ CFU/ml	82%-83%	89%-97%	Non è ben definito se adottare un cut off di $10^2$ o $10^3$ CFU/ml

(Continua)

Tabella 16-3 Metodi di diagnostica microbiologica delle batteriemie catetere-correlate (modificata da <sup>3)</sup> (segue)				
Tecnica	Criteri diagnostici	Accuratezza		Svantaggi
<b>ALTRO</b>				
AOLC	Qualsiasi evidenza di un battere	87% (96% se seguita dalla colorazione di Gram)	94% (92% se seguita dalla colorazione di Gram)	Non molto diffuso
Microscopia diretta della punta del CVC (arancio di acridina o Gram)	Visualizzazione diretta dei microrganismi	84%-100%	97-100%	Molto laborioso e poco pratico

## TRATTAMENTO

Le decisioni principali che devono essere prese nella gestione delle CRBSI sono fondamentalmente tre: 1) se rimuovere il CVC oppure no; 2) come impostare la terapia antibiotica empirica più idonea in base all'epidemiologia locale e come modificarla, se necessario, in base al/ai patogeno/i isolato/i; 3) come stabilire la durata di tale trattamento.

### RIMOZIONE DEL CVC

Le ultime linee guida fornite dall'Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>14</sup> distinguono l'approccio da seguire nel caso di infezioni a partenza da CVC non tunnellizzati o da CVC parzialmente/totamente impiantati.

Per i primi, nel caso in cui il paziente manifesti semplicemente un episodio febbrile senza che tuttavia vi siano segni di instabilità emodinamica e/o di insufficienza d'organo, la raccomandazione è di eseguire emocolture senza però rimuovere il device, iniziando successivamente una terapia antibiotica empirica. È stato infatti documentato che ben il 70% dei CVC rimossi da pazienti con sospetta CRBSI è poi risultato negativo all'esame colturale<sup>1</sup>, ragione per cui la rimozione indiscriminata dei CVC è da considerare una pratica non sempre necessaria e potenzialmente molto dispendiosa<sup>3</sup>. La rimozione è invece consigliata quando, pur in presenza di un quadro clinico non severo, non si riesca ad identificare il focolaio sepsigeno, ovvero nei cosiddetti casi di sepsi clinica.

La rimozione immediata del CVC è invece indicata nel caso di pazienti febbrili ed emodinamicamente instabili o che già manifestino i segni di una o più insufficienze d'organo, così come nel caso di batteriemia persistente dopo almeno 72 ore di terapia antibiotica idonea per il germe isolato, essendo probabile un'infezione complicata da trombosi settica, endocardite, osteomielite o altro focolaio infettivo metastatico.

La rimozione del CVC è altresì consigliata quando in corrispondenza dell'exit-site la cute appare arrossata e si documenta un'essudazione purulenta.

Infine, qualora il CVC sia ancora in sede, la sua rimozione è guidata dai germi isolati dal sangue, essendo consigliata sempre nel caso di isolamento di *S. aureus*, *Candida* spp., *Enterococcus* spp. e bacilli enterici Gram negativi. L'isolamento di stafilococchi coagulasi negativi (CoNS), al contrario, non necessita obbligatoriamente della rimozione del device, purché il trattamento antibiotico sistemico venga prolungato e si accompagni ad un trattamento topico<sup>14</sup>, poiché in questo caso la salvaguardia del CVC si associa più frequentemente a batteriemia persistente o recidivante<sup>3,14</sup>.

Nel caso di CVC totalmente/parzialmente impiantati si suggerisce sempre la rimozione del CVC nel caso di infezioni complicate da focolai infettivi metastatici (trombosi settica, endocardite, osteomielite) oppure nel caso di coinvolgimento sistemico ed evidente infezione del tunnel o ascesso della tasca di allocamento del port. In tutti i casi di CRBSI non complicati è invece accettato il mantenimento in sede del CVC e l'impostazione di una terapia antibiotica empirica previa esecuzione di emocolture.

Analogamente ai CVC non tunnellizzati, ogni qualvolta il CVC sia ancora in sede in corso di CRBSI, è l'eziologia a guidarne la rimozione, essendo assolutamente indicata nel caso di isolamento di *S. aureus* e *Candida* spp. ed al contrario potendosi aspettare nel caso di isolamento di stafilococchi coagulasi negativi, enterococchi e bacilli enterici Gram negativi.

