

Emocolture in Unità di Terapia Intensiva*

Miglioramento d'utilizzo e d'efficacia

Shirin Shafazand, MD; Ann B. Weinacker, MD, FCCP

La sepsi è una causa comune di morbilità e mortalità nei pazienti critici, e i campioni per emocoltura sono eseguiti al fine di identificare un patogeno responsabile. Tuttavia, le emocolture sono di solito negative ed anche se positive sono spesso di difficile interpretazione. La distinzione tra batteriemia vera e falsi-positivi è importante, ma complicata da una serie di fattori relativi alla UTI. Le emocolture con falsi-positivi sono costose perchè richiedono spesso un maggior numero di test diagnostici, di prescrizioni di antibiotici e di prolungata degenza ospedaliera. Diversi fattori influenzano l'efficacia delle emocolture nei pazienti critici: l'uso degli antibiotici, la quantità di sangue prelevata, la frequenza di campionamento delle emocolture stesse e la sede di prelievo dei campioni di sangue. Inoltre, l'esito delle emocolture può essere influenzato anche dalle tecniche di preparazione della cute, dalle manipolazioni delle colture nei laboratori di microbiologia e dal tipo di sistema utilizzato per l'emocoltura. I tentativi di identificare i fattori predittivi di batteriemia vera nei pazienti critici si sono rivelati deludenti. In questa review si analizzeranno: i fattori che possono influenzare i risultati dell'emocoltura nei pazienti critici al fine di suggerire il modo per migliorarne l'efficacia; la batteriemia vera vs i risultati falsi-positivi; i costi e le conseguenze dei risultati falsi-positivi delle emocolture. Saranno inoltre elencate le cause non-infettive di febbre in UTI.

(*CHEST Edizione Italiana 2003; 4:64-74*)

Parole chiave: batteriemia; emocolture; pazienti critici; UTI; sepsi

Abbreviazioni: SPS=sodio polianetolsulfonato

La sepsi, risposta infiammatoria sistemica all'infezione, è un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti critici e determina l'esecuzione di ripetuti test diagnostici, una maggior prescrizione di antibiotici e un prolungamento della degenza ospedaliera. In uno studio prospettico multicentrico¹ riguardante pazienti critici adulti, il sospetto clinico di sepsi si è osservato approssimativamente nel 9% dei pazienti ricoverati nelle UTI, con un tasso di mortalità superiore al 60%. Comunque l'infezione è stata documentata microbiologicamente solo nel 71% dei pazienti con sospetto di sepsi severa, mentre la batteriemia è stata dimostrata nel 53%. La batteriemia (compresa la fungemia) nei pazienti critici ha una mortalità media del 26%², con *Candida spp*³ ed enterococchi⁴ responsabili rispettivamente del 38% e del 31% di mortalità. La diagnosi microbiologica

di batteriemia acquisita dopo il ricovero è spesso difficile in UTI, complicata dal fatto che molti pazienti critici sono sottoposti a terapia antibiotica empirica. Infatti, il consumo di antibiotici è 10 volte maggiore in UTI che negli altri reparti ospedalieri⁶. L'impatto significativo sulla salute e sui costi economici della batteriemia sottolineano l'importanza della scoperta precoce e del trattamento delle infezioni ospedaliere nel paziente critico.

Le emocolture rappresentano il test standard per diagnosticare episodi di batteriemia. I pazienti critici sono esposti a rischio più elevato di contrarre infezioni ospedaliere a causa di patologie sottostanti e della presenza di dispositivi invasivi quali il tubo endotracheale e il CVC. Di 111 episodi consecutivi di batteriemia in una UTI di tipo medico-chirurgico, durante un periodo di 36 mesi, le infezioni da catetere IV sono state le più comuni cause di batteriemia. I più comuni microrganismi isolati sono stati lo *Stafilococco coagulasi-negativo* e lo *Stafilococco aureo*. Il tasso di mortalità complessivo dei pazienti con infezioni ospedaliere è stato del 31.5%⁷. A fronte dell'aumentato rischio e dell'elevata mortalità, associata a batteriemia, l'esecuzione di emocolture in UTI possiede in genere una bassa efficacia diagnostica. Sfortunatamente l'efficacia complessiva

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA.
Manoscritto ricevuto il 6 settembre 2001; revisione accettata il 23 aprile 2002.

Corrispondenza: Ann Weinacker, MD, FCCP, Assistant Professor of Medicine, Stanford University Medical Center, Division of Pulmonary and Critical Care, 300 Pasteur Dr, Room H3142, Stanford, CA 94305-5236; e-mail: annw@stanford.edu

(*CHEST 2002; 122:1727-1736*)

delle emocolture è bassa⁸. Per aumentare l'efficienza delle emocolture, un gruppo di investigatori ha cercato di identificare dei fattori predittivi di batteriemia. Tuttavia, attualmente non esiste nessun consenso riferito a fattori predittivi accettabili di batteriemia⁹⁻¹⁷ nei pazienti critici. In aggiunta, oltre il 50% delle emocolture positive sono il risultato più di contaminazione batterica che di batteriemia vera^{8,18-20}; distinguere tra vere emocolture positive e colture contaminate è spesso difficile.

In questo articolo, si è riesaminato l'uso e l'efficacia diagnostica delle emocolture in UTI e si è riportata l'incidenza delle contaminazioni ed il loro impatto economico. Sono stati inoltre esaminati i potenziali fattori predittivi di batteriemia e i mezzi più importanti per migliorare l'efficacia diagnostica delle emocolture.

USO ED EFFICACIA DELLE EMOCOLTURE IN UTI

L'uso delle emocolture varia in base all'esperienza clinica del medico e ad una stima della probabilità di batteriemia in una data popolazione di pazienti. Per quanto non esista una buona stima del numero di campioni delle emocolture necessarie in UTI nell'arco di un mese, si ha evidenza che questo numero sia eccessivo. Questo è vero specialmente per gli ospedali universitari forse a causa dell'inesperienza del personale ospedaliero²¹. In uno studio condotto presso una UTI di tipo medico, Gross et al²² hanno realizzato un protocollo per ridurre il numero di campioni di emocolture prelevati, durante un periodo di 3 settimane; sono stati eliminati i campioni unici. Nel caso di sospetto clinico di endocardite erano raccomandate batterie di quattro emocolture, a distanza da 30 minuti a 1 ora uno dall'altro. Per tutti gli altri casi sospetti di batteriemia, erano indicati un massimo di tre campioni di emocoltura. Nei pazienti con condizioni cliniche invariate e con emocolture inizialmente negative, non sono stati prelevati ulteriori campioni, nonostante il persistere della febbre. I risultati dello studio sono stati confrontati con quelli relativi ad un periodo rappresentativo di 3 settimane prima dell'inizio del protocollo. Durante lo studio, il numero delle emocolture eseguite, per sospetto di episodio settico, è diminuito da 3.0 a 2.2 batterie; il numero di campioni di emocolture eseguite si è ridotto da 1.2 colture a 0.3 colture per dimissione con nessun effetto avverso per il paziente. È stato condotto un follow-up a 2 mesi di distanza, nel momento in cui i nuovi medici (i residenti) giungevano in UTI senza avere familiarità con il protocollo di studio ed ancora una volta si è potuto osservare un aumento del numero di emocolture per episodi di sepsi sospetta.

