

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Η σημασία των κεντρικών φλεβικών καθετήρων
και το κόστος των λοιμώξεων που σχετίζονται με αυτούς

Τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιήθηκε σημαντική πρόοδος σε πολλούς τομείς της ιατρικής όπως η αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της νεφρικής ανεπάρκειας, η θεραπεία ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας, ασθενών με νεοπλασία και εκείνων με μεταμόσχευση. Η πρόοδος αυτή δε θα μπορούσε να επιτευχθεί χωρίς αντίστοιχη πρόοδο στην τεχνολογία των ενδοφλέβιων καθετήρων.

Ειδικότερα, η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ) άλλαξε ριζικά τον τρόπο που θεραπεύονται οι ασθενείς με νεοπλασία. Η πρόοδος στην τεχνολογία τους συνοδεύτηκε με ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας καθώς και με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Όσοι θεράπευαν ασθενείς με νεοπλασία πριν 30 χρόνια μπορούν να εκτιμήσουν ιδιαίτερα την προσφορά των ενδοφλέβιων καθετήρων και της προόδου που έχει συντελεστεί στην κατασκευή τους. Τότε η χρήση καθετήρων μικρού αυλού σε περιφερικές φλέβες συχνά οδηγούσε σε εξαγγείωση φαρμάκων και θρόμβωση περιφερικών φλεβών, εμποδίζοντας την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, καθώς και παραμορφώσεις ιστών στην περιοχή της εξαγγείωσης. Οι ΚΦΚ μακροχρόνιας χρήσης (μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες, ΜΦΚ) επέτρεψαν ασφαλή και παρατεταμένη χορήγηση χημειοθεραπευτικών, αντιμικροβιακών, προϊόντων αίματος, υγρών, ηλεκτρολυτών, παρεντερικής διατροφής και άλλων ουσιών.

Δυστυχώς η χρήση τους συνοδεύεται από επιπλοκές, μεταξύ των οποίων η πιο συχνή και επικίνδυνη είναι οι λοιμώξεις. Οι βακτηριαμίες που σχετίζονται με καθετήρες (ΒΣΚ) είναι η συχνότερη κατηγορία νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις αυτές συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα ¹⁻⁶. Οι ΒΣΚ αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των βακτηριαμιών που προκαλούνται από *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* και *Candida spp.*^{4, 7, 8}. Σε ασθενείς με νεοπλασία ο κίνδυνος ανάπτυξης ΒΣΚ είναι ιδιαίτερα αυξημένος εξ' αιτίας πληθώρας προδιαθεσικών παραγόντων, όπως η χρήση επιθετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων που προκαλούν βαθιά και παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λεμφοπενία, η ακτινοθεραπεία που καταστρέφει δέρμα και βλεννογόνους, η ανοσοθεραπεία με ιντερλευκίνη - 2 που επιδρά αρνητικά στη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς και οι χειρουργικές επεμβάσεις που δημιουργούν πύλες εισόδου μικροβίων.

Στις Η.Π.Α χρησιμοποιούνται ετησίως περίπου 5 εκατομμύρια ΚΦΚ ⁹. Από αυτούς, ένας στους είκοσι αναμένεται να σχετισθεί με τουλάχιστον ένα επεισόδιο βακτηριαμίας, παρά τα προστατευτικά μέτρα ασηψίας κατά την εισαγωγή του και τη φροντίδα του κατά την παραμονή του στη φλέβα ¹⁰. Η θνητότητα αυτών των λοιμώξεων κυμαίνεται μεταξύ 12% και 25% ^{3, 11}. Οι ΒΣΚ επιβαρύνουν τους ασθενείς με 6,5 ημέρες επιπλέον νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας και το σύστημα υγείας με 28.000 δολάρια επιπλέον κόστος ανά επιζήσαντα ³. Στις μονάδες εντατικής θεραπείας των Η.Π.Α. συμβαίνουν περίπου 80.000 επεισόδια ΒΣΚ ανά έτος, ανεβάζοντας το κόστος της παρεχόμενης φροντίδας κατά 296 εκατομμύρια έως 2,3 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος ^{12, 13}.

B. Τύποι καθετήρων

Δεν υπάρχει παγιωμένη κατηγοριοποίηση των καθετήρων με βάση τη χρονική διάρκεια καθετηριασμού. Συνήθως ΜΦΚ είναι εκείνος που παραμένει στο σώμα του ασθενούς περισσότερο από 30 ημέρες¹⁴. Κατά συνέπεια, ως βραχείας διάρκειας χαρακτηρίζεται αυτός που παραμένει στο σώμα για μικρότερο διάστημα. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο τύποι χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με νεοπλασία, οι ΜΦΚ χρησιμοποιούνται συχνότερα και σχετίζονται με 2 έως 855 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες βραχείας διάρκειας¹⁵⁻¹⁷.

Υπάρχουν τέσσερις τύποι ΜΦΚ (Πίνακας 1):

- εισαγόμενοι μέσω υποδορίου διαύλου (*tunneled*) (Broviac, Hickman, Groshong)
- ευθέως εισαγόμενοι (*non-tunneled*) (Hohn)
- περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ΠΕΚΚ) (*peripherally inserted central venous catheters- PICC*) και
- υποδόρια εμφυτευόμενοι ή θήρες (*ports*)
- **Καθετήρες εισαγόμενοι μέσω υποδορίου διαύλου (*tunneled*)**

Οι καθετήρες αυτοί εισέρχονται στο ανθρώπινο σώμα συνήθως στο μέσο μεταξύ του στέρνου και της θηλής του μαστού και ακολουθούν πορεία μέσα σε ένα προσχηματισμένο δίαυλο (*tunnel*) στον υποδόριο ιστό του θώρακα, που οδηγεί σε μια κύρια φλέβα του άνω θωρακικού τοιχώματος, όπου εισέρχονται με τελική

κατάληξη την άνω κοίλη φλέβα. Με αυτό τον τρόπο απομακρύνεται σημαντικά και ουσιαστικά το εξωτερικό άκρο του καθετήρα από το σημείο εισόδου του στο αγγείο. Οι καθετήρες αυτοί διαθέτουν σπόγγο δημιουργίας ινοβλάστησης (Dacron cuff) στο υποδόριο τμήμα τους, ο οποίος απέχει 5 εκατοστά από το σημείο εισόδου τους στο σώμα. Ο σπόγγος καλύπτεται γρήγορα με ινώδη ιστό που σταθεροποιεί τον καθετήρα στη θέση του ενώ παράλληλα λειτουργεί ως φυσικός φραγμός στη μετανάστευση μικροβίων από το δέρμα, προστατεύοντας από λοιμώξεις. Το 1973 ο Broniac περιέγραψε τον πρώτο καθετήρα αυτού του είδους σε παιδιά με ανάγκη μακροχρόνιας παρεντερικής διατροφής ¹⁸. Το 1979 ένας νέος τύπος τέτοιου καθετήρα παρουσιάστηκε από τον Hickman, για να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεοπλασία που είχαν ανάγκη μεταμόσχευσης μυελού οστών ¹⁹. Σήμερα οι καθετήρες Hickman είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι καθετήρες υποδορίου διαύλου. Υπάρχει και τρίτος καθετήρας αυτού του τύπου: ο καθετήρας Groshong που εν αντιθέσει με τους Broniac και Hickman, έχει λεπτότερα τοιχώματα και στενότερο αυλό. Το χαρακτηριστικό του είναι ότι το απώτερο άκρο του, που βρίσκεται μέσα στο σώμα, διαθέτει 2 πλάγιες σχισμές που λειτουργούν ως βαλβίδες. Το άκρο αυτό είναι πάντοτε κλειστό. Οι δύο σχισμές ανοίγουν προς τα έξω επί θετικής πίεσης (έγχυση υγρών) και προς τα μέσα επί αρνητικής πίεσης (λήψη αίματος). Έτσι δεν απαιτείται και κατά συνέπεια αποφεύγεται η συμπίεση του αυλού με πίεστρα και περιορίζεται ο κίνδυνος σχηματισμού ενδοαυλικού θρόμβου ή εισαγωγής αέρα.

Οι καθετήρες υποδορίου διαύλου μπορεί να έχουν μέχρι και τρεις αυλούς.

➤ **Ευθέως εισαγόμενοι σε φλέβα καθετήρες (*non-tunneled*)**

Οι καθετήρες αυτοί εισέρχονται απ'ευθείας, μέσω παρακέντησης του δέρματος, στο περιφερικό φλεβικό σύστημα του θώρακα (υποκλειδία φλέβα) ή του λαιμού (έσω σφαγίτιδα φλέβα) και προωθούνται μέχρι την άνω κοίλη φλέβα. Είναι δυνατόν να παραμείνουν στη θέση αυτή έως και 400 ημέρες, χωρίς επιπλοκές²⁰. Αποτελούν εναλλακτική λύση των καθετήρων υποδορίου αυλού όταν απαιτείται μακροχρόνιος καθετηριασμός και καθώς η εισαγωγή ή η αφαίρεσή τους μπορεί να γίνει σε χώρο εξωτερικού ιατρείου, σχετίζονται με χαμηλότερο κόστος. Αν χρειασθεί, συνήθως αλλάζονται με οδηγό σύρμα (*guidewire*), που διευκολύνει σημαντικά τόσο το ιατρικό προσωπικό, όσο και τους ασθενείς.

Οι ευθέως εισαγόμενοι καθετήρες μπορεί να έχουν μέχρι και τρεις αυλούς.

➤ **Περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (*PICC*)**

Στην κατηγορία των ευθέως εισαγόμενων σε φλέβα καθετήρων ανήκουν και οι περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ΠΕΚΚ) (*peripherally inserted central venous catheters, PICC*). Οι ΠΕΚΚ εισάγονται στην κεφαλική ή βασιλική φλέβα του αντιβραχίου καταλήγοντας στην άνω κοίλη φλέβα. Για την εισαγωγή τους δεν χρειάζεται ιατρός, καθώς ειδικά εκπαιδευμένοι νοσηλευτές τους εισάγουν χωρίς πρόβλημα. Έτσι μειώνεται σημαντικά το κόστος²⁰. Οι ΠΕΚΚ είναι μονού ή διπλού αυλού και παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα λοιμώξεων²⁰. Το κυριότερο μειονέκτημά τους είναι ότι προκαλούν συχνά άσηπτη φλεβίτιδα. Ο μέσος χρόνος παραμονής τους είναι συνήθως τρεις μήνες.

➤ Υποδόρια εμφυτευόμενοι καθετήρες (ports)

Μονού ή διπλού αυλού, αποτελούνται από ένα μικρό "θάλαμο" (*reservoir*) και ένα καθετήρα που καταλήγει στην άνω κοίλη φλέβα. Ο καθετήρας ακολουθώντας ένα χειρουργικά προσχηματισμένο υποδόριο διάυλο (*tunnel*) συνδέεται με το θάλαμο που είναι εμφυτευμένος υποδορίως, συνήθως στο άνω τμήμα του θώρακα ²¹ και σπανιότερα στο αντιβράχιο. Ο θάλαμος καλύπτεται από ένα υμένα (*septum*). Μπορεί να ψηλαφηθεί κάτω από το δέρμα, να προσδιοριστούν τα όριά του και να βρεθεί η θέση του υμένα. Πρόσβαση στο θάλαμο επιτυγχάνεται με παρακέντηση του δέρματος με ειδική βελόνα (*Huber*), που διαπερνώντας το υπερκείμενο δέρμα και τον αμέσως υποκείμενο υμένα, εισέρχεται στο θάλαμο. Έτσι είναι δυνατόν να χορηγηθούν φάρμακα καθώς και να αναρροφηθεί αίμα. Τέτοιοι καθετήρες, καλυμμένοι πλήρως από το δέρμα, δεν επηρεάζουν την εμφάνιση, ούτε τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Οι απαιτήσεις συντήρησής τους είναι ελάχιστες, για το λόγο αυτό είναι ιδανικοί για παιδιά και δραστήριους ασθενείς ²². Είναι ο ακριβότερος τύπος μόνιμου φλεβικού καθετήρα και μπορεί να παραμείνουν στη θέση τους χρησιμοποιούμενοι για 3-5 χρόνια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά διάφορων τύπων μόνιμων φλεβικών καθετήρων

| <u>Τύπος καθετήρα</u> | <u>Πλεονεκτήματα</u> | <u>Μειονεκτήματα</u> |
|---|--|--|
| Υποδορίου διαύλου (ΥΔ) (<i>tunneled</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Μικρός κίνδυνος λοιμώξεων | <ul style="list-style-type: none"> • Χειρουργική εισαγωγή • Υψηλό κόστος |
| Ευθέως εισαγόμενος (<i>non-tunneled</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλότερο κόστος από ΥΔ • Παρόμοιο ποσοστό λοιμώξεων με ΥΔ τους πρώτους 6 μήνες χρήσης | <ul style="list-style-type: none"> • Μικρότερη διάρκεια ζωής από ΥΔ και <i>port</i> • Κίνδυνος τρώσης καρωτίδος / υπεζωκότος |
| Περιφερικά εισαγόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΠΕΚΚ- <i>PICC</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Εισαγωγή από νοσηλεύτη • Χαμηλό κόστος • Όχι κίνδυνος πνευμοθώρακα • Παρόμοιο ποσοστό λοιμώξεων με ΥΔ τους πρώτους 3 μήνες χρήσης | <ul style="list-style-type: none"> • Συχνά άσηπτη φλεβίτιδα • Μικρή διάρκεια ζωής |
| Υποδορίως εμφυτευόμενος (<i>port</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Ο πιο μικρός κίνδυνος λοιμώξεων • Δεν επηρεάζει την ποιότητα ζωής • Ελάχιστη απαιτούμενη φροντίδα | <ul style="list-style-type: none"> • Ο ακριβότερος τύπος • Η πιο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση κατά την εισαγωγή |

Γ. Παθογένεση και μικροβιολογία βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με τη χρήση φλεβικών καθετήρων

Η ανάπτυξη βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με φλεβικό καθετήρα (ΒΣΚ) καθορίζεται από 4 παραμέτρους: τον καθετήρα, το μικροοργανισμό, ποικίλους ιατρογενείς παράγοντες και τέλος τον ασθενή. Ο αποικισμός της επιφάνειας του καθετήρα από μικροοργανισμούς αποτελεί το πρώτο στάδιο της παθοφυσιολογίας κάθε ΒΣΚ. Ο αποικισμός αφορά τόσο την εξωτερική όσο και την εσωτερική επιφάνεια (αυλό) του καθετήρα. Οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν την εξωτερική επιφάνεια προέρχονται είτε από τη φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος, είτε από εστία λοίμωξης σε γειτονικό ιστό (μετανάστευση μικροοργανισμών κατά συνέχεια ιστού), είτε από απομακρυσμένη εστία λοίμωξης (αιματογενής διασπορά). Ο αποικισμός του αυλού μπορεί να συμβεί είτε από μικροοργανισμούς οι οποίοι επιμόλυναν το εξωτερικό άκρο (*hub*) του καθετήρα, είτε από επιμολυσμένο υγρό έγχυσης (Σχήμα 1).

Ενας εν χρήσει ενδαγγειακός καθετήρας διασπά το φυσιολογικό φραγμό που αποτελεί το δέρμα ευνοώντας το μικροβιακό αποικισμό της εξωτερικής του επιφάνειας από φυσιολογική δερματική χλωρίδα, όπως *S. aureus* και κοαγκουλάση - αρνητικούς σταφυλοκόκκους (ΚΑΣ)^{10, 23-25} (Σχήμα 1). Σε καθετηριασμούς βραχείας διάρκειας ο αποικισμός προέρχεται κυρίως από το δέρμα (75%-90%), ενώ κατά σειρά συχνότητας ακολουθούν το εξωτερικό άκρο/αυλός του καθετήρα (10%-50%), η αιματογενής διασπορά (3%-10%) και το

μολυσμένο υγρό έγχυσης (2%-3%)^{10, 25, 26}. Στην περίπτωση ΜΦΚ δεν είναι γνωστή η συχνότητα προέλευσης των μικροοργανισμών που τους αποικίζουν. Έχουν μελετηθεί και συγκριθεί τόσο για καθετήρες βραχέως καθετηριασμού όσο και για ΜΦΚ το δέρμα και το εξωτερικό άκρο/αυλός του καθετήρα ως πιθανές πηγές βακτηριαιμίας. Για καθετήρες βραχέως καθετηριασμού το δέρμα είναι πιθανότερα η πηγή μικροοργανισμών από ότι το εξωτερικό άκρο/αυλός (92% vs 42%), ενώ στην περίπτωση ΜΦΚ το εξωτερικό άκρο/αυλός φαίνεται ότι είναι η συνηθέστερη πηγή μικροοργανισμών^{10, 25-30}.

Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο επιβεβαιώνουν πως σε ΜΦΚ η εσωτερική επιφάνεια είναι πιθανότερα η πηγή των μικροοργανισμών που προκαλούν ΒΣΚ¹⁴. Οι Raad και συνεργάτες χρησιμοποιώντας τεχνικές ποσοτικού προσδιορισμού της βιομεμβράνης (*biofilm*) που σχηματίζεται προοδευτικά στην επιφάνεια των καθετήρων, απέδειξαν πως η ποσότητα *biofilm* στην εσωτερική επιφάνεια ήταν λιγότερη συγκριτικά με εκείνη της εξωτερικής κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών καθετηριασμού, ενώ αυξανόταν σταθερά με την πάροδο του χρόνου, με αποτέλεσμα τελικά να ξεπεράσει την ποσότητα *biofilm* της εξωτερικής επιφάνειας¹⁴. Η βιομεμβράνη (*biofilm*) αρχίζει να σχηματίζεται αμέσως μετά την είσοδο του καθετήρα στο ανθρώπινο σώμα και αποτελείται από οργανικά προϊόντα (π.χ. πολυσακχαρίτες, φιμπρίνη, φιμπρονεκτίνη) τόσο του ανθρώπινου οργανισμού, όσο και των μικροοργανισμών. Ο ρόλος της εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

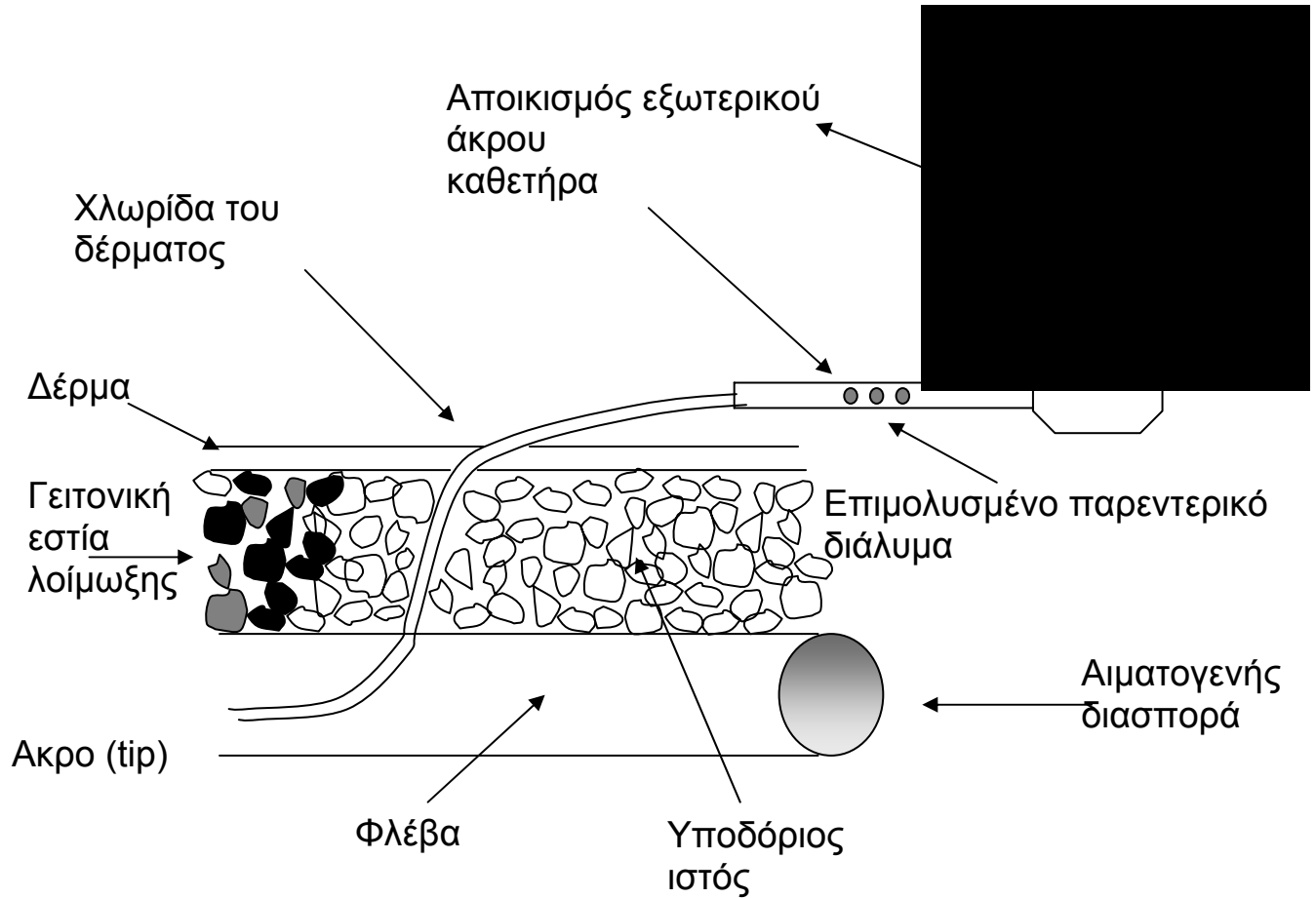
Το ότι το εξωτερικό άκρο/αυλός του καθετήρα μπορεί να αποτελέσει πηγή μικροοργανισμών ευθυνόμενων για βακτηριαιμίες που σχετίζονται με καθετήρα

έχει υποστηριχθεί από σειρά μελετών³¹⁻³⁴. Επιπρόσθετες μελέτες απέδειξαν ότι ελαττώνοντας την πιθανότητα επιμόλυνσης του εξωτερικού άκρου έχουμε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΒΣΚ³⁵⁻³⁷. Άλλες μελέτες, αναλύοντας την παθοφυσιολογία των ΒΣΚ που σχετίζονται με ΜΦΚ, εξέφρασαν την υπόθεση ότι η χρήση φραγμού μικροοργανισμών που αποικίζουν το δέρμα δε θα περιέστειλε τις βακτηριαιμίες. Πράγματι 2 μελέτες όπου έκαναν χρήση "σπόγγων κάλυψης" (*cuffs*) του εξωτερικού άκρου καθετήρων, κατασκευασμένων από κολλαγόνο με επικάλυψη αργύρου, δεν σημείωσαν μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΒΣΚ^{38, 39}.

Ο μικροβιακός αποικισμός με αιματογενή διασπορά από απομακρυσμένη εστία λοίμωξης δεν είναι συχνό φαινόμενο^{23, 40, 41}. Εντούτοις παραμένει μια επικίνδυνη πιθανότητα. Οι Maki και Will, σε μελέτη παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΒΣΚ σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας, έδειξαν πως βακτηριαιμία μη σχετιζόμενη με τον καθετήρα είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΒΣΚ, λόγω αιματογενούς επιμόλυνσης του υπάρχοντος καθετήρα⁴². Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας⁴²⁻⁴⁵.

Μολυσμένα υγρά έγχυσης σπανίως αποτελούν πηγή μικροβίων που μολύνουν καθετήρες. Εντούτοις αποτελούν επίσης έναν πιθανό κίνδυνο, ιδίως νοσοκομειακών επιδημιών. Τα διαλύματα έγχυσης μολύνονται είτε κατά την παρασκευή τους, είτε κατά τη φύλαξή τους, είτε κατά τη χορήγησή τους⁴⁶. Ακολούθως μέσω πληθώρας μηχανισμών είναι δυνατόν να προκαλέσουν βακτηριαιμίες⁴⁷.

Ο αποικισμός καθετήρων από μικροοργανισμούς γειτονικού επιμολυσμένου ιστού συμβαίνει σπάνια, με εξαίρεση τους ασθενείς με εγκαύματα. Σε ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα είναι συχνά απαραίτητο να εισαχθεί αγγειακός καθετήρας μέσω προσβεβλημένου δέρματος που συνήθως είναι μικροβιακά αποικισμένο ή και επιμολυσμένο. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς με εγκαύματα παρατηρείται μεγάλη συχνότητα λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες^{44, 48, 49}.



ΣΧΗΜΑ 1. Πιθανές πηγές επιμόλυνσης ενδαγγειακών καθετήρων.

Η βακτηριαιμία που σχετίζεται με καθετήρες προκαλείται ποιο συχνά από μικροοργανισμούς που αποικίζουν το δέρμα και επιμολύνουν το εξωτερικό άκρο του καθετήρα και λιγότερο συχνά από επιμολυσμένο παρεντερικό διάλυμα, γειτονική εστία λοίμωξης και αιματογενή διασπορά.