Anche la semplice infezione dell'exit-site, in assenza di coinvolgimento sistemico, prevede la non rimozione del CVC e l'inizio di un trattamento antibiotico topico (lock therapy), guidato

dall'an  
è indic  
fallime  
La  
tamen  
turbe c  
restan

TERA

La tera

causa c

A

lenza S

spp., e

bacilli

I c

la prop

dano s

rismo c

associa

MIC-cr

tidi, pe

L'

nel ca:

cale, d

raccon

neuro

ad una

utili in

rispett

Al

copert

sentinc

ad am

vena fe

sono l

l'impie

non ab

la prev

U

sibile :

eventu

La

Ri

24-48

essere

quell'a

anche

vivo a

Pr

i catet

di que

milme

*aureus*

La

le infe:

mediat

questi

antibio

rrelate
<b>Svantaggi</b>
molto diffuso
laborioso e poco pratico

amentale  
mpirica più ido-  
/ai patogeno/i

stinguono l'ap-  
parzialmente/

brile senza che  
comandazione  
te una terapia  
la pazienti con  
zione indiscrimi-  
almente molto  
dro clinico non  
di sepsi clinica.  
i ed emodina-  
no, così come  
a per il germe  
e, osteomielite

site la cute ap-

isolati dal san-  
, *Enterococcus*  
CoNS), al con-  
nto antibiotico  
r questo caso  
cidivante<sup>3,14</sup>.  
rimozione del  
, endocardite,  
del tunnel o  
invece accet-  
mpirica previa

de in corso di  
di isolamento  
nto di stafilo-

nico, prevede  
apy), guidato

dall'antibiogramma dei germi isolati mediante tampone. Successivamente, nel caso di fallimento, è indicato effettuare un altro tentativo di salvataggio mediante terapia sistemica e, solo dopo il fallimento anche di quest'ultima, è indicata la rimozione del CVC.

La conservazione del CVC è accettata anche nel caso di pazienti per i quali il CVC sia assolutamente necessario e vi siano difficoltà a reperire un nuovo accesso venoso e/o che manifestino turbe dell'emostasi/coagulazione: in questi casi è ragionevole tentare il salvataggio del CVC, fermo restando che la persistenza/recidiva della CRBSI impone comunque la sua rimozione (14).

#### TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA E MIRATA

La terapia antibiotica empirica deve basarsi sui potenziali patogeni, per tutti i tipi di CVC la principale causa di CRBSI sono gli stafilococchi coagulasi negativi CoNS (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, ecc.).

A seguire, nel caso dei CVC ad inserzione percutanea semplice, troviamo in ordine di prevalenza *S. aureus*, *Candida* spp. e i bacilli Gram negativi enterici (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., ecc.), mentre per i CVC ad impianto chirurgico e ad inserzione periferica (PICC), troviamo i bacilli Gram negativi enterici, *S. aureus* e *P. aeruginosa*<sup>14</sup>.

I cocchi Gram positivi costituiscono quindi l'eziologia prevalente e poiché in ambito nosocomiale la proporzione di essi che esprime la meticillina resistenza è piuttosto elevata, le linee guida raccomandano sempre l'impiego di un glicopeptide, in particolare vancomicina. Al contrario, l'impiego in empirismo di linezolid, che pure è attivo nei confronti dei germi meticillino-resistenti, è sconsigliato perché associato ad una maggiore mortalità rispetto ad altre molecole<sup>2</sup>. Considerando poi il fenomeno della MIC-creep, in presenza di stafilococchi con MIC per vancomicina  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  è indicato evitare i glicopeptidi, per quanto risultino attivi "sulla carta", ed impostare un trattamento alternativo con daptomicina.

L'aggiunta in empirismo di una copertura per bacilli gram-negativi è sempre raccomandata nel caso di incannulamento della vena femorale, negli altri casi è guidata dall'epidemiologia locale, dalla storia clinica del paziente e dalla severità del quadro clinico all'esordio. In generale è raccomandata, ponendo attenzione anche ai germi multi-antibiotico resistenti (MDR), per i pazienti neutropenici e per i pazienti con colonizzazione nota da Gram negativi MDR, salvo poi procedere ad una semplificazione terapeutica guidata dall'antibiogramma del germe isolato. Le molecole utili in tal senso dovrebbero essere stabilite a livello locale sulla base dell'ecosistema rilevato e dei rispettivi pattern di sensibilità antibiotica.

