Dipartimento di Malattie Infettive
Università di Pavia
IRCCS-Policlinico San Matteo

"Overview" sulle infezioni da cateteri e "medical devices"

Lorenzo Minoli

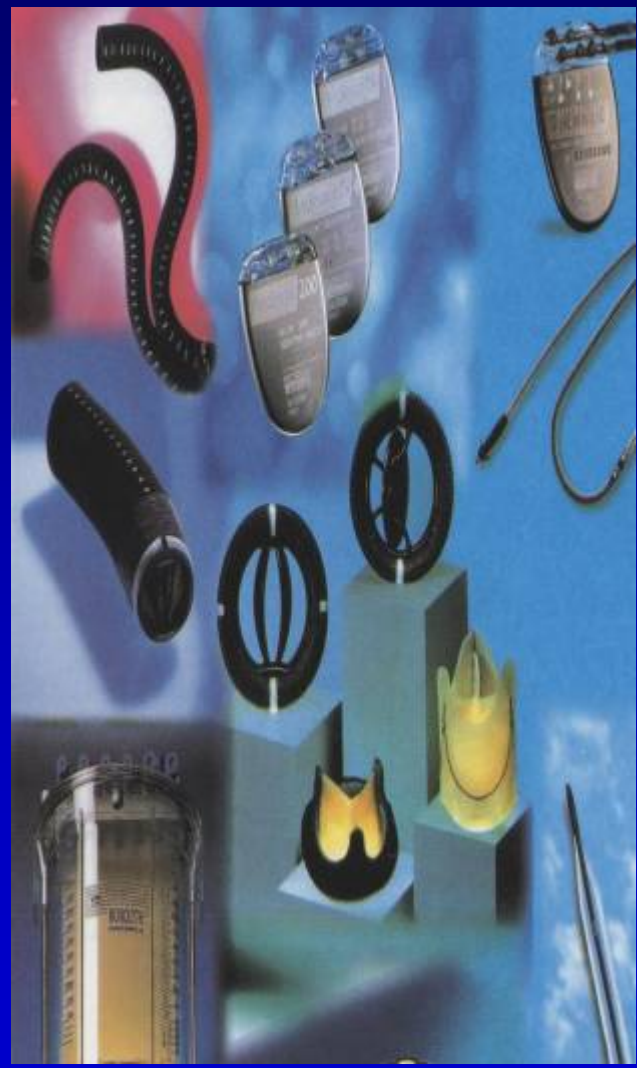
Infezioni protesiche:
un paradiso per i batteri opportunisti

- ✓ l'impianto di dispositivi medici è oggi una pratica comune e spesso salvavita.
- ✓ ogni anno nel mondo si stima vengano impiantate 2 milioni di protesi d'anca e circa 250.000 protesi di ginocchio;
- ✓ oltre il 30% dei soggetti ospedalizzati è portatore di uno o più cateteri vascolari;
- ✓ oltre il 10% dei soggetti ospedalizzati è portatore di catetere vescicale;
- ✓ alcuni pazienti richiedono multiple sostituzioni articolari protesiche.

Schierholz, J.M. and Beuth J, J Hosp Inf 2001,**49**: 87-93

Dispositivi medicali impiantabili

- lenti a contatto
- cateteri vascolari
- connettori senza aghi
- tubi endotracheali
- dispositivi intrauterini
- valvole cardiache meccaniche
- pacemakers, defibrillatori
- cateteri per dialisi peritoneali
- protesi articolari
- tubi per timpanostomia
- cateteri urinari
- protesi vocali



IMPORTANCE OF DEVICES

- 80,000 on market
- 20 new devices daily
- £10 billion annually
- £5 million maintenance
- 1/25 implant

1976: Device amendments to FD&C Act

- Three classes of devices:
  - Class I:
    - Pose least risk to patient
    - Not life sustaining
    - GMP, proper record keeping required
    - 30% of devices
    - X-ray film, tongue depressors, stethoscopes
  - Class II:
    - Not life sustaining, but must meet performance standards
    - Blood pressure monitors, Catheter guide wires
    - 60% of devices
  - Class III:
    - Pose greatest risk to patient
    - For use in supporting or sustaining human life
    - 10% of devices
    - Stents, heart valves, LVADs
    - Require GMP, failure modes analysis, animal tests, human clinical studies under IDE

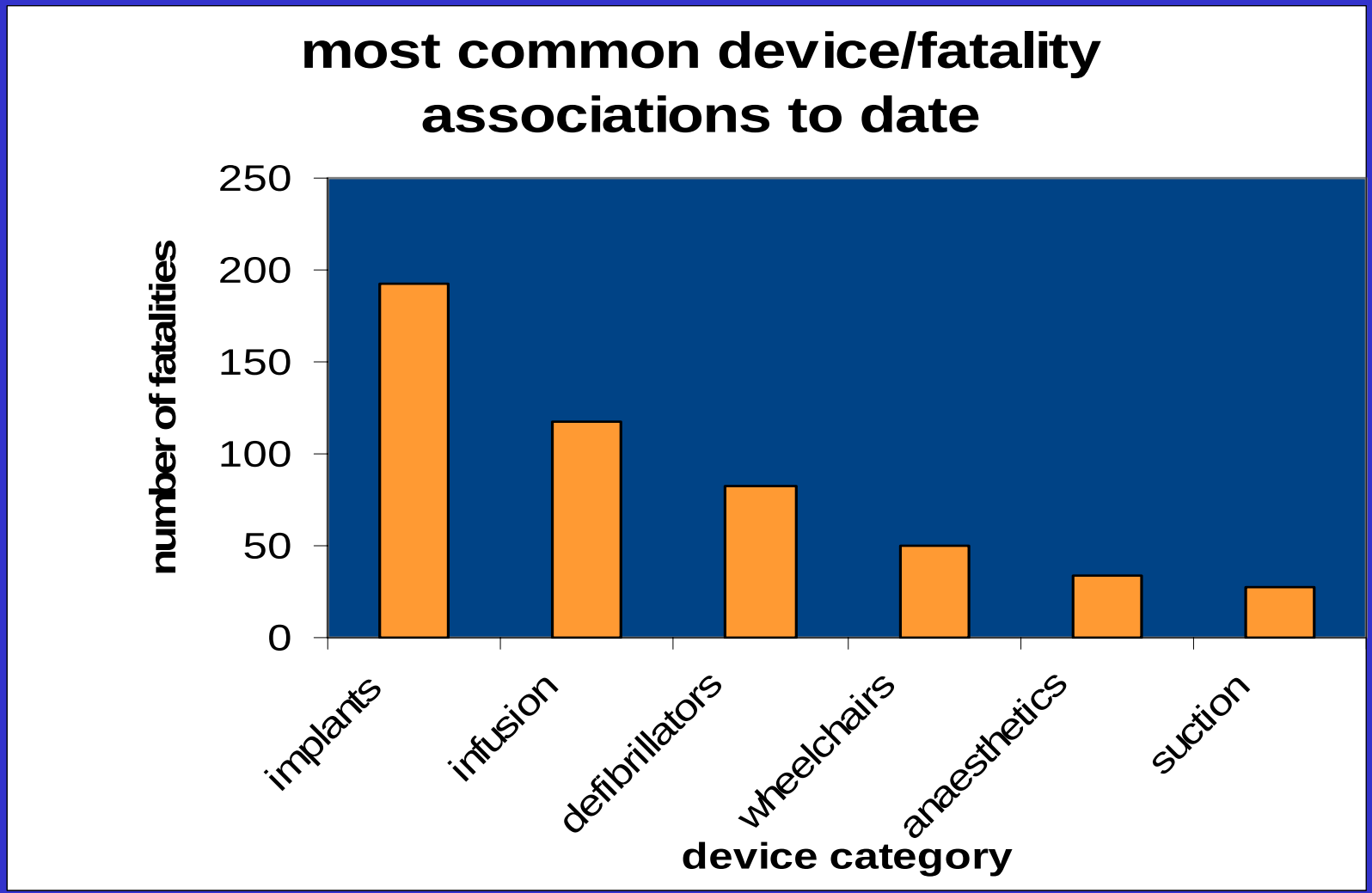
Quali problemi comportano?