➤ **Βιομεμβράνη (biofilm)**

Όλοι οι ενδαγγειακοί καθετήρες σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή τους, επικαλύπτονται από μια βιολογική μεμβράνη (*biofilm*). Η μεμβράνη αυτή αποτελεί για τους μικροοργανισμούς ένα μικροπεριβάλλον σημαντικής διατροφικής και προστατευτικής αξίας. Οι εγκυστωμένοι στη βιομεμβράνη μικροοργανισμοί προστατεύονται από τα κυκλοφορούντα στο αίμα αντιμικροβιακά ⁵⁰⁻⁵², ιδιαίτερα από τα γλυκοπεπτίδια ⁵³. Μικροοργανισμοί, όπως ο *S. aureus*, οι ΚΑΣ και η *Candida parapsilosis*, αφού προσκολληθούν στην επιφάνεια του καθετήρα, υπόκεινται σε φαινοτυπικές και ενζυματικές μεταβολές οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή εξωπολυσακχαριτών ⁵⁴. Οι εξωπολυσακχαρίτες αποτελούν βασικό δομικό συστατικό της βιομεμβράνης και συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΒΣΚ. Για το *S. epidermidis* έχει περιγραφεί μια πολυσακχαριδική "προσκολλητίνη" (*adhesin*) (PS/A) που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΒΣΚ ^{55, 56}. Για τη *Candida albicans* και το *Saccharomyces cerevisiae*, έχει περιγραφεί το γονίδιο ALA-1 που παίζει καθοριστικό ρόλο στην προσκόλληση των μικροοργανισμών σε φιβρονεκτίνη, λαμνίνη, κολλαγόνο τύπου 4 και επιθηλιακά κύτταρα ⁵⁷. Ο γενετικός μηχανισμός παραγωγής βιομεμβράνης από μικροοργανισμούς, όπως οι *S. aureus*, *S. epidermidis* και η *C. albicans* έχει αρχίσει να αποκρυπτογραφείται ⁵⁸⁻⁶⁰.

Πολύ σημαντικό ρόλο στη δημιουργία βιομεμβράνης παίζει ο μηχανισμός του "*quorum sensing*" ⁶¹. Το *quorum sensing* είναι ένας μικροβιακός μηχανισμός, παρατηρούμενος σε πολλά βακτηρίδια, που οδηγεί στον προσδιορισμό του

ελάχιστου αριθμού βακτηρίων που απαιτείται να είναι παρόντα για να επιτευχθεί μια συγκεκριμένη λειτουργία. Πρόκειται για ένα διαμικροβιακό σύστημα επικοινωνίας, ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση ποικίλων διεργασιών, όπως η μεταφορά πλασμιδίων, η ενεργοποίηση μηχανισμών μολυσματικότητας και ο σχηματισμός βιομεμβράνης. *Quorum sensing* έχει περιγραφεί στους συνήθεις μικροοργανισμούς που εμπλέκονται σε ΒΣΚ (*S. aureus*, *S. epidermidis* και *C. albicans*)⁶²⁻⁶⁴.

Μια ποικιλία πρωτεϊνών που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό ενισχύουν τον αποικισμό και την προσκόλληση των μικροβίων στην επιφάνεια του καθετήρα. Πολύ σύντομα μετά την εισαγωγή του στο ανθρώπινο σώμα σχηματίζεται ένα πλέγμα θρομβίνης γύρω από την εσωτερική και την εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα. Αυτό το πλέγμα είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες, όπως φιβρίνη και φιβρονεκτίνη⁶⁵, που λειτουργούν ως υποδοχείς για την προσκόλληση μικροοργανισμών όπως οι *S. aureus*, *S. epidermidis* και *C. albicans*⁶⁶⁻⁶⁸.

➤ Καθετήρες

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την παθογένεση των ΒΣΚ είναι το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένοι οι καθετήρες. Φυσικά χαρακτηριστικά του υλικού, όπως η υδροφοβικότητα, ηλεκτρικά φορτία, όπως και ελαττώματα, ανωμαλίες και η θρομβογεννητικότητα της επιφάνειάς του, συντείνουν στην προσκόλληση μικροοργανισμών^{69, 70}. Οι σταφυλόκοκκοι δείχνουν προτίμηση για προσκόλληση στη σιλικόνη^{71, 72}. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σιλικόνη έχει

αρνητική, ποιοτικά και ποσοτικά, επίδραση στις χημειοτακτικές ιδιότητες των ουδετεροφίλων ⁷³⁻⁷⁵. Επιπλέον προκαλώντας έντονη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, οδηγεί σε τοπική μείωση των επιπέδων του, κάτι που δυσχεραίνει τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων προς τα βακτήρια ⁷⁵.

➤ Ιατρογενείς παράγοντες

Μια πλειάδα ιατρογενών παραγόντων εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση των ΒΣΚ. Η ολική παρεντερική διατροφή αντιπροσωπεύει αυξημένο κίνδυνο ⁷⁶, καθώς τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής αποτελούν ιδανικό διατροφικό υλικό για μερικούς μικροοργανισμούς ⁷⁷⁻⁷⁹. Η χρήση ιντερλευκίνης-2, λόγω αρνητικής επίδρασής της στη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων, επίσης αντιπροσωπεύει κίνδυνο, ιδίως για ΒΣΚ από σταφυλοκόκκους ⁸⁰⁻⁸².

➤ Μικροβιολογία

Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που προκαλούν ΒΣΚ είναι αυτοί που ανήκουν στη φυσιολογική δερματική χλωρίδα: ΚΑΣ, *S. aureus* και *C. albicans* ⁸³. Οι *S. aureus* και ΚΑΣ πιστεύεται ότι εισέρχονται μέσω του δέρματος και μέσω μόλυνσης του εξωτερικού άκρου του καθετήρα, ενώ οι *C. albicans* και *C. parapsilosis* πιστεύεται ότι εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα ⁹, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεοπλασία οι οποίοι λαμβάνουν κυτταροτοξική, ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Άλλοι μικροοργανισμοί του δέρματος, όπως *Bacillus spp.* και *Corynebacterium spp.* έχουν αναφερθεί ως αίτια ΒΣΚ ⁸⁴⁻⁸⁶. Παράλληλα Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί όπως η

Pseudomonas aeruginosa (ιδιαίτερα σε ασθενείς με εγκαύματα), η *Stenotrophomonas maltophilia* και *Acinetobacter spp.* συχνά ενοχοποιούνται ως αιτίες ΒΣΚ, γιατί επιμολύνουν τα χέρια του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, ενδοφλέβια υγρά και αντικείμενα του νοσοκομειακού περιβάλλοντος^{87, 88}. Άλλοι μικροοργανισμοί που έχουν κατά καιρούς εμπλακεί στην παθογένεση ΒΣΚ είναι *Micrococcus spp.*⁸⁹, *Achromobacter spp.*⁹⁰, *Rhodococcus spp.*⁹¹, τα *Mycobacterium chelonae*⁹² και *Mycobacterium fortuitum*⁹³ καθώς και λιγότερο συχνά απομονούμενοι μύκητες όπως *Rhodotorula spp.*⁹⁴ και *Fusarium spp.*⁹⁵⁻⁹⁷ καθώς και η *Hansenula anomala*^{98, 99}.

Δ. Επιδημιολογία βακτηριαιμιών που σχετίζονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες

Στις Η.Π.Α. κάθε χρόνο αγοράζονται από νοσηλευτικά ιδρύματα περίπου 150 εκατομμύρια ενδαγγειακοί καθετήρες ⁸³, στην πλειοψηφία τους περιφερικοί φλεβικοί, ενώ περίπου 5 εκατομμύρια ΚΦΚ εισάγονται σε ασθενείς ¹. Επιπλέον, ετησίως καταγράφονται περίπου 200.000 νοσοκομειακές βακτηριαιμιές ¹ στην πλειοψηφία τους σχετιζόμενες με καθετήρες, κυρίως δε με μόνιμους κεντρικούς φλεβικούς ^{2, 100}. Το ποσοστό των ΒΣΚ ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος του νοσοκομείου, το είδος της νοσοκομειακής μονάδας και τον τύπο του καθετήρα. Στις Η.Π.Α. τα ποσοστά των βακτηριαιμιών που σχετίζονται με ΚΦΚ κυμαίνονται από 2,1/1000 ημέρες χρήσης καθετήρων (εντατική μονάδα υποστήριξης ασθενών με αναπνευστικά προβλήματα) μέχρι 30,2/1000 ημέρες χρήσης καθετήρων (εντατική μονάδα εγκαυμάτων) ². Τα ποσοστά των βακτηριαιμιών που σχετίζονται με περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες είναι μικρότερα, κυμαινόμενα από 0/1000 ημέρες χρήσης καθετήρων (παθολογική, χειρουργική και στεφανιαία μονάδα εντατικής θεραπείας) μέχρι 2/1000 ημέρες χρήσης καθετήρων (μονάδα τραύματος) ².

Η συχνότητα των βακτηριαιμιών που σχετίζονται με μόνιμους φλεβικούς καθετήρες κυμαίνεται μεταξύ 1,4 και 1,9 επεισόδια ανά 1000 ημέρες χρήσης καθετήρων ¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Εάν και οι καθετήρες υποδορίου διαύλου εθεωρείτο ότι

σχετίζονται με λιγότερες ΒΣΚ συγκριτικά με τους απευθείας εισαγόμενους σε κεντρική φλέβα ^{27, 104-111}, δύο νεότερες μελέτες, εκ των οποίων η μία τυχαιοποιημένη, δεν έδειξαν διαφορές στα ποσοστά λοιμώξεων μεταξύ των δύο αυτών τύπων καθετήρων ^{20, 112}. Επιπλέον δεδομένα από ιατρικό κέντρο που διαθέτει εξειδικευμένη ομάδα εισαγωγής και φροντίδας καθετήρων, έδειξαν πως οι καθετήρες υποδορίου διαύλου συγκρινόμενοι με τους ευθέως εισαγόμενους και τους περιφερικά εισαγόμενους καθετήρες (ΠΕΚΚ) είχαν παραπλήσια ποσοστά ΒΣΚ ^{113, 114}. Οι πλήρως εμφυτευμένοι κάτω από το δέρμα καθετήρες σχετίζονται με τα χαμηλότερα ποσοστά λοιμώξεων σε σχέση με τα υπόλοιπα είδη ΜΦΚ ¹¹⁵⁻¹²⁵.

Ο αριθμός των αυλών του ΜΦΚ έχει συσχετισθεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης. Καθετήρες πολλαπλού αυλού συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης ¹²⁶⁻¹³⁰, συγκριτικά με τους μονού αυλού, ανεξαρτήτως νοσηρότητας των ασθενών ¹³⁰ και παρά το γεγονός ότι σε περισσότερο από το 50% των καθετήρων με τριπλό αυλό χρησιμοποιείται μόνο ο ένας αυλός ¹³¹. Εντούτοις μια νεότερη προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έδειξε καμιά διαφορά στα ποσοστά ΒΣΚ των καθετήρων τριπλού αυλού συγκριτικά με καθετήρες με μονού αυλού ¹³².

Η θέση εισόδου του καθετήρα είναι ένας επιπλέον παράγοντας που επηρεάζει το ποσοστό ΒΣΚ. Η έσω σφαγίτιδα φλέβα σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων συγκρινόμενη με την υποκλείδιο φλέβα ^{16, 133-136}.

Τέλος ο ρόλος της ουδετεροπενίας, ως ανεξαρτήτου προδιαθεσικού παράγοντα για την ανάπτυξη ΒΣΚ, δεν έχει ξεκαθαριστεί ^{20, 115}. Η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού πιθανώς να έχει προστατευτική δράση και να ελαττώνει τις λοιμώξεις που σχετίζονται με τη χρήση καθετήρων ¹³⁷.

Ε. Κλινικές εκδηλώσεις βακτηραιμίας που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ΒΣΚ μπορεί να είναι ειδικές και μη-ειδικές. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε νεοπλασματικούς ασθενείς η ανοσοκαταστολή αμβλύνει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας λοίμωξης με αποτέλεσμα η διάγνωση μιας ΒΣΚ να αντιπροσωπεύει μια πραγματική πρόκληση.

Μη ειδικές εκδηλώσεις της ΒΣΚ είναι πυρετός, ρίγη και ενίοτε υπόταση. Η υπόταση συνήθως προκαλείται από Gram - αρνητικά βακτήρια ή *Candida spp.*

Ποιο ειδικά σημεία όπως φλεγμονή και / ή εκροή πύου από το σημείο εισόδου του καθετήρα στο σώμα και ψηλαφητή σκληρυμένη φλέβα, υποδηλώνουν τοπική λοίμωξη. Η λήψη καλλιέργειας από το δέρμα ή τις εκκρίσεις από το σημείο εισόδου μπορεί να συμβάλλει στη διάκριση μεταξύ άσηπτης ή τοπικής φλεγμονής¹³⁸. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην περίπτωση ΠΕΚΚ που συχνά προκαλούν τοπική άσηπτη φλεγμονή, αποτέλεσμα μηχανικού ερεθισμού της βασιλικής και της κεφαλικής φλέβας, αγγείων με σχετικά μικρή διάμετρο αυλού.

Στην περίπτωση καθετήρων υποδορίου διαύλου, δερματική φλεγμονή γύρω από το σημείο εισόδου, διαμέτρου ≥ 2 εκατοστά αποτελεί ένδειξη για λοίμωξη του υποδορίου ιστού απ'όπου διέρχεται ο καθετήρας.

Η πλειοψηφία των ΒΣΚ είναι μη επιπλεγμένες. Εντούτοις ενίοτε μπορεί να επιπλακούν με σηπτική θρομβοφλεβίτιδα και εν τω βάθει λοίμωξη¹³⁹, ιδιαίτερα

όταν εμπλέκονται οργανισμοί όπως *S. aureus*, *C. albicans* και *P. aeruginosa*. Μια σηπτική θρόμβωση καθετηριασμένης φλέβας εκδηλώνεται συνήθως με οίδημα σε κεντρικότερο σημείο από αυτό που έχει θρομβωθεί. Η απεικονιστική απόδειξη της θρόμβωσης (φλεβογραφία ή Doppler υπερηχογράφημα) σε συνδυασμό με θετικές αιμοκαλλιέργειες και κλινικές εκδηλώσεις σηψαιμίας, θέτουν τη διάγνωση. Σπανιότερες επιπλοκές ΒΣΚ είναι οι εν τω βάθει λοιμώξεις, όπως οστεομυελίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα (από *Candida spp.*) και σηπτικά πνευμονικά έμβολα^{139, 140}.

ΣΤ. Διάγνωση βακτηριαιμίας που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Σε ασθενή με κλινικά σημεία και συμπτώματα βακτηριαιμίας (πυρετό, ρίγη, υπόταση) πρέπει να υποπτευόμαστε ΒΣΚ εάν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές για οργανισμούς που συχνά σχετίζονται με αυτού του είδους τις βακτηριαιμίες, όπως *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus spp.* ή *C. parapsilosis*, εάν απουσιάζει άλλη πιθανή πηγή της βακτηριαιμίας πέραν του καθετήρα και εάν υπάρχουν σημεία τοπικής φλεγμονής στην περιοχή, όπως φλεγμονή στο σημείο εισόδου (Πίνακας 2).

Η καλλιέργεια του καθετήρα θεωρείται το "gold standard" για τη διάγνωση των σχετιζόμενων με τη χρήση του λοιμώξεων. Συνήθως καλλιεργείται και βοηθάει στη διάγνωση το άπω άκρο του (3-5 εκατοστά), που βρίσκεται μέσα στο σώμα του ασθενούς. Αντιθέτως έχει αποδειχθεί πως η καλλιέργεια του υποδορίου τμήματος του καθετήρα δε συμβάλλει στη διάγνωση ΒΣΚ¹⁴¹.

Ενας καθετήρας μπορεί να καλλιεργηθεί με διάφορες μεθόδους. Η πιο διαδεδομένη είναι η ημιποσοτική μέθοδος κύλισης επάνω σε καλλιεργητικό τριβλίο⁴¹. Με τη μέθοδο αυτή ο καθετήρας, αφού αφαιρεθεί με άσηπτο τρόπο, κυλιέται επάνω σε καλλιεργητικό τριβλίο πολλές φορές. Ύστερα από ολονύκτια επώαση, καταμετρείται ο αριθμός των μικροβιακών αποικιών που έχουν αναπτυχθεί. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι καλλιεργείται μόνο η εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα. Κατά συνέπεια δεν καλλιεργούνται οι μικροοργανισμοί που βρίσκονται εγκυστωμένοι στη βιομεμβράνη που καλύπτει την εσωτερική του επιφάνεια.

Γι' αυτό το λόγο η ημιποσοτική μέθοδος καλλιέργειας έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία στην περίπτωση ΜΦΚ όπου η εσωτερική επιφάνεια του αυλού είναι η κύρια πηγή μικροβίων που προκαλούν ΒΣΚ ¹⁴.

Ορισμένα μικροβιολογικά εργαστήρια χρησιμοποιούν ποσοτικές μεθόδους καλλιέργειας που είναι ποιο απαιτητικές και ποιο δαπανηρές. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν αποκόλληση μικροοργανισμών με υπερήχους (*sonication*) ¹⁴² ή με έντονη ανακίνηση (*vortexing*) ¹³⁴ ή έκπλυση του αυλού του καθετήρα με συγκεκριμένο όγκο θρεπτικού ζωμού ⁴⁰.

Το διαγνωστικό όριο (*cut-off point*) διαφέρει μεταξύ των μεθόδων. Είναι μεγαλύτερο από 15 αποικίες (*colony forming units - CFU*) για την ημιποσοτική μέθοδο ¹⁴³ ή τουλάχιστον 100 αποικίες για τις ποσοτικές μεθόδους ¹⁴². Οι ποσοτικές μέθοδοι έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία ^{143, 144}. Το μειονέκτημα όλων των μεθόδων είναι ότι απαιτούν αφαίρεση του καθετήρα ¹⁴⁵. Πολλές φορές η αφαίρεση είναι πράξη χωρίς διαγνωστική αξία, καθώς η καλλιέργεια του καθετήρα αποβαίνει αρνητική. Συχνά ο αφαιρούμενος καθετήρας είναι απαραίτητος, με συνέπεια να εισάγεται νέος. Έτσι αυξάνεται το κόστος νοσηλείας και η ταλαιπωρία του ασθενούς.

Η διάγνωση ΒΣΚ μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς αφαίρεση καθετήρος, με ταυτόχρονες ποσοτικές καλλιέργειες αίματος ¹⁴⁶. Στην περίπτωση αυτή συλλέγονται ταυτόχρονα (με μέγιστη χρονική διαφορά το πολύ 20 λεπτών) δύο καλλιέργειες αίματος, μία μέσω του ΚΦΚ και μία από περιφερική φλέβα. Εάν και οι δύο καλλιέργειες αποβούν θετικές αναπτύσσοντας τον ίδιο μικροοργανισμό και ο αριθμός των μικροβιακών αποικιών από το αίμα που ελήφθη μέσω του καθετήρα είναι τουλάχιστον 5 φορές μεγαλύτερος (αναλογία $\geq 5:1$) από αυτόν των αποικιών

που αναπτύχθηκαν από το περιφερικό αίμα, δίδεται ισχυρή ένδειξη ΒΣΚ. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι μεγαλύτερη για ΜΦΚ, όπου κυριαρχεί η ενδοαυλική μετάδοση μικροβίων από τον καθετήρα στη συστηματική κυκλοφορία. Το κόστος και οι αυξημένες τεχνικές απαιτήσεις καθιστούν τη μέθοδο απαγορευτική για πολλά νοσοκομεία με περιορισμένες δυνατότητες.

Μια άλλη μέθοδος διάγνωσης ΒΣΚ είναι η μέθοδος της χρονικής διαφοράς θετικοποίησης των καλλιιεργειών αίματος (*differential time to positivity*). Η μέθοδος δεν απαιτεί αφαίρεση του καθετήρα, ενώ λόγω χαμηλού κόστους και περιορισμένων τεχνικών απαιτήσεων μπορεί να εφαρμοσθεί σε μεγαλύτερο αριθμό νοσοκομείων. Εν προκειμένω, επίσης απαιτείται ταυτόχρονη συλλογή αίματος μέσω καθετήρα και περιφερικής φλέβας. Η ανάπτυξη μικροοργανισμών στο αίμα που ελήφθη μέσω καθετήρα τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από το περιφερικό, αποτελεί ισχυρή ένδειξη ΒΣΚ ^{147, 148}. Αν και η διαγνωστική αξία της μεθόδου αμφισβητήθηκε από μια μελέτη μικρού αριθμού ασθενών μονάδας εντατικής θεραπείας ¹⁴⁹, μεγάλη πρόσφατη προοπτική μελέτη τελικά επιβεβαίωσε τη διαγνωστική της αξία ¹⁵⁰.

Υψηλής διαγνωστικής αξίας φαίνεται ότι είναι η τεχνική ενδοαυλικής δειγματοληψίας με χρήση βούρτσας (*endoluminal brush technique*). Αποτελεί μια *in situ* εξέταση που δεν απαιτεί την αφαίρεση του καθετήρα. Αφορά τη χρήση μιας ειδικά κατασκευασμένης βούρτσας η οποία μπορεί να εισαχθεί στον αυλό ενός ΜΦΚ και να προωθηθεί μέχρι το απώτερο άκρο του (*tip*) μέσα στο ανθρώπινο σώμα με σκοπό τη συλλογή βιομεμβράνης (*biofilm*), φιλμπρίνης και θρόμβου. Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από 95% ειδικότητα και 84% ευαισθησία ¹⁵¹. Η τεχνική αυτή δεν είναι πολύ δημοφιλής λόγω αναφερόμενης συσχέτισης με κίνδυνο

πρόκλησης παροδικής βακτηριαιμίας σε 6% των ασθενών ¹⁵².

Τέλος, μια απλή και γρήγορη μέθοδος διάγνωσης ΒΣΚ είναι η εξέταση με φυγοκέντριση λευκών αιμοσφαιρίων και ο χρωματισμός με το πορτοκαλί της ακριδίνης (*acridine orange leucocyte cytospin test - AOLC*). Περίπου 1 ml αίματος αναρροφάται από τον καθετήρα. Ακολουθεί κυτταρική λύση με χρήση αποστειρωμένου νερού και το δείγμα φυγοκεντρείται, χρωματίζεται με πορτοκαλί της ακριδίνης και εξετάζεται μικροσκοπικά. Η παρουσία μικροοργανισμών θετικοποιεί το αποτέλεσμα. Η μέθοδος αυτή έχει 96% ειδικότητα και 92% ευαισθησία στη διάγνωση ΒΣΚ ¹⁵³.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Διάγνωση βακτηριαιμίας που σχετίζεται με καθετήρες (ΒΣΚ)**I. Κριτήρια υποψίας βακτηριαιμίας που σχετίζεται με καθετήρες**

1. Κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης
2. Καλλιέργεια αίματος θετική για οργανισμό που συχνά εμπλέκεται με ΒΣΚ
(κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, *S. aureus*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*,
Candida spp.)
3. Απουσία άλλης πιθανής πηγής της βακτηριαιμίας

II. Κριτήρια διάγνωσης βακτηριαιμίας που σχετίζεται με καθετήρες

1. Κλινικά στοιχεία λοίμωξης στο σημείο εισόδου
(πυώδης εκροή, ερύθημα, ευαισθησία, θερμότητα)
2. Ανταπόκριση σε αντιμικροβιακή θεραπεία εντός 48 ωρών μετά την αφαίρεση του καθετήρα, μετά από διήμερο μη ανταπόκρισης
3. Ανάπτυξη ≥ 15 αποικιών (τεχνική κύλισης) ή ≥ 1000 αποικιών (αποκόλληση με υπερήχους) από καλλιέργεια καθετήρα μικροοργανισμού απομονωθέντα από καλλιέργεια περιφερικού αίματος
4. Αναλογία 5:1 στον αριθμό αποικιών του ίδιου μικροοργανισμού που απεμονώθη από ταυτόχρονες καλλιέργειες αίματος μέσω καθετήρα και περιφερικής φλέβας αντίστοιχα
5. Καλλιέργεια αίματος καθετήρα που θετικοποιείται > 2 ώρες πριν από τη θετικοποίηση ταυτόχρονα συλλεγμένης καλλιέργειας αίματος από περιφερική φλέβα

Z. Θεραπεία βακτηριαιμιών που σχετίζονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες

Η θεραπεία των ΒΣΚ απαιτεί να ληφθούν υπ'όψη πολλές παράμετροι, όπως η κατάσταση του ασθενούς, το είδος του εμπλεκόμενου μικροοργανισμού και η σοβαρότητα της λοίμωξης. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεοπλασία προστίθεται το φλέγον ερώτημα εάν πρέπει να αφαιρεθεί ο καθετήρας (Πίνακας 3).

Η απολύμανση του αυλού του καθετήρα με «παγίδευση» αντιμικροβιακού στο εσωτερικό του, γνωστό και ως «*antibiotic lock therapy*» (ALT), συνίσταται στην τοποθέτηση και διατήρηση μέσα στον αυλό του αποικισμένου καθετήρα, για όσο χρονικό διάστημα δεν χρησιμοποιείται (ώρες ή ημέρες), διαλύματος ορισμένης συγκέντρωσης αντιμικροβιακών^{154, 155}. Τα διαλύματα αποτελούνται από αντιμικροβιακό αναμειγμένο με ηπαρίνη ή φυσιολογικό ορό, σε επαρκή ποσότητα (2-5 ml) για να γεμίσει ο αυλός. Το διάλυμα απομακρύνεται προ της χρήσεως του καθετήρα. Η διάρκεια της ALT ποικίλει. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε για διάστημα περίπου δύο εβδομάδων¹⁵⁵⁻¹⁶¹. Τα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά είναι συνήθως: βανκομυκίνη, γενταμυκίνη, αμικασίνη και σιπροφλοξασίνη, χρησιμοποιούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό¹⁶².