Anche i miceti e in particolare *Candida* spp. possono rendersi responsabili di CRBSI, la loro copertura in empirismo, tuttavia, non deve essere costante ma è consigliata quando i pazienti presentano specifici fattori di rischio quali nutrizione parenterale totale (TPN), protratta antibiotico terapia ad ampio spettro, neoplasia ematologica, trapianto di midollo o organo solido, incannulamento della vena femorale e colonizzazione multi-sito da *Candida* spp.<sup>14</sup>. Le molecole da adottare in prima linea sono le echinocandine (anidulafungina, caspofungina e micafungina), dotate di attività fungicida; l'impiego di fluconazolo (fungistatico) a posologia adeguata è consentito nel caso in cui il paziente non abbia assunto questa molecola nei 3 mesi precedenti l'esordio della CRBSI e nelle strutture in cui la prevalenza di specie resistenti/poco suscettibili al fluconazolo (*C. glabrata*, *C. krusei*) sia bassa<sup>14</sup>.

Una volta disponibile l'agente eziologico responsabile ed il rispettivo antibiogramma, è possibile semplificare lo schema terapeutico empirico sospendendo le molecole non necessarie ed eventualmente modificarlo sulla base del pannello di sensibilità documentato *in vitro*.

La Tabella 16-4 riporta le proposte di terapia antibiotica mirata fornite dall'IDSA<sup>14</sup>. Relativamente alla lock-therapy, questa consiste nell'instillare e mantenere in situ per almeno 24-48 ore, soluzioni antibiotiche ad alta concentrazione. La concentrazione dell'antibiotico deve essere da 100 a 1000 volte superiore la MIC (minima concentrazione inibente) del patogeno per quell'antibiotico, rendendolo quindi efficace non solo verso i batteri in forma planktonica, ma anche verso quelli adesi alla superficie del catetere in forma di biofilm, notoriamente resistenti *in vivo* a molecole date per efficaci dall'antibiogramma.

Poiché la lock-therapy agisce a livello intra-luminale, il suo impiego è raccomandato solo per i cateteri a lungo termine, la cui infezione riconosce una patogenesi intra-luminale, a differenza di quelli a breve termine che si infettano soprattutto a livello extra-luminale e per i quali è verosimilmente meno efficace. Analogamente se ne consiglia l'uso in caso di infezioni sostenute da *S. aureus* e *Candida* spp., patogeni che si sono rivelati poco sensibili a questo approccio.

La lock-therapy, inoltre, deve sempre essere associata alla terapia sistemica, eccezion fatta per le infezioni localizzate del CVC da stafilococchi coagulasi negativi o da enterobatteri, documentate mediante colture quantitative della punta significative ed emocolture ripetutamente negative<sup>14</sup>. In questi casi, infatti, la lock-therapy può rappresentare l'unico approccio terapeutico in assenza di antibiotico-terapia sistemica<sup>14</sup>.

**Tabella 16-4** Schemi di terapia antibiotica mirata parenterale (pazienti adulti e con funzionalità epatica e renale normali; CoNS: stafilococchi coagulasi negativi) (modificata da <sup>14</sup>)

Patogeno	Antibiotico di I scelta	Esempio, posologia	Antibiotico alternativo	Commento
<i>S. aureus</i> meticillino-sensibile	Penicillina resistente alle penicillinasi	OXACILLINA 2 g × 6/die	CEFAZOLINA 2 g × 3/die o VANCOMICINA 15 mg/kg × 2/die	Preferire le penicilline resistenti alle penicillinasi e le cefalosporine al glicopeptide
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente	Glicopeptide	VANCOMICINA 15 mg/kg × 2/die	DAPTOMICINA 6 mg/kg/die* o LINEZOLID 600 mg × 2/die o VANCOMICINA ** 15 mg/kg × 2/die ± GENTAMICINA 1 mg/kg × 3/die	Segnalati ceppi con ridotta sensibilità o resistenza a vancomicina e resistenti a daptomicina o linezolid
CoNS meticillino-sensibile	Penicillina resistente alle penicillinasi	OXACILLINA 2 g × 6/die	CEFALOSPORINE di I generazione o VANCOMICINA 15 mg/kg × 2/die	Vancomicina presenta vantaggi posologici ma si associa a problemi di selezione di resistenza
CoNS meticillino-resistente	Glicopeptide	VANCOMICINA 15 mg/kg × 2/die	DAPTOMICINA 6 mg/kg/die o LINEZOLID 600 mg/kg × 2/die	Segnalati ceppi resistenti a linezolid
<i>Enterococcus</i> spp. Ampicillina-sensibile	Ampicillina ± aminoside	AMPICILLINA 2 g × 6-4/die ± GENTAMICINA 1 mg/kg × 3/die	VANCOMICINA 15 mg/kg × 2/die o TEICOPLANINA 6-12 mg/kg/die	Vancomicina presenta vantaggi posologici ma si associa a problemi di selezione di resistenza
<i>Enterococcus</i> spp. Ampicillina-resistente e vancomicina-sensibile	Vancomicina ± aminoside	VANCOMICINA * 15 mg/kg × 2/die o TEICOPLANINA 6-12 mg/kg/die ± GENTAMICINA 1 mg/kg × 3/die	DAPTOMICINA 6 mg/kg/die* o LINEZOLID 600 mg × 2/die	
<i>Enterococcus</i> spp. Ampicillina-resistente e vancomicina-resistente	Daptomicina Linezolid	DAPTOMICINA* 6 mg/kg/die o LINEZOLID 600 mg × 2/die		
Enterobatteri Gram negativi wESBL negativi	Cefalosporine di III generazione	CEFTRIAXONE 2 g/die o CEFOTAXIME 2 g × 3/die	CIPROFLOXACINA 400 mg × 3/die	Tassi di sensibilità variabili
Enterobatteri Gram negativi ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.) ESBL positivi	Carbapenemi	ERTAPENEM 1 g/die IMIPENEM 500 mg × 4/die o 1 g × 3/die MEROPENEM 1 g × 3/die	CIPROFLOXACINA 400 mg × 3/die	Tassi di sensibilità variabili
<i>P. aeruginosa</i>	Cefalosporine di III-IV generazione Piperacillina-tazobactam Carbapenemi ± aminosidi	CEFTAZIDIME 2 g × 3/die o CEFEPIME 2 g × 3/die o PIPERA-TAZOBACTAM 4,5 g × 4/die o IMPENEM 1 g × 3/die o MEROPENEM 1 g × 3/die ± AMIKACINA 15 mg/kg/die o TOBRAMICINA 5-7 mg/kg/die		Tassi di sensibilità variabili