- Sicurezza del paziente
- Sicurezza di impiego
- Responsabilità

ADVERSE EVENTS IN HOSPITALS

- > 10% patients adverse events
- 850,000 per year
- approx 10% device related
- 50% preventable
- > 30% death, moderate or severe disability

DEVICE FATALITIES

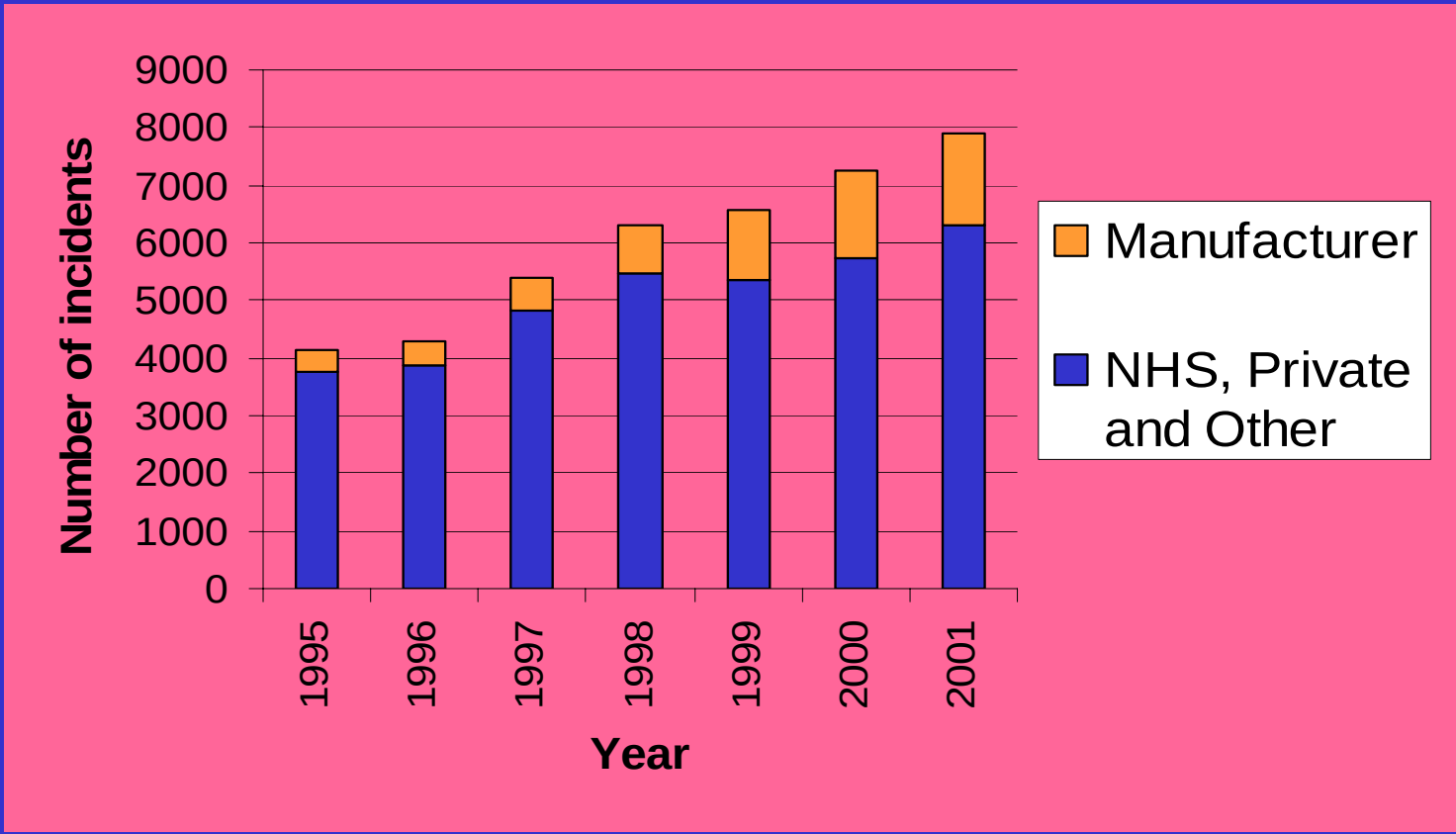


CLINICAL EXAMPLE

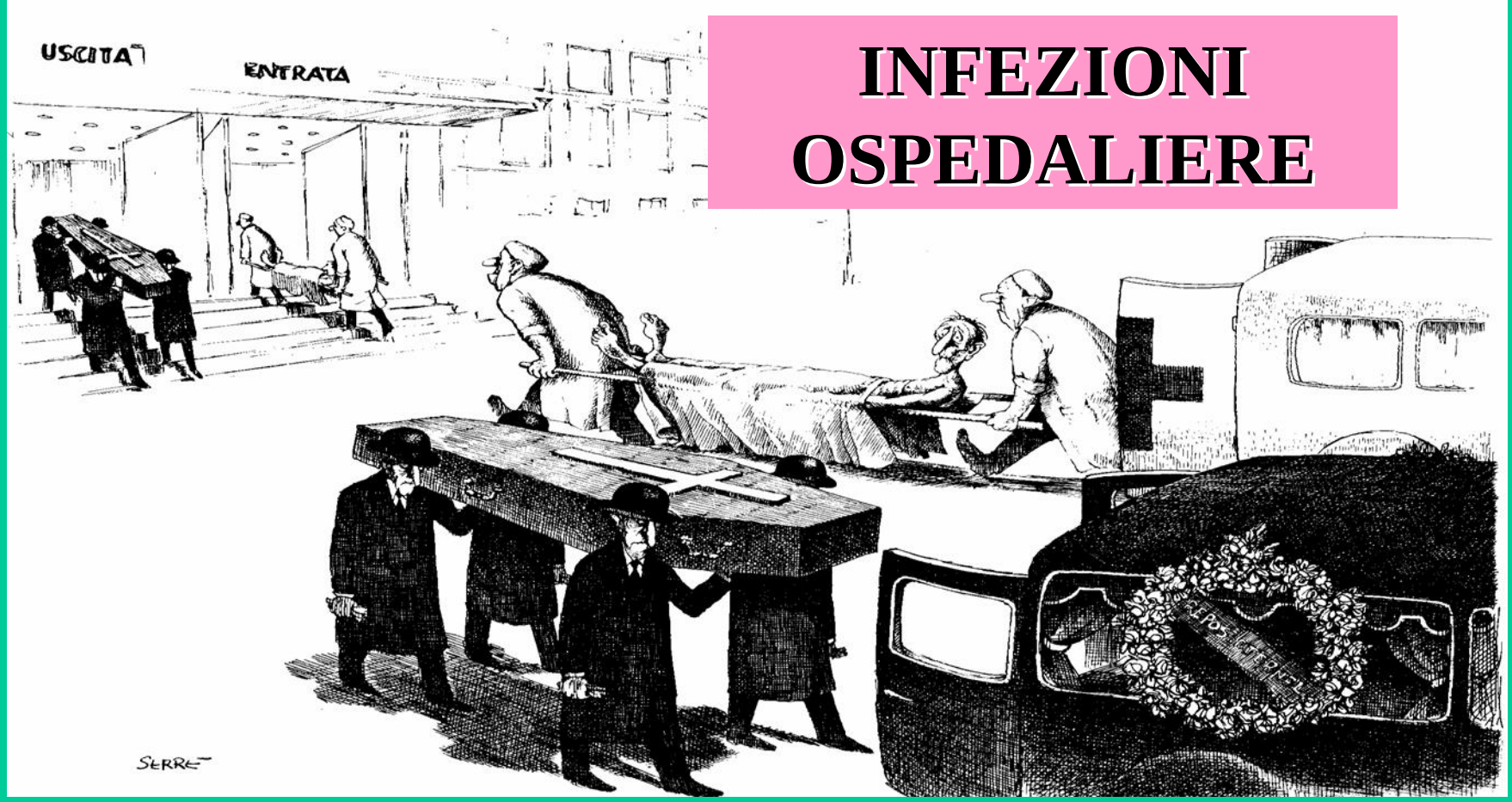
tongue depressor:

- used as neonatal limb splint
- fungal infections of limb
- 2 deaths
- 1 partial limb amputation

ADVERSE EVENTS: SOURCE



INFEZIONI OSPEDALIERE



ITALIA > 500.000 casi / 9.500.000 ricoveri (> 5 %)

~ 15.000 † / anno (3 %)

Costo presuntivo: > 2.000 miliardi

L'impianto di dispositivi medici rappresenta il più importante fattore di rischio (>50%)

The magnitude of the problem of device-associated infections.

Device	Estimated no. inserted in the United States per year	Rate of infection, %	Attributable mortality[a]
Bladder catheters[b]	>30,000,000	10–30	Low
Central venous catheters[b,c]	5,000,000	3–8	Moderate
Fracture fixation devices[b]	2,000,000	5–10	Low
Dental implants[d]	1,000,000	5–10	Low
Joint prostheses[b]	600,000	1–3	Low
Vascular grafts[b]	450,000	1–5	Moderate
Cardiac pacemakers[b,d]	300,000	1–7	Moderate
Mammary implants, in pairs[e]	130,000	1–2	Low
Mechanical heart valves[d]	85,000	1–3	High
Penile implants[b,d]	15,000	1–3	Low
Heart assist devices[d]	700	25–50	High

[a] Semiquantitative scale for attributable mortality: low, <5%; moderate, 5%–25%; high, >25%.
[b] Numbers estimated by analysis of market reports.
[c] Numbers estimated by review of the medical literature.
[d] Numbers estimated by personal communication with personnel from device manufacturing companies.
[e] Numbers estimated by review of data provided by medical associations.