Πρόσφατες *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρησιμοποιώντας το συνδυασμό μινोकυκλίνης και εθυλενδιαμινοτετραασετικού οξέος (M-EDTA)¹⁶³⁻¹⁶⁵ έδειξαν πως το M-EDTA είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη λοιμώξεων συνδεδεμένων με καθετήρες. Επιπλέον ο συνδυασμός M-EDTA δεν περιλαμβάνει «πρώτης

γραμμής» αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων, προστατεύοντας έτσι από την πιθανότητα ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Συνολικά οι μελέτες χρήσης ALT αναφέρουν ποσοστό πρόληψης ΒΣΚ και διατήρησης του καθετήρα μέχρι και 82% ¹⁶². Η φιλοσοφία της ALT έγκειται στην αποστείρωση του αυλού. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεοπλασία που έχουν ΜΦΚ όπου οι λοιμώξεις προέρχονται συνήθως από την εσωτερική επιφάνεια του καθετήρα.

Οι λοιμώξεις του σημείου εισόδου του καθετήρα στο σώμα μπορούν να αντιμετωπισθούν με τοπική ή / και συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία, συχνά χωρίς την ανάγκη απομάκρυνσής του ^{104, 166}. Σε περίπτωση επίμονης λοίμωξης (άνω των 48 ωρών) ή εάν καλλιεργήθηκε *P. aeruginosa* από το σημείο εισόδου, ο καθετήρας θα πρέπει να αφαιρεθεί ¹⁰⁴.

Υποδόριες λοιμώξεις του διαύλου ενός καθετήρα υποδορίου διαύλου ή στην περίπτωση καθετήρα *port*, απόστημα της θήκης του, συχνά επεκτείνονται κατά συνέχεια ιστού και επιπλέκονται με αποτέλεσμα να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες. Γι'αυτό απαιτείται η άμεση αφαίρεση του καθετήρα και συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία για 10-14 ημέρες ¹⁶². Στη σπάνια περίπτωση λοίμωξης του υποδορίου διαύλου με άτυπα μυκοβακτηρίδια (*M. fortuitum*, *M. chelonae*) εκτός από συστηματική θεραπεία και αφαίρεση του καθετήρα απαιτείται και χειρουργικός καθαρισμός ¹⁶⁷.

Για καλύτερη αντιμετώπιση των ΒΣΚ απαιτείται η κατάταξή τους σε χαμηλού, μέτριου ή υψηλού κινδύνου. Επιπλέον είναι σημαντικό εάν η ΒΣΚ είναι επιπλεγμένη ή όχι. Επιπλεγμένη θεωρείται εάν ο πυρετός ή οι θετικές καλλιέργειες

αίματος επιμένουν πάνω από 48 ώρες, παρά την κατάλληλη αγωγή, εάν συνυπάρχει υπόταση, σηπτική θρόμβωση, σηπτικά έμβολα ή εν τω βάθει λοίμωξη (π.χ. ενδοκαρδίτιδα) ^{139, 140} και τέλος εάν ταυτόχρονα υπάρχει λοίμωξη του υποδορίου διαύλου ή της θήκης του *port*.

Η ΒΣΚ χαρακτηρίζεται *χαμηλού κινδύνου* εάν είναι μη επιπλεγμένη και προκαλείται από χαμηλής μολυσματικότητας μικροοργανισμούς όπως ΚΑΣ ¹⁶⁸, που είναι η πιο συχνή αιτία βακτηραιμίας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς ¹⁶⁹⁻¹⁷⁴. Από αυτούς πιο συχνά απομονώνεται ο *S. epidermidis* ¹⁶⁹. Σε περίπτωση μίας μόνο καλλιέργειας αίματος θετικής για *S. epidermidis* τίθεται το ερώτημα εάν πρόκειται για πραγματική βακτηραιμία ή για επιμόλυνση. Πολλαπλές θετικές καλλιέργειες, η απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από περιφερικό αίμα και από αίμα ληφθέν μέσω καθετήρα, καθώς και ποσοτικές καλλιέργειες αίματος με περισσότερες από 100 αποικίες/ml αποτελούν ισχυρές ενδείξεις πραγματικής βακτηραιμίας ¹⁷⁵. Η χαμηλού κινδύνου βακτηραιμία συνήθως θεραπεύεται χωρίς αφαίρεση του καθετήρα ¹⁶⁶, με συστηματική χορήγηση των κατάλληλων αντιμικροβιακών για περίπου 10 ημέρες ¹⁶². Εάν ο καθετήρας αφαιρεθεί τότε η συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 5-7 ημέρες ¹⁶². Σε περίπτωση διατήρησης του καθετήρα και υποψίας λοίμωξης προερχόμενης από τον αυλό του, οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται με ALT για 10-14 ημέρες ¹⁶². Αν η θεραπεία για οποιοδήποτε λόγο αποτύχει, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται ¹⁶². Η βανκομυκίνη είναι το αντιμικροβιακό εκλογής εάν η λοίμωξη προκαλείται από στέλεχος *S. epidermidis* ανθεκτικό στη μεθισιλίνη. Σε περίπτωση αλλεργίας ή εάν ο ασθενής είναι αποικισμένος με εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί κουινοπριστίνη-νταλφοπριστίνη ή

λινεζολίδη¹⁷⁶⁻¹⁸⁰. Εάν οι απομονωθέντες μικροοργανισμοί είναι ευαίσθητοι στη μεθισιλίνη, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ναφσιλίνη ή οξασιλίνη. Ο *Staphylococcus haemolyticus* απομονώνεται σπανιότερα, αλλά λόγω συχνής αντοχής του σε πληθώρα αντιμικροβιακών, συμπεριλαμβανομένης και της βανκομυκίνης¹⁷⁰, η αφαίρεση του καθετήρα μπορεί να είναι επιβεβλημένη.

Μια μέτριου κινδύνου ΒΣΚ είναι μια μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία που προκαλείται από μικροοργανισμούς μετρίας ή υψηλής μολυσματικότητας όπως ο *S. aureus* και *Candida spp.* Αυτοί οι μικροοργανισμοί μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές, όπως εν τω βάθει λοιμώξεις ή σηπτικό shock^{139, 181}. Τότε η λοίμωξη θεωρείται υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα εάν προσβάλει ανοσοκατεσταλμένο ασθενή^{182, 183}.

Μια τέτοια λοίμωξη, ιδιαίτερα αυτή που προκαλείται από *S. aureus*, λόγω της υψηλής μολυσματικότητας του οργανισμού και της πιθανότητας επιπλοκών, απαιτεί άμεση αντιμικροβιακή αγωγή και στις περισσότερες περιπτώσεις αφαίρεση του καθετήρα^{139, 184}. Στην περίπτωση μη επιπλεγμένης βακτηριαιμίας μετά την αφαίρεση του καθετήρα απαιτείται αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες^{184, 185}. Η αφαίρεση καθετήρων μολυσμένων με *S. aureus*, έχει συμβάλει στην ταχύτερη απόδοση της αντιμικροβιακής αγωγής και σε μεγαλύτερα ποσοστά ίασης^{182, 184-186}. Σε περίπτωση που εισαχθεί καινούργιος καθετήρας, πρέπει να επιλεγεί νέα τοποθεσία εισαγωγής του. Αν ο καθετήρας δεν μπορεί να αφαιρεθεί πρέπει να σκεφτούμε την πιθανότητα ALT σε συνδυασμό με 14 ημέρες συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας¹⁶². Σε ασθενείς που ο πυρετός επιμένει ή σε όσους έχουν θετικές καλλιέργειες αίματος 3 ημέρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας και/ή την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα

ύπαρξης εν τω βάθει λοίμωξης^{187, 188}. Σε αυτή την περίπτωση το διαοισοφαγικό υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει την απόφαση αφαίρεσης ή όχι του καθετήρα¹⁸⁹. Εάν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά και ο καθετήρας έχει αφαιρεθεί, συνίσταται συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 14 ημέρες. Σε περίπτωση επιπλεγμένης ΒΣΚ από *S. aureus*, η συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να διαρκέσει για 4 με 6 εβδομάδες^{139, 162}. Η πρώτη επιλογή αντιμικροβιακού για λοίμωξη που προκαλείται από μεθισιλίνη ευαίσθητο *S. aureus* είναι ενδοφλέβια χορήγηση β-λακταμών (π.χ. ναφσιλίνη, οξασιλίνη). Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, χωρίς αναφυλακτικό shock ή αγγειοοίδημα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν πρώτης ή δεύτερης γενιάς κεφαλοσπορίνες, όπως η σεφαζολίνη χωρίς να εμφανισθεί αλλεργία σε ποσοστό 90%.¹⁶² Η προσθήκη αμινογλυκοσιδών για 5-7 ημέρες μπορεί να βοηθήσει την καταπολέμηση του *S. aureus*⁴. Σε περιπτώσεις σοβαρής αλλεργίας στις β-λακτάμες και σε περίπτωση *S. aureus* με αντοχή στην μεθισιλίνη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βανκομυκίνη¹⁶². Επί αντοχής στη βανκομυκίνη η επιλογή μπορεί να είναι κουινοπριστίνη-νταλφοπριστίνη ή λινεζολίδη¹⁶².

Όλοι οι ασθενείς με βακτηριαιμία από *Candida spp.* πρέπει να θεραπεύονται¹⁶². Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με ΒΣΚ από *C. albicans* ή *C. parapsilosis* πρέπει να λάβουν φλουκοναζόλη για 14 ημέρες με την προϋπόθεση ότι δεν εξετέθησαν στο φάρμακο πρόσφατα, θεραπευτικά ή προφυλακτικά^{190, 191}. Τα λιπιδικά και λιποσωμικά σκευάσματα της αμφοτερικίνης Β συνιστώνται για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή σε περιπτώσεις ΒΣΚ από στελέχη ειδών *Candida* ανθεκτικών στη φλουκοναζόλη, όπως είναι η *Candida krusei*. Η θεραπεία και σε αυτές τις περιπτώσεις διαρκεί για 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική

καλλιέργεια αίματος ή μετά από την ημέρα που δεν καταγράφηκαν συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης. Καθώς όλα τα στελέχη *Candida* προσκολλώνται έντονα πάνω σε καθετήρες, η αφαίρεση τους είναι απαραίτητη^{162, 192}.

Βακτηριαίμιες που σχετίζονται με καθετήρες προκαλούμενες από Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως *Pseudomonas spp.*, *S. maltophilia* και *Acinetobacter spp.* διαγιγνώσκονται όλο και πιο συχνά, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους^{1, 193}. Αφαίρεση του καθετήρα σε 48-72 ώρες από τη στιγμή της διάγνωσης και αντιμικροβιακή θεραπεία για 10-14 ημέρες με τα κατάλληλα αντιμικροβιακά οδηγούν τις περισσότερες φορές στην εξαφάνιση της λοίμωξης^{162, 194}.

| ΠΙΝΑΚΑΣ 3. <u>Παράγοντες που οδηγούν στην αφαίρεση του καθετήρα</u> <u>λόγω βακτηριαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση του</u> | |
|---|--|
| <u>Παράγοντες</u> | <u>Ανάγκη αφαίρεσης καθετήρα</u> |
| <u>Είδος μικροοργανισμού</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida spp.</i> Gram - αρνητικοί μικροοργανισμοί | Μικρή Μεγάλη Μεγάλη Μεγάλη |
| <u>Είδος καθετήρα</u> Φλεβικός καθετήρας υποδόριου διαύλου Ευθέως εισερχόμενος φλεβικός καθετήρας Περιφερικά εισερχόμενος φλεβικός καθετήρας Υποδόρια εμφυτευόμενος καθετήρας (port) | Μικρή Μεγάλη Μεγάλη Μικρή |
| <u>Κατάσταση ασθενούς</u> Θρομβοπενία Μη διαθεσιμότητα περιφερικών φλεβών για παρακέντηση Υποτασικό shock Εν τω βάθει λοίμωξη Λοίμωξη του υποδορίου διαύλου | Μικρή Μικρή Μεγάλη Μεγάλη Μεγάλη |

H. Πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες

Οι περισσότερες λοιμώξεις που σχετίζονται με καθετήρες είναι δυνατόν να προληφθούν. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι πρόληψης λοιμώξεων που σχετίζονται με ΜΦΚ.

➤ Προληπτικά μέτρα κατά την εισαγωγή του καθετήρα

Το προσεκτικό πλύσιμο των χεριών και η σχολαστική τήρηση των κανόνων ασηψίας κατά την εισαγωγή του καθετήρα είναι σημαντικά μέτρα πρόληψης των σχετικών λοιμώξεων. Ιδιαίτερα κατά την εισαγωγή ΜΦΚ είναι απαραίτητο να ληφθούν μέτρα μέγιστης ασηψίας (αποστειρωμένα γάντια, μάσκα, χειρουργική ποδιά και μεγάλα χειρουργικά πεδία)¹⁹⁵. Τα μέτρα αυτά ελαττώνουν τον κίνδυνο ΒΣΚ κατά τουλάχιστον 6 φορές¹⁹⁵. Επιπλέον η ύπαρξη εξειδικευμένης νοσηλευτικής ομάδας που αναλαμβάνει την εισαγωγή καθετήρων και την παρακολούθηση των ασθενών στη συνέχεια, συμβάλλει στην ελάττωση του κινδύνου ΒΣΚ τουλάχιστον κατά 8 φορές^{196, 197}.

➤ Φροντίδα σημείου εισόδου του καθετήρα

Η χρήση τοπικών αντισηπτικών αποτελεί σημαντικό μέτρο πρόληψης ΒΣΚ. Η χρήση διαλύματος 2% *chlorhexidine gluconate* απεδείχθη αποτελεσματικότερη της χρήσης διαλύματος 10% *rovidone iodine*¹⁹⁸. Η χρήση τοπικής πολυδυναμικής αντιμικροβιακής αλοιφής (πολυμυξίνη - β, νεομυκίνη, βακιτρακίνη) ελαττώνει τις ΒΣΚ¹⁹⁹. Εντούτοις η χρήση αντιμικροβιακών αλοιφών συνδυάζεται με αύξηση της

πιθανότητας αποικισμού των καθετήρων από *Candida spp.* και κίνδυνο λοίμωξης από το συγκεκριμένο μικροοργανισμό^{199, 200}.

➤ Ενδauλική «παγίδευση» αντιμικροβιακών ουσιών

Η «παγίδευση» (*lock*) επιτυγχάνεται με συνδυασμό αντιπηκτικού και αντιμικροβιακής ουσίας. Το διάλυμα εγχύεται στον αυλό και τον γεμίζει για όσο χρόνο αυτός δε χρησιμοποιείται. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ΜΦΚ, όπου ο αποικισμός του εσωτερικού τοιχώματος συνήθως προηγείται της λοίμωξης²⁸.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ουσίες ως συστατικά των διαλυμάτων αυτών. Η βανκομυκίνη σε συνδυασμό με ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε καθημερινά σε 5 προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες²⁰¹⁻²⁰⁵. Τέσσερις από αυτές²⁰¹⁻²⁰⁴ έδειξαν ότι η χρήση του συνδυασμού ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη ΒΣΚ από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη βανκομυκίνη. Μια άλλη μικρότερη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεν έδειξε υπεροχή του συνδυασμού αυτού σε σύγκριση με ηπαρίνη μόνο, στην περιστολή ΒΣΚ²⁰⁵. Το μειονέκτημα της χρήσης βανκομυκίνης, είναι ότι το φάρμακο ακόμα και σε μικρές ποσότητες, μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση ανθεκτικών μικροοργανισμών.

Ενας διαφορετικός συνδυασμός αντιμικροβιακού και αντιπηκτικού, είναι ο συνδυασμός μινουκυκλίνης με εθυλενδιαμινοτετραασετικό οξύ (M-EDTA). Η μινουκυκλίνη έχει ευρεία αντισταφυλοκοκκική δράση, ενώ το EDTA είναι ισχυρός χηλικός συμπλέκτης (*chelator*) ασβεστίου και σιδήρου με αντισταφυλοκοκκική δράση και δράση κατά των ειδών *Candida*^{165, 206, 207}. Το M-EDTA έχει αποδειχθεί ανώτερο του συνδυασμού ηπαρίνης-βανκομυκίνης καθώς και της μονοθεραπείας με ηπαρίνη, στην πρόληψη μικροβιακού αποικισμού καθετήρων, ΒΣΚ και

φλεβίτιδος²⁰⁸. Κλινικά έχει επιβεβαιωθεί η ικανότητα του M-EDTA να προλαμβάνει λοιμώξεις και θρομβώσεις^{163, 164, 209}.

➤ Αντιμικροβιακή επικάλυψη καθετήρων

Ο αποικισμός της εξωτερικής και / ή της εσωτερικής επιφάνειας των καθετήρων μπορεί να αποτραπεί με επικάλυψή τους με αντιμικροβιακές ουσίες.

Επικάλυψη των καθετήρων με χλωρεξιδίνη (*chlorhexidine*) και σουλφαδιζινικό άργυρο (*silver-sulfadiazine*) (CHSS) απεδείχθη ότι ελάττωσε κατά 2 φορές την πιθανότητα αποικισμού και κατά 4 φορές την πιθανότητα βακτηριαιμίας σε σύγκριση με κλασικούς καθετήρες²¹⁰. Πλην όμως οι καθετήρες αυτοί ήταν επικαλυμμένοι μόνο στην εξωτερική τους επιφάνεια (CHSS καθετήρες πρώτης γενιάς) και όχι στην εσωτερική επιφάνεια που αποδεικνύεται ότι παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση ΒΣΚ, ιδιαίτερα αυτών που σχετίζονται με ΜΦΚ^{211, 212}.

Ένα πρόσθετο μειονέκτημα των CHSS καθετήρων πρώτης γενιάς είναι ότι διαθέτουν αντιμικροβιακή δράση για μικρό χρονικό διάστημα²¹². Κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι υστερούν στην πρόληψη ΒΣΚ, ιδιαίτερα σε καθετηριασμούς διάρκειας μεγαλύτερης των 2 εβδομάδων^{211, 213-215}. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι μια μεταανάλυση 12 μελετών έδειξε πως οι CHSS καθετήρες πρώτης γενιάς ελάττωσαν τη συχνότητα ΒΣΚ όταν χρησιμοποιήθηκαν για βραχείας διάρκειας καθετηριασμούς²¹⁶. Η δεύτερη γενιά των καθετήρων CHSS που δημιουργήθηκε πρόσφατα, διαθέτει αντιμικροβιακή επικάλυψη τόσο στην εξωτερική όσο και στην εσωτερική επιφάνεια. Οι καθετήρες αυτοί έχουν δοκιμασθεί προς το παρόν μόνο σε ζωικό πειραματικό μοντέλο και έχει απεδείχθη ότι έχουν μεγαλύτερης διάρκειας

αντιμικροβιακή δράση συγκριτικά με τους καθετήρες πρώτης γενιάς ²¹⁷. Αναμένονται τα αποτελέσματα κλινικών μελετών προκειμένου να επιβεβαιωθεί το όφελος από τη χρήση τους και σε ασθενείς.

Οι μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες με επικάλυψη με μινουκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-MΦΚ) έχουν και τις δύο επιφάνειές τους επικαλυμμένες και η αντιμικροβιακή τους ικανότητα διατηρείται και πέραν των 4 εβδομάδων ^{218, 219}. Τα αντιμικροβιακά που καλύπτουν τους καθετήρες αυτούς έχουν ευρύ φάσμα κατά των περισσότερων παθογόνων που εμπλέκονται σε ΒΣΚ, συμπεριλαμβανομένης και της *C. albicans*. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι οι MP-MΦΚ πλεονεκτούν σε αντιμικροβιακή ικανότητα συγκριτικά με τους CHSS καθετήρες πρώτης γενιάς ^{220, 221}. Τόσο μια μελέτη σε ζώα, όσο και μια άλλη προοπτική τυχαιοποιημένη, έδειξαν ότι οι MP-MΦΚ είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί σε περιπτώσεις καθετηριασμού βραχείας διάρκειας ^{220, 222}. Επιπλέον άλλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι οι MP-MΦΚ ήταν 12 φορές λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν ΒΣΚ και 3 φορές λιγότερο πιθανό να αποικιστούν σε σύγκριση με τους CHSS καθετήρες πρώτης γενιάς ²¹⁸.

Η πιθανότητα ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα χρησιμοποιούμενα ως επικάλυψη αντιμικροβιακά δεν έχει μέχρι στιγμής διερευνηθεί πλήρως. Ενώ μια *in vitro* μελέτη υποστηρίζει πως η ευαισθησία στελεχών *S. epidermidis* στη ριφαμπικίνη μπορεί να ελαττωθεί με χρήση των καθετήρων αυτών ²²³, απουσιάζουν από τη βιβλιογραφία μελέτες που ασχολούνται με το θέμα. Υπάρχουν όμως ενδείξεις πως η χρήση MP-MΦΚ συμβάλλει στον περιορισμό εμφάνισης ανθεκτικών μικροβίων σε άλλα αντιμικροβιακά πέραν των τετρακυκλινών και της ριφαμπικίνης. Εξάλλου η χρήση MP-MΦΚ σε μονάδα

εντατικής θεραπείας αντικαρκινικού νοσοκομείου, συνέβαλε σημαντικά στη μείωση της συχνότητας βακτηριακών από εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη²²⁴.

Πλην όμως καθίσταται σαφές ότι η χρησιμοποίηση καθετήρων με αντιμικροβιακή επικάλυψη πρέπει να γίνεται κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις²²⁵. Αυτές περιλαμβάνουν καθετηριασμό της μηριαίας ή έσω σφαγίτιδας φλέβας, αναμενόμενη διάρκεια καθετηριασμού > 4 ημέρες, καθώς και χρήση τους σε νοσοκομειακά τμήματα με κίνδυνο ανάπτυξης ΒΣΚ > 3% ανά 1000 ημέρες χρήσης καθετήρων, σε ασθενείς με βαρεία και παρατεταμένη ουδετεροπενία ή υποψήφιους να λάβουν μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, σε όσους λαμβάνουν παρεντερική διατροφή, σε εγκαυματίες, νεφροπαθείς όταν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου, σε αποικισμένους με μεθισιλίνη - ανθεκτικό *S. aureus* και τέλος σε περίπτωση εισαγωγής νέου καθετήρα ή αλλαγής παλαιότερου επί γνωστής λοίμωξης ή βακτηριαιμίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Εισαγωγή

Οι βακτηριαμίες που σχετίζονται με καθετήρες (ΒΣΚ) είναι η συχνότερη αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων και χαρακτηρίζονται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα ⁶. Η πλειοψηφία των ΒΣΚ προκαλούνται από *S.epidermidis*, *S. aureus*, και *Candida spp.* ^{8, 83, 138, 226}.

In vitro και in vivo μελέτες έδειξαν ότι η επικάλυψη της επιφάνειας καθετήρων με αντιμικροβιακές ουσίες ελαττώνει σημαντικά τον αποικισμό τους από μικροοργανισμούς ²²⁰. Κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν πως η αντιμικροβιακή επικάλυψη καθετήρων είναι αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης ΒΣΚ ^{210, 218, 222}.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία, αν και εκτεταμένη σχετικά με τη χρήση καθετήρων που διαθέτουν αντιμικροβιακή επικάλυψη, έχει εστιαστεί σε καθετηριασμούς βραχείας διάρκειας (≤ 14 ημέρες), με καθετήρες από πολυουρεθάνιο ^{210, 218, 222}, ενώ είναι ανεπαρκής σε ό,τι αφορά τη χρήση ΜΦΚ (διάρκεια καθετηριασμού ≥ 30 ημέρες), ιδιαίτερα αυτών που είναι κατασκευασμένοι από σιλικόνη. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη έδειξε πως η διάρκεια δράσης της αντιμικροβιακής επικάλυψης καθετήρων από πολυουρεθάνιο με επικάλυψη μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης είναι 4-6 εβδομάδες ²¹⁸. Για το λόγο αυτό πιστεύεται πως η χρήση ΜΦΚ επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-ΜΦΚ) θα συμβάλλει στον περιορισμό ΒΣΚ σε καθετηριασμούς μακράς διάρκειας, καθώς 82% αυτών των επιπλοκών συμβαίνουν

κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων μετά την εισαγωγή τους²⁰.

Ένα θέμα που ανέκυψε με τη χρήση των επικαλυμμένων με αντιμικροβιακές ουσίες καθετήρων είναι ο κίνδυνος εμφάνισης μικροοργανισμών με αντοχή στα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται για επικάλυψη^{223, 227}. Δύο κλινικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες χρήσης MP-MΦΚ δεν κατέδειξαν ανάπτυξη αντοχής στα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά^{218, 222}. Πλην όμως οι εν λόγω μελέτες χρησιμοποίησαν καθετήρες βραχείας διάρκειας, ενώ η σχετική με τους επικαλυμμένους καθετήρες γενικότερη κλινική εμπειρία, κατά τη στιγμή δημοσίευσης των μελετών, ήταν περιορισμένη.

Η παρούσα διατριβή εστιάζεται στη μελέτη πρόληψης βακτηριαιμιών που σχετίζονται με ΜΦΚ κατασκευασμένους από σιλικόνη και διαθέτουν επικάλυψη με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη. Επιπλέον διερευνά, σε μια ξεχωριστή και ανεξάρτητη μελέτη, κατά πόσο η μακροχρόνια χρήση των καθετήρων αυτών συμβάλλει στην εμφάνιση μικροοργανισμών ανθεκτικών στα χρησιμοποιούμενα για επικάλυψη αντιμικροβιακά. Είναι η πρώτη φορά που μελετώνται τα ανωτέρω θέματα και πιστεύεται ότι η μελέτη τους θα δώσει λύσεις σε ερωτηματικά σχετικά με τη χρήση καθετήρων αυτού του τύπου.

Κάθε ευρύτερη ενότητα της διδακτορικής διατριβής (π.χ. ασθενείς και μέθοδοι, αποτελέσματα και συζήτηση) έχει χωρισθεί σε δύο υποενότητες που αντιστοιχούν στις δύο ανεξάρτητες προαναφερθείσες μελέτες. Ποιο συγκεκριμένα το πρώτο μέρος της αφορά τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας MP-MΦΚ στην πρόληψη ΒΣΚ και το δεύτερο μέρος της αφορά τη διερεύνηση της πιθανότητας ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής από την κλινική χρήση τέτοιων καθετήρων.