(Continua)



**Tabella 16-4** Schemi di terapia antibiotica mirata parenterale (pazienti adulti e con funzionalità epatica e renale normali; CoNS: stafilococchi coagulasi negativi) (modificata da <sup>14</sup>)

Patogeno	Antibiotico di I scelta	Esempio, posologia	Antibiotico alternativo	Commento
<i>S. maltophilia</i>	Trimetoprim-sulfametossazolo	TRIMETOPRIM-SULFAMETOSSAZOLO 3-5 mg/kg × 3/die	TICARCILLINA-CLAVULANATO	
<i>Candida spp</i>	Echinocandine	ANIDULAFUNGINA (200 mg loading dose e a seguire 100 mg/die) CASPOFUNGINA (70 mg loading dose e a seguire 50 mg/die) MICAUFUNGINA (100 mg/die)	FLUCONAZOLO (se sensibile) 400-600 mg/die	

\* In letteratura proposte anche posologie maggiori 8-10 mg/kg/die.

\*\* L'associazione proposta di glicopeptide (vancomicina o teicoplanina) ± gentamicina è da valutare con attenzione, stante il potenziale nefrotossico.

#### DURATA DEL TRATTAMENTO

La durata del trattamento è condizionata dalla natura complicata o meno dell'infezione e, per le forme non complicate, dall'eziologia.

In tutte le forme complicate da tromboflebite settica o endocardite, la terapia antibiotica deve essere protratta per 4-6 settimane, giungendo anche a 6-8 settimane in caso di osteomielite.

Le Tabelle 16-5 e 16-6 sintetizzano le modalità e la durata del trattamento antibiotico delle infezioni non complicate di CVC tunnellizzati e non tunnellizzati proposte dalle ultime linee guida IDSA, in rapporto agli agenti eziologici responsabili.

**Tabella 16-5** Modalità e durata del trattamento antibiotico delle infezioni non complicate di CVC tunnellizzati e non tunnellizzati<sup>14</sup>

	CoNS*		<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus spp</i>	
	CVC in sede	CVC rimosso		CVC rimosso	CVC in sede
CVC non tunnellizzato	Terapia sistemica 10-14 gg + Lock-therapy 10-14 gg	Terapia sistemica 5-7 gg	Rimuovere CVC + terapia sistemica almeno 14 gg	Rimuovere CVC + terapia sistemica 7-14 gg	
CVC tunnellizzato	Terapia sistemica 10-14 gg + Lock-therapy 10-14 gg	Se batteriemia persistente o recidivante, rimuovere il CVC ed escludere infezione complicata	Rimuovere CVC + terapia sistemica almeno 14 gg (protrarre fino a 4-6 settimane se diabetico, immunodepresso, portatore di protesi vascolari/valvolari)  Se CVC mantenuto in sede, protrarre la terapia per 4 settimane	Se batteriemia persistente o recidivante, rimuovere il CVC ed escludere infezione complicata	Terapia sistemica 10-14 gg + Lock-therapy 7-14 gg

\*Stafilococchi coagulasi negativi.