Nonostante la tendenza a ripetute emocolture nelle diverse UTI, l'efficacia complessiva è spesso deludente. In uno studio durato oltre un anno, condotto su 645 ricoveri in una UTI di tipo chirurgico e traumatologico, il 32% dei pazienti aveva almeno una batteria di campioni di emocolture eseguite durante la degenza in UTI. Di queste emocolture, solo il 7.5% era positiva e solo il 4% presentava una batteriemia vera. Tutti i funghi, i Gram positivi, i Cocchi e i Gram negativi erano considerati patogeni se presenti in due o più emocolture o se isolati da altri foci infettivi (saliva, urina, ferita) oltre che dal sangue. Gli Stafilococchi coagulasi negativi erano considerati patogeni se c'era evidenza d'infezione nel tratto urinario, nel SNC o nei cateteri vascolari entro 48 ore dall'emocoltura, mentre i Bacilli, i Micrococchi, e i *Propionibacterium* spp erano ritenuti contaminanti²¹. La causa più frequente di batteriemia in questo studio è rappresentata dalle infezioni correlate a cateteri intravascolari: gli Stafilococchi coagulasi-negativi erano i germi più frequentemente responsabili. L'incidenza totale di batteriemia vera è stata di 3.6 per 100 ricoveri; similmente, in un altro studio su pazienti settici di una UTI di tipo chirurgico, l'incidenza delle emocolture positive era di 3.2 per 100 ricoveri²³. In questo studio, la sepsi era definita come sindrome da risposta infiammatoria sistemica associata ad emocolture positive. Gli autori non hanno fatto distinzione tra emocolture positive e batteriemia vera.

I pazienti critici post-chirurgici sono da due a sei volte più portati a sviluppare una batteriemia rispetto a quelli di tipo medico^{5,21,24}, nonostante la bassa incidenza di patologie croniche nel paziente di tipo chirurgico; maggior numero di procedure e di dispositivi invasivi utilizzati nei pazienti post-chirurgici di UTI rende conto dell'aumentato tasso di batteriemia. Per una data popolazione di pazienti chirurgici arruolati nello studio di Darby et al²¹, l'incidenza di batteriemia è risultata inaspettatamente bassa. La maggior parte dei campioni per emocoltura è stata eseguita su pazienti in trattamento antibiotico e più di un terzo dei campioni è stato ottenuto isolatamente. Questi due fattori sono, perlomeno parzialmente, responsabili della bassa incidenza di batteriemia riportata in questo studio, comunque un tasso inferiore rispetto a quello ottenuto in uno studio europeo simile condotto in UTI prevalentemente di tipo chirurgico in cui è stata riportata un'incidenza di batteriemia del 5.4 per 100 ricoveri in TI²⁵.

In una review riguardante la batteriemia ospedaliera di una UTI per adulti e di tipo prevalentemente medico, l'incidenza di batteriemia, durante un periodo di 5 anni (dal 1991 al 1995), è stata del 3.7 per 100 ricoveri⁵. I microorganismi più frequen-

temente isolati sono stati lo *Pseudomonas* spp, l'*Enterococcus* spp e lo stafilococco coagulasi-negativo e più del 75% di batteriemie sono state attribuite alla colonizzazione di cateteri intravascolari.

Fatta eccezione per le differenze metodologiche, i dati ottenuti sono sorprendentemente simili ai risultati precedentemente analizzati da Darby et al²¹. Nonostante queste somiglianze, l'efficacia delle emocolture in pazienti di UTI di tipo medico non è mai stata ben indagata e i risultati ottenuti da studi su UTI di tipo chirurgico non possono essere facilmente adattati ad altri tipi di popolazioni di UTI.

METODI PER MIGLIORARE L'EFFICACIA DELLE EMOCOLTURE

L'efficacia totale delle emocolture può essere influenzata da molti fattori (Tabella 1). Emocolture isolate, batteriemie intermittenti, il basso numero di unità formanti colonie UCF rilevabili nel sangue, proprietà antimicrobiche dei componenti del sangue e il trattamento antibiotico concomitante possono ridurre l'efficacia delle emocolture. I sistemi specifici di raccolta utilizzati (BACTEC; Becton Dickinson Diagnostic Instruments Systems; Sparks, MD, e DuPont Isolator; Wampole Laboratories; Cranbury, NJ) possono giocare un ruolo importante nell'aumentare l'efficacia in particolare nella gestione clinica²⁶.

Molti autori hanno risolto la questione sul numero ottimale delle emocolture necessarie a rilevare la batteriemia. Analizzando 500 casi di setticemia, Weinstein et al²⁰ hanno osservato che il 91.5% di tutti gli episodi di batteriemia era rilevato con la prima emocoltura, mentre il 7.8% era rilevato con una seconda emocoltura²⁰. Per i pazienti con batteriemia persistente (endocardite) in cui l'emocoltura risultava positiva, la probabilità che colture successive fossero positive era maggiore del 95%. In caso di batteriemia intermittente con emocoltura positiva

Tabella 1—Fattori influenzanti l'efficacia dell'emocoltura

Fattori caratteristici del sangue
Basso numero di unità formanti colonie rilevabili
Batteriemia intermittente
Proprietà battericide dei componenti del sangue (lisosomi, fattori complementari, neutrofili, anticorpi)
Fattori clinici e di laboratorio
Volume di sangue raccolto
Antibiototerapia concomitante
Numero di emocolture
Tempistica dell'emocoltura
Durata dell'incubazione delle emocolture
Microclima di incubazione
Mezzo di coltura e tipi di sistemi di campionamento

iniziale, le emocolture secondarie erano positive per l'85% circa. Da rilevare che, in caso di emocoltura iniziale, considerata contaminata in base a dati clinici, la probabilità che la successiva emocoltura fosse positiva, era inferiore al 5% diminuendo a meno dell'1% in seguito ad ulteriori esami; inoltre, qualora la seconda emocoltura fosse risultata positiva, il microrganismo contaminante era quasi sempre diverso. Sulla base di questo e di altri studi simili, per la stragrande maggioranza dei pazienti non risulta evidente che due o tre emocolture (definite come emocolture di campioni ottenuti da due o tre differenti sedi di prelievo), eseguite nell'arco delle 24 ore, migliorino l'efficacia diagnostica; comunque due o tre emocolture sono senza dubbio utili per differenziare la batteriemia vera da colture contaminate^{18,19,26-29}.