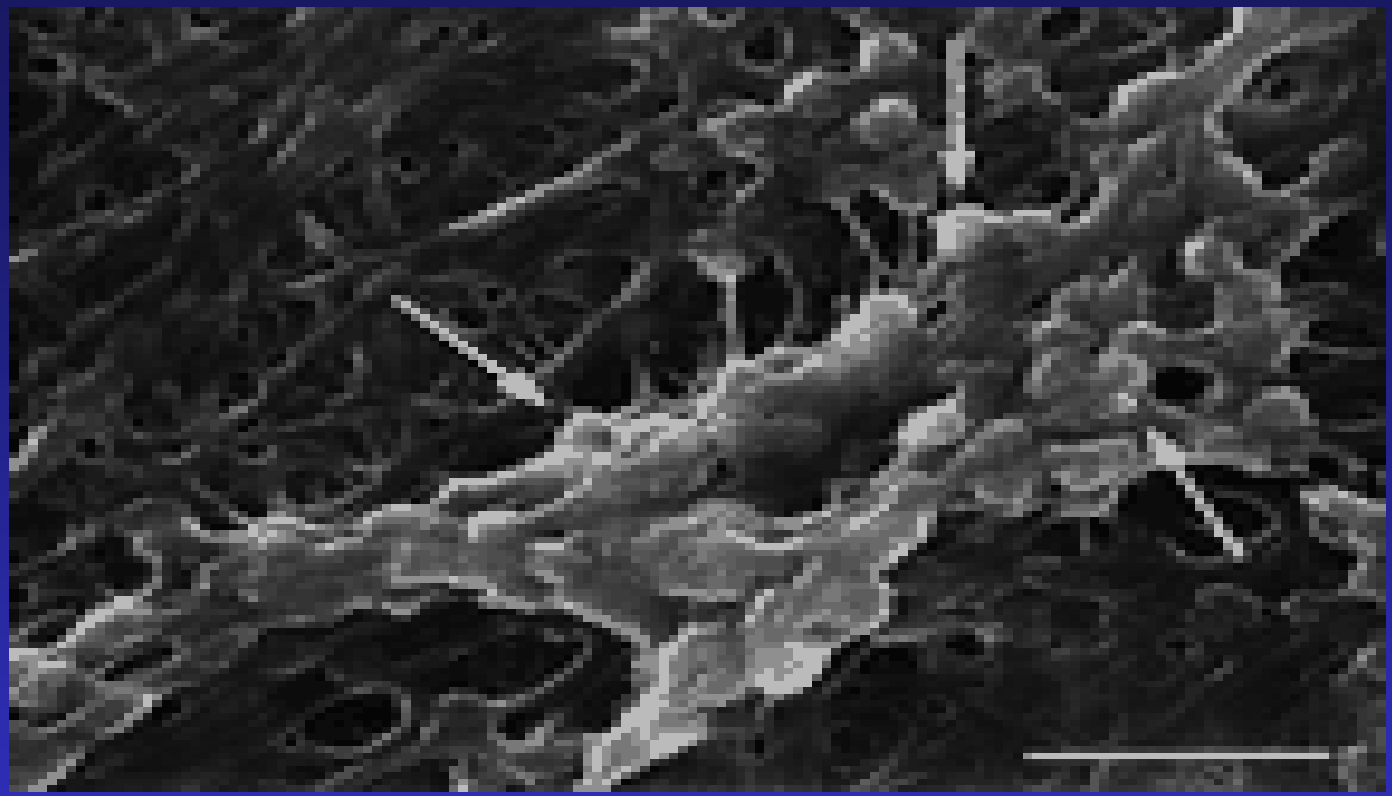
Darouiche RO; CID 2001; 33: 1567-1572

Patogenesi
Biofilms e infezioni dei dispositivi medicali

- i microganismi normalmente aderiscono alle superfici vitali e non, compresi i dispositivi impiantabili medicali, e formano biofilms costituiti da polimeri extracellulari;

- i biofilms si formano quando l'adesione microbica a superfici vitali o inerti è irreversibile (non planctonici o liberamente sospesi):
  - creano una matrice strutturale
  - facilitano l'adesione
  - in questa situazione i microrganismi sono:
  - tenacemente legati alle superfici
  - altamente resistenti agli antibiotici

Biofilm glycocalyx with *Staphylococcus epidemidis*



La maggior parte del biofilm è composta da materiale polimerico extracellulare disposto in uno strato basale amorfo o in forma di tralci di connessione a elementi cellulari.

Questa matrice agisce come filtro intrappolando minerali o componenti serici dell'ospite

Caratteristiche dei biofilms su dispositivi medicali impiantabili

Batteri Gram positivi	Batteri Gram negativi	Lieviti
Enterococcus faecalis	***Echerichia coli***	***Candida***
Staphilococcus aureus	***Klebsiella pneumoniae***	
Staphilococcus epidermidis	***Proteus mirabilis***	
Streptococcus viridans	***Pseudomonas aeruginosa***	

Specie singole o diverse possono comporre il biofilm in ragione del tipo di dispositivo impiantato e della durata di impiego

Device-related factors that may favor bacterial adherence

Type of device material

- Polyvinyl chloride favors bacterial adherence more than does teflon
- Polyethylene favors bacterial adherence more than does polyurethane
- Latex favors bacterial adherence more than does silicone
- Silicone favors bacterial adherence more than does polytetrafluoroethylene
- Stainless steel favors bacterial adherence more than does titanium

Source of device material: synthetic favors bacterial adherence more than does biomaterial

Surface of device

- Irregular favors bacterial adherence more than does regular
- Textured favors bacterial adherence more than does smooth
- Hydrophobic favors bacterial adherence more than does hydrophilic

Shape of device: polymeric tubing favors bacterial adherence more than does wire mesh

Darouiche RO; CID 2001; 33: 1567-1572

Biofilms e infezioni dei dispositivi medicali

Resistenza agli antibiotici (Anwar et al. *AAC*,1992, 36, 1208-14)

Biofilms di *P.aeruginosa*

P. aeruginosa in sospensione

Tobramicina a concetrazioni >>> MIC

Riduzione della conta batterica di 2 Logs

Riduzione della conta batterica < 8 Logs

Intravenous Therapy Infections in the United States

>150 million vascular devices sold

>5 million central venous lines

200,000 cases of bloodstream infections

- Central lines most frequent cause of nosocomial bacteremia
- 15% mortality

Mermel LA Clin Inf Dis May, 2001

Organisms Associated with CVC Infection

- *Staphylococcus epidermidis* (non-aureus)
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida albicans*
- *Enterococcus faecalis*

- Some Gram-negative rods
  - *P. aeruginosa*
  - *K. pneumoniae*
  - *Enterobacter* spp
  - *Serratia* spp

Biofilms su dispositivi medicali impiantabili

Origine della contaminazione microbica

- cute dei pazienti
- cute degli operatori sanitari
- acqua di rubinetti cui sono esposti i dispositivi
- altre fonti ambientali

Bacterial Colonization

SITE	CONCENTRATION	PATHOGEN
Jugular	3.8 log CFU	32%
Femoral	2.9	26%
Subclavian	2.5	22%
Forearm	2.0	14%

Maki D. ICAAC abstract #826, 1992

Formazione di biofilms su CVC

(Raad et al., J Infect Dis, 1993; 168:400-7)

Universale, ma estensione e localizzazione dipendono dalla durata della cateterizzazione

CVC a breve termine
< 10 gg → > superficie esterna

CVC a lungo termine
30 gg → > lume interno

Crescita batterica
fluidi somministrati **(< 10^7)** → **> Gram – acquatici:** *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, Serratia spp, Pantoea sp.

Crescita su punta CVC → critica per batteriemia da rilascio

Fattori di rischio per le infezioni correlate a catetere

- Caratteristiche del paziente
- Terapia
- Catetere
- Dispositivo di infusione
- Protocolli di gestione
- Esperienza e formazione degli operatori

Risk of Bloodstream infection by Catheter Type

- Steel needle <2/1000 days
- Peripheral catheter <2/1000
- Non-tunneled catheter 20/1000
- Tunneled catheter 3/1000
- PICC line 2/1000
- PORT 1/1000

CVC-associated Bloodstream Infections

• Pediatric ICU	• 7.9/1000 days
• Medical ICU	• 6.1
• Surgical ICU	• 5.6
• Coronary ICU	• 4.8
• Home Infusion	• 1.0

Sostituzioni valvolari cardiache in Italia

12.000-15.000/anno

in

80 Centri Cardiochirurgici

ATTIVITA' CARDIOCHIRURGICA A PAVIA

ogni anno ≈ 950 interventi

≈260 sostituzioni valvolari

meccaniche, "monoleaflet" o monodisco,

"bileaflet" o a emidisco

Biologiche, "stented", "stentless"