**Tabella 16-6** Modalità e durata del trattamento antibiotico delle infezioni non complicate di CVC tunnellizzati e non tunnellizzati<sup>14</sup>.

	Bacilli Gram negativi enterici		Candida spp.
	CVC rimosso	CVC in sede	
CVC non tunnellizzato	Rimuovere CVC + terapia sistemica 7-14 gg		Rimuovere CVC + Terapia sistemica per 14 gg dalla prima emocoltura negativa
CVC tunnellizzato	Rimuovere CVC + terapia sistemica per 7-14 gg	Terapia sistemica 10-14 gg + Lock-therapy 10-14 gg Se non si risolve, rimuovere CVC, escludere un'infe- zione complicata e, se assente, terapia sistemica per 10-14 gg	Rimuovere CVC + Terapia sistemica per 14 gg dalla prima emocoltura negativa

**LETTURE CONSIGLIATE**

1. CDC – LINEE GUIDA 2011 SULLA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA CATETERI INTRAVASCOLARI. O'GRADY NP, ALEXANDER M, BURNS LA ET AL: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; **52** (9): e162-93.
2. EPIC – LINEE GUIDA 2014 PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA CATETERE VENOSO. LOVEDAY HP, WILSON JA, PRATT RJ ET AL: EPIC3 - National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2014; **86**: S1-S70.
3. ESPEN – LINEE GUIDA 2009 SUL CATETERISMO VENOSO IN NUTRIZIONE PARENTERALE. PITTIRUTI M, HAMILTON H, BIFFI R ET AL: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009 Aug; **28**(4): 365-77.
4. IDSA – LINEE GUIDA 2009 SULLA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA CATETERE. MERMEL LA, ALLON M, BOUZA E ET AL: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; **49**: 1-45.
5. INS - LINEE GUIDA 2011 SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA INFUSIONALE. Infusion Nursing Society: Infusion Nursing Standards of Practice. *J Infus Nurs* 2011; **34** (15): S1-S109.
6. RCN – LINEE GUIDA 2010 SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA INFUSIONALE. The RCN IV Therapy Forum: Standards for Infusion Therapy. 3rd edition, January 2010.
7. SHEA-IDSA – LINEE GUIDA 2014 SULLA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA CATETERE. MARSHALL J, MERMEL LA, FAKIH M ET AL: Strategies to prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2014; **35** (7): 753-71.

**BIBLIOGRAFIA**

1. MERMEL LA, FARR BM, SHERETZ RJ, RAAD II ET AL. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Inf Dis* 2001; **32**:1249-72.
2. EGGIMAN P, SAX H, PITTET D. Catheter-related infections. *Microb Infect* 2004;**6**:1033-42.
3. RAAD I, HANNA H, MAKI D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention and management. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:645-57.
4. EGGIMANN P. Diagnosis of intravascular catheter infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007;**20**:353-9.
5. FRYKHOLM P, PIKWER A., HAMMARSKJOLD F. ET AL. Clinical guidelines on central venous catheterisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;**58**:508-24.
6. MERMEL LA. Prevention of central venous catheter-related infections: what works other than impregnated or coated catheters? *J Hospital Infect* 2007;**65**:30-3.
7. EDGEWORTH J. Intravascular catheter infections. *J Hospital Infect* 2009;**73**:323-30.
8. WALZ JM, MEMTSOUDIS SG, HEARD SO. Prevention of central venous catheter bloodstream infections. *J Intensive Care Med* 2009;**25**:131-8.
9. CASEY AL, MERMEL LA, NIGHTINGALE P, ELLIOTT TS. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:763-76.
10. PRONOVOST P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008;**36**:S171.e1-e5.
11. CHAFTARI AM, EL ZAKHEM A, A JAMAL M ET AL. The use of minocycline-rifampin coated central venous catheters for exchange of catheters in the setting of staphylococcus aureus central line associated bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases* 2014;**14**:518-22.
12. TANG HJ, LIN HL, LIN YH ET AL. The impact of central line insertion bundle on central line-associated bloodstream infection. *BMC Infectious Diseases* 2014;**14**:356-61.
13. ZINGG W, CARTIER V, INAN C ET AL. Hospital-wide multidisciplinary, multimodal intervention programme to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection. *Plos One* 2014;**9**:e93898.
14. MERMEL LA, ALLON M, BOUZA E ET AL. 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;**49**:1-45