Vari fattori tecnici, compresi i metodi di preparazione della cute, il tempo di incubazione del sangue, il mezzo di coltura e il sistema di raccolta utilizzato possono migliorare l'efficacia dell'emocoltura (Tabella 2). La venipuntura periferica è il metodo migliore per prelevare un campione di sangue. I campioni prelevati da cateteri intravascolari non sono l'optimum perché possono essere contaminati da microrganismi che colonizzano il raccordo per la siringa o la parete del catetere stesso. Se si rendesse necessario prelevare dei campioni di sangue da questi cateteri, si dovrebbero seguire delle norme assolute di sterilità e nel contempo cercare con ogni mezzo di eseguire un secondo campione da una vena periferica.

È stato dimostrato che le tecniche di prelievo secondo norme asettiche, le procedure ed un'attenta lavorazione delle colture nei laboratori di microbiologia diminuiscono il tasso di occorrenza dei contaminanti della cute^{29,30}. Una questione di interesse è la scelta del prodotto per la disinfezione della cute. Nessun prodotto antisettico disponibile in commercio agisce immediatamente; perché un disinfettante possa agire è necessario un tempo minimo di esposi-

Tabella 2—Linee guida per migliorare l'efficacia delle emocolture

Disinfettare adeguatamente la cute prima dell'emocoltura
Evitare un singolo prelievo e ottenere due o tre prelievi (ogni batteria consiste in flaconi per anaerobi e aerobi) da diverse sedi di venipuntura nelle 24 ore
Prelevare almeno 10 ml di sangue per provetta
Comparare i prelievi da catetere intravascolare con quelli da sangue periferico per distinguere tra germi contaminanti e patogeni
Utilizzare diversi terreni di coltura e sistemi per emocoltura in base al contesto clinico e in accordo con il laboratorio di microbiologia
Eseguire quando possibile l'emocoltura prima della terapia antibiotica, in caso contrario si può migliorare l'efficacia dell'emocoltura effettuandola quando la concentrazione di antibiotico raggiunge livelli dosabili.

zione. Tenendo presente che il tempo di esposizione varia a secondo dell'agente disinfettante, si raccomanda di lasciare asciugare la cute prima del prelievo^{27,31}. I materiali spesso utilizzati sono la tintura di iodio o lo iodopovidone (betadine) da solo o in combinazione con alcool isopropilico e recentemente anche la clorexidina. Negli studi pubblicati si raccomandano vari tipi di soluzioni disinfettanti della cute.

In uno studio randomizzato³², dopo disinfezione della sede di venipuntura è stato osservato un tasso di contaminazione delle emocolture del 10% utilizzando lo iodopovidone o del 2% utilizzando la tintura di iodio. Dopo l'applicazione di alcool isopropilico al 70% per la durata di un 1 minuto, si è usato uno degli altri due disinfettanti (povidone iodato o tintura di iodio) con la raccomandazione di lasciare asciugare la cute per 2 minuti prima della venipuntura³². Sono state studiate 3851 emocolture: 376 emocolture sono risultate positive e, di queste, 120 erano contaminate. Rispetto al povidone iodato, la tintura di iodio era responsabile di una diminuzione statisticamente significativa della contaminazione con la flora microbica cutanea (2.4% rispetto al 3.8% dopo disinfezione con lo iodopovidone; odds ratio, 1.6; $p = 0.01$). La differenza osservata può in parte essere attribuita al più rapido onset d'azione della tintura di iodio rispetto allo iodopovidone. Il tempo di asciugatura raccomandato dello iodopovidone, per ottenere il massimo effetto antisettico, va da 2 a 3 minuti. In un reparto ospedaliero ad attività lavorativa frenetica come la UTI il personale infermieristico spesso non può aspettare il tempo di asciugatura necessario prima del prelievo di sangue; per questa ragione lo iodopovidone è meno efficace.

Un altro trial randomizzato controllato³³ ha dimostrato che la clorexidina allo 0.5%, applicata alla cute da 15 a 30 secondi prima della venipuntura, ha ridotto l'incidenza di contaminazione delle emocolture in confronto allo iodopovidone applicato con la stessa procedura. La clorexidina richiede meno tempo rispetto al povidone iodato per rendere asettica la cute (secondi non minuti) e ciò può favorire un suo più largo utilizzo nella quotidianità clinica. Le conoscenze attuali suggeriscono che la tintura di iodio, da sola o in associazione ad alcool isopropilico o a clorexidina, sia più efficace dello iodopovidone nel ridurre il tasso di contaminazione da parte della flora cutanea. Ad oggi non ci sono studi che mettano a confronto la clorexidina alla tintura di iodio. Non di meno, il peso dell'evidenza nella letteratura invoca l'uso di alcuni tipi di agenti disinfettanti ed il rispetto del tempo necessario per un trattamento antisettico efficace prima del prelievo.

Pochi sono gli studi clinici condotti sulla tempistica delle emocolture. In condizioni cliniche di batteriemia persistente, come endocarditi o trombofle-

biti settiche, la tempistica di esecuzione delle emocolture non è probabilmente un problema rilevante. Per quanto riguarda invece la batteriemia subcontinua, una relazione degli anni '50²⁹, che ha fatto epoca, suggerisce che la batteriemia preceda da 1 a 2 ore la comparsa di febbre e brividi. Secondo questa relazione, le emocolture risultano spesso negative nel momento in cui si ha già febbre. Per ovvi motivi, è praticamente impossibile eseguire emocolture proprio nel periodo immediatamente precedente (1 ora) alla comparsa di febbre. Inoltre, è stato dimostrato che l'eseguire emocolture in batterie multiple^{2,3} in un periodo di 24 ore sia sufficiente per individuare batteriemia²⁰. L'intervallo ideale tra l'esecuzione di una emocoltura e l'altra non è ben noto, ma ha probabilmente un impatto minore sull'efficacia di quanto si pensasse un tempo³⁴. Nello studio condotto da Li et al³⁴ sull'intervallo ottimale tra l'esecuzione di una emocoltura e l'altra, si è dimostrato che si ottengono risultati d'efficacia del tutto sovrapponibili sia che i campioni di sangue vengano raccolti immediatamente, entro 2 ore o entro 24 ore dalla prima emocoltura. Nei pazienti critici, emodinamicamente instabili, dovrebbero essere eseguite due batterie per emocoltura immediatamente prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica. In casi meno urgenti le emocolture possono essere eseguite entro le 24 ore. In pazienti in trattamento antibiotico, per migliorare l'efficacia dell'emocoltura, si suggerisce di eseguire il prelievo dei campioni di sangue per emocoltura in corrispondenza del periodo in cui la concentrazione dell'antibiotico abbia raggiunto livelli dosabili^{29,35}; purtroppo ciò non è stato ancora studiato in maniera oggettiva e quindi per ora ne è impossibile l'uso nella pratica clinica.