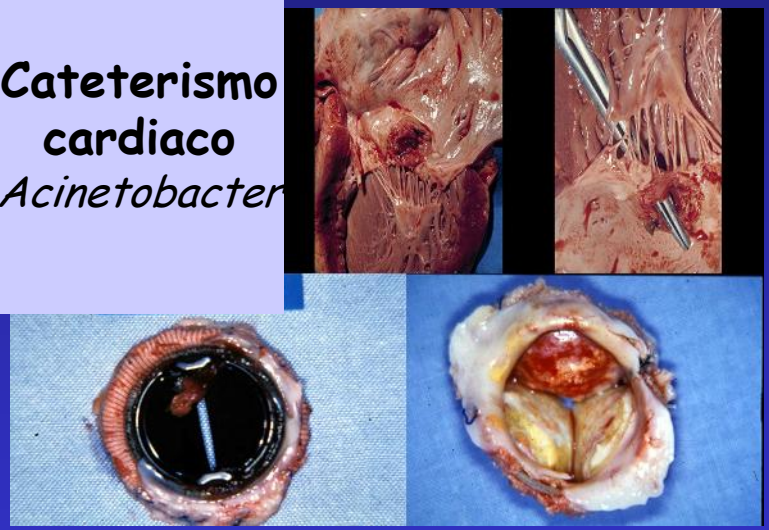
(xenograft, autograft)

da cadavere (homograft)

Principali microrganismi responsabili di PVE

- *Staphilococcus epidermidis*
- *Staphilococcus aureus*
- *Streptococcus* spp.
- Bacilli gram negativi
- Difteroidi
- Enterococci
- *Candida* spp.
- *etc…… etc*

Cateterismo cardiaco
Acinetobacter



Nosocomial Endocarditis Caused by Corynebacterium amycolatum and Other Nondiphtheriae Corynebacteria

Karen L. Knox, St. George's Hospital, London, United Kingdom; Alison H. Holmes, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom

---

Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Pasteurella dagmatis

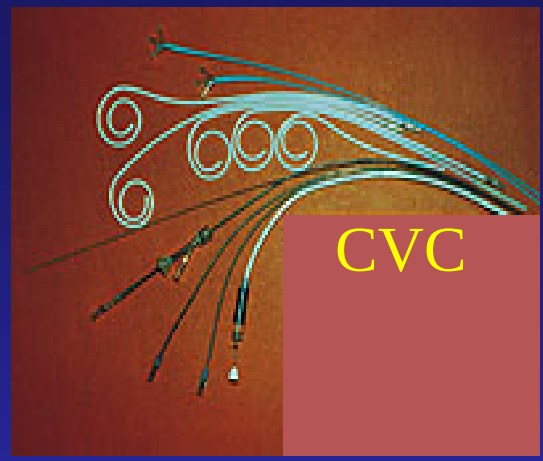
Keith A. Rosenbach, MD, Phd, Jay Poblete, MD, Julie Larkin, MD, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University of South Florida, Tampa

---

Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Bartonella quintana

John L. Klein, Sukumaran K. Nair, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; Tim G. Harrison, PHLS Central Public Health Laboratory, London, United Kingdom; Ian Hunt, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; Norman K. Fry, PHLS Central Public Health Laboratory, London, United Kingdom; Jon S. Friedland, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom and Imperial College, London, United Kingdom

Le porte di entrata precoci e tardive da curare



Infezione su protesi valvolare cardiaca

Diagnosi microbiologica

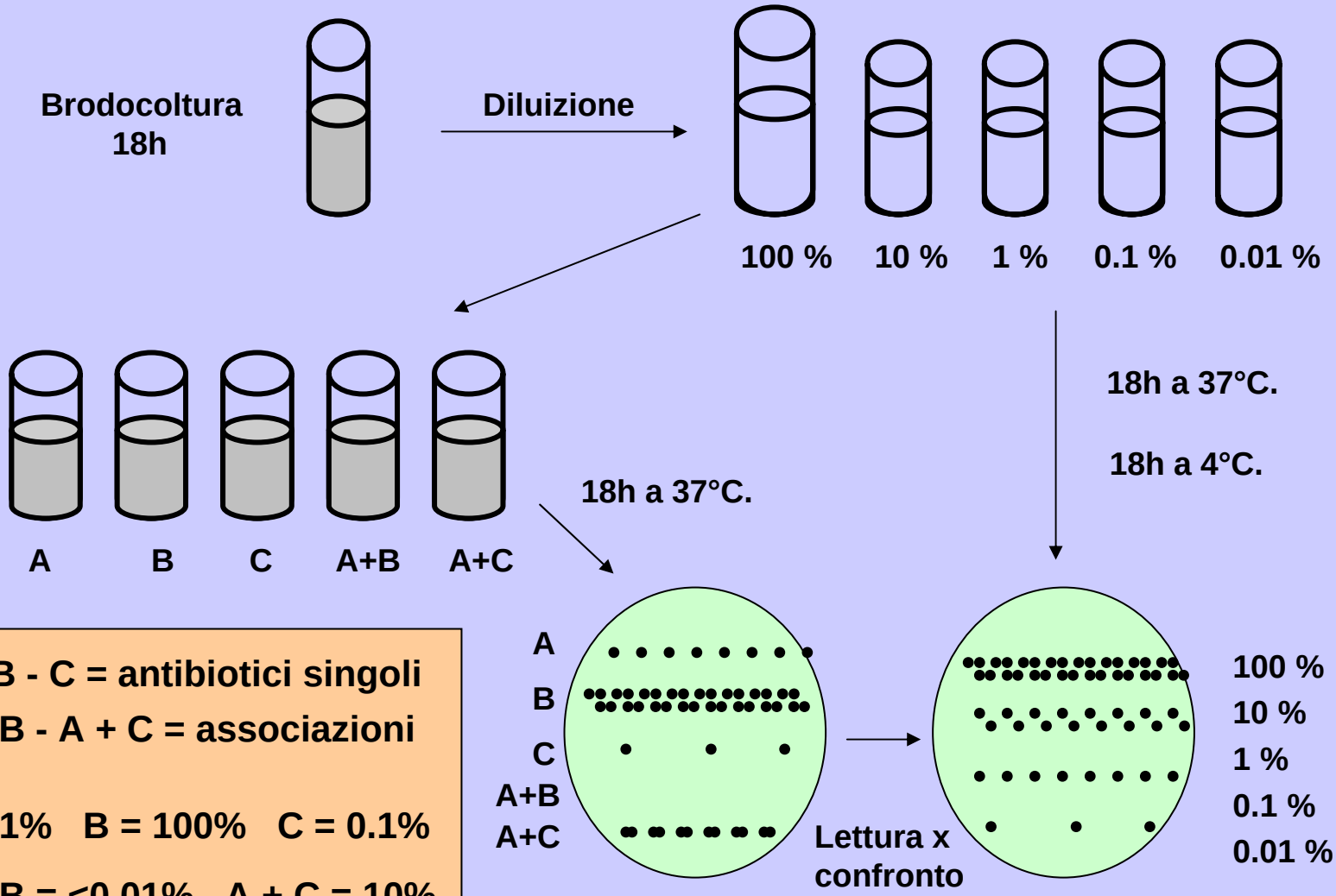
Terreni liquidi: BHI*, TSB, Todd-Hewitt**