B. Ασθενείς και μέθοδοι

1. Αποτελεσματικότητα μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην πρόληψη βακτηραιμιών που σχετίζονται με καθετήρες (πρώτο μέρος μελέτης)

Πρόκειται για προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο του Τέξας, στο M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), στο Houston των Η.Π.Α. Το MDACC είναι τριτοβάθμιο νοσοκομείο με αποκλειστικά αντικαρκινική εξειδίκευση. Η μελέτη εκπονήθηκε σε συνεργασία με το Ιατρικό τμήμα του Πανεπιστημίου Κρήτης, στο Ηράκλειο όπου και σχεδιάστηκε το σχετικό πρωτόκολλο σε συνεννόηση με το MDACC. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή έρευνας και δεοντολογίας του MDACC. Ξεκίνησε το Σεπτέμβριο του 1999 και διήρκεσε μέχρι το Μάιο του 2002. Όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι εκπρόσωποί τους υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους.

➤ Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού

Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια προκειμένου να προσεγγισθούν και να δώσουν ενυπόγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή: να είναι ενήλικες και να πάσχουν από νεοπλασία, να έχουν ανάγκη νέας εισαγωγής καινούριου καθετήρα, ο εισαγόμενος νέος καθετήρας να είναι μονού αυλού

υποκλείδιος ή διπλού αυλού υποκλείδιος ή μονού αυλού περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΠΕΚΚ), ο καθετηριασμός να διαρκέσει τουλάχιστον 7 ημέρες, οι δε ασθενείς να είναι διαθέσιμοι για παρακολούθηση (*follow-up*) για τις επόμενες 100 ημέρες μετά την εισαγωγή του καθετήρα. Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη απετέλεσαν: προσδόκιμο επιβίωσης < 3 μήνες μετά την εισαγωγή του νέου καθετήρα, ανάγκη αλλαγής προϋπάρχοντος ΜΦΚ με χρήση οδηγού σύρματος, γνωστή αλλεργία στη ριφαμπικίνη ή στις τετρακυκλίνες, εγκυμοσύνη και τέλος ανικανότητα υπογραφής γραπτής συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη.

➤ **Είδη καθετήρων**

Χρησιμοποιήθηκαν ΜΦΚ κατασκευασμένοι από σιλικόνη (*Cook Critical Care, Bloomington, Indiana, USA*), που ανήκαν σε τρεις κατηγορίες: μονού αυλού ευθέως εισαγόμενοι στην υποκλείδιο φλέβα (7.0 *French* διάμετρος αυλού, 20-25 εκατοστά μήκος), διπλού αυλού ευθέως εισαγόμενοι στην υποκλείδιο φλέβα (9.0 *French* διάμετρος αυλού, 20-25 εκατοστά μήκος) και μονού αυλού ΠΕΚΚ (5.0 *French* διάμετρος αυλού, 60 εκατοστά μήκος).

Οι χρησιμοποιηθέντες ΜΦΚ είχαν είτε αντιμικροβιακή επικάλυψη με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-ΜΦΚ) είτε ήταν απλοί ΜΦΚ χωρίς επικάλυψη που χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου (*controls*).

Όλοι οι καθετήρες, απλοί ΜΦΚ και MP-ΜΦΚ, ήταν πανομοιότυποι τόσο στο υλικό κατασκευής τους (σιλικόνη), όσο και σε όλα τα υπόλοιπα δομικά και τεχνικά χαρακτηριστικά τους. Η μόνη εξαίρεση ήταν η επικάλυψη με αντιμικροβιακά

(μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη) των ΜΡ-ΜΦΚ η οποία τους προσέδιδε ένα βαθύ πορτοκαλί χρώμα, σε αντίθεση με τους απλούς, μη επικαλυμμένους ΜΦΚ, που είχαν λευκό χρώμα.

➤ **Στρωματοποίηση και τυχαιοποίηση**

Κάθε καθετήρας που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη είχε ως ταυτότητα αναγνώρισης ένα μοναδικό αριθμό που είχε επιλεγεί αυτόματα από ηλεκτρονικό υπολογιστή, χρησιμοποιώντας ένα ειδικό πρόγραμμα τυχαιοποίησης. Κάθε καθετήρας είχε αποστειρωθεί και τοποθετηθεί σε αποστειρωμένο πακέτο, που με τη σειρά του είχε τυλιχθεί με πανομοιότυπο περιτύλιγμα και απεστάλη στο νοσοκομείο σε μεγάλα κιβώτια. Κάθε κιβώτιο περιείχε έξι καθετήρες του ίδιου τύπου (μονού ή διπλού αυλού ΜΦΚ ή μονού αυλού ΠΕΚΚ), ο καθένας στο δικό του πακέτο και περιτυλιγμένος στο δικό του περιτύλιγμα. Τρεις από τους έξι καθετήρες ήταν επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (ΜΡ-ΜΦΚ) και οι υπόλοιποι τρεις ήταν απλοί καθετήρες, μη επικαλυμμένοι με αντιμικροβιακές ουσίες.

Η στρωματοποίηση των ασθενών έγινε με βάση τον τύπο του καθετήρα (μονού αυλού υποκλείδιος ΜΦΚ ή διπλού αυλού υποκλείδιος ΜΦΚ, ή μονού αυλού ΠΕΚΚ), που είχε ζητήσει ο θεράπων ιατρός για τον ασθενή του. Κάθε στρωματοποιημένη ομάδα αποτελείτο από ασθενείς που έλαβαν τόσο ΜΡ-ΜΦΚ, όσο και από ασθενείς που έλαβαν απλούς ΜΦΚ. Η τυχαιοποίηση των ασθενών συνέβαινε χωριστά σε κάθε επίπεδο στρωματοποίησης. Όταν ο ασθενής που πληρούσε τα κριτήρια συμμετοχής έδινε ενυπόγραφη συγκατάθεση ένταξης στη μελέτη, ένας ερευνητής έβγαζε ένα καθετήρα από το αντίστοιχο κουτί με τους έξι,

ακολουθώντας τη σειρά με την οποία οι καθετήρες είχαν τοποθετηθεί αρχικά στο κουτί σύμφωνα με το σχήμα τυχαιοποίησης που είχε παράγει ο ηλεκτρονικός υπολογιστής. Η παραπάνω μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για την τυχαιοποίηση όλων των ειδών των καθετήρων που χρησιμοποιήθηκαν (υποκλείδιοι ΜΦΚ και ΠΕΚΚ). Παρά το γεγονός ότι το βαθύ πορτοκαλί χρώμα των ΜΡ-ΜΦΚ τους ξεχωρίζει από τους απλούς ΜΦΚ που είναι λευκοί, τόσο οι ασθενείς, όσο και οι τεχνικοί του μικροβιολογικού εργαστηρίου που τους καλλιεργούσαν, καθώς και το λοιπό ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό που συμμετείχαν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν γνώριζαν αν οι καθετήρες διέθεταν αντιμικροβιακή επικάλυψη. Κάθε καθετήρας αναγνωριζόταν αποκλειστικά από το μοναδικό αριθμό του, που καταγραφόταν τη στιγμή εισαγωγής του στον ασθενή και αποτελούσε την μοναδική του ταυτότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

➤ **Εισαγωγή και φροντίδα των καθετήρων**

Οι υποκλείδιοι καθετήρες εισήχθησαν στην υποκλείδιο και οι ΠΕΚΚ στη βασιλική ή κεφαλική φλέβα, στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου. Οι ΠΕΚΚ εισήχθησαν από ειδικά εκπαιδευμένη νοσηλευτική ομάδα (*infusion therapy team* - ομάδα ενδαγγειακών εγχύσεων) που έχει ως αποκλειστική απασχόληση την εισαγωγή, παρακολούθηση και φροντίδα ενδαγγειακών καθετήρων. Οι υποκλείδιοι εισήχθησαν από χειρουργούς που υποβοηθούντο από το νοσηλευτικό προσωπικό της ομάδας ενδαγγειακών εγχύσεων. Κατά την εισαγωγή τηρήθηκαν μέτρα μέγιστης ασηψίας¹⁹⁵. Συγκεκριμένα προηγήθηκε χειρουργικό πλύσιμο χεριών και χρησιμοποιήθηκαν μάσκα προσώπου, προστατευτικά γυαλιά, χειρουργικό καπέλο, αποστειρωμένη ολόσωμη χειρουργική ποδιά, αποστειρωμένα γάντια και

αποστειρωμένα μεγάλα χειρουργικά πεδία. Το δέρμα γύρω από το σημείο εισόδου καθαρίζετο σχολαστικά με ιωδιούχο διάλυμα. Μετά την είσοδο του καθετήρα γινόταν επικόλληση του στο δέρμα με αποστειρωμένη κολλητική ταινία και το σημείο εισόδου καλύπτετο με ιωδιούχο αλοιφή. Ακολούθως το σημείο εισόδου και η περιβάλλουσα περιοχή καλύπτετο με αποστειρωμένη γάζα που με τη σειρά της ασφαλιζόταν σταθερά με νέα κολλητική ταινία. Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που πραγματοποιούσε την εισαγωγή του καθετήρα κατέγραφε κάθε τυχόν δυσκολία που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της εισαγωγής του, συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού των προσπαθειών εισαγωγής, του χρόνου που απαιτήθηκε για επιτυχή εισαγωγή και κάθε περίπτωση κακής τοποθέτησης ή επανατοποθέτησης. Όλες οι πληροφορίες σχετικά με την τεχνική εισαγωγής, τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την προετοιμασία του πεδίου και τη φροντίδα αμέσως μετά την εισαγωγή, καταγράφονταν σε ειδικό έντυπο που συμπληρωνόταν σε κάθε ασθενή ασχέτως με το εάν η εισαγωγή ήταν επιτυχής ή όχι.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς επισκέπτονταν το νοσοκομείο τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για αλλαγή του επιδέσμου και για έλεγχο του σημείου εισόδου του καθετήρα. Το νοσηλευτικό προσωπικό της ομάδας ενδαγγειακών εγχύσεων ήλεγχε τους καθετήρες και το σημείο εισόδου σε κάθε επίσκεψη δίνοντας ιδιαίτερη βαρύτητα σε κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά τοπικής λοίμωξης, όπως πόνος, ερυθρότητα, πυώδης ή άλλου είδους εκροή, θερμότητα, οίδημα και ευαισθησία γύρω από την είσοδο του καθετήρα, ψηλάφηση σκληρυμένου αγγείου, λεμφαδενίτιδα ή φλεβίτιδα. Σε κάθε επίσκεψη γινόταν αλλαγή επιδέσμου και η περιοχή εισόδου καθαριζόταν εκ νέου με ιωδιούχο αλοιφή.

Οι καθετήρες παρέμεναν στη θέση τους είτε μέχρις ότου δε χρειαζόνταν πλέον, είτε μέχρι να συμβεί κάποιο γεγονός, όπως υποψία λοίμωξης ή μηχανική δυσλειτουργία ή απόφραξη που απαιτούσε την απομάκρυνσή τους. Μόνο ο θεράπων ιατρός που είχε την ευθύνη και τη φροντίδα του ασθενούς είχε δικαίωμα να αποφασίσει την απομάκρυνση του καθετήρα. Οι ερευνητές της μελέτης συνεργάζονταν στενά με τους θεράποντες ιατρούς των ασθενών και ενημερώνοντο εγκαίρως και λεπτομερώς για κάθε απόφαση που αφορούσε τους καθετήρες.

➤ **Παρακολούθηση και αξιολόγηση ασθενών**

Πριν την είσοδο του καθετήρα κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε σχετική με τον καθετηριασμό φυσική εξέταση και λήψη ιστορικού. Επιβεβαιώθηκε η απουσία κριτηρίων αποκλεισμού από τη μελέτη. Έγινε συλλογή δημογραφικών στοιχείων και πληροφοριών σχετικά με τη νεοπλασματική νόσο και τη θεραπεία της, συμπεριλαμβανομένης και της μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Επίσης ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με τη ύπαρξη λοίμωξης (αποδεδειγμένης ή πιθανολογούμενης) κατά τη στιγμή εισαγωγής του καθετήρα, όπως επίσης και πληροφορίες για τη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας ακόμα και αν αυτή εδόθη ως προφύλαξη. Τέλος κατεγράφησαν λεπτομερώς πληροφορίες σχετικά με τον καθετήρα (υποκλείδιος ή ΠΕΚΚ και αριθμός αυλών), την θέση εισαγωγής του, το είδος του επιδέσμου που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και τυχόν δυσκολίες που παρουσιάστηκαν κατά την εισαγωγή του.

Μετά την είσοδο του καθετήρα όλοι οι ασθενείς παρακολουθούντο μέχρι την αφαίρεση του ή μέχρι την πάροδο 100 ημερών, αναλόγως με το ποιο γεγονός συνέβαινε πρώτο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου κατεγράφοντο

πληροφορίες σχετικά με τη λήψη φαρμάκων, όπως ανοσοκατασταλτικά (π.χ. χημειοθεραπευτικά, στεροειδή), άλλα αντινεοπλασματικά (π.χ. ανοσοθεραπεία), αντιπηκτικά, θρομβολυτικά, αντιμικροβιακά και παρεντερική διατροφή. Επιπλέον παρακολουθούντο στενά ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων και κατεγράφετο η διάρκεια και η βαρύτητα τυχόν ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας. Μέρος της στενής παρακολούθησης αποτελούσε και η καταγραφή οιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, όπως για παράδειγμα διάχυτος κνησμός, κνίδωση, ζάλη και σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της κρεατινίνης του ορού. Ταυτόχρονα παρακολουθούντο και κατεγράφοντο όλοι οι επιπλέον καθετήρες, ενδαγγειακοί και μη, που έφερε ο ασθενής κατά τη διάρκεια συμμετοχής του στη μελέτη. Υπήρχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την καταγραφή τυχόν εν τω βάθει επιπλοκών λόγω πιθανής συσχέτισής τους με λοίμωξη συνδεδεμένη με την χρήση των υπό μελέτη καθετήρων. Οι παρακολουθούμενες επιπλοκές περιελάμβαναν σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, σηπτική εμβολή, οστεομυελίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα, αποστήματα και μηνιγγίτιδα. Σε υποψία θρομβοφλεβίτιδας πραγματοποιείτο μελέτη φλεβικής ροής του υπόπτου αγγείου.

Αν κατά τη διάρκεια της μελέτης ο ασθενής παρουσίαζε πυρετό, κατεβάλετο κάθε προσπάθεια για τον εντοπισμό της αιτιολογίας του (μικροβιακή ή άλλη) και την τυχόν συσχέτισή του με τον υπό μελέτη καθετήρα. Παράλληλα πραγματοποιείτο λήψη όλων των απαραίτητων βιολογικών δειγμάτων τα οποία καλλιεργούνται στα κατάλληλα θρεπτικά υλικά, όπως επίσης πραγματοποιούνται και όλες οι απαραίτητες απεικονιστικές εξετάσεις και κάθε άλλη πιθανή εργαστηριακή εξέταση που πιθανολογείτο ότι κατά περίπτωση θα συνέβαλλε στη διάγνωση της λοίμωξης. Ιδιαίτερη προσοχή εδίδετο σε πιθανή συσχέτισή του

πυρετού με εστία λοίμωξης σχετιζόμενη με συνυπάρχοντες καθετήρες που δεν αποτελούσαν αντικείμενο της μελέτης.

➤ **Καλλιέργειες δειγμάτων αίματος**

Ιδιαίτερης σημασίας για τη διερεύνηση κάθε εμπύρετου επεισοδίου ήταν η λήψη αίματος και η καλλιέργεια του. Ποιο αναλυτικά, επί εμφάνισης πυρετού ή εάν για οποιοδήποτε λόγο υπήρχε η υποψία βακτηριαιμίας οφειλόμενης στη χρήση καθετήρων, πραγματοποιείτο ταυτόχρονη λήψη ζεύγους καλλιεργείων αίματος. Ένα δείγμα ελαμβάνετο μέσω του καθετήρα και ένα δεύτερο από περιφερική φλέβα. Η χρονική διαφορά μεταξύ των δύο αιμοληψιών δεν υπερέβαινε τα 20 λεπτά. Σε περίπτωση που ο καθετήρας είχε περισσότερους αυλούς, κατεβάλετο προσπάθεια για λήψη αίματος από κάθε διαθέσιμο αυλό. Ένα δεύτερο ζεύγος αιμοληψιών (από τον καθετήρα και περιφερική φλέβα) για καλλιέργεια ελαμβάνετο 24 ώρες αργότερα και στη συνέχεια όσες φορές ήταν απαραίτητο.

Τα δείγματα αίματος που ελήφθησαν τόσο μέσω του καθετήρα, όσο και από περιφερική φλέβα καλλιεργούνται ποσοτικά. Συγκεκριμένα αρχικά από το ΜΦΚ ελαμβάνετο ποσότητα 7-10 ml αίματος που απορρίπτετο ως άχρηστη. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται συλλογή αίματος που πιθανώς να είχε επιμολυνθεί ή αναμιχθεί με προηγουμένως χορηγηθέντες αντιμικροβιακούς παράγοντες. Ακολούθως μέσω του καθετήρα συλλέγονταν 20 ml αίματος. Αυτή η ποσότητα χωριζόταν σε δύο ισόποσα τμήματα των 10 ml. Το ένα δείγμα τοποθετείτο σε καλλιεργητικά φυαλίδια (*isolator tubes, isolator 10, Wampole Crandury, NJ*) για ποσοτικές καλλιέργειες σύμφωνα με τη μέθοδο κυτταρικής λύσης με φυγοκέντρηση (*lysis centrifugation method*)²²⁸. Το δεύτερο δείγμα τοποθετείτο σε δοχεία

αεροβικής καλλιέργειας (*aerobic 26+*, *Becton Dickinson DIS, Jackwood, DC*). Παράλληλα ένα δείγμα 20 ml αίματος συλλεγόταν μέσω περιφερικής φλέβας και επεξεργαζόταν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως το αίμα που είχε συλλεγεί μέσω του ΜΦΚ.

Σε περίπτωση που ένας καθετήρας διετηρείτο μετά το πέρας των 100 ημερών (τέλος χρονικής περιόδου παρακολούθησης ασθενών) και πάλι ένα δείγμα αίματος συλλεγόταν μέσω του καθετήρα για ποσοτικές καλλιέργειες.

Η ταυτοποίηση των μικροοργανισμών πραγματοποιείτο με τυποποιημένες μικροβιολογικές τεχνικές, όπως περιγράφεται από την *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)* ²²⁹.

➤ **Καλλιέργειες δερματικού επιχρίσματος**

Σε ορισμένους ασθενείς, επιλεγμένους τυχαία, πραγματοποιήθηκε λήψη δερματικού επιχρίσματος από την περιοχή εισόδου του καθετήρα στο ανθρώπινο σώμα, αμέσως πριν την εισαγωγή του και πριν καθαρισθεί η εν λόγω περιοχή με αντισηπτικό. Από τους ίδιους ασθενείς λήφθηκε ένα δεύτερο δερματικό επίχρισμα από την ίδια περιοχή και με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, όταν ο ασθενής τερμάτιζε τη συμμετοχή του στη μελέτη (αφαίρεση ή παραμονή του καθετήρα για περισσότερες από 100 ημέρες). Ο σκοπός αυτών των δειγματοληψιών ήταν να τυποποιηθεί η δερματική χλωρίδα και να μελετηθεί η ευαισθησία των απομονωθέντων μικροοργανισμών στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη με σκοπό να διαπιστωθεί εάν η χρήση των ΜΡ-ΜΦΚ συνέβαλλε στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στη μινοκυκλίνη και / ή στη ριφαμπικίνη. Η δοκιμή της ευαισθησίας πραγματοποιείτο με προσδιορισμό της MIC σε πλάκες μικροτιτλοποίησης με τη μέθοδο των

αραιώσεων των αντιμικροβιακών σε ζυμό (*microtiter broth dilution method*) σύμφωνα με οδηγίες της NCCLS (*Document M7-A5*)²³⁰. Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (*Minimal Inhibitory Concentration, MIC*) ορίστηκε ως η χαμηλότερη συγκέντρωση κάθε αντιμικροβιακού παράγοντα η οποία ανέστειλε ορατή ανάπτυξη μικροοργανισμών μετά από 16-20 ώρες επώασης στους 35 ° C.

Εάν κατά τη διάρκεια συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό που τους παρακολουθούσε διεπίστωνε την ύπαρξη πυώδους ή άλλης ύποπτης εκροής από το σημείο εισόδου του καθετήρα, τότε ελαμβάνετο δείγμα του εκκρεομένου υλικού με σκοπό να καλλιεργηθεί και να αναγνωρισθούν οι τυχόν εμπλεκόμενοι μικροοργανισμοί και να συσχετισθεί η παρουσία τους με κλινικά δεδομένα, ώστε να διερευνηθεί η πιθανότητα λοίμωξης σχετιζόμενης με τον καθετήρα.

➤ Καλλιέργειες καθετήρων

Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, ένα τμήμα του άκρου του, που εβρίσκετο μέσα στο σώμα του ασθενούς, μήκους 5-7 εκατοστών, απεκόπτετο προς καλλιέργεια. Επιπλέον απεκόπτετο και απεστέλετο προς καλλιέργεια τμήμα του καθετήρα που εβρίσκετο μέσα στον υποδόριο ιστό.

Τα τμήματα αυτά καλλιεργούνται τόσο με την ημιποσοτική (*semiquantitative*) μέθοδο κύλισης επάνω σε καλλιεργητικό τριβλίο (*roll plate technique*)⁴¹, όσο και με την ποσοτική μέθοδο καλλιέργειας ύστερα από δόνηση με υπερήχους (*sonication technique*)¹⁴².

➤ **Ταυτοποίηση απομονωθέντων μικροβίων και έλεγχος της αντιμικροβιακής ευαισθησίας τους**

Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τα βιολογικά δείγματα και τους αφαιρεθέντες καθετήρες ταυτοποιήθηκαν με βάση καθορισμένες μικροβιολογικές μεθόδους²³¹ και με το σύστημα API 20 (API Identification Systems, bioMerieux, Hazelwood, Montana, USA).

Η MIC των αντιμικροβιακών που δοκιμάστηκαν κατά των απομονωθέντων μικροοργανισμών υπολογίστηκε με βάση προτυποποιημένη μικρομέθοδο αραιώσεων αντιμικροβιακών σε ζωμό (*standard broth microdilution assay*)²³⁰

➤ **Έλεγχος διάρκειας αντιμικροβιακής δράσης της επικάλυψης των καθετήρων**

Σε κάθε αφαιρούμενο καθετήρα με επικάλυψη μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης πραγματοποιείται έλεγχος της υπολειπόμενης δράσης των αντιμικροβιακών επικάλυψης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η τροποποιημένη τεχνική Kirby-Bauer^{232, 233}. Συγκεκριμένα, ένα κομμάτι 2 εκατοστών του ενδαγγειακού τμήματος του καθετήρα απεκόπτετο και ετοποθετήτο εμβαπτιζόμενο σε άγαρ τύπου Mueller-Hinton II που είχε ενοφθαλμιστεί με 0,1 mL πυκνού εναιωρήματος που περιείχε γνωστό και ρευστοποιημένο στέλεχος *S. aureus* ανθεκτικού στη μεθισιλίνη (MRSA 2066) που είχε απομονωθεί από ΒΣΚ ασθενούς με νεοπλασία. Στη συνέχεια το τριβλίο με τον εμβαπτισμένο καθετήρα επωάζετο στους 37 °C για 24 ώρες. Ως ζώνη αναστολής γύρω από τον καθετήρα ορίστηκε το μήκος, σε χιλιοστά, της καθαρής ζώνης (χωρίς ανάπτυξη του στελέχους MRSA 2066) στο ύψος της μεσότητας του επωαζόμενου καθετήρα. Στην αρχή της μελέτης και πριν την

εισαγωγή των καθετήρων είχαν καθορισθεί οι ζώνες αναστολής που εθεωρούντο ζώνες αναφοράς (*baseline zones of inhibition*).

➤ **Ορισμοί**

Βακτηραιμία σχετιζόμενη με καθετήρες

Για το χαρακτηρισμό μιας βακτηραιμίας ως σχετιζόμενης με καθετήρα έπρεπε κατά την απομόνωση των μικροοργανισμών από το δείγμα αίματος να συνυπήρχαν ταυτόχρονα και κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης, όπως πυρετός και ρίγη και να μην υπήρχε άλλη προφανής πύλη εισόδου μικροοργανισμών στο αίμα πέραν του καθετήρα. Επίσης σε περίπτωση αφαίρεσης του καθετήρα, η καλλιέργειά του έπρεπε να αναδείξει τον ίδιο μικροοργανισμό με αυτόν που απομονώθηκε από το αίμα με τις ίδιες ευαισθησίες στα αντιμικροβιακά. Επιπλέον σε περίπτωση καλλιέργειας του καθετήρα με τη μέθοδο της κύλισης σε καλλιεργητικό τριβλίο ⁴¹ έπρεπε να απομονωθούν τουλάχιστον 15 αποικίες (*colony forming units*, CFU) του μικροοργανισμού. Σε περίπτωση καλλιέργειας του καθετήρα με τη μέθοδο της αποκόλλησης των μικροβίων με δόνηση υπερήχων (*sonication technique*) ¹⁴², έπρεπε να απομονωθούν τουλάχιστον 1000 αποικίες του μικροοργανισμού. Σε περίπτωση που η καλλιέργεια του καθετήρα δεν ήταν δυνατή, τότε πραγματοποιείτο ταυτόχρονη (με μέγιστη χρονική διαφορά 20 λεπτών) λήψη δειγμάτων αίματος για ποσοτική καλλιέργεια, τόσο μέσω του πιθανώς ενόχου καθετήρα, όσο και από περιφερική φλέβα. Σε αυτή την περίπτωση σε ποσοτικές καλλιέργειες έπρεπε από το αίμα που ελήφθη μέσω καθετήρα να αναπτυχθούν τουλάχιστον 5 φορές περισσότερες αποικίες του ίδιου μικροοργανισμού από αυτές που ανεπτύχθησαν από το αίμα που ελήφθη από περιφερική φλέβα.