Probabilmente, la quantità di sangue è il fattore più importante per aumentare la sensibilità delle emocolture. I pazienti adulti, con batteriemia clinicamente rilevante, hanno spesso un basso numero di Unità Formanti Colonie (UFC) per millilitro di sangue (da 1 a 10 cfu/ml). Esiste una correlazione diretta tra la quantità di sangue prelevata ed efficacia delle emocolture. Diversi studi affermano che siano necessari almeno 10 ml di sangue, meglio se 20 o 30 ml, per ottenere una maggiore efficacia e un minore numero di falsi-negativi. Una quantità di sangue superiore ai 30 ml per campione aumenta di poco la sensibilità delle emocolture e contribuisce invece ad anemizzare il paziente^{26,34,36-39}. In uno studio clinico condotto alla University of Wisconsin Hospital and Clinics, si è osservato che il 15% di tutti i campioni di sangue erano raccolti in provette da emocoltura pediatrica (3.5 ml). Il 5% dei campioni raccolto in provette da 10 ml per adulti contenevano in realtà meno di 5 ml di sangue. La sensibilità per la ricerca di batteriemia da Gram-positivi era del 93% con

campioni contenenti 10 ml di sangue, mentre era solo del 74% con campioni di quantità inferiore di sangue³⁸. Una ricerca condotta in 158 laboratori di microbiologia clinica ha rivelato risultati sovrapponibili: solo il 20% di 71 laboratori ha riportato routinariamente la quantità di sangue stoccata e oltre l'88% ha accettato campioni contenenti meno di 5 ml di sangue. Considerata la larga consuetudine a prelevare poche quantità di sangue, sarebbe necessario, per migliorare l'efficacia delle emocolture, istruire tutto il personale addetto al prelievo sulla quantità adeguata di sangue da prelevare per campione.

L'efficacia delle emocolture è diminuita anche a causa della presenza di alcuni componenti del sangue come fagociti, anticorpi e fattori del complemento che hanno, come noto, proprietà battericide; tutto ciò rende più difficile l'isolamento di microrganismi presenti nell'emocoltura²⁰. L'uso del sodio polianetosolfonato (SPS) allo 0.025% come anticoagulante nel mezzo di coltura sembra contrastare gli effetti battericidi del sangue inibendo la fagocitosi e l'attività lisosomiale^{26,29,40}. Inoltre l'SPS, avendo proprietà antifagocitarie, inattiva gli aminoglicosidi. Sebbene l'SPS abbia l'inconveniente potenziale di inibire la crescita di microrganismi patogeni come la *Neisseria gonorrhoeae*, la *Gardnerella vaginalis* e la *Neisseria meningitidis*, aumentandone la concentrazione si determina un incremento della crescita dei batteri Gram-negativi^{29,41,42}. In pratica tutte le provette per emocoltura e i terreni di coltura attualmente disponibili in commercio contengono SPS⁴¹.

Molti dei pazienti critici sono sottoposti a terapia antibiotica empirica nel momento in cui si esegue un'emocoltura. In uno studio clinico, oltre il 65% di campioni per emocoltura è stato ottenuto da pazienti in trattamento antibiotico²¹. L'antibiotico-terapia può ridurre in modo importante l'efficacia delle emocolture^{29,43}. Recentemente, in uno studio retrospettivo su pazienti febbrili ricoverati in ospedale, è stata confrontata l'efficacia diagnostica sia delle emocolture eseguite durante le prime 72 ore di terapia antibiotica che delle emocolture eseguite nella fase pre-antibiotica⁴⁴. Dei 139 pazienti studiati, 56 (40%) avevano emocolture positive prima dell'inizio del trattamento antibiotico. Di questi pazienti, solo 26 (meno della metà) continuavano ad avere emocolture positive nelle prime 72 ore di antibiotico-terapia. Fra tutti i pazienti, quelli con emocolture positive per *S. aureus*, per bacilli aerobi Gram-negativi e per streptococchi, ottenute nel periodo antecedente all'uso degli antibiotici, presentavano una probabilità maggiore di avere emocolture ancora positive durante le prime 72 ore di trattamento antibiotico. L'isolamento di *S. aureus* da emocolture eseguite nella fase pre-antibiotica e la diagnosi di endocardite rappresentavano gli unici fattori

predittivi indipendenti di emocolture positive anche dopo l'uso di antibiotici. I dati ottenuti dimostrano che, emocolture ottenute in successione durante le prime 72 ore di antibiotico-terapia, non possono fornire nuove informazioni clinicamente utili.

L'impatto della terapia antibiotica sull'efficacia delle emocolture può essere minimizzato da una quantità adeguata di sangue da colturare. La coltura di 10 ml di sangue in 100 ml di brodo riduce la concentrazione degli antibiotici e l'attività battericida del plasma²⁶. Numerose industrie farmaceutiche hanno messo in commercio terreni di coltura contenenti resine adsorbenti gli antibiotici. Alcuni di questi terreni di coltura sono: BacT/Alert FAN media (Organon Teknika; Marcy L'etoile, France), una serie di resine contenenti mezzi di coltura BACTET e dispositivi antimicrobici per rimozione (ARD; Becton Dickinson Microbiology Systems; Cockeysville, MD) che vengono utilizzati con sistemi manuali per emocolture (Septi-Check; Becton Dickinson Microbiology Systems)³⁹. Numerosi sono gli studi pubblicati sull'uso dei dispositivi antimicrobici per rimozione, ma contraddittori i risultati ottenuti⁴⁵⁻⁴⁷. Pertanto, non è raccomandabile l'uso di routine di tali dispositivi che risultano invece utili nella gestione di pazienti settici in trattamento antibiotico con emocolture persistentemente negative anche dopo 48 ore di incubazione⁴⁶.