Incubazione per 48h a 37°C

Semina in piastre: agar-cioccolato, Mc Conkey, agar-sangue, mannitolo, terreni selettivi per Gram –

lettura dopo24-48h → identificazione

Test di batteriocidia (sinergia) degli antibiotici



A - B - C = antibiotici singoli

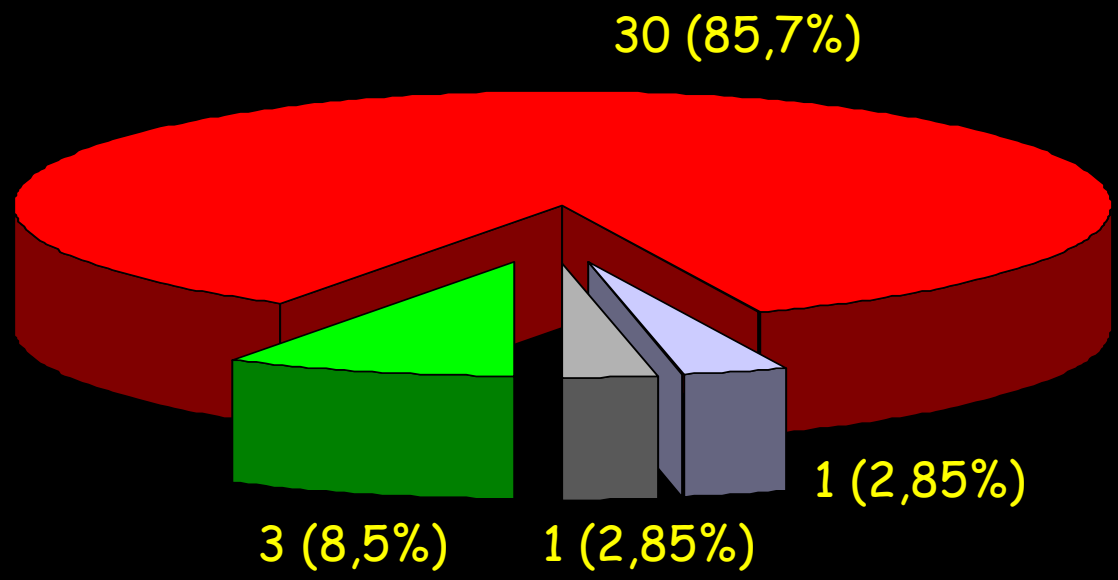
A + B - A + C = associazioni

A = 1% B = 100% C = 0.1%

A + B = <0.01% A + C = 10%

ENDOCARDITI INFETTIVE SU VALVOLE PROTESICHE

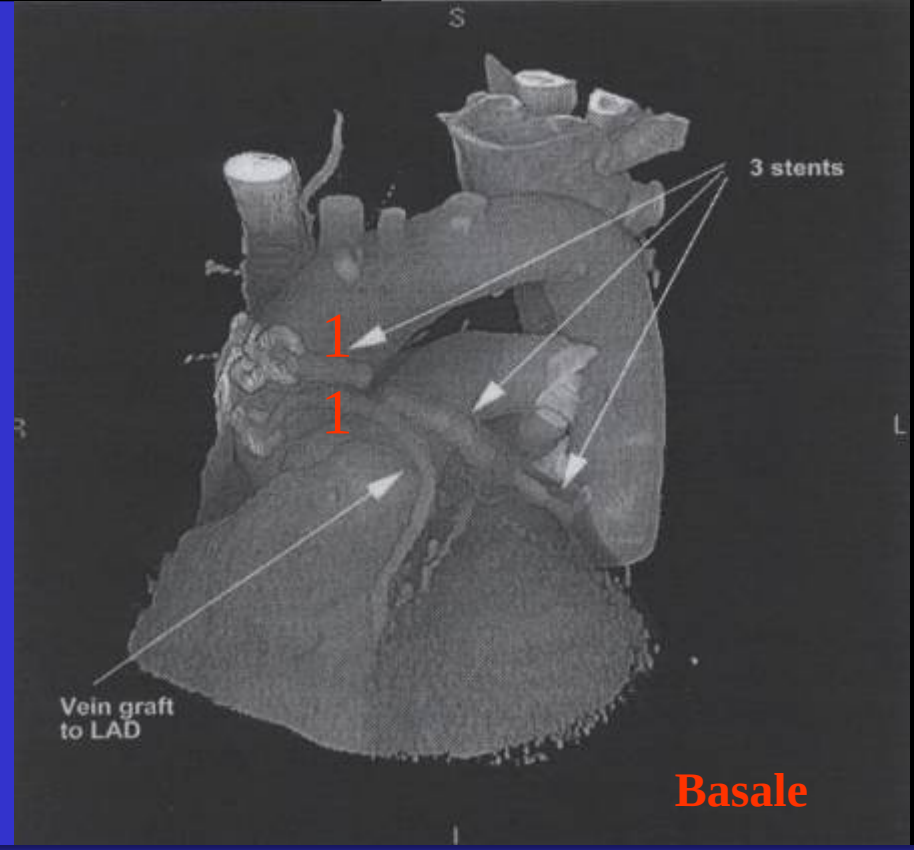
Outcome



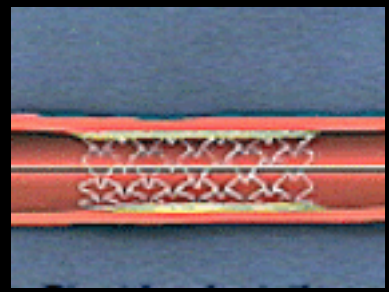
* 1 trapianto cardiaco

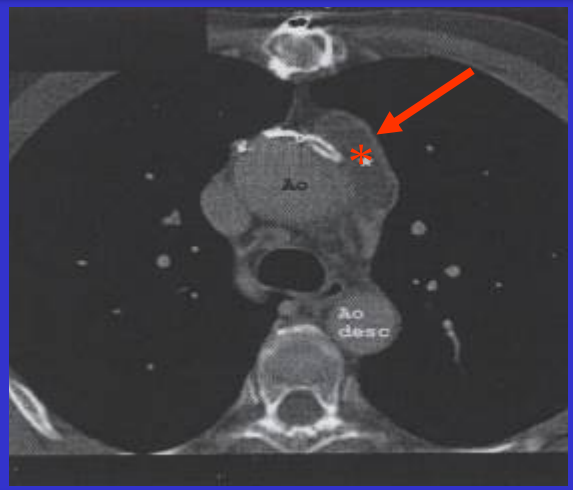
STENTOCARDITE

Rensing BJ, Circulation; 2000:101

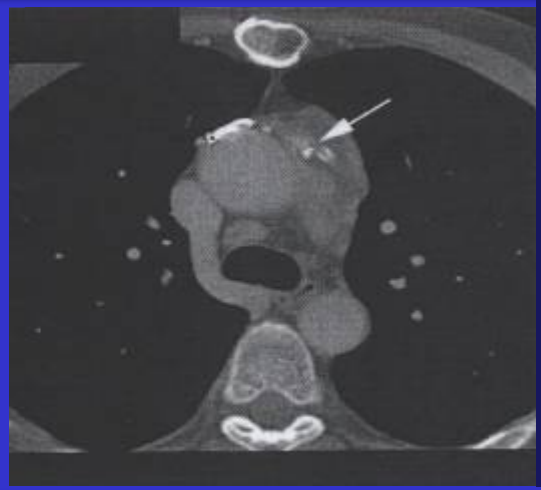


Basale

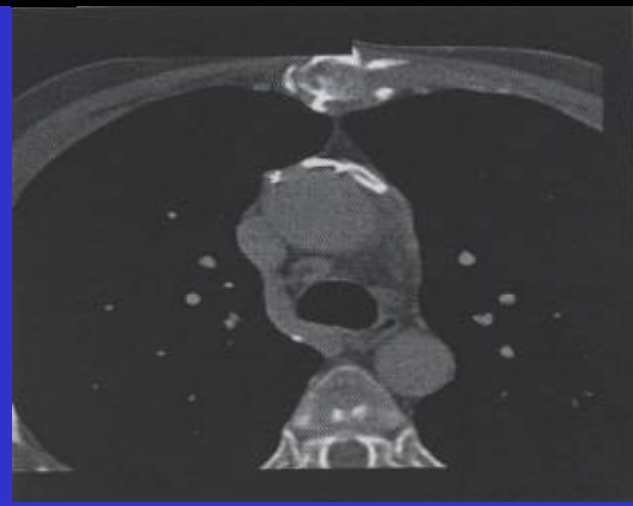




Ascesso *



2 stents nell'ascesso



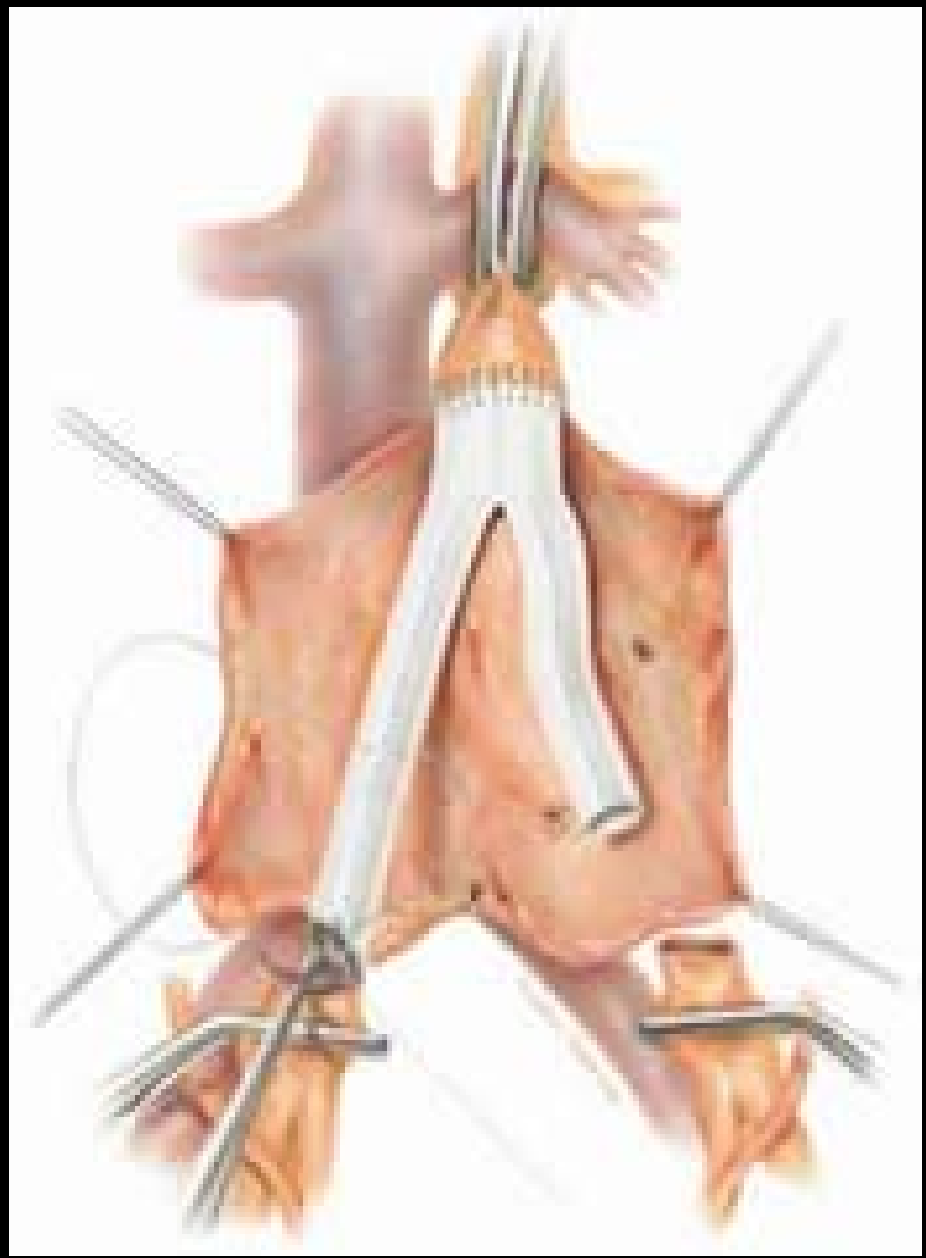
dopo 4 mesi: risoluzione

Infezione dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD)

- dispositivi per migliorare la perfusione in insufficienza terminale d'organo (ponte al trapianto)
- infezioni nel 25-55% dei riceventi di LVAD
- sede infezione: tasca LVAD, drive line, spazio sternale o substernale, pompa
- microrganismi nosocomiali: MRSA, CNS, enterococchi, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Candida* spp.
- diagnosi: ultrasuoni, TC
- controllo batteriemia: minimo 6 settimane terapia battericida

Corynebacterium spp., JK

NOVACOR



Catheter issues

- Urinary catheterisation is frequently employed in clinical and domiciliary care of patients. Catheterisation may be short or long-term (indwelling, Foley-type) or intermittent (Nelaton-type)
- Catheter blockage due to encrustation with complex inorganic salts, resulting in device failure due to obstruction of flow, remains a major problem in longer-term use, as does device-related infection
- Tissue trauma due to insertion, and also upon removal, is a further problem with most types of catheterisation
- Surface formation of microbial biofilm, leading to UTI

Aetiology

Early infection

Contamination of the graft by skin commensals at the time of surgery

Staphylococcus aureus (most common pathogen)