Ουδετεροπενία

Ως ουδετεροπενία ορίστηκε απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $<0,5 \times 10^9$ κύτταρα/L (500 κύτταρα/ μ L).

➤ **Στατιστική ανάλυση**

Η παρούσα μελέτη ελέγχει την υπόθεση πως ΜΦΚ από σιλικόνη, επικαλυμμένοι με μινουκυκλίνη και ριφαμπικίνη είναι αποτελεσματικότεροι στην πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες, συγκριτικά με απλούς, μη αντιμικροβιακά επικαλυμμένους καθετήρες σιλικόνης (*controls*).

Με βάση υπάρχοντα δεδομένα επιτήρησης (*surveillance data*) του University of Texas, MD Anderson Cancer Center (MDACC) υπολογίσθηκε ότι το ποσοστό μικροβιακού αποικισμού και λοίμωξης των κοινών καθετήρων (*controls*) κυμαίνεται γύρω στο 14%. Με αυτό το δεδομένο υπολογίσθηκε πως έπρεπε να ενταχθούν στη μελέτη συνολικά 370 ασθενείς, δηλαδή 165 ασθενείς να τυχαιοποιηθούν σε κάθε σκέλος. Έτσι δίνεται η δυνατότητα ανίχνευσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, με δύναμη (*power*) της μελέτης στο ύψος του 80% και μονόπλευρο έλεγχο σημαντικότητας (*one-tailed significance*) στο ύψος του 5%. Ο αριθμός αυτός επιτρέπει στατιστικά συμπεράσματα ακόμα και στην περίπτωση που και το 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν ήταν μη αξιολογήσιμοι. Η δοκιμασία μονόπλευρου ελέγχου σημαντικότητας θεωρήθηκε η πλέον κατάλληλη, καθώς δημοσιευμένες κλινικές μελέτες^{218, 219, 221, 222} σε ασθενείς με καθετήρες βραχέως καθετηριασμού επικαλυμμένους με μινουκυκλίνη και ριφαμπικίνη, έδειξαν πως αυτοί οι καθετήρες είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες, συγκριτικά με απλούς καθετήρες, μη

επικαλυμμένους με αντιμικροβιακές ουσίες.

Οι διαφορές στις κατηγοριακές διχοτομικές μεταβλητές (*categorical dichotomous variables*) μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπολογίσθηκαν με το Chi-square test ή το Mann-Whitney test. Η διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών (*means*) συνεχών μεταβλητών (*continuous variables*) υπολογίσθηκε χρησιμοποιώντας το Student's t-test ή το Mann-Whitney test. Η μέθοδος των Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για να υπολογισθεί ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της εισαγωγής του καθετήρα και της ανάπτυξης βακτηριαιμίας που σχετίζεται με αυτούς και στις δύο ομάδες ασθενών. Για να συγκριθούν οι δύο ομάδες, χρησιμοποιήθηκε ακριβής λογαριθμικός βαθμωτός έλεγχος (*exact log-rank test*). Η τεχνική της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης (*multiple logistic regression analysis*) χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η επίδραση πολλαπλών μεταβλητών και των αλληλεπιδράσεων τους στην ανάπτυξη ΒΣΚ. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστούν οι μεταβλητές που επηρεάζουν την ανάπτυξη ΒΣΚ. Οι παράγοντες που ήταν στατιστικά σημαντικοί, με αμφίπλευρο έλεγχο που στηρίζεται στην τιμή p (*two-sided p value*) της τάξης του 0,25 ή λιγότερο στη μονομεταβλητή ανάλυση (*univariate analysis*), εισήχθησαν στο μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης (*multiple logistic regression analysis*) και ελέγχθησαν για την ανεξάρτητη επίδρασή τους, χρησιμοποιώντας την τεχνική της προς τα πίσω απαλοιφής (*backward elimination technique*) κατά την οποία μεταβλητές απομακρύνονταν σταδιακά από την ανάλυση έως ότου να παραμείνουν εκείνες οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές, στο επίπεδο του $p=0,05$. Επειδή ορισμένες από τις μεταβλητές είχαν αραιά κατανομημένα ή μη καλά ισορροπημένα (*unbalanced*) δεδομένα,

πραγματοποιήθηκε ακριβής λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (*exact logistic regression analysis*). Η μελέτη σχεδιάστηκε με βάση υπολογισμούς της δύναμης της στηριγμένου σε μονόπλευρο test (*one-sided test*). Εν τούτοις οι τιμές του p που παρουσιάζονται στη μελέτη υπολογίσθηκαν με βάση αμφίπλευρο test (*two-sided test*), καθώς αυτή ήταν η επιθυμία των εκδοτών του *Journal of Clinical Oncology*, του περιοδικού όπου δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης, προκειμένου να επιτευχθεί ομοιόμορφη παρουσίαση των δεδομένων. Τιμές p ίσες ή μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λογισμικό SPSS (Version 11.00, SPSS Inc, Chicago, IL) και LogXact-4 για Windows (Version 4.1, Cytel Software Corporation, Cambridge, MA).

2. Διερεύνηση της πιθανής συμβολής των μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής (δεύτερο μέρος μελέτης)

Στο University of Texas, MD Anderson Cancer Center (MDACC) από τον Ιούλιο του 1997, σε όλους τους λήπτες αλλογενών αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, κατά τη διάρκεια της περιόδου προ της εγκατάστασης του μοσχεύματος (*pre-engraftment period*), εισάγονται κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη, με σκοπό να προληφθούν σχετιζόμενες με τους καθετήρες λοιμώξεις.

Προκειμένου να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα των ΜΡ-ΜΦΚ στην πρόληψη ΒΣΚ και να διαπιστώσουμε την επίπτωση της μακροχρόνιας χρήσης των στον τύπο της αντιμικροβιακής ευαισθησίας στελεχών ειδών *Staphylococcus* που προκάλεσαν πρωτοπαθείς βακτηριαιμίες στους αλλογενώς μεταμοσχευμένους ασθενείς πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη καλύπτοντας 4 χρόνια κλινικής χρήσης (1997-2001) των ΜΡ-ΜΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεων και συγκρίναμε τα αποτελέσματα αυτά τόσο με αντίστοιχα από το τμήμα λευχαιμίας όπου δεν χρησιμοποιούνται ΜΡ-ΜΦΚ όσο και με δεδομένα αντιμικροβιακής ευαισθησίας που είχαν καταγραφεί 5-7 χρόνια πριν την έναρξη χρήσης των ΜΡ-ΜΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεων ²³⁴. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν όλοι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που είχαν νοσηλευθεί στα τμήματα μεταμόσχευσης και λευχαιμίας για ένα διάστημα 6 μηνών, μεταξύ 1^{ης} Ιουλίου 2001 και 31^{ης} Δεκεμβρίου 2001. Η επιστημονική επιτροπή έρευνας και δεοντολογίας του MDACC ενέκρινε τη μελέτη και ήρε την ανάγκη λήψης έγγραφης συγκατάθεσης από τους ασθενείς ή

τους νόμιμους αντιπροσώπους τους, των οποίων οι ιατρικοί φάκελοι θα μελετούνταν.

Από όλους τους ασθενείς συνελέγησαν πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια ουδετεροπενίας, τον τύπο και το είδος των καθετήρων τους, τη διάρκεια καθετηριασμού τους, το είδος μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων στην οποία υποβλήθηκαν καθώς και πληροφορίες για νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (*graft versus host disease*, GVHD). Όλοι οι μόνιμοι φλεβικοί απ'ευθείας εισαγόμενοι καθετήρες που μελετήθηκαν ήταν κατασκευασμένοι από σιλικόνη ή πολυουρεθάνιο. Από το μικροβιολογικό εργαστήριο συνελέγησαν όλοι οι *S.epidermidis* και οι *S.aureus* μικροοργανισμοί, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της μελέτης προκάλεσαν πρωτοπαθή βακτηριαιμία στους ασθενείς των δύο τμημάτων, μεταμόσχευσης και λευχαιμίας.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίπτωση της τετραετούς χρήσης των ΜΡ-ΜΦΚ στην ευαισθησία ειδών *Staphylococcus* στα αντιμικροβιακά, συγκρίναμε την ευαισθησία (MIC₉₀) στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη στελεχών ειδών *Staphylococcus* που προκάλεσαν πρωτοπαθή βακτηριαιμία σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη μονάδα μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και χρησιμοποίησαν ΜΡ-ΜΦΚ, με την ευαισθησία (MIC₉₀) στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη στελεχών ειδών *Staphylococcus* που προκάλεσαν πρωτοπαθή βακτηριαιμία σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο τμήμα λευχαιμίας, οι οποίοι δεν χρησιμοποίησαν ΜΡ-ΜΦΚ. Επιπλέον συγκρίναμε τα αποτελέσματά μας με δεδομένα ευαισθησίας στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη στελεχών ειδών *Staphylococcus* που είχαν απομονωθεί από ασθενείς με νεοπλασία που είχαν νοσηλευθεί στο MDACC μεταξύ του 1990 και 1992 (5-7 χρόνια πριν την έναρξη

χρήσης των ΜΡ-ΜΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεων)²³⁴. Όλα τα test ευαισθησίας πραγματοποιήθηκαν με βάση τυποποιημένες μεθόδους²³⁰. Ένα στέλεχος είδους *Staphylococcus* εθεωρείτο ανθεκτικό στη μινοκυκλίνη εάν είχε $MIC_{90} \geq 16$ mg/l και ευαίσθητο εάν είχε $MIC_{90} \leq 4$ mg/l, ενώ εθεωρείτο ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη εάν είχε $MIC_{90} \geq 4$ mg/l και ευαίσθητο εάν είχε $MIC_{90} \leq 1$ mg/l.

Για να υπολογίσουμε με ακρίβεια την επίδραση της χρήσης ΜΡ-ΜΦΚ στην ευαισθησία στελεχών *Staphylococcus* στα αντιμικροβιακά, πραγματοποιήσαμε μια μελέτη καταγραφής (*surveillance study*) της χρήσης αντιμικροβιακών για ένα χρόνο, με σκοπό να υπολογίσουμε την ένταση (*intensity*) με την οποία χρησιμοποιήθηκαν για συστηματική χορήγηση η μινοκυκλίνη και η ριφαμπικίνη κατά το έτος 2001. Ως καθορισμένη ημερήσια δόση (ΚΗΔ) (*Defined Daily Dose, DDD*) καθορίστηκε η μέση ημερήσια δόση ενός φαρμάκου που χρησιμοποιείται για την κύρια ένδειξή του σε ενήλικες (200 mg για τη μινοκυκλίνη, 600 mg για τη ριφαμπικίνη, 1 gm για την τετρακυκλίνη).

Ορίσαμε ως πρωτοπαθή βακτηριαιμία από *Staphylococcus spp.* την απομόνωση *S. aureus* από μια καλλιέργεια αίματος ή την απομόνωση > 50 αποικιών ή ≥ 2 θετικών αιμοκαλλιιεργειών για κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλοκόκκους (ΚΑΣ), εν απουσία άλλης αναγνωρίσιμης εστίας λοίμωξης¹⁷⁵. Ως ουδετεροπενία ορίστηκε ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/L (500 κύτταρα/ μ L).

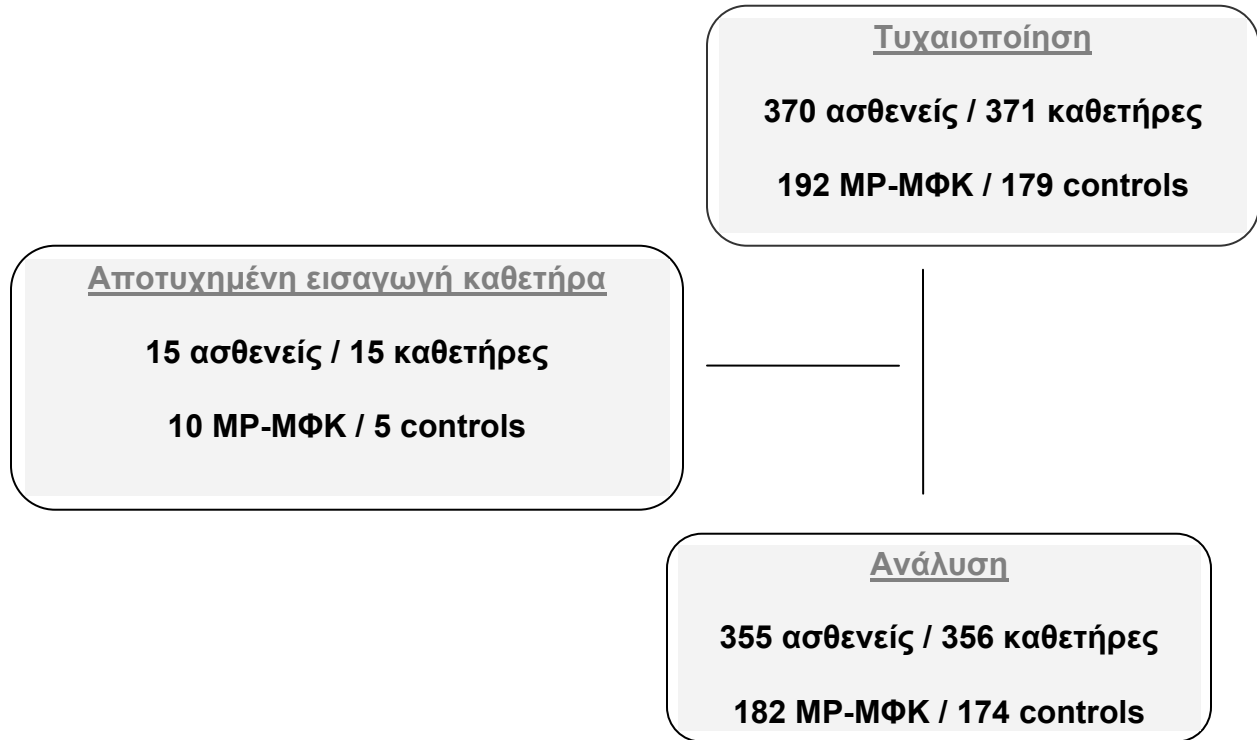
Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα Chi-Square, Fisher's exact και Student T-tests.

Γ. Αποτελέσματα

1. Αποτελεσματικότητα μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες (πρώτο μέρος μελέτης)

➤ Χαρακτηριστικά ασθενών και καθετήρων

Κατά τη διάρκεια της μελέτης (Σεπτέμβριος 1999 - Μάιος 2002) τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 370 ασθενείς προκειμένου να τους τοποθετηθούν 371 καθετήρες (Σχήμα 2). Από αυτούς 192 ήταν επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-MΦΚ) και 179 ήταν απλοί, χωρίς επικάλυψη (*controls*). Σε 15 ασθενείς η προσπάθεια εισαγωγής του καθετήρα απέτυχε. Σ' αυτούς τους ασθενείς τελικά τοποθετήθηκαν καθετήρες που δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Κατά συνέπεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη και την ανάλυση των δεδομένων της. Δέκα από τους 15 καθετήρες, των οποίων απέτυχε η εισαγωγή, ήταν MP-MΦΚ, ενώ οι υπόλοιποι 5 ήταν απλοί (*controls*). Τελικά στην ανάλυση της μελέτης συμπεριελήφθησαν 356 καθετήρες, 182 MP-MΦΚ και 174 *controls*. Οι 356 καθετήρες που μελετήθηκαν εισήχθησαν σε 355 ασθενείς. Ένας ασθενής έλαβε 2 *control* καθετήρες σε δύο ξεχωριστές και ανεξάρτητες στιγμές κατά τη διάρκεια των 2,5 χρόνων που διήρκεσε η μελέτη.



ΣΧΗΜΑ 2: Κατανομή ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και αναλύθηκαν

Η πλειοψηφία των μελετηθέντων καθετήρων, δηλαδή 239 (67%), αφαιρέθηκαν και καλλιεργήθηκαν κατά τη διάρκεια των 100 ημερών που ο ασθενής παρέμενε στο πρωτόκολλο της μελέτης. Από τους υπόλοιπους, 62 (17%) διατηρήθηκαν στη θέση τους και δεν αφαιρέθηκαν, καθώς ήταν χρήσιμοι και μετά το πέρας των 100 ημερών. Τέλος, 55 καθετήρες (15%), είτε δεν μελετήθηκαν μετά την αφαίρεσή τους, είτε χάθηκαν τα ίχνη τους κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη περιόδου (*follow-up period*). Λήψη αίματος για καλλιέργεια έγινε μέσω των κάθε ενός εκ των 62 καθετήρων που παρέμειναν στη θέση τους μετά το τέλος της περιόδου μελέτης.

Τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ΜΡ-ΜΦΚ όσο και εκείνοι που έλαβαν απλούς καθετήρες είχαν παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (*Πίνακας 4*). Οι ασθενείς και των δύο ομάδων ήταν συγκρίσιμοι σε ό,τι αφορά το φύλο, ηλικία, υποκείμενη νεοπλασία, προφυλακτική λήψη αντιμικροβιακών τη στιγμή εισαγωγής του καθετήρα, και λήψη αντιμικροβιακών συστηματικά κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς και των δύο ομάδων χαρακτηρίζονταν από συγκρίσιμους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΣΚ (*Πίνακας 5*). Συγκεκριμένα, είχαν λάβει παρόμοια ανοσοκατασταλτική θεραπεία, στεροειδή, ιντερλευκίνη-2 και παρεντερική διατροφή, για συγκρίσιμες χρονικές περιόδους. Ήταν επίσης συγκρίσιμοι σε ό,τι αφορά τη λήψη μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη και σε ό,τι αφορά την εμφάνιση και χρονική διάρκεια ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας. Τέλος δεν διέφεραν σε ό,τι αφορά τη χρήση άλλων καθετήρων, είτε αυτοί ήταν ενδαγγειακοί, είτε ουροκαθετήρες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης σύγκρισης μόνιμων φλεβικών καθετήρων επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-MΦΚ) και απλών μόνιμων φλεβικών καθετήρων (ΜΦΚ) (control), για την πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες

| <u>Χαρακτηριστικό</u> | <u>MP- ΜΦΚ</u> <u>N=182 (%)</u> | <u>Control ΜΦΚ</u> <u>N=174 (%)</u> | <u>p</u> |
|--|------------------------------------|--|----------|
| Φύλο: άρρεν | 104 (57) | 108 (62) | 0,34 |
| Μέση ηλικία ± SD, χρόνια | 54 ±15 | 52 ± 14 | 0,20 |
| <u>Είδος νεοπλασίας</u> | | | |
| • Λευχαιμία | 12 (7) | 19 (11) | 0,15 |
| • Μελάνωμα | 32 (18) | 23 (13) | 0,20 |
| • Πολλαπλούν μυέλωμα | 6 (3) | 3 (2) | 0,50 |
| • Λέμφωμα | 44 (24) | 40 (23) | 0,79 |
| • Σάρκωμα | 26 (14) | 25 (14) | 0,98 |
| • Συμπαγής όγκος | 62 (34) | 64 (37) | 0,59 |
| Προφυλακτική λήψη αντιμικροβιακών κατά την εισαγωγή του καθετήρα | 25 (14) | 37 (21) | 0,06 |
| Συστηματική λήψη αντιμικροβιακών κατά τη διάρκεια της μελέτης | 61 (34) | 71 (41) | 0,16 |

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης βακτηριαιμιών που σχετίζονται με χρήση μόνιμων φλεβικών καθετήρων ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μόνιμων φλεβικών καθετήρων επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-MΦΚ) και απλών μόνιμων φλεβικών καθετήρων (ΜΦΚ) (control) για την πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες

| <u>Χαρακτηριστικό</u> | <u>MP-MΦΚ</u> <u>N=182 (%)</u> | <u>Control ΜΦΚ</u> <u>N=174 (%)</u> | <u>p</u> |
|--|-----------------------------------|--|----------|
| Ανοσοκατασταλτική θεραπεία | 161 (89) | 144 (83) | 0,13 |
| Μέση διάρκεια ± SD, ημέρες | 12 ± 8 | 12 ± 16 | 0,10 |
| Στεροειδή | 63 (35) | 62 (36) | 0,84 |
| Μέση διάρκεια ± SD, ημέρες | 8 ± 6 | 8 ± 7 | 0,94 |
| Ιντερλευκίνη – 2 | 21 (12) | 16 (9) | 0,47 |
| Μέση διάρκεια ± SD, ημέρες | 12 ± 7 | 9 ± 6 | 0,78 |
| Παρεντερική διατροφή | 2 (1) | 3 (2) | 0,62 |
| Μέση διάρκεια ± SD, ημέρες | 7 ± 1 | 21 ± 17 | 0,66 |
| Μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων | 6 (3) | 8 (5) | 0,53 |
| Άλλοι ενδαγγειακοί καθετήρες | 1 (1) | 5 (3) | 0,11 |
| Ουροκαθετήρας | 2 (1) | 3 (2) | 0,68 |
| Ουδετεροπενία κατά τη μελέτη | 74 (41) | 70 (40) | 0,93 |
| Μέση διάρκεια ± SD, ημέρες | 4 ± 7 | 5 ± 9 | 0,99 |

Τα χαρακτηριστικά των καθετήρων των ασθενών και των δύο ομάδων δε διέφεραν (Πίνακας 6). Αμφότερες οι ομάδες χρησιμοποίησαν παρόμοιο αριθμό από κάθε τύπο καθετήρα που δοκιμάσθηκε στη μελέτη (περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί, υποκλείδιοι φλεβικοί μονού αυλού και υποκλείδιοι φλεβικοί διπλού αυλού). Επιπλέον τα είδη προστατευτικών επιδέσμων (*dressing*) που χρησιμοποιήθηκαν για κάλυψη και προστασία του σημείου εισόδου, ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Ομοίως οι δυσκολίες κατά την εισαγωγή των καθετήρων ήταν παρόμοιες, ανεξάρτητα από το εάν οι καθετήρες είχαν αντιμικροβιακή επικάλυψη ή όχι. Ομοίως οι διάρκειες καθετηριασμού δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Στο τέλος της μελέτης τόσο ο αριθμός των καθετήρων που αφαιρέθηκαν, όσο και οι λόγοι αφαίρεσης δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη χρήση οιοσδήποτε τύπου καθετήρα.

| ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Χαρακτηριστικά μόνιμων φλεβικών καθετήρων (ΜΦΚ) | | | |
|--|---|--|-----------------|
| <u>επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη(ΜΡ-ΜΦΚ) και απλών ΜΦΚ (control)</u> | | | |
| <u>Χαρακτηριστικό</u> | <u>ΜΡ - ΜΦΚ</u> <u>N=182 (%)</u> | <u>Control ΜΦΚ</u> <u>N = 174 (%)</u> | <u>p</u> |
| <u>Τύπος καθετήρα</u> | | | |
| ΠΕΚΚ * | 64 (35) | 66 (38) | 0,59 |
| Υποκλείδιος ΜΦΚ, μονού αυλού | 34 (19) | 24 (14) | 0,21 |
| Υποκλείδιος ΜΦΚ, διπλού αυλού | 84 (46) | 84 (48) | 0,69 |
| <u>Τύπος επιδέσμου</u> | | | |
| Στεγανός (<i>occlusive</i>) | 128 (70) | 110 (63) | 0,15 |
| Μη στεγανός (<i>non-occlusive</i>) | 40 (22) | 41 (24) | 0,72 |
| Συνδυασμός | 14 (8) | 23 (13) | 0,10 |
| Δυσκολία κατά την εισαγωγή | 19 (10) | 16 (9) | 0,69 |
| Αφαίρεση στο τέλος της μελέτης | 154 (85) | 140 (81) | 0,30 |
| <u>Αιτία αφαίρεσης του καθετήρα</u> | | | |
| Δε χρειαζόταν | 127 (70) | 100 (58) | 0,02 |
| Μηχανικό πρόβλημα | 4 (2) | 3 (2) | 0,99 |
| Υποψία λοίμωξης | 9 (5) | 19 (11) | 0,04 |
| Άλλη αιτιολογία | 14 (8) | 18 (10) | 0,38 |
| Μέση διάρκεια καθετηριασμού ± SD, ημέρες | 66 ± 31 | 63 ± 31 | 0,77 |
| Βακτηριαιμίες σχετιζόμενες με καθετήρες | 3 (2) | 14 (8) | 0,005 |

ΠΕΚΚ: περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

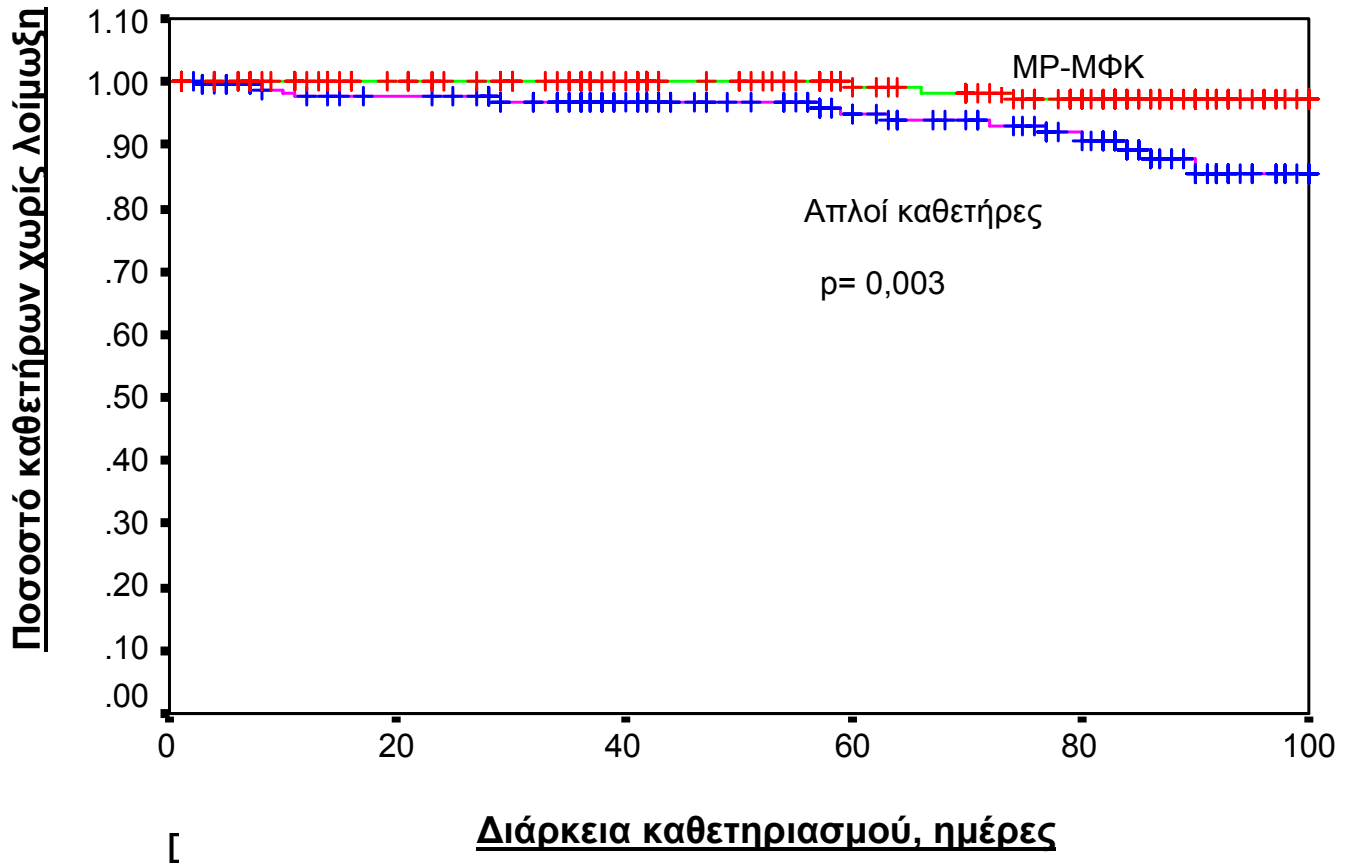
➤ **Λοιμώξεις που σχετίζονται με καθετήρες**

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφηκαν 17 βακτηριαμίες που σχετίζονταν με τους υπό μελέτη καθετήρες. Οι ΜΡ-ΜΦΚ συσχετίστηκαν με μικρότερο αριθμό βακτηριαμιών (3 βακτηριαμίες, 2%) συγκριτικά με τους απλούς ΜΦΚ (*control*) καθετήρες (14 βακτηριαμίες, 8%), διαφορά που είναι στατιστικά σημαντική (RR= 1,8, CI =1,4-2,3, p=0,005) (Πίνακας 6).