La maggior parte dei laboratori di microbiologia utilizzano sistemi automatici per emocoltura e tra questi, i sistemi BACTEC sono quelli più largamente utilizzati⁴⁶. Comunque nessuno dei sistemi più comunemente utilizzati risulta effettivamente in grado di isolare la totalità dei microrganismi presenti in pazienti con batteriemia. Una menzione a parte meritano le emocolture eseguite in pazienti con infezioni fungine e da micobatteri. I miceti sono patogeni responsabili di infezioni nosocomiali importanti specialmente nell'ambito della UTI. I fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni micotiche sono rappresentati dall'uso prolungato di antibiotici a largo spettro, dalla presenza di cateteri intravascolari, dalla nutrizione parenterale e da uno stato di grave immunocompromissione. La presenza di funghi nelle emocolture è meglio rivelata con sistemi di lisi-centrifugazione (DuPont Isolator), piuttosto che con sistemi convenzionali per emocoltura. La lisi delle emazie, la loro centrifugazione e l'inoculazione in mezzi di coltura solidi e senza antibiotici favoriscono la crescita di microrganismi come i lieviti, i micobatteri, i funghi filamentosi e la Legionella; il sistema di DuPont ne permette una crescita più rapida e in maggiore quantità.

Il sistema di BACTEC (e altri sistemi convenzionali come il BacT/Alert) è superiore al sistema di DuPont nell'isolare lo *Streptococcus pneumoniae*, la

pseudomonas Aeruginosa, i batteri anaerobi e altre specie di Streptococchi³⁹. L'uso combinato dei sistemi BACTEC e di DuPont permette di individuare un'ampia varietà di infezioni batteriche e micotiche. Comunque l'utilizzo indiscriminato di entrambi i sistemi su tutti i pazienti non è né indicato né economicamente vantaggioso. Nella pratica clinica di routine i sistemi convenzionali risultano sufficienti. I sistemi di lisi-centrifugazione (per esempio il sistema di DuPont) dovrebbero essere usati in caso di sospetto di infezioni fungine e micobatteriche con l'ausilio della competenza dei dipartimenti di patologia infettiva e di microbiologia. Per migliorare l'efficacia delle emocolture si dovrebbero consultare i laboratori di microbiologia riguardo a quali dei sistemi convenzionali in commercio disponibili siano più facilmente utilizzabili ed adeguati per i patogeni sospetti. Una più dettagliata discussione sul terreno di coltura e sui sistemi adottati, va al di là dello scopo di questo articolo e si rimanda quindi il lettore a più approfondite letture sull'argomento^{27,37,39,48-51}.

CONTAMINAZIONE DELLE EMOCOLTURE:

COSTI E CONSEGUENZE

La bassa efficacia delle emocolture e la grande percentuale di risultati falsi-positivi può rendere necessario un approfondimento diagnostico, un eccessivo uso di antibiotici e una prolungata ospedalizzazione. Studi clinici su pazienti non selezionati ricoverati in ospedale hanno dimostrato che i risultati di tutte le emocolture sono positivi solo in un range compreso tra il 7.5% al 12.4% dei casi; di questi più del 4.9% sono considerati come contaminazioni^{20,21,52}.

Bates et al⁹ hanno condotto uno studio prospettico in un centro universitario durante un periodo di 6 mesi sui risultati di emocolture. L'obiettivo primario era l'uso migliore delle risorse a partire da 2 giorni dopo l'esecuzione delle emocolture. Sono stati calcolati la durata della degenza, come pure i farmaci, gli antibiotici iv, la microbiologia e le spese totali. È stato identificato un numero totale di 1516 emocolture, eseguite nelle 48 ore successive all'emocoltura iniziale. Di 219 emocolture positive, 104 sono state reputate contaminazioni in base a criteri clinici. Le emocolture, eseguite con prelievo da catetere intravascolare, risultavano contaminate nel 6% dei casi rispetto al 3% di quelle eseguite mediante venipuntura da vena periferica. Nel 22% dei casi è stata eseguita una singola emocoltura; il 55% delle emocolture è stato effettuato mediante prelievo da catetere intravascolare senza campioni di controllo su vena periferica a conferma della presenza effettiva di batteriemia. La contaminazione delle emocolture era

più probabile in pazienti non collaboranti, con uno stato mentale alterato, in cui il raggiungimento e il mantenimento di una tecnica sterile durante la venipuntura risultavano spesso un'impresa difficile.

Nello stesso studio, dopo aver controllato la gravità della patologia e le diagnosi, si è evidenziato che le emocolture contaminate aumentavano inutilmente del 39% le spese relative agli antibiotici iv. Aumentando il numero delle emocolture ripetute, le colture contaminate portavano ad un incremento delle spese dell'80% per i laboratori di microbiologia. C'era un trend in aumento della durata della degenza, ma senza significatività statistica. Nonostante lo studio abbia parecchi limiti e i risultati non possano essere facilmente generalizzati, gli autori hanno fatto chiarezza sul fatto che le emocolture contaminate comprendano un numero significativo di tutti i risultati falsi-positivi spesso con costi eccedenti di gran lunga i costi del test stesso⁸.

Ci sono pochi dati sull'incidenza e i costi relativi alle contaminazioni in UTI. Schwenzer e colleghi¹⁷ hanno studiato le emocolture eseguite in UTI di tipo chirurgico in un periodo di oltre 2 anni; su 1411 emocolture, 122 emocolture sono risultate positive e, di queste, 51 sono state considerate come contaminazioni. Gli Stafilococchi coagulasi-negativi, possibili contaminanti il sangue durante il prelievo, sono stati considerati veri e propri patogeni solo se isolati sia da un catetere centrale che da una vena periferica, oppure da due diversi siti di venipuntura o ancora da pazienti con evidenza clinica di sepsi con una sola emocoltura positiva da catetere centrale. La maggior parte degli altri contaminanti della cute sono stati invece considerati contaminanti. In questo studio non è stato stabilito nessun dato relativo ai costi e non esiste attualmente nessuna stima in letteratura. D'altra parte è ovvio che i costi e le conseguenze di emocolture contaminate sequenziali o in eccesso dimostrino inappropriati ricoveri ospedalieri. Differenziare i germi contaminanti dai patogeni veri è un'impresa spesso difficile. In un recente studio sull'argomento, MacGregor e Beaty¹⁹ hanno stabilito che, nei pazienti studiati, gli Pneumococchi, gli Streptococchi di gruppo A, le Enterobateriacee, i Bacteroides, la Candida e l'Haemofilus spp fossero da considerare veri patogeni; al contrario si consideravano solitamente contaminanti i Difteroidi, gli Streptococchi non emolitici e i Bacilli spp. Le infezioni multimicrobiche si sono sviluppate in tossicodipendenti, in pazienti affetti da leucemia o in trattamento chemioterapico. Nello studio, basandosi soltanto su criteri clinici, si determinava se un'emocoltura positiva fosse dovuta a vera batteriemia oppure a contaminazione. In caso di due o più emocolture, il 69% dei pazienti, con una decorso clinico suggestivo per batteriemia, ha presentato emocol-