Coagulase-negative *Staphylococcus* spp.
α–haemolytic *Streptococcus* spp.
Enterococcus spp.
Gram-negative organisms

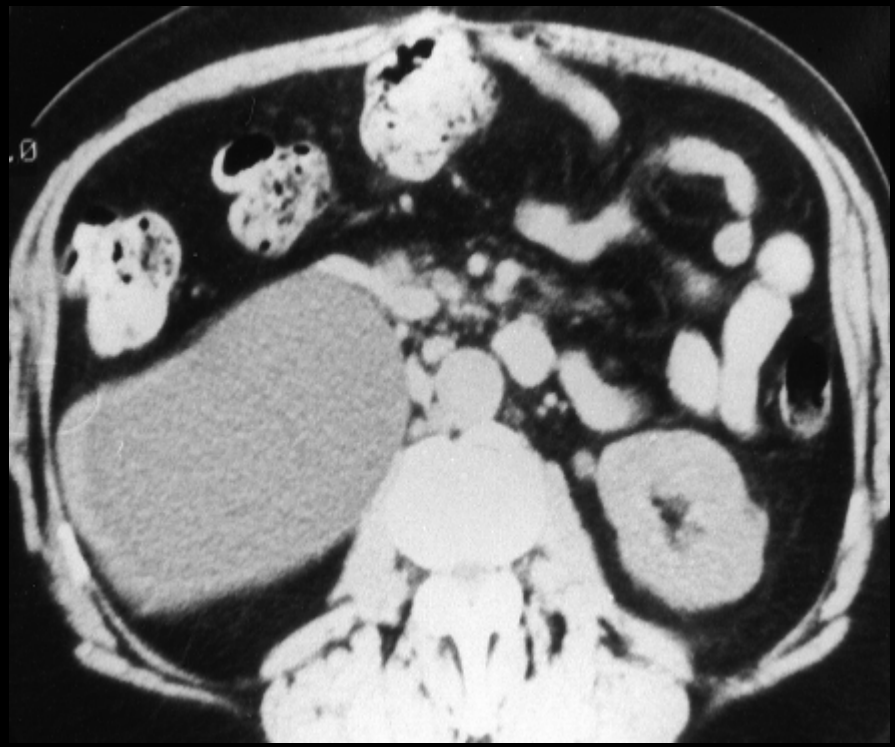
} Tend to present later

Aetiology

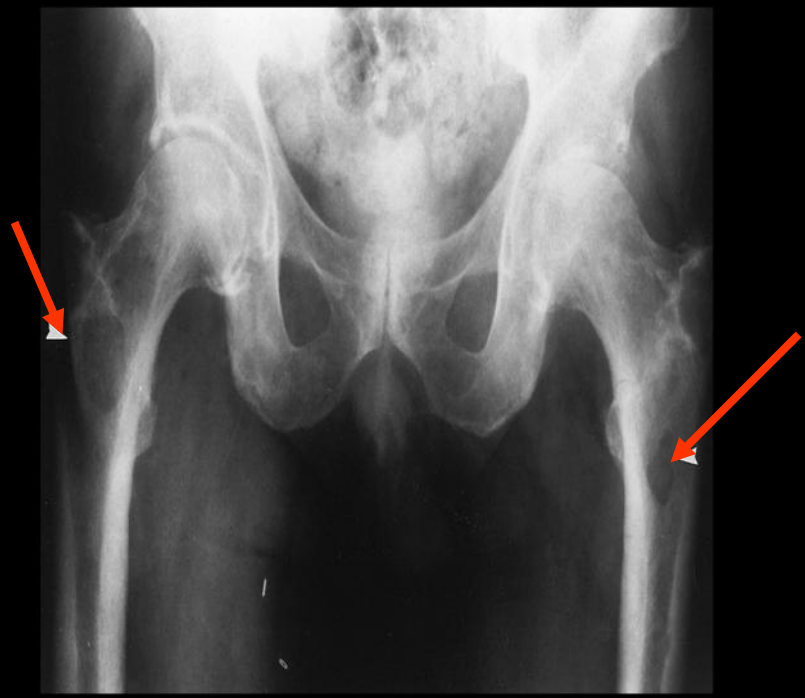
Late infection

- Haematogenous spread (from another focus of infection)
- Acquisition at the time of surgery with relatively indolent bacteria (coagulase-negative *Staphylococcus* spp.)
- Enteric fistula formation arising from grafts in the abdominal cavity (eg. aortic grafts): *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, anaerobes.
- Lower limb grafts (eg. femoro-popliteal bypass grafts): Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, particularly *Escherichia coli)*

Complicanze



Hydronephrosis secondary to ureteral entrapment



Osteomyelitis bilateral lytic lesions

Biofilms su cateteri urinari

acquisizione rapida dopo inserzione siano essi in Latex o Silicone sia sulla superficie interna che esterna

S. Epidermidis	*Proteus mirabilis*
Enterococcus faecalis	*Pseudomonas aeruginosa*
E. Coli	*Klebsiella pneumoniae*

correlazione durata cateterismo sviluppo UTI
7 giorni …….10-50%
28 giorni……. 100%
fattori favorenti: pH alcalino, struvite
impregnazione con argento ritarda la batteriuria di 4 gg

risalita attraverso il lume in vescica in 1-3 giorni

Conclusioni

- Le infezioni dei dispositivi medicali impiantabili rappresentano un problema grave e frequente dentro e fuori dall'ospedale

- Le infezioni possono essere ridotte da:
  - Valutazione iniziale del paziente e dei rischi specifici
  - Scelta dei biomateriali
  - Protocolli operativi di gestione
  - Sorveglianza e profilassi delle batteriemie

Antibiotici per la profilassi dei pazienti ad alto rischio § portatori di protesi articolari

Route	Antimicrobial	Dosage/Time Administered Before Procedure*	
Oral		Adult	Pediatric
	Clindamycin†	600 mg/1 h	20 mg/kg/1 h
	Amoxicillin-clavulanate	875 mg/1 h	45 mg/kg/1 h
Parenteral (IV)	Clindamycin*	600 mg/ </= 30 m	20 mg/kg </= 30 m

*An additional dose may be indicated if the procedure lasts more than 3 hours.

§ immunosoppressi, diabetici, con infezioni protesiche pregresse, con perdita protesica, ri-operati a livello articolare, emofilici, malnutriti, con focolai infettivi a distanza, con artropatie infiammatorie.

New opportunities in bioactive biomaterials

- Alteration of surface topologies (nano-engineering)
- Direct implantation on devices surfaces (polymeric, metallic) of inorganic elements with antimicrobial properties, e.g silver , without the need for coating
- Surface implantation on preformed devices of organic compounds with antimicrobial activity
- Nitric oxide-releasing materials which mimics our body’s own-self defense mechanisms against foreign cells
- Laboratory and clinical assessments of efficacy