Η μέση διάρκεια καθετηριασμού για τους 3 ασθενείς με ΜΡ-ΜΦΚ που παρουσίασαν ΒΣΚ ήταν 66,7 ημέρες (SD= ± 7,0), ενώ η μέση διάρκεια καθετηριασμού για τους 14 ασθενείς με ΜΦΚ (*control*) ήταν 52,1 ημέρες (SD= ± 32,7), (p=0,2).

Στο σκέλος της μελέτης που περιελάμβανε τους επικαλυμμένους με αντιμικροβιακά καθετήρες (ΜΡ-ΜΦΚ) διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των ΒΣΚ σε σχέση με το χρόνο (*rate*) ήταν 0,25/1.000 ημέρες χρήσης καθετήρων (*catheter-days*) εν αντιθέσει με το σκέλος απλών ΜΦΚ (*control*) όπου κατεγράφη σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ΒΣΚ σε σχέση με το χρόνο, δηλαδή 1,28/1.000 ημέρες χρήσης (p= 0,003).

Όπως ανέδειξαν και οι καμπύλες ανάλυσης κατά Kaplan-Meier (Σχήμα 3), οι επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη καθετήρες, με την πάροδο του χρόνου συσχετίστηκαν με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριαμιών συγκριτικά με τους απλούς (*control*) καθετήρες [p= 0,003, λογαριθμικός βαθμωτός έλεγχος (*log-rank test*)].



ΣΧΗΜΑ 3: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier. Ποσοστό καθετήρων που δε σχετίστηκαν με βακτηραιμία σε σχέση με το χρόνο καθετηριασμού

MP-MΦΚ: μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη

Οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί που προκάλεσαν τις 3 ΒΣΚ στην ομάδα των ασθενών με ΜΡ-ΜΦΚ ήταν: *K. pneumoniae*, *C. parapsilosis* και μία μικτή λοίμωξη με *S. maltophilia* και *Citrobacter spp.* Στις 14 περιπτώσεις ΒΣΚ που συνέβησαν στους ασθενείς που έλαβαν απλούς (*control*) καθετήρες οι 9 προκλήθηκαν από Gram-θετικούς κόκκους (4 λοιμώξεις από ΚΑΣ, 4 από *S. aureus*, και μία από ΚΑΣ και *C. jeikeium*), οι 3 από Gram-αρνητικούς βακίλους [μία από *P. aeruginosa* και *E. faecalis*, μία από *S. maltophilia* και *Acinetobacter spp.* και μία από *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*], ενώ σε μία περίπτωση η λοίμωξη ήταν μικτή από Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια (*S. aureus* και *P.aeruginosa*) και τέλος σε άλλη μία η αιτία ήταν μυκητιασική (*C. albicans*) (Πίνακας 7).

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης (*multiple logistic regression analysis*) αποδείχθηκε πως η χρήση καθετήρων επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη ήταν ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για τη μη ανάπτυξη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες (OR= 0,1, 95% CI= 0,01-0,44, $p<0,001$). Ομοίως, η χρήση περιφερικά εισερχόμενων κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΠΕΚΚ) ήταν ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας κατά της ανάπτυξης βακτηριαιμιών σχετιζόμενων με ΜΦΚ (OR= 0,06, 95% CI=0-0,34, $p<0,001$), (Πίνακας 8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για βακτηριαμίες που σχετίζονται με καθετήρες

| <u>Ασθενής</u> | <u>Σκέλος μελέτης</u> | <u>Διάρκεια καθετηριασμού (ημέρες)</u> | <u>Είδος καθετήρα</u> | <u>Μικροοργανισμοί</u> |
|----------------|-----------------------|--|-----------------------|---|
| 1 | MP-ΜΦΚ | 74 | Υ-ΔΑ | <i>S. maltophilia</i> + <i>Citrobacter spp.</i> |
| 2 | MP-ΜΦΚ | 66 | Υ-ΔΑ | <i>Candida parapsilosis</i> |
| 3 | MP-ΜΦΚ | 60 | Υ-ΜΑ | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| 4 | Control | 90 | Υ-ΔΑ | ΚΑΣ |
| 5 | Control | 86 | Υ-ΔΑ | ΚΑΣ + <i>Corynebacterium jeikeium</i> |
| 6 | Control | 84 | Υ-ΜΑ | ΚΑΣ |
| 7 | Control | 80 | Υ-ΔΑ | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| 8 | Control | 77 | Υ-ΔΑ | <i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> |
| 9 | Control | 72 | Υ-ΔΑ | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| 10 | Control | 63 | Υ-ΔΑ | <i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| 11 | Control | 59 | Υ-ΔΑ | ΚΑΣ |
| 12 | Control | 57 | Υ-ΔΑ | ΚΑΣ |
| 13 | Control | 29 | Υ-ΔΑ | <i>Pantoea (Enterobacter) agglomerans</i> |
| 14 | Control | 11 | Υ-ΔΑ | <i>S. maltophilia</i> + <i>Acinetobacter spp.</i> |
| 15 | Control | 10 | Υ-ΔΑ | <i>Candida albicans</i> |
| 16 | Control | 8 | Υ-ΔΑ | MRSA |
| 17 | Control | 3 | Υ-ΜΑ | <i>Staphylococcus aureus</i> |

ΚΑΣ: κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι
MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*
Υ-ΔΑ: υποκλειδίου καθετήρα διπλού αυλού
Υ-ΜΑ: υποκλειδίου καθετήρα μονού αυλού

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Μεταβλητές σχετιζόμενες με ΒΣΚ. Μονοδιάστατη και πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης
ανάλυση**

| <u>Μεταβλητή</u> | <u>Ασθενείς</u> | <u>Λοιμώξεις</u> | <u>Μονοδιάστατη p</u> | <u>Μονοδιάστατη OR</u> | <u>Μονοδιάστατη 95% CI</u> | <u>Πολλαπλή p</u> | <u>Πολλαπλή OR</u> | <u>Πολλαπλή % CI</u> |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| MP-MΦΚ | 182 | 3 | 0,005 | 0,18 | 0,05-0,68 | <0,001 | 0,10 | 0,01-0,44 |
| Αντιμικροβιακά (προφυλακτικά)* | 62 | 7 | 0,02 | 3,62 | 1,32-9,91 | | | |
| Λευχαιμία | 31 | 4 | 0,05 | 3,56 | 1,08-11,66 | | | |
| Ιντερλευκίνη 2** | 37 | 4 | 0,09 | 2,85 | 0,88-9,26 | | | |
| Μετάγγιση αίματος** | 65 | 6 | 0,10 | 2,59 | 0,92-7,28 | | | |
| ΠΕΚΚ | 130 | 0 | 0,001 | 0,061 | 0,00-0,36 | <0,001 | 0,06 | 0,00-0,34 |
| Θρομβοπενία** | 156 | 11 | 0,08 | 2,45 | 0,89-6,79 | | | |

ΒΣΚ: βακτηριαιμίες που σχετίζονται με καθετήρες

MP-MΦΚ: μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη

ΠΕΚΚ: περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, *: κατά την εισαγωγή του καθετήρα, **: κατά τη διάρκεια της μελέτης

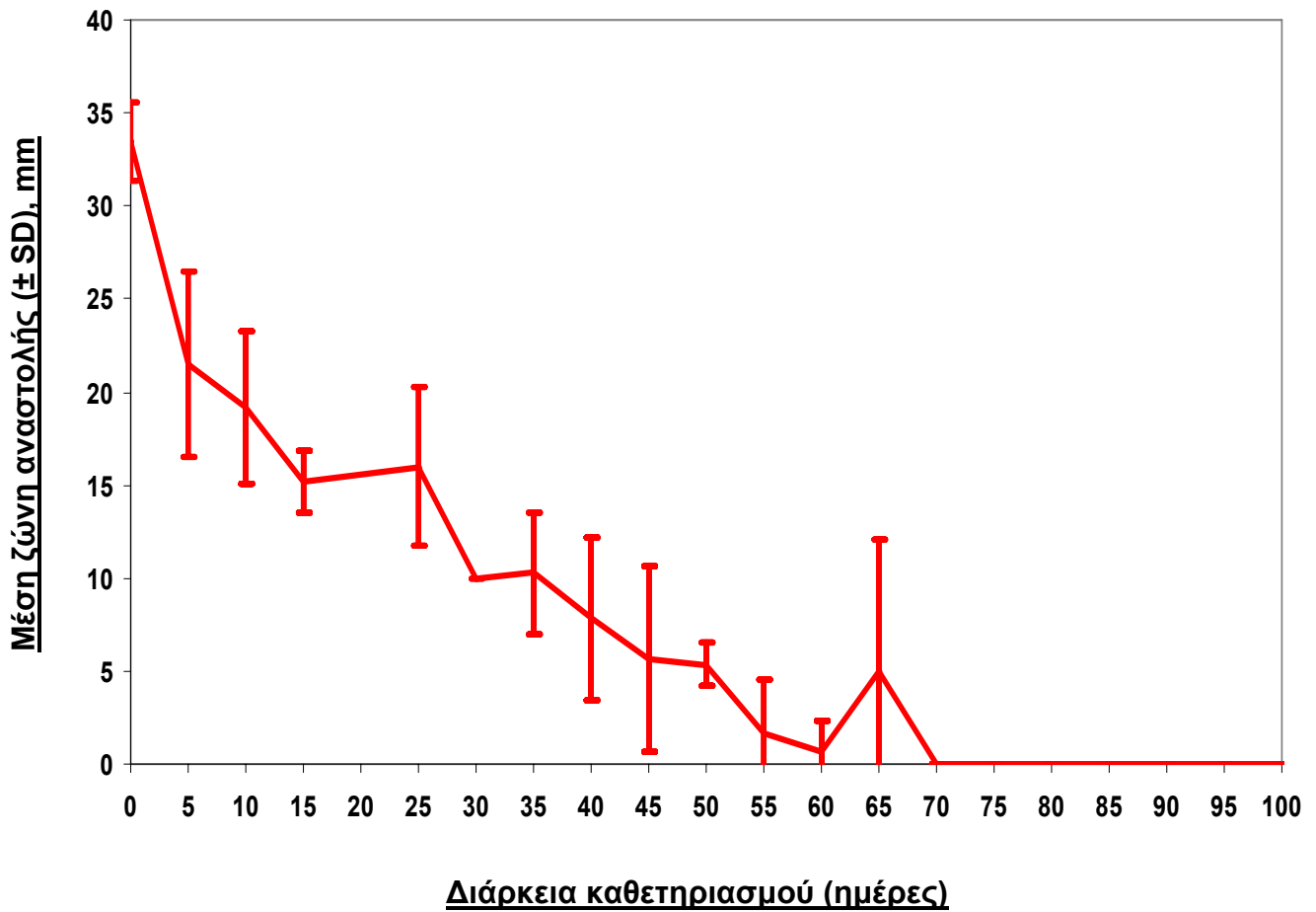
➤ **Άσηπτη θρομβοφλεβίτιδα**

Από τους 3 τύπους καθετήρων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, η χρήση των περιφερικά εισερχόμενων κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΠΕΚΚ) αποδείχθηκε ό,τι σχετίζεται με εμφάνιση άσηπτης θρομβοφλεβίτιδας. Συγκεκριμένα στην ομάδα των ασθενών που χρησιμοποίησαν ΜΡ-ΜΦΚ κατεγράφησαν 7 περιπτώσεις άσηπτης θρομβοφλεβίτιδας. Σε όλες τις περιπτώσεις είχαν χρησιμοποιηθεί ΠΕΚΚ ($p=0,001$).

Ομοίως και οι 8 περιπτώσεις άσηπτης θρομβοφλεβίτιδας που συνέβησαν στο σκέλος της μελέτης με απλούς καθετήρες, συνέβησαν σε ασθενείς με ΠΕΚΚ ($p=0,001$). Συνολικά το ποσοστό άσηπτης φλεβίτιδας στους ασθενείς με ΠΕΚΚ ήταν 11,7%. Αντιθέτως δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις άσηπτης θρομβοφλεβίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν υποκλείδιο μόνιμο φλεβικό καθετήρα.

➤ **Διάρκεια αντιμικροβιακής δράσης των καθετήρων που αφαιρέθηκαν**

Κατά την 100^η ημέρα της μελέτης είχαν αφαιρεθεί 154 καθετήρες επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη. Σε 120 από αυτούς, προσδιορίστηκαν οι υπολειπόμενες (*residual*) ζώνες αναστολής (*zone of inhibition*) εναντίον MRSA. Αυτοί οι 120 καθετήρες είχαν μέση διάρκεια καθετηριασμού 68,2 ημέρες και διατήρησαν μέση τιμή ζώνης αναστολής ≥ 10 mm για τουλάχιστον 35 ημέρες μετά την εισαγωγή τους (Σχήμα 4).



ΣΧΗΜΑ 4: Διάρκεια αντιμικροβιακής δράσης καθετήρων επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη σε σχέση με τη χρονική διάρκεια καθετηριασμού

➤ **Ευαισθησία των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τους αφαιρεθέντες καθετήρες**

Καθορίσθηκε η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) της μινοκυκλίνης και της ριφαμπικίνης για τους μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν από τους αφαιρεθέντες καθετήρες. Η μέση (*mean*) τιμή της MIC και για τα δύο αντιμικροβιακά ήταν μικρότερη για τα στελέχη *Staphylococcus epidermidis* που απομονώθηκαν από τους ΜΡ-ΜΦΚ σε σχέση με στελέχη ιδίων μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από απλούς καθετήρες (Πίνακας 9).

Επιπλέον η ευαισθησία στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη των στελεχών *S. epidermidis* που απομονώθηκαν από το περιβάλλον δέρμα του σημείου εισόδου των ΜΡ-ΜΦΚ πριν την εισαγωγή τους ήταν παρόμοια με εκείνη στελεχών *S. epidermidis* που απομονώθηκαν από το σημείο εισόδου των ΜΡ-ΜΦΚ κατά την αφαίρεσή τους (Πίνακας 9).

➤ **Επίπεδα μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης στο αίμα**

Μελετήθηκαν εννέα επιπλέον ασθενείς οι οποίοι, χωρίς να τυχαιοποιηθούν, έλαβαν ΜΡ-ΜΦΚ, με μόνο σκοπό να προσδιοριστούν τα επίπεδα μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης στο αίμα τους. Οι εννέα αυτοί ασθενείς, παρέμειναν κατά τα άλλα εκτός μελέτης, καθώς δεν έλαβαν μέρος στην συλλογή άλλων δεδομένων και στην ανάλυση άλλων αποτελεσμάτων.

Στο περιφερικό αίμα που ελήφθη από τους ασθενείς αυτούς, 24, 48 και 72 ώρες μετά την εισαγωγή του ΜΡ-ΜΦΚ δεν ανιχνεύθηκαν επίπεδα μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης. Το όριο ανίχνευσης για κάθε αντιβιοτικό ήταν 1mg/L.

| ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Ευαισθησία στελεχών <i>Staphylococcus epidermidis</i> απομονωθέντων από καθετήρες και δέρμα ασθενών | | | | |
|---|--------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------------------|
| MIC, μέση τιμή (διακύμανση) µg/ml | | | | |
| | Στελέχη από καθετήρες * | | Στελέχη από δέρμα ** | |
| | MP-ΜΦΚ | Control ΜΦΚ | Κατά την εισαγωγή MP-ΜΦΚ | Κατά την αφαίρεση MP-ΜΦΚ |
| Μινοκυκλίνη | 0,09 (0,03-0,5) | 0,3 (0,03-1) | 0,16 (0,03-0,5) | 0,05 (0,03-0,25) |
| Ριφαμπικίνη | 0,14 (0,03-1) | 5 (0,03-64) | 0,06 (0,03-0,25) | 0,06 (0,03-0,25) |

ΜΦΚ : μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες

MP-ΜΦΚ: Μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη

* Στελέχη *S. epidermidis* από αποικισμένους καθετήρες και από καθετήρες που προκάλεσαν βακτηριαιμία

** Στελέχη *S. epidermidis* από δέρμα ασθενών με MP-ΜΦΚ μόνο

2. Διερεύνηση της πιθανής συμβολής των μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής (δεύτερο μέρος μελέτης)

Στη ξεχωριστή αναδρομική μελέτη διερεύνησης πιθανής ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στους χρησιμοποιούμενους για επικάλυψη καθετήρων αντιμικροβιακούς παράγοντες, εντάχθηκαν 212 ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (122 με αλλογενή και 90 με αυτόλογη) με 9.378 ημέρες νοσηλείας και 460 ασθενείς με λευχαιμία (9.844 ημέρες νοσηλείας) (Πίνακας 10). Οι δύο αυτοί πληθυσμοί είχαν παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά αν και οι ασθενείς με μεταμόσχευση ήταν κάπως νεότεροι ($p < 0,001$). Όλοι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα, συγκριτικά με το 90% των λευχαιμικών ($p < 0,001$). Ο μέσος χρόνος καθετηριασμού ήταν μεγαλύτερος για τους μεταμοσχευμένους ($p = 0,003$). Δεκατέσσερις από την ομάδα των λευχαιμικών που είχαν μεταμοσχευθεί τον προηγούμενο χρόνο ανέπτυξαν GVHD, συγκριτικά με 42 από την ομάδα των μεταμοσχευμένων ($p < 0,001$). Ουδετεροπενία καταγράφηκε σε όλους τους μεταμοσχευμένους σε σύγκριση με το 83% των λευχαιμικών ($p < 0,001$). Η διάρκεια της ήταν μεγαλύτερη στους λευχαιμικούς ($p < 0,001$). Η μέση χρήση της ριφαμπικίνης ήταν η ίδια και για τους δύο πληθυσμούς ασθενών, ενώ οι τετρακυκλίνες χρησιμοποιήθηκαν εντατικότερα στους μεταμοσχευμένους ($p = 0,02$).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφηκαν 14 πρωτοπαθείς βακτηριαιμίες από *Staphylococcus spp.* στους ασθενείς με μεταμόσχευση. Οι 3 από αυτές προκλήθηκαν από *Staphylococcus aureus* και οι υπόλοιπες 11 από κοαγκουλάση

αρνητικούς σταφυλοκόκκους (ΚΑΣ). Στους ασθενείς με λευχαιμία καταγράφηκαν 53 πρωτοπαθείς βακτηριαιμίες (4 από *S.aureus* και 49 από ΚΑΣ). Η συχνότητα των πρωτοπαθών βακτηριαιμιών για τους ασθενείς με μεταμόσχευση ήταν 1,2/1.000 ημέρες νοσηλείας, συγκριτικά με 5,4/1.000 ημέρες νοσηλείας για τους ασθενείς με λευχαιμία ($p = 0,003$) (Πίνακας 10). Όλα τα απομονωθέντα στελέχη *Staphylococcus spp.* ήταν ευαίσθητα στη μινοκυκλίνη, ενώ 1 στέλεχος από ασθενή με μεταμόσχευση και 9 από ισάριθμους ασθενείς με λευχαιμία ήταν ανθεκτικά στη ριφαμπικίνη ($p=0,7$).

Μετά από 4 χρόνια χρήσης ΜΡ-ΜΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεως προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, χρησιμοποιώντας περίπου 600 ΜΡ-ΜΦΚ (27.600 ημέρες χρήσης τους) ο τύπος της ευαισθησίας στελεχών *Staphylococcus spp.* στη μινοκυκλίνη και στη ριφαμπικίνη ήταν παρόμοιος με αυτόν που καταγράφηκε 5-7 χρόνια (1990-1992)²³⁴ πριν την εισαγωγή των ΜΡ-ΜΦΚ στην κλινική χρήση του τμήματος μεταμοσχεύσεων (Πίνακας 11).

| ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Χαρακτηριστικά των νοσηλευομένων ασθενών στα τμήματα μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και λευχαιμίας του MDACC από Ιούλιο 2001-Δεκέμβριο 2001 | | | |
|---|---|----------------------------------|----------|
| Χαρακτηριστικό | Μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (N=212) (%) | Λευχαιμία (N=460) (%) | p |
| Φύλο, αρσενικό | 124 (59) | 278 (60) | 0,63 |
| Ηλικία (μέση, \pm SD), χρόνια | 46 (\pm 15) | 53 (\pm 17) | <0,001 |
| Κεντρικός φλεβικός καθετήρας | 212 (100) | 414 (90) | <0,001 |
| Διάρκεια καθετηριασμού (\pm SD), ημέρες | 112 (\pm 53) | 102 (\pm 63) | 0,03 |
| GVHD | 42 (20) | 14 (3) | <0,001 |
| Ουδετεροπενία ($<500/\text{mm}^3$) | 212 (100) | 382 (83) | <0,001 |
| Διάρκεια ουδετεροπενίας (\pm SD), ημέρες | 18 (\pm 18) | 32 (\pm 31) | <0,001 |
| Μέση ΚΗΔ ριφαμπικίνης (\pm SD) | 4,7 (\pm 3,5) | 4,7 (\pm 3,5) | 1 |
| Μέση ΚΗΔ τετρακυκλινών (\pm SD) | 7,5 (\pm 8) | 4 (\pm 3) | 0,02 |
| Βακτηραιμία από <i>Staphylococcus spp.</i> (ανά 1.000 ημέρες νοσηλείας) | 1,2 | 5,4 | 0,003 |

GVHD: graft versus host disease

ΚΗΔ: καθορισμένη ημερήσια δόση

MDACC: The University of Texas, MD Anderson Cancer Center

| ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ευαισθησία <i>Staphylococcus spp.</i> σε αντιμικροβιακά (MIC₉₀ mg/L) | | | | | | |
|--|----------------------------|---------------|--|---------------|---------------------------|---------------|
| <u>1990-1992</u> ²³⁴ | | | <u>7/2001-12/2001</u> | | | |
| | | | <u>Μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων</u> | | <u>Λευχαιμία</u> | |
| | <i>S. aureus</i> (N=60) | ΚΑΣ (N=30) | <i>S. aureus</i> (N=3) | ΚΑΣ (N=11) | <i>S. aureus</i> (N=4) | ΚΑΣ (N=49) |
| Μινοκυκλίνη | 0,25 | 0,2 | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Ριφαμπικίνη | 0,5 | 0,03 | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 | 128 |

ΚΑΣ: κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

Δ. Συζήτηση

1. Αποτελεσματικότητα μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες (πρώτο μέρος μελέτης)

Οι μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες είναι απαραίτητοι στη θεραπεία χρόνιων ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με νεοπλασία, όσοι χρειάζονται χρόνια αιμοκάθαρση, όπως επίσης και οι ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Δυστυχώς η χρήση τους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Η συχνότητα των λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες κυμαίνεται μεταξύ 1 και 2 επεισοδίων ανά 1.000 ημέρες χρήσεως¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Με βάση αυτό το ποσοστό, λαμβάνοντας υπ'όψη ότι περίπου 500.000 μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες χρησιμοποιούνται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και υπολογίζοντας κατά προσέγγιση ότι ο μέσος χρόνος καθετηριασμού είναι 100 ημέρες, φθάνουμε στο συμπέρασμα πως ο αριθμός των λοιμώξεων που σχετίζονται με χρήση καθετήρων κυμαίνεται μεταξύ 50.000 και 100.000 ετησίως.