ture ripetitivamente positive. Questo numero può essere ingannevolmente basso per il fatto che non sono state eseguite emocolture accoppiate e che i prelievi ripetuti furono spesso eseguiti con terapia antibiotica in corso. Al contrario, solo l'11% dei pazienti, classificati come aventi un'emocoltura contaminata, avevano emocolture positive in ripetuti test e spesso i microrganismi isolati erano differenti. Questo studio fa luce sull'importanza dell'esecuzione di prelievi multipli (due o più) per poter discriminare le batteriemie vere dalle contaminazioni.

Mentre non ci sono criteri standardizzati, parecchie osservazioni generali possono aiutare a guidare il medico nel determinare il significato clinico sulla positività delle emocolture (Tabella 3). I falsi-positivi tendono a richiedere tempi d'incubazione più lunghi prima che si possa isolare un microrganismo^{18,19}. I microrganismi contaminanti spesso non crescono da emocolture ottenute in serie. La contaminazione è generalmente dovuta alla flora della cute come i difteroidi e il *Bacillus species*, tenuto conto che le Enterobatteriacee spp, lo *Pseudomonas spp*, lo *S. pneumoniae*, lo *S. aureus* e la *Candida albicans* sono raramente dei contaminanti. Gli Stafilococchi coagulasi-negativi presentano un solo problema, sebbene la maggior parte di quelli isolati siano contaminanti, per una percentuale che va dal 6 al 15% sono veri patogeni. Inoltre gli stafilococchi coagulasi-negativi sono la principale causa di infezione da catetere⁵³. Il significato della presenza degli stafilococchi nel terreno di coltura, dovrebbe essere giudicato in base alle condizioni cliniche del paziente ed ai dati di laboratorio^{18,19,39,54}. La crescita di microrganismi multipli suggerisce anche che si tratti di contaminazione piuttosto che di batteriemia vera,

Tabella 3—Batteriemia vera vs Emocolture contaminate

Fattori suggestivi per batteriemia vera

Crescita di microrganismi virulenti come: *S. pneumoniae*,
Klebsiella sp, *Pseudomonas sp*, *S. aureus*, Enterobatteriacee e
Candida sp

Presenza di fattori di rischio predisponenti come:
immunocompromissione, protesi e cateteri venosi a
permanenza

Crescita dello stesso microrganismo da siti multipli

Fattori suggestivi per batteriemia vera

Incubazione prolungata prima della crescita del microrganismo

Mancanza della ripetizione di prelievi in sequenza

Crescita di microrganismi multipli*

Condizioni cliniche del paziente non suggestive di sepsi

Crescita della flora cutanea come gli stafilococchi coagulasi-negativi†, i difteroidi e il *Bacillus species*

*Ad eccezione di pazienti immunocompromessi, neutropenici o in presenza di infezioni intraddominali.

†Il 15% e non oltre degli gli Stafilococchi isolati sono patogeni veri fino; questo è più verosimile in presenza di cateteri a permanenza.

tranne nel caso in cui si abbiano pazienti immunosoppressi o neutropenici oppure pazienti critici con cateteri intravascolari o con dati clinici caratteristici di infezione addominale⁵⁵.

I cateteri venosi centrali rappresentano una sfida per i medici che devono riuscire a distinguere le batteriemie vere da emocolture contaminate. In un anno si è osservata la colonizzazione di circa 850.000 cateteri causa di 50.000 casi di batteriemia correlata a catetere⁵⁶. La letteratura sulla diagnosi e la gestione dei cateteri centrali sta facendo progressi, ma la molteplicità dei metodi utilizzati nella diagnostica di tali infezioni e la variabilità dei risultati sono, al tempo stesso, oggetto di confusione. L'identificazione di un catetere iv quale sorgente di batteriemia è spesso una diagnosi di esclusione per il fatto che generalmente non ci sono segni di infezione in corrispondenza del sito di inserzione. Emocolture positive, eseguite mediante prelievo da catetere intravascolare, possono significare colonizzazione, contaminazione con la flora cutanea, oppure batteriemia vera e propria. Si sono eseguite colture quantitative di sangue prelevate da catetere per diagnosticare batteriemia vera correlata al catetere, nel tentativo di evitare inutili rimozioni dei cateteri intravascolari. Per le colture quantitative sono stati prelevati sia dal raccordo del catetere che da vena periferica coppie di campioni di sangue. Qualora si ottenga un rapporto maggiore da 5 a 10 volte per il campione prelevato da catetere centrale rispetto a quello prelevato da vena periferica, si deve considerare ciò come indice di batteriemia correlata a catetere^{53,57}. Le colture quantitative non sono disponibili in tutti gli ospedali, comunque il loro uso non è privo di controversie⁵⁸. I sistemi di monitoraggio continuo per emocolture attualmente disponibili (es: BacT/Alert) sono stati usati invece per determinare le differenti tempistiche di positività dei campioni di sangue prelevati da cateteri centrali rispetto a quelli prelevati da vena periferica. Blot et al⁵⁹ hanno osservato che quanto più precocemente l'emocoltura da catetere era positiva, tanto più era predittiva di infezione correlata a catetere. Nella popolazione studiata di pazienti oncologici con cateteri in sede da lungo tempo (> 30 giorni) e spesso tunnelizzati, il metodo risultava più sensibile (96.4%) e specifico (100%) quando la precocità era > 120 minuti^{59,60}. Rijnders et al⁶¹ in uno studio prospettico hanno valutato questo metodo in 100 pazienti critici con cateteri intravascolari da poco tempo in sede. Gli autori comunque non sono stati in grado di dimostrare una differenza significativa nel tempo differenziale di positività tra pazienti con batteriemia correlata al catetere con altre cause di batteriemia⁶¹. A causa del numero limitato di infezioni da catetere centrale non è stato possibile, in questo studio, giungere a delle valide

conclusioni. La validità di questo metodo per pazienti non neoplastici, nella gestione di cateteri centrali multipli a breve termine, richiede studi supplementari prima di raccomandarne l'uso di routine come alternativa al metodo quantitativo.

In generale, nella distinzione tra emocolture contaminate e batteriemie vere, i medici dovrebbero considerare qualsiasi emocoltura positiva inserita nel giusto contesto clinico. Una emocoltura positiva è più probabilmente una emocoltura positiva vera quando la probabilità di batteriemia preliminare è alta come in un paziente con fattori di rischio predisponenti e un decorso clinico suggestivo per sepsi.

FATTORI PREDITTIVI DI BATTERIEMIA

Teoricamente è possibile ridurre il numero di risultati falsi-positivi diminuendo il numero di campioni di sangue eseguiti su pazienti a basso rischio di batteriemia. Sono stati stabiliti degli standard predittivi per determinare la probabilità di batteriemia sulla crescita preliminare in pazienti ricoverati in ospedale^{11,12,14,15,17,62-65}. Questi standard hanno comunque dei limiti: sono spesso retrospettivi, riguardano solo un sottogruppo di pazienti, non sono convalidati da protocolli internazionali e non possono essere facilmente generalizzati a tutta la popolazione di pazienti di Terapia Intensiva.

Allo scopo di determinare la probabilità di batteriemia nei pazienti ospedalizzati, Bates et al¹¹ hanno condotto uno studio prospettico osservazionale su 1001 emocolture (definite come emocolture eseguite in un periodo di tempo di 48 ore) in una Terapia Intensiva terziaria. I fattori correlati alla batteriemia vera erano rappresentati da patologie concomitanti gravi, temperatura corporea ≥ 38.3 °C, brividi scuotenti, esame clinico significativo per addome acuto o uso di amine per via endovenosa. La batteriemia vera si associa anche alla presenza di patologie sottostanti considerate rapidamente fatali entro 1 mese (esempio: leucemia acuta intrattabile) o prognosi infausta a 5 anni (esempio: cancro metastatico del colon). Sono state considerate comorbidità maggiori il coma, il politrauma, le ustioni, l'arresto cardiopolmonare entro 24 ore del periodo di studio, l'ARDS, l'insufficienza epatica, la perforazione intestinale e la pancreatite grave. A ciascun fattore di rischio associato è stato assegnato un punteggio. I pazienti con tre o più fattori di rischio o con più di 10 punti erano considerati ad alto rischio per batteriemia con una probabilità del 14% che fosse batteriemia vera; tutto ciò è in contrasto con il gruppo a basso rischio, con fattori di rischio non ben identificabili, che aveva il 2% di probabilità di batteriemia vera con emocolture positive¹¹. Sfortunatamente

questo modello predittivo non può essere generalizzato a tutta la popolazione di pazienti di UTI la maggior parte dei quali è già nella categoria ad alto rischio definita dallo studio.

In generale, la presenza di febbre nei pazienti di UTI è stata l'impulso per trattamenti approfonditi e per l'esecuzione di frequenti emocolture al fine di escludere la batteriemia. Sebbene sia avallato da recenti studi che le infezioni, causa di febbre, determinino gravi morbilità e mortalità, si dovrebbe prendere nella dovuta considerazione anche l'eziologia non infettiva di febbre (Tabella 4). Quando si considera il contesto clinico e le indicazioni del laboratorio, la presenza di febbre può far aumentare il sospetto di batteriemia che, comunque non è un fattore predittivo di batteriemia nei pazienti di UTI. Ironicamente, una percentuale di pazienti con batteriemia sono apiretici, per cui risulta molto difficoltoso predire la sepsi e la batteriemia in UTI. In uno dei pochi studi riguardanti i fattori predittivi di batteriemia nei pazienti di UTI, Schwenger et al¹⁷ hanno confrontato retrospettivamente 24 pazienti di UTI di tipo chirurgico con una o più emocolture positive, con un gruppo controllo di 48 pazienti, comparandoli per diagnosi d'ammissione, procedure, severità di patologia all'ammissione ed età. La decisione di eseguire emocolture era lasciata alla discrezione del medico intensivista, ma spesso era determinata clinicamente dalla presenza di febbre ≥ 38.5 °C, ipotermia, ipotensione leucocitosi e deterioramento dello stato mentale. I dati clinici venivano revisionati 5 giorni prima e dopo il prelievo iniziale dei campioni per emocoltura. Si è verificato un tasso del 5% di veri-positivi. Per i pazienti con batteriemia la probabilità di morire era tre volte superiore a quella osservata nei soggetti del gruppo controllo. Lo studio, comunque, non è stato in grado di identificare nessun fattore predittivo di batteriemia nel gruppo di pazienti provenienti da una UTI di tipo chirurgico. In particolare non si sono avute correlazioni tra la presenza di febbre, di ipotensione, di leucocitosi (fattori che spesso aumentano il sospetto di infezione nosocomiale in UTI) e la batteriemia.

Ancora meno si sa sui i fattori predittivi di batteriemia in pazienti UTI a tipologia medica molti dei quali presentano numerose comorbidità e sono immunocompromessi. Gli studi riguardo questo argomento sono difficoltosi a causa della natura eterogenea dei pazienti di UTI, della mancanza di accordo unanime sulla diagnosi di alcune situazioni cliniche (esempio: polmoniti associate a ventilazione meccanica) e della presenza di condizioni cliniche che mimano la sepsi; indipendentemente da ciò, l'impatto considerevole delle infezioni nosocomiali e la batteriemia necessitano di una diagnosi precoce e di un precoce trattamento delle infezioni stesse.

CONCLUSIONI

La sepsi è un'importante causa di morbilità e di mortalità nelle Unità di Terapia Intensiva. Alla batteriemia nei pazienti critici è attribuibile in media il 26%² di mortalità, ma i parametri clinici sono fattori predittivi di batteriemia spesso poco affidabili. Come standard diagnostico di batteriemia, le emocolture hanno una scarsa efficacia. La quantità di sangue prelevata nei pazienti adulti è il l'unico fattore importante per migliorare l'efficacia della sensibilità delle emocolture, inoltre dovrebbero essere prelevati almeno 10 ml di sangue, meglio ancora se 20 ml. Due emocolture, eseguite separatamente prelevando da due diverse sedi di venipuntura periferica, potrebbero essere d'aiuto per i medici per distinguere i veri-positivi dalle contaminazioni. Le emocolture eseguite da cateteri intravascolari dovrebbero essere evitate, o se necessario, accoppiate a emocolture eseguite da vena periferica. Seb-

bene la febbre non sia un fattore predittivo specifico di batteriemia, la sua presenza spesso scatena un elaborato lavoro diagnostico. Le emocolture rimangono un prezioso strumento diagnostico. Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per migliorare l'efficacia delle modalità diagnostiche e i risultati ottenuti dovrebbero essere interpretati alla luce dei dati clinici e di laboratorio. Una volta identificata la batteriemia, le emocolture ripetute ad ogni rialzo termico, soprattutto in pazienti senza variazioni cliniche, sono del tutto inutili. L'uso assennato delle emocolture, facendo nel contempo attenzione ai fattori che ne migliorino l'efficacia e riducano il tasso di contaminazione, renderà più efficiente l'utilizzo delle emocolture come strumento diagnostico nei pazienti critici.