Η παρούσα προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε πως ευθέως εισαγόμενοι μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες από σιλικόνη που έχουν επικαλυφθεί με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί στην πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες σε ασθενείς με νεοπλασία.

Η χρήση προφυλακτικών συνθηκών μέγιστης ασηψίας (*maximal sterile barriers precautions*), όπως αποστειρωμένα γάντια, μάσκα προσώπου, ολόσωμη χειρουργική ποδιά και μεγάλα χειρουργικά πεδία, κατά τη διάρκεια εισαγωγής των

κεντρικών φλεβικών καθετήρων συμβάλλει στη μείωση σχετικών βακτηριαιμιών¹⁹⁵. Κατά τη διάρκεια της παρούσης μελέτης όλοι οι καθετήρες εισήχθησαν από προσωπικό που τηρούσε αυστηρά συνθήκες μεγίστης ασηψίας. Εντούτοις η συχνότητα των βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες στο σκέλος των απλών καθετήρων (control) ήταν υψηλή (8%), δηλαδή 1,28 λοιμώξεις/1.000 ημέρες χρήσης καθετήρων. Αντιθέτως καταγράφηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας στην ελάττωση του ποσοστού αυτών των λοιμώξεων υπέρ των καθετήρων με επικάλυψη από μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη (1,6%, δηλαδή 0,25 λοιμώξεις/1.000 ημέρες χρήσης καθετήρων, $p = 0,003$). Προσφάτως ο οργανισμός Centers for Disease Control and Prevention (CDC) των Η.Π.Α. (Atlanta, Georgia) δημοσίευσε οδηγίες για την πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με αγγειακούς καθετήρες. Οι οδηγίες συνιστούν τη χρήση αντιμικροβιακά επικαλυμμένων καθετήρων σε ασθενείς με προσδόκιμο καθετηριασμού πάνω από 5 ημέρες, εάν η συχνότητα των σχετικών βακτηριαιμιών παραμένει πάνω από το όριο που έχει θέσει κάθε νοσοκομείο, παρά την εφαρμογή κλασικών προφυλακτικών - προληπτικών μέτρων, συμπεριλαμβανομένου και των συνθηκών μεγίστης ασηψίας κατά την εισαγωγή τους²³⁵.

Η επικάλυψη της επιφάνειας των καθετήρων με συνδυασμούς αντιμικροβιακών έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο κατά της ανάπτυξης βακτηριαιμιών. Καθετήρες από πολυουρεθάνιο, βραχείας χρήσεως, επικαλυμμένοι με *chlorhexidine/silver-sulfadiazine* (CHSS), αποδείχθηκαν αποτελεσματικότεροι από απλούς μη επικαλυμμένους (*control*) στην πρόληψη σχετικών βακτηριαιμιών²¹⁰. Εντούτοις σε *in vitro* πειράματα αποδείχθηκε πως CHSS-επικαλυμμένοι καθετήρες χαρακτηρίζονται από μικρής διάρκειας

αντιμικροβιακή δραστικότητα, που ελαττώνεται με το χρόνο (3 ημέρες ημίσεια ζωή κατά του *Staphylococcus epidermidis*)²²⁰. Κατά συνέπεια η αντιμικροβιακή δραστικότητά τους δεν επαρκεί για μακροχρόνιους καθετηριασμούς, όπως αποδείχθηκε από μεγάλη, τυχαίοποιημένη μελέτη όπου οι καθετήρες με CHSS-επικάλυψη και μέση διάρκεια χρήσης τις 20 ημέρες, απέτυχαν να προστατέψουν νεοπλασματικούς ασθενείς από σχετικές βακτηριαιμίες²¹¹. Πιστεύεται πως η ανεπάρκεια των CHSS-καθετήρων για μακροχρόνια αντιμικροβιακή προστασία οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο η εξωτερική τους επιφάνεια είναι επικαλυμμένη με CHSS. Νέας τεχνολογίας, δεύτερης γενιάς CHSS-καθετήρες παρουσιάστηκαν πρόσφατα. Είναι επικαλυμμένοι με CHSS τόσο στην εξωτερική όσο και στην εσωτερική τους επιφάνεια. Εντούτοις οι ζώνες αναστολής (*zones of inhibition*) αυτής της δεύτερης γενιάς CHSS-καθετήρων ελαττώνονται εντός 3 μόνο ημερών σε λιγότερο από 10 mm²¹⁷. Επιπλέον *in vitro* δεδομένα δείχνουν πως η αντιμικροβιακή τους δράση δε διαρκεί περισσότερο από 14 ημέρες²³⁶. Κατά συνέπεια μπορεί να εξηγηθεί γιατί σε 2 προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες οι δεύτερης γενιάς CHSS-καθετήρες απέτυχαν να ελαττώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριαιμιών που σχετίζονται με τη χρήση τους παρά το γεγονός ότι ο μικροβιακός τους αποικισμός ελαττώθηκε σημαντικά συγκριτικά με απλούς μη επικαλυμμένους καθετήρες^{237, 238}.

Αντιθέτως καθετήρες από πολυουρεθάνιο, βραχείας διάρκειας καθετηριασμού, επικαλυμμένοι τόσο στην εσωτερική όσο και στην εξωτερική τους επιφάνεια με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη, έχουν, *in vitro* και *in vivo*, ευρέως φάσματος δραστικότητα εναντίον Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών^{220, 222}. Σύμφωνα με μεγάλη, προοπτική, τυχαίοποιημένη και

πολυκεντρική μελέτη, οι επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη καθετήρες ήταν 12 φορές λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν βακτηριαιμία και 3 φορές λιγότερο πιθανό να αποικισθούν με μικροοργανισμούς συγκριτικά με τους CHSS-καθετήρες πρώτης γενιάς ²¹⁸. Επιπλέον η αντιμικροβιακή τους δράση, όπως άλλωστε επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα της παρούσης μελέτης, διαρκούσε περισσότερο από 30 ημέρες ²¹⁸, κάτι που μπορεί να εξηγήσει, εν μέρει, την ανώτερη αποτελεσματικότητα τους όταν συγκρίνονται με CHSS-καθετήρες πρώτης γενιάς.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες αφορούν καθετήρες κατασκευασμένους από πολυουρεθάνιο και περιπτώσεις καθετηριασμού βραχείας διάρκειας. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που ασχολείται με καθετήρες κατασκευασμένους από σιλικόνη επικαλυμμένους με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη και περιπτώσεις καθετηριασμού μακράς διάρκειας και καταδεικνύει πως οι καθετήρες αυτοί σχετίζονται με σαφώς χαμηλότερη συχνότητα σχετικών βακτηριαιμιών (0,24/1.000 ημέρες-χρήσης) συγκριτικά με τα δεδομένα (2,77/1.000 ημέρες-χρήσης) ¹¹⁵ που ήταν μέχρι σήμερα γνωστά για απλούς καθετήρες σε ασθενείς με νεοπλασία. Αυτή είναι μια παρατήρηση που εάν επαληθευθεί με επιπλέον προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες μπορεί να αποδειχθεί πολύτιμη για την προστασία ασθενών με νεοπλασία.

Στο University of Texas MD Anderson Cancer Center το κόστος εισαγωγής ενός ΠΕΚΚ είναι περίπου \$1.190 και ενός υποκλειδίου ευθέως εισαγόμενου καθετήρα (*non-tunneled*) είναι \$1.326, ενώ η εισαγωγή ενός καθετήρα εισαγόμενου μέσω υποδορίου διαύλου (*tunneled*) κοστίζει περίπου \$6.502 και ενός υποδόρια εμφυτευόμενου καθετήρα (*port*) \$7.076. Εάν συνυπολογίσουμε το γεγονός ό,τι οι

μόνιμοι ευθέως εισαγόμενοι φλεβικοί καθετήρες (*non-tunneled*) από σιλικόνη που είναι επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη σχετίζονται με χαμηλή συχνότητα λοιμώξεων, τότε διαπιστώνουμε ότι αποτελούν οικονομική εναλλακτική λύση αντί των μέσω υποδορίου διαύλου εισαγόμενων καθετήρων (*tunneled*).

Η χρήση καθετήρων επικαλυμμένων με αντιμικροβιακά εγείρει ανησυχίες για πιθανή αύξηση της αντοχής μικροοργανισμών στα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά. *In vitro* μελέτες υπαινίσσονται ότι ο κίνδυνος είναι υπαρκτός²²⁷. Αντιθέτως κλινικές μελέτες δεν έχουν, μέχρι στιγμής, επιβεβαιώσει ένα τέτοιο γεγονός^{218, 222, 239}.

Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε μικροοργανισμούς που ανέπτυξαν αντοχή στη μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη μετά μακροχρόνιο καθετηριασμό (μέση διάρκεια 65 ημερών). Φαίνεται πως η απουσία ανιχνεύσιμων επιπέδων μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης στο αίμα ασθενών με ΜΡ-ΜΦΚ, επιβεβαιώνει τη μη ύπαρξη των 2 εν λόγω αντιμικροβιακών στη συστηματική κυκλοφορία και κατά συνέπεια το χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής. Το πρόβλημα της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα αντιμικροβιακά είναι κεφαλαιώδους σημασίας, τόσο από βιολογική και κλινική, όσο και από οικονομική άποψη, γι' αυτό ο συνεχής έλεγχος είναι πολύ σημαντικός. Η εγρήγορση αυτή, ωστόσο, δεν θα πρέπει να αποθαρρύνει τη χρήση των επικαλυμμένων με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη μόνιμων φλεβικών καθετήρων που αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην περιστολή των λοιμώξεων.

Η Υπηρεσία Έρευνας των Υπηρεσιών Υγείας και της Ποιότητάς τους (Agency for Health Care Research and Quality) στις Η.Π.Α. μελέτησε 79 πρακτικές που αποσκοπούν στην ασφάλεια των ασθενών²⁴⁰. Ανάμεσα στις 11 που έκρινε ως

ποιο σημαντικές συγκαταλέγεται και η χρήση των μόνιμων φλεβικών καθετήρων που είναι επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη²⁴⁰.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη παγκοσμίως που ερευνά τη μακροχρόνια χρήση φλεβικών καθετήρων κατασκευασμένων από σιλικόνη. Το συμπέρασμα αυτής της προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης είναι ότι μόνιμοι ευθέως εισαγόμενοι φλεβικοί καθετήρες (*non-tunneled*) κατασκευασμένοι από σιλικόνη, επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη, είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί στην πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες, σε ασθενείς με νεοπλασία. Οι καθετήρες αυτού του τύπου μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική επιλογή αντί ποιο ακριβών, μέσω υποδορίου διαύλου εισαγόμενων καθετήρων (*tunneled*), κάτι που πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω μέσω καλά σχεδιασμένων προοπτικών και τυχαιοποιημένων μελετών.

2. Διερεύνηση της πιθανής συμβολής των μόνιμων φλεβικών καθετήρων εμβαπτισμένων με μινοκυκλίνη-ριφαμπικίνη στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής (δεύτερο μέρος της μελέτης)

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα GVHD, ομοίως σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια καθετηριασμού, όπως επίσης και σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα καθετηριασμού, συγκριτικά με τους λευχαιμικούς ασθενείς. Εν τούτοις οι ασθενείς με μεταμόσχευση ήταν 4,5 φορές λιγότερο πιθανό από ό,τι οι ασθενείς με λευχαιμία να αναπτύξουν πρωτοπαθή σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία (Πίνακας 10). Αυτή η διαφορά στη συχνότητα πρωτοπαθούς σταφυλοκοκκικής βακτηριαιμίας θα πρέπει να αποδοθεί στη χρήση των ΜΡ-ΜΦΚ από το τμήμα μεταμοσχεύσεων, καθώς οι βακτηριαιμίες αυτές συχνά σχετίζονται με καθετήρες ²⁴¹. Ενώ η σοβαρότητα και η διάρκεια της ουδετεροπενίας είναι αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης ²⁴², δεν έχουν συσχετισθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες ¹³⁷. Στην παρούσα μελέτη η ουδετεροπενία ήταν συχνότερη σε ασθενείς με μεταμόσχευση, ενώ η διάρκεια της ήταν μεγαλύτερη στους λευχαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 10).

Έχει εκφραστεί προβληματισμός σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στη μινοκυκλίνη και τη ριφαμπικίνη. Σε δύο *in vitro* ^{223, 227} μελέτες στελέχη *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis* εκτέθηκαν σε μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη σε μεγιστοποιημένες συνθήκες έκθεσης. Παρά το γεγονός ότι η MIC του *Staphylococcus epidermidis* για το συνδυασμό μινοκυκλίνης και ριφαμπικίνης αυξήθηκε 10-16 φορές, οι μικροοργανισμοί

διατήρησαν την ευαισθησία τους στο συνδυασμό αυτών των αντιμικροβιακών σε επίπεδο MIC $\leq 0,31 \mu\text{g/mL}$ ^{223, 227}.

Η παρούσα μελέτη είναι διεθνώς η μόνη κλινική μελέτη που διερευνά το θέμα ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στη μινοκυκλίνη και τη ριφαμπικίνη μετά μακροχρόνια χρήση MP-MΦΚ. Παρά τη χρήση περίπου 600 ΜΦΚ σε μια περίοδο 4 ετών, με περίπου 27.600 ημέρες χρήσης, όλα τα στελέχη *Staphylococcus spp.* που προκάλεσαν βακτηραιμίες σχετιζόμενες με καθετήρες σε ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων παρέμειναν ευαίσθητα στη μινοκυκλίνη, ενώ 93% διατήρησαν την ευαισθησία τους στη ριφαμπικίνη, παρά το γεγονός ότι MP-MΦΚ και τετρακυκλίνες χρησιμοποιούνται συστηματικά στο τμήμα μεταμοσχεύσεων. Επιπλέον παρά τη χρήση MP-MΦΚ στους ασθενείς με μεταμόσχευση, ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών μικροοργανισμών στη ριφαμπικίνη, ήταν μικρότερος σε σχέση με τους λευχαιμικούς ασθενείς, παρά την ίδια συστηματική χρήση ριφαμπικίνης και στα δύο τμήματα (Πίνακας 11). Επιπροσθέτως η ευαισθησία των στελεχών *Staphylococcus spp.* στη μινοκυκλίνη και τη ριφαμπικίνη, μετά από 4 χρόνια χρήσης των MP-MΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεων, ήταν συγκρίσιμη με τις ευαισθησίες που είχαν καταγραφεί την περίοδο 1990-1992 ²³⁴ (5-7 χρόνια πριν τη χρήση MP-MΦΚ στο τμήμα μεταμοσχεύσεων) (Πίνακας 11).

Συμπερασματικά οι μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες που είναι επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη βακτηραιμιών που σχετίζονται με καθετήρες και προκαλούνται από *Staphylococcus spp.*, σε ασθενείς με νεοπλασία. Επιπλέον σχετίζονται με μικρό κίνδυνο ανάπτυξης

σταφυλοκοκκικής αντοχής στα δύο χρησιμοποιούμενα για επικάλυψη αντιμικροβιακά.

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑΣ ΠΕΡΙΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΙΜΩΝ
ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΑΘΗΤΡΩΝ ΣΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:
ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΑ ΤΥΦΛΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση μόνιμων φλεβικών καθετήρων συνέβαλλε σημαντικά στη βελτίωση της ιατρικής φροντίδας των χρονίως πασχόντων. Δυστυχώς η χρήση τους σχετίζεται με επιπλοκές, εκ των οποίων η πιο συχνή και σοβαρή είναι οι λοιμώξεις. Στην προσπάθεια ελάττωσης της συχνότητας αυτών των λοιμώξεων η επικάλυψη των καθετήρων με αντιμικροβιακές ουσίες αποτελεί ένα αποδοτικό μέτρο. Η εμπειρία χρήσης καθετήρων επικαλυμμένων με αντιμικροβιακά περιορίζεται μέχρι πρότινος σε καθετήρες από πολυουρεθάνιο βραχέως χρόνου καθετηριασμού. Επιπλέον υπήρχαν επιφυλάξεις σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται ως επικάλυψη. Η υπάρχουσα σχετική βιβλιογραφία είναι περιορισμένη και αναφέρεται κυρίως σε *in vitro* συνθήκες και καθετηριασμούς βραχείας διάρκειας.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της δυνατότητας των μόνιμων φλεβικών καθετήρων από σιλικόνη, επικαλυμμένων με μινουκυκλίνη και ριφαμπικίνη (MP-MΦΚ), να αποτρέψουν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη μακροχρόνια χρήση τους. Επιπροσθέτως σκοπός ήταν να διερευνηθεί εάν η μακροχρόνια χρήση των MP-MΦΚ συνέβαλε στην εμφάνιση μικροοργανισμών ανθεκτικών στα χρησιμοποιούμενα ως επικάλυψη αντιμικροβιακά.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκαν δύο ανεξάρτητες μελέτες. Προκειμένου να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των MP-MΦΚ στην πρόληψη βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες (ΒΣΚ), εκπονήθηκε στο M. D. Anderson Cancer Center (MDACC) (Houston, ΗΠΑ) μια προοπτική, τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική μελέτη. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με νεοπλασία, που είχαν ανάγκη εισαγωγής νέου μακροχρόνιου κεντρικού φλεβικού καθετήρα (υποκλείδιος ή περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να

λάβουν είτε MP-ΜΦΚ είτε ένα απλό, χωρίς επικάλυψη με αντιμικροβιακές ουσίες καθετήρα (control). Οι ασθενείς εκτιμούνται κλινικώς σε τακτά χρονικά διαστήματα για περίοδο 100 ημερών μετά την εισαγωγή του υπό μελέτη καθετήρα ή μέχρι την αφαίρεση του υπό μελέτη καθετήρα, αναλόγως με το ποιο γεγονός συνέβαινε πρώτο. Όλα τα συμβάματα σχετικά με τους υπό μελέτη καθετήρες κατεγράφοντο λεπτομερώς.

Μια επιπλέον, ανεξάρτητη της προηγούμενης, μελέτη εκπονήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί εάν η κλινική χρήση MP-ΜΦΚ συμβάλλει στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στη μινोकυκλίνη και ριφαμπικίνη. Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι στο MDACC έχει καθιερωθεί σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων να χρησιμοποιούνται MP-ΜΦΚ, ενώ αντιθέτως το τμήμα λευχαιμίας δε χρησιμοποιεί καθετήρες αυτού του τύπου, πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη τεσσάρων χρόνων κλινικής χρήσης των MP-ΜΦΚ, ελέγχοντας την ευαισθησία στα αντιμικροβιακά όλων των στελεχών *Staphylococcus* spp. που προκάλεσαν πρωτοπαθή βακτηριαιμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και στο τμήμα λευχαιμίας για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Αποτελέσματα: Στην προοπτική μελέτη (Σεπτέμβριος 1999 - Μάϊος 2002) μελετήθηκαν συνολικά 356 καθετήρες (182 MP-ΜΦΚ, 174 απλοί-μη επικαλυμένοι-controls). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η μέση διάρκεια καθετηριασμού ήταν παρόμοια και για τα δύο είδη καθετήρων (MP-ΜΦΚ: 66.21 ± 30.88 ημέρες, Απλοί: 63.01 ± 30.80 ημέρες). Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης καταγράφηκαν συνολικά 17 ΒΣΚ. Οι 3 συσχετίστηκαν με MP-ΜΦΚ και οι 14 με απλούς καθετήρες (control). Η αναλογία ΒΣΚ με βάση τις

ημέρες καθετηριασμού ήταν 0,25 και 1,28 ανά 1000 ημέρες καθετηριασμού αντίστοιχα. ($p=0,003$). Η πλειοψηφία των εμπλεκόμενων μικροοργανισμών ήταν Gram θετικοί κόκκοι. Δεν καταγράφηκαν αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη χρήση κανενός είδους καθετήρων.

Στην ανεξάρτητη αναδρομική μελέτη (Ιούλιος - Δεκέμβριος 2001) μελετήθηκαν 212 ασθενείς με μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και 460 ασθενείς με λευχαιμία. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης GVHD ($p<0.001$), μεγαλύτερη συχνότητα καθετηριασμού ($p<0.001$) και ουδετεροπενίας ($p<0.001$), ενώ η διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν μακρύτερη στους ασθενείς με λευχαιμία ($p<0.001$). Η χρήση της ριφαμπικίνης ήταν παρόμοια και στους δύο πληθυσμούς ασθενών ενώ οι τετρακυκλίνες χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο στους μεταμοσχευμένους ($p=0.02$). Η συχνότητα πρωτοπαθούς βακτηριαιμίας από *Staphylococcus* spp. βάσει των ημερών καθετηριασμού στους μεταμοσχευμένους ήταν 1,2 ανά 1000 ημέρες και 5,5 ανά 1000 ημέρες στους λευχαιμικούς ($p=0.003$). Απομονώθηκαν 9 στελέχη *Staphylococcus* spp σε ασθενείς με λευχαιμία και 1 σε μεταμοσχευμένο ασθενή ανθεκτικά στη ριφαμπικίνη. Αντιθέτως δεν καταγράφηκε αντοχή στη μινοκυκλίνη.

Συμπέρασμα: Οι κατασκευασμένοι από σιλικόνη επικαλυμμένοι με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη μόνιμοι φλεβικοί καθετήρες είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί στην πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες σε ασθενείς με νεοπλασία. Επιπροσθέτως φαίνεται ότι σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης σταφυλοκοκκικής αντοχής στα χρησιμοποιούμενα ως επικάλυψη αντιμικροβιακά.

**“CENTRAL VENOUS CATHETERS IMPREGNATED WITH MINOCYCLINE AND
RIFAMPIN FOR THE PREVENTION OF CATHETER- RELATED
BLOODSTREAM INFECTIONS IN PATIENTS WITH CANCER:
A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL”**

ABSTRACT

The introduction of long term catheters in mainstream clinical practice has significantly improved the care of chronically ill patients. Unfortunately their use is associated with complications, the most frequent and serious of which being catheter-related infections. One way of reducing such infections is the use of antibiotic coated catheters. The available experience with such devices is focused exclusively on polyurethane catheters dwelling for a short period of time. In addition concerns are raised that such devices might induce microbial resistance to the antibiotics used, with the available limited literature referring primarily on in vitro conditions or on short term catheterizations.

Purpose: To evaluate the efficacy of long-term non-tunneled silicone central venous catheters (CVC) impregnated with minocycline and rifampin (MR-CVC) in reducing catheter-related bloodstream infections (CRBSI). Additionally to evaluate the possibility that the prolonged clinical use of such catheters is associated with an increased risk for development of staphylococcal resistance to the antibiotics used in coating the catheters.

Participants and Methods: Two independent studies were conducted. In order to evaluate the safety and efficacy of MR-CVC in preventing CRBSI, a prospective, randomized, double-blind clinical trial was conducted at M. D. Anderson Cancer Center (MDACC), a tertiary care hospital in Houston, Texas, USA. All patients in the trial had a malignancy and required a new insertion of a long term intravenous catheter (subclavian or peripherally inserted central venous catheter). The participants were randomized to receive either a MR-CVC or an uncoated CVC (control). All patients were followed up closely for 100 days post

catheter insertion or till the study catheter was removed, whichever event took place first. All events pertaining to the study-catheter were recorded in details.

In order to evaluate the impact of the clinical use of MR-CVC on the susceptibility patterns of bacterial isolates causing infections, we conducted a separate independent retrospective study. Based on the fact that in MDACC all BMT recipients during the pre-engraftment period receive MR-CVC as a standard infection control policy for preventing CRBSI whereas MR-CVCs are not part of standard care in the leukemia department, we evaluated the impact of a 4 year period of MR-CVC clinical use on the susceptibility patterns of *Staphylococcus* spp. isolates causing primary bloodstream infections in BMT patients.

Results: The prospective study took place between September 1999 and May 2002. In total 356 evaluable catheters were used, 182 MR-CVC and 174 non-impregnated ones. The patients' characteristics were comparable between the two study groups. The mean duration of catheterization with MR-CVC was comparable to that of non-impregnated catheters (66.21 ± 30.88 vs 63.01 ± 30.80 days). A total of 17 catheter-related bloodstream infections occurred during the course of the prospective study, 3 were associated with the use of MR-CVC and 14 with the non-impregnated catheters, with a rate of catheter-related bloodstream infection of 0.25 and 1.28/1,000 catheter-days, respectively ($p = 0.003$). Gram positive cocci accounted for the majority of the organisms causing the infections. There were no allergic reactions associated with MR-CVC.

During the study period (July - December 2001) of the retrospective study there were 212 BMT and 460 leukemia in-patients. BMT patients had a higher frequency of GVHD ($p < 0.001$), longer duration ($p = 0.003$) and higher frequency of

catheterization ($p < 0.001$) and were more frequently neutropenic ($p < 0.001$); the duration of neutropenia was longer in leukemia patients ($p < 0.001$). Rifampin was equally used in both services whereas tetracyclines were used more in BMT ($p = 0.02$). The rates of primary staphylococcal bacteremia were 1.2 and 5.4/1,000 patient days for BMT and leukemia patients respectively ($p = 0.003$). Nine staphylococcal isolates from the leukemia and one from the BMT service were resistant to rifampin. No resistance to minocycline was recorded.

Conclusion: Long-term non-tunneled central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin are efficacious and safe in reducing catheter-related bloodstream infections in cancer patients and are associated with low risk of development of staphylococcal resistance to minocycline and rifampin.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maki DG. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1992:849-898.
2. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *American Journal of Medicine*. 1991;91(3B):185S-191S.
3. 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(20):1598-1601.
4. Raad, II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis*. 1992;15(2):197-208.
5. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(8):510-515.
6. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(6):396-401.
7. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med*. 1989;87(6):614-620.
8. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992;15(3):414-421.
9. Maki DG. Pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. Washington: American Society for Microbiology; 1989:161-177.
10. Maki DG, Cobb L, Garman JK, Shapiro JM, Ringer M, Helgerson RB. An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med*. 1988;85(3):307-314.
11. Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest*. Jul 1991;100(1):164-167.
12. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med*. 2000;132(5):391-402.
13. Mermel LA. Preventing intravascular catheter-related infections [letter]. *Ann Intern Med*. 2000;133:395.

14. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis*. 1993;168(2):400-407.
15. Maki DG. Skin as a source of nosocomial infection: directions for future research. *Infect Control*. 1986;7(2 Suppl):113-117.
16. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*. 1990;28(11):2520-2525.
17. Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. *Med J Aust*. 1994;161(6):374-378.
18. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;136(4):602-606.
19. Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet*. 1979;148(6):871-875.
20. Raad I, Davis S, Becker M, et al. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe and cost-effective alternative for long-term venous access. *Arch Intern Med*. 1993;153(15):1791-1796.
21. Goodman MS, Wickham R. Venous access devices: an overview. *Oncol Nurs Forum*. 1984;11(5):16-23.
22. Bagnall H, Ruccione K. Experience with a totally implanted venous access device in children with malignant disease. *Oncol Nurs Forum*. 1987;14(4):51-56.
23. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery*. 1982;92(4):720-727.
24. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. *N Engl J Med*. 1985;312(18):1142-1147.
25. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med*. 1991;91(3B):197S-205S.
26. Flowers RH, 3rd, Schwenzer KJ, Kopel RF, Fisch MJ, Tucker SI, Farr BM. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *Jama*. 1989;261(6):878-883.
27. Weightman NC, Simpson EM, Speller DC, Mott MG, Oakhill A. Bacteraemia related to indwelling central venous catheters: prevention, diagnosis and treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7(2):125-129.
28. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative

- cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 1985;21(3):357-360.
29. Cheesbrough JS, Finch RG, Burden RP. A prospective study of the mechanisms of infection associated with hemodialysis catheters. *J Infect Dis.* Oct 1986;154(4):579-589.
 30. Almirall J, Gonzalez J, Rello J, et al. Infection of hemodialysis catheters: incidence and mechanisms. *Am J Nephrol.* 1989;9(6):454-459.
 31. Capell S, Linares J, Sitges-Serra A. Catheter sepsis due to coagulase-negative staphylococci in patients on total parenteral nutrition. *Eur J Clin Microbiol.* 1986;5(1):40-42.
 32. de Cicco M, Panarello G, Chiaradia V, et al. Source and route of microbial colonisation of parenteral nutrition catheters. *Lancet.* 1989;2(8674):1258-1261.
 33. Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis.* 1982;146(4):479-482.
 34. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis.* 1993;167(2):487-490.
 35. Halpin DP, O'Byrne P, McEntee G, Hennessy TP, Stephens RB. Effect of a betadine connection shield on central venous catheter sepsis. *Nutrition.* Jan-Feb 1991;7(1):33-34.
 36. Inoue Y, Nezu R, Matsuda H, et al. Prevention of catheter-related sepsis during parenteral nutrition: effect of a new connection device. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Nov-Dec 1992;16(6):581-585.
 37. Segura M, Alia C, Valverde J, Franch G, Torres Rodriguez JM, Sitges-Serra A. Assessment of a new hub design and the semiquantitative catheter culture method using an in vivo experimental model of catheter sepsis. *J Clin Microbiol.* 1990;28(11):2551-2554.
 38. Clementi E, Marie O, Arlet G, Villers S, Boudaoud S, Falkman H. Usefulness of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related sepsis (CRS)? [abstract no 460]. Paper presented at: 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991; Chicago.
 39. Groeger JS, Lucas AB, Coit D, et al. A prospective, randomized evaluation of the effect of silver impregnated subcutaneous cuffs for preventing tunneled chronic venous access catheter infections in cancer patients. *Ann Surg.* Aug 1993;218(2):206-210.
 40. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis.* 1980;141(6):781-786.
 41. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1305-1309.
 42. Maki DG, Will L. Risk factors for central venous catheter-related infection within the ICU. A prospective study of 345 patients. [Abstract 715]. Paper presented at: 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990; Atlanta, Georgia, USA.

43. Maki DG, Hassemer CA. Endemic rate of fluid contamination and related septicemia in arterial pressure monitoring. *Am J Med.* 1981;70(3):733-738.
44. Maki DG, Jarrett F, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identification of catheter-related infection in the burn patient. *J Surg Res.* May 1977;22(5):513-520.
45. Band JD, Maki DG. Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med.* 1979;67(5):735-741.
46. Maki DG. Infections caused by intravascular devices. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices.* Washington: ASM Press; 1994:155-212.
47. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1993:512-555.
48. Franceschi D, Gerding RL, Phillips G, Fratianne RB. Risk factors associated with intravascular catheter infections in burned patients: a prospective, randomized study. *J Trauma.* Jun 1989;29(6):811-816.
49. Pruitt BA, Jr., McManus WF, Kim SH, Treat RC. Diagnosis and treatment of cannula-related intravenous sepsis in burn patients. *Ann Surg.* May 1980;191(5):546-554.
50. Sheth NK, Franson TR, Sohnle PG. Influence of bacterial adherence to intravascular catheters on in-vitro antibiotic susceptibility. *Lancet.* 1985;2(8467):1266-1268.
51. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet.* 2001;358(9276):135-138.
52. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;21(1):9-14.
53. Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG. Staphylococcus epidermidis extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. *J Infect Dis.* 1990;161(1):37-40.
54. Costerton JW, Irvin RT, Cheng KJ. The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1981;35:299-324.
55. Tojo M, Yamashita N, Goldmann DA, Pier GB. Isolation and characterization of a capsular polysaccharide adhesin from *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis.* 1988;157(4):713-722.
56. McKenney D, Hubner J, Muller E, Wang Y, Goldmann DA, Pier GB. The ica locus of *Staphylococcus epidermidis* encodes production of the capsular polysaccharide/adhesin. *Infect Immun.* 1998;66(10):4711-4720.
57. Gaur NK, Klotz SA. Expression, cloning, and characterization of a *Candida albicans* gene, ALA1, that confers adherence properties upon *Saccharomyces cerevisiae* for extracellular matrix proteins. *Infect Immun.* 1997;65(12):5289-5294.
58. Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Gotz F. The intercellular adhesion (ica) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation. *Infect Immun.* 1999;67(10):5427-5433.
59. Gerke C, Kraft A, Sussmuth R, Schweitzer O, Gotz F. Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of

- the Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin. *J Biol Chem.* 1998;273(29):18586-18593.
60. Lewis RE, Lo HJ, Raad, II, Kontoyiannis DP. Lack of Catheter Infection by the efg1/efg1 cph1/cph1 Double-Null Mutant, a Candida albicans Strain That Is Defective in Filamentous Growth. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(4):1153-1155.
 61. Hardman AM, Stewart GS, Williams P. Quorum sensing and the cell-cell communication dependent regulation of gene expression in pathogenic and non-pathogenic bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1998;74(4):199-210.
 62. Hornby JM, Jensen EC, Lisek AD, et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus Candida albicans is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol.* 2001;67(7):2982-2992.
 63. Otto M, Sussmuth R, Jung G, Gotz F. Structure of the pheromone peptide of the Staphylococcus epidermidis agr system. *FEBS Lett.* 1998;424(1-2):89-94.
 64. Wesson CA, Liou LE, Todd KM, Bohach GA, Trumble WR, Bayles KW. Staphylococcus aureus Agr and Sar global regulators influence internalization and induction of apoptosis. *Infect Immun.* 1998;66(11):5238-5243.
 65. Raad, II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *Jama.* 1994;271(13):1014-1016.
 66. Bouali A, Robert R, Tronchin G, Senet JM. Characterization of binding of human fibrinogen to the surface of germ-tubes and mycelium of candida albicans. *J Gen Microbiol.* 1987;133(Pt 3):545-551.
 67. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis.* 1988;158(4):693-701.
 68. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, et al. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. *J Infect Dis.* 1989;160(5):865-875.
 69. Raad II, Safar H. Long-term central venous catheters. Infectious complications and cost. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections.* New York: Marcel Dekker, Inc; 1997:307-324.
 70. Bailly AL, Laurent A, Lu H, et al. Fibrinogen binding and platelet retention: relationship with the thrombogenicity of catheters. *J Biomed Mater Res.* 1996;30(1):101-108.
 71. Sherertz RJ, Carruth WA, Marosok RD, Espeland MA, Johnson RA, Solomon DD. Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: the enhanced risk of silicone in vivo. *J Biomed Mater Res.* 1995;29(5):635-645.
 72. Galliani S, Cremieux A, van der Auwera P, Viot M. Influence of strain, biomaterial, proteins, and oncostatic chemotherapy on Staphylococcus epidermidis adhesion to intravascular catheters in vitro. *J Lab Clin Med.* 1996;127(1):71-80.
 73. Lopez-Lopez G, Pascual A, Martinez-Martinez L, Perea EJ. Effect of a siliconized latex urinary catheter on bacterial adherence and human neutrophil activity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991;14(1):1-6.

74. Lopez-Lopez G, Pascual A, Perea EJ. Effect of plastic catheters on the phagocytic activity of human polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(5):324-328.
75. Marosok R, Washburn R, Indorf A, Solomon D, Sherertz R. Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: depletion of complement by silicone elastomer in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1996;30(2):245-250.
76. Fuchs PC, Gustafson ME, King JT, Goodall PT. Assessment of catheter-associated infection risk with the Hickman right atrial catheter. *Infect Control*. 1984;5(5):226-230.
77. Dugleux G, Le Coutour X, Hecquard C, Oblin I. Septicemia caused by contaminated parenteral nutrition pouches: the refrigerator as an unusual cause. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15(4):474-475.
78. Llop JM, Mangues I, Perez JL, Lopez P, Tubau M. Staphylococcus saprophyticus sepsis related to total parenteral nutrition admixtures contamination. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(6):575-577.
79. Scheckelhoff DJ, Mirtallo JM, Ayers LW, Visconti JA. Growth of bacteria and fungi in total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43(1):73-77.
80. Bock SN, Lee RE, Fisher B, et al. A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. *J Clin Oncol*. 1990;8(1):161-169.
81. Murphy PM, Lane HC, Gallin JI, Fauci AS. Marked disparity in incidence of bacterial infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome receiving interleukin-2 or interferon-gamma. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):36-41.
82. Siegel JP, Puri RK. Interleukin-2 toxicity. *J Clin Oncol*. 1991;9(4):694-704.
83. Maki DG. Infection caused by intravascular devices: pathogenesis, strategies for prevention. London: Royal Society of Medicine Services Ltd; 1991.
84. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, Gress J, Thaler M, Pizzo PA. Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of Bacillus bacteremia in an immunosuppressed patient population. *J Clin Microbiol*. 1987;25(4):672-674.
85. Riebel W, Frantz N, Adelstein D, Spagnuolo PJ. Corynebacterium JK: a cause of nosocomial device-related infection. *Rev Infect Dis*. 1986;8(1):42-49.
86. Saleh RA, Schorin MA. Bacillus sp. sepsis associated with Hickman catheters in patients with neoplastic disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(9):851-856.
87. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to Xanthomonas species and non-aeruginosa Pseudomonas species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(5):296-306.
88. Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G. Vascular catheter-related bloodstream infection due to Acinetobacter johnsonii (formerly Acinetobacter calcoaceticus var. Iwoffii): report of 13 cases. *Clin Infect Dis*. 1993;17(4):632-636.

89. Ambler MW, Homans AC, O'Shea PA. An unusual central nervous system infection in a young immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110(6):497-501.
90. Hernandez JA, Martino R, Pericas R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albos A. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 1998;83(3):284-285.
91. Chatzinikolaou I, Rolston K, Raad I. Central venous catheter - related *Rhodococcus* spp. bacteremia in cancer patients. Paper presented at: 4th decennial international conference on Nosocomial and healthcare-associated infections in conjunction with the 10th annual meeting of SHEA, 2000; Atlanta, Georgia.
92. Engler HD, Hass A, Hodes DS, Bottone EJ. *Mycobacterium chelonae* infection of a Broviac catheter insertion site. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8(6):521-523.
93. Swanson DS. Central venous catheter-related infections due to nontuberculous *Mycobacterium* species. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(12):1163-1164.
94. Chung JW, Kim BN, Kim YS. Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra* fungemia. *J Infect Chemother.* 2002;8(1):109-110.
95. Ammari LK, Puck JM, McGowan KL. Catheter-related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. *Clin Infect Dis.* 1993;16(1):148-150.
96. Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, Edwards FF, Koziner B, Armstrong D. Catheter-associated fungemia caused by *Fusarium chlamydosporum* in a patient with lymphocytic lymphoma. *J Clin Microbiol.* 1985;21(4):501-504.
97. Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):709-711.
98. Klein AS, Tortora GT, Malowitz R, Greene WH. *Hansenula anomala*: a new fungal pathogen. Two case reports and a review of the literature. *Arch Intern Med.* 1988;148(5):1210-1213.
99. Haron E, Anaissie E, Dumphy F, McCredie K, Fainstein V. *Hansenula anomala* fungemia. *Rev Infect Dis.* 1988;10(6):1182-1186.
100. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee [see comments]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(7):438-473.
101. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer.* 1995;75(6):1367-1375.
102. Clarke DE, Raffin TA. Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest.* 1990;97(4):966-972.
103. Decker MD, Edwards KM. Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(3):579-612.
104. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(4):189-200.
105. Abrahm JL, Mullen JL. A prospective study of prolonged central venous access in leukemia. *Jama.* 1982;248(21):2868-2873.

106. Darbyshire PJ, Weightman NC, Speller DC. Problems associated with indwelling central venous catheters. *Arch Dis Child*. 1985;60(2):129-134.
107. Pessa ME, Howard RJ. Complications of Hickman-Broviac catheters. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;161(3):257-260.
108. Schuman ES, Winters V, Gross GF, Hayes JF. Management of Hickman catheter sepsis. *Am J Surg*. 1985;149(5):627-628.
109. Shapiro ED, Wald ER, Nelson KA, Spiegelman KN. Broviac catheter-related bacteremia in oncology patients. *Am J Dis Child*. 1982;136(8):679-681.
110. Shulman RJ, Smith EO, Rahman S, Gardner P, Reed T, Mahoney D. Single- vs double-lumen central venous catheters in pediatric oncology patients. *Am J Dis Child*. 1988;142(8):893-895.
111. Rannem T, Ladefoged K, Tvede M, Lorentzen JE, Jarnum S. Catheter-related septicaemia in patients receiving home parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(4):455-460.
112. Andrivet P, Bacquer A, Ngoc CV, et al. Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):199-206.
113. Raad I, Hanna H, McFadyen S, Marts K, Richardson D, Mansfield P. Nontunneled subclavian central venous catheters (NTSC) vs. tunneled central venous catheters (CVCs) and ports in cancer patients. Paper presented at: 41st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2001; Chicago, IL, USA.
114. Hanna H, McFadyen S, Marts K, Richardson D, Hachem R, Raad I. Prospective evaluation of 1.67 million catheter - days of peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients: Long durability and low infection rate. Paper presented at: 41st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2001; Chicago, IL, USA.
115. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1168-1174.
116. Gyves JW, Ensminger WD, Niederhuber JE, et al. A totally implanted injection port system for blood sampling and chemotherapy administration. *Jama*. 1984;251(19):2538-2541.
117. Carde P, Cosset-Delaigue MF, Laplanche A, Chareau I. Classical external indwelling central venous catheter versus totally implanted venous access systems for chemotherapy administration: a randomized trial in 100 patients with solid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25(6):939-944.
118. Brincker H, Saeter G. Fifty-five patient years' experience with a totally implanted system for intravenous chemotherapy. *Cancer*. 1986;57(6):1124-1129.
119. Kappers-Klunne MC, Degener JE, Stijnen T, Abels J. Complications from long-term indwelling central venous catheters in hematologic patients with special reference to infection. *Cancer*. 1989;64(8):1747-1752.
120. Kelsey MC, Gosling M. A comparison of the morbidity associated with occlusive and non- occlusive dressings applied to peripheral intravenous devices. *J Hosp Infect*. 1984;5(3):313-321.

121. Lokich JJ, Bothe A, Jr., Benotti P, Moore C. Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):710-717.
122. McDowell HP, Hart CA, Martin J. Implantable subcutaneous venous catheters. *Arch Dis Child.* 1986;61(10):1037-1038.
123. Pegues D, Axelrod P, McClarren C, et al. Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol.* 1992;49(3):156-162.
124. van der Pijl H, Frissen PH. Experience with a totally implantable venous access device (Port-A- Cath) in patients with AIDS. *Aids.* 1992;6(7):709-713.
125. Wurzel CL, Halom K, Feldman JG, Rubin LG. Infection rates of Broviac-Hickman catheters and implantable venous devices. *Am J Dis Child.* 1988;142(5):536-540.
126. Yeung C, May J, Hughes R. Infection rate for single lumen v triple lumen subclavian catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988;9(4):154-158.
127. Pemberton LB, Lyman B, Lander V, Covinsky J. Sepsis from triple- vs single-lumen catheters during total parenteral nutrition in surgical or critically ill patients. *Arch Surg.* 1986;121(5):591-594.
128. McCarthy MC, Shives JK, Robison RJ, Broadie TA. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(3):259-262.
129. Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT, Tucci V, Isenberg HD, Singer C. Central catheter infections: single- versus triple-lumen catheters. Influence of guide wires on infection rates when used for replacement of catheters. *Am J Med.* 1988;84(4):667-672.
130. Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, Snyder P, Grant JP. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(5):403-407.
131. Lee RB, Buckner M, Sharp KW. Do multi-lumen catheters increase central venous catheter sepsis compared to single-lumen catheters? *J Trauma.* 1988;28(10):1472-1475.
132. Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, Chevret S, Goldstein FW, Carlet J. Single-versus triple-lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med.* 1992;93(3):277-282.
133. Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, Woods WP, Munro R, Sorrell TC. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol.* 1986;24(4):532-535.
134. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med.* 1987;147(5):873-877.
135. Prager RL, Silva J, Jr. Colonization of central venous catheters. *South Med J.* 1984;77(4):458-461.
136. Snyderman DR, Gorbea HF, Pober BR, Majka JA, Murray SA, Perry LK. Predictive value of surveillance skin cultures in total-parenteral- nutrition-related infection. *Lancet.* 1982;2(8312):1385-1388.

137. Hanna HA, Raad I. Blood products: a significant risk factor for long-term catheter- related bloodstream infections in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(3):165-166.
138. Raad, II, Baba M, Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):593-597.
139. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11(8):675-682.
140. Strinden WD, Helgerson RB, Maki DG. Candida septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. Clinical features and management. *Ann Surg.* 1985;202(5):653-658.
141. Raad, II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(8):566-568.
142. Sherertz RJ, Raad, II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 1990;28(1):76-82.
143. Sherertz RJ, Heard SO, Raad, II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):641-646.
144. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1997;35(4):928-936.
145. Widmer AF, Nettleman M, Flint K, Wenzel RP. The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1992;152(6):1299-1302.
146. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11(5):403-407.
147. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet.* 1999;354(9184):1071-1077.
148. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(1):105-109.
149. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1399-1403.
150. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* Jan 6 2004;140(1):18-25.
151. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, et al. Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol.* 1997;50(4):278-282.

152. Tighe MJ, Kite P, Fawley WN, Thomas D, McMahon MJ. An endoluminal brush to detect the infected central venous catheter in situ: a pilot study. *BMJ*. Dec 14 1996;313(7071):1528-1529.
153. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet*. 1999;354(9189):1504-1507.
154. Cowan CE. Antibiotic lock technique. *J Intraven Nurs*. 1992;15(5):283-287.
155. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12(2):185-189.
156. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis*. 1995;21(5):1286-1288.
157. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(3):231-234.
158. Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE, Jr., Quebbeman EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16(10):596-598.
159. Johnson DC, Johnson FL, Goldman S. Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with the antibiotic lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(10):930-931.
160. Rao JS, O'Meara A, Harvey T, Breatnach F. A new approach to the management of Broviac catheter infection. *J Hosp Infect*. 1992;22(2):109-116.
161. Williams N, Carlson GL, Scott NA, Irving MH. Incidence and management of catheter-related sepsis in patients receiving home parenteral nutrition. *Br J Surg*. 1994;81(3):392-394.
162. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001;32(9):1249-1272.
163. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis*. Jan 1 2003;36(1):116-119.
164. Raad I, Buzaid A, Rhyne J, et al. Minocycline and ethylenediaminetetraacetate for the prevention of recurrent vascular catheter infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):149-151.
165. Raad I, Chatzinikolaou I, Chaiban G, et al. In vitro and ex vivo activities of minocycline and EDTA against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 2003;47(11):3580-3585.
166. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(4):215-221.

167. Raad, II, Vartivarian S, Khan A, Bodey GP. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis*. 1991;13(6):1120-1125.
168. Fidalgo S, Vazquez F, Mendoza MC, Perez F, Mendez FJ. Bacteremia due to *Staphylococcus epidermidis*: microbiologic, epidemiologic, clinical, and prognostic features. *Rev Infect Dis*. 1990;12(3):520-528.
169. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):231-243; quiz 244-235.
170. Froggatt JW, Johnston JL, Galetto DW, Archer GL. Antimicrobial resistance in nosocomial isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(4):460-466.
171. Christensen GD, Bisno AL, Parisi JT, McLaughlin B, Hester MG, Luther RW. Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Intern Med*. 1982;96(1):1-10.
172. Sattler FR, Foderaro JB, Aber RC. *Staphylococcus epidermidis* bacteremia associated with vascular catheters: an important cause of febrile morbidity in hospitalized patients. *Infect Control*. 1984;5(6):279-283.
173. Sherertz RJ, Falk RJ, Huffman KA, Thomann CA, Mattern WD. Infections associated with subclavian Uldall catheters. *Arch Intern Med*. 1983;143(1):52-56.
174. Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, Ho WG, Gale RP, Martin WJ. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med*. 1983;143(1):32-36.
175. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis*. Jan 1996;22(1):14-20.
176. Raad I, Bompert F, Hachem R. Prospective, randomized dose-ranging open phase II pilot study of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin in the treatment of catheter-related staphylococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(3):199-202.
177. Garcia R, Raad I. In vitro study of the potential role of quinupristin/dalfopristin in the treatment of catheter-related staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(12):933-936.
178. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(3):720-726.
179. Kaatz GW, Seo SM. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(3):799-801.
180. Moellering RC, Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med*. 1999;130(2):155-157.
181. Rose HD. Venous catheter-associated candidemia. *Am J Med Sci*. 1978;275(3):265-269.
182. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med*. 1990;89(2):137-141.

183. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):875-883.
184. Raad, II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review [see comments]. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):75-82.
185. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med*. 1995;155(11):1161-1166.
186. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):478-486.
187. Maki DG, McCormick RD, Uman SJ, Wirtanen GW. Septic endarteritis due to intra-arterial catheters for cancer chemotherapy. I. Evaluation of an outbreak. II. Risk factors, clinical features and management, III. Guidelines for prevention. *Cancer*. 1979;44(4):1228-1240.
188. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 1984;144(3):541-545.
189. Rosen AB, Fowler VG, Jr., Corey GR, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):810-820.
190. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994;331(20):1325-1330.
191. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med*. 1996;101(2):170-176.
192. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):662-678.
193. Seifert H. Catheter-related infections due to gram-negative bacilli. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-related infections*. New York: Marcel Dekker; 1997:111-138.
194. Hanna H, Afif C, Alakech B, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Aug 2004;25(8):646-649.
195. Raad, II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(4 Pt 1):231-238.
196. Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(4 Pt 1):227-230.

197. Faubion WC, Wesley JR, Khalidi N, Silva J. Total parenteral nutrition catheter sepsis: impact of the team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986;10(6):642-645.
198. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet.* 1991;338(8763):339-343.
199. Maki DG, Band JD. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med.* 1981;70(3):739-744.
200. Zinner SH, Denny-Brown BC, Braun P, Burke JP, Toala P, Kass EH. Risk of infection with intravenous indwelling catheters: effect of application of antibiotic ointment. *J Infect Dis.* 1969;120(5):616-619.
201. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1591-1597.
202. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1269-1278.
203. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(9):2200-2204.
204. Maki D, Garland J, Alex C, Henrickson K. A randomized trial of a vancomycin-heparin lock solution (VHLS) for prevention of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in a NNICU. Paper presented at: 12th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), 2002; Salt Lake City, Utah, U.S.A, April 6-9 2002.
205. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr.* 1995;127(1):147-151.
206. Gil ML, Casanova M, Martinez JP. Changes in the cell wall glycoprotein composition of *Candida albicans* associated to the inhibition of germ tube formation by EDTA