Tabella 4—Cause non infettive di febbre in UTI

Cute
Ematoma
Iniezioni IM
Ustioni
CNS
Emorragia (intracerebrale, subdurale, subaracnoidea)
Infarto
Convulsioni
Cardiovascolare
Infarto del miocardio
Sindrome di Dressler
Dissecazione aortica
Pericardite
Polmonare
Embolia polmonare
Polmonite ab ingestis o chimica
Embolia grassosa
ARDS
Gastroenterico
Pancreatite
Colecistite acalcolica
Malattie infiammatorie dell'intestino
Colite ischemica
Epatite non virale
Emorragia retroperitoneale o gastrointestinale
Metabolico/endocrinologico
Ingestione di alcool o altre droghe
Iperteroidismo
Insufficienza surrenalica
Ipertermia maligna
Colpo di calore
Reumatologico/infiammatorio
Malattie del collagene e vasculiti
Gotta/pseudogotta
Vasculite
Miscellanea
Febbre da farmaci
Neoplasie
Trombosi venosa profonda

BIBLIOGRAFIA

- 1 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units; French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968-974
- 2 Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271:1598-1601
- 3 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148:2642-2645
- 4 Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. *Am J Infect Control* 1989; 17:323-329
- 5 Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1421-1428
- 6 Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:527-535
- 7 Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20:94-98
- 8 Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265:365-369
- 9 Bates DW, Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures: prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA* 1992; 267:1962-1966
- 10 Ram S, Mylotte JM, Pisano M. Rapid classification of positive blood cultures: validation and modification of a prediction model. *J Gen Intern Med* 1995; 10:82-88
- 11 Bates DW, Cook EF, Goldman L, et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients: a prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113:495-500
- 12 Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome: Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176:1538-1551
- 13 Bensusan TA, Vincent F, Damaj G, et al. Predicting infection in critically ill surgical patients: usefulness of bacteriuria. *Intensive Care Med* 1995; 21:621-622

- 14 Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase- α 1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29:398–407
- 15 Leibovici L. Predicting bacteremia [letter]. *Ann Intern Med* 1991; 114:703
- 16 Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, et al. Bacteremia in febrile patients: a clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991; 151:1801–1806
- 17 Schwenger KJ, Gist A, Durbin CG. Can bacteremia be predicted in surgical intensive care unit patients? *Intensive Care Med* 1994; 20:425–430
- 18 Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987; 106:246–253
- 19 MacGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures: guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med* 1972; 130:84–87
- 20 Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults; I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
- 21 Darby JM, Linden P, Pasculle W, et al. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; 25:989–994
- 22 Gross PA, Van Antwerpen CL, Hess WA, et al. Use and abuse of blood cultures: program to limit use. *Am J Infect Control* 1988; 16:114–117
- 23 Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:684–693
- 24 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1161–1168
- 25 Daschner FD, Frey P, Wolff G, et al. Nosocomial infections in intensive care wards: a multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 1982; 8:5–9
- 26 Washington JA II, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis* 1986; 8:792–802
- 27 Washington JA. Collection, transport, and processing of blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14:59–68
- 28 Washington JA. Blood cultures: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:803–806
- 29 Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994; 154:841–849
- 30 Schiffman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:536–538
- 31 Stratton CW. Blood cultures and immunocompromised patients. *Clin Lab Med* 1994; 14:31–49
- 32 Little JR, Murray PR, Traynor PS, et al. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999; 107:119–125
- 33 Mimos O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:834–837
- 34 Li J, Florde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2829–2831
- 35 Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:157–163
- 36 Ilstrup DM, Washington JA II. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1983; 1:107–110
- 37 Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, et al. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *J Clin Microbiol* 1983; 17:864–869
- 38 Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
- 39 Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23:40–46
- 40 Traub WH, Kleber I. Inactivation of classical and alternative pathway-activated bactericidal activity of human serum by sodium polyanetholsulfonate. *J Clin Microbiol* 1977; 5:278–284
- 41 Wilson ML, Weinstein MP. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. *Clin Lab Med* 1994; 14:69–82
- 42 Eng J. Effect of sodium polyanethol sulfonate in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1975; 1:119–123
- 43 McKenzie R, Reimer LG. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 8:165–172
- 44 Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, et al. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1651–1655
- 45 Peterson LR, Shanholtzer CJ, Mohn ML, et al. Improved recovery of microorganisms from patients receiving antibiotics with the antimicrobial removal device. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:692–696
- 46 Doern GV. Manual blood culture systems and the antimicrobial removal device. *Clin Lab Med* 1994; 14:133–147
- 47 Appleman MD, Swinney RS, Heseltine PN. Evaluation of the Antibiotic Removal Device. *J Clin Microbiol* 1982; 15:278–281
- 48 Oud L, Krimerman S, Salam N, et al. Role of blood culture systems in the evaluation of epidemiological features of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infection in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:899–901
- 49 Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, et al. Controlled clinical evaluation of BACTEC Plus Aerobic/F and BacT/Alert Aerobic FAN bottles for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2856–2858
- 50 Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, et al. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2525–2529
- 51 Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996; 22:766–777
- 52 Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:34–46
- 53 Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249–1272
- 54 Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antiseptis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1923–1926
- 55 Rello J, Quintana E, Mirelis B, et al. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:22–25
- 56 Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project. *Chest* 1999; 115:1632–1640
- 57 Reimer LG. Catheter-related infections and blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14:51–58
- 58 Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:444–465

- 59 Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood vs peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354:1071–1077
- 60 Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- vs peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
- 61 Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood vs nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1399–1403
- 62 Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, et al. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis: The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:529–535
- 63 Niederman MS, Fein AM. Predicting bacteremia in critically ill patients: a clinically relevant effort? *Intensive Care Med* 1994; 20:405–406
- 64 Mozes B, Milatiner D, Block C, et al. Inconsistency of a model aimed at predicting bacteremia in hospitalized patients. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1035–1040
- 65 Marcus EL, Clarfield AM. Predicting mortality in patients with bacteremia. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1327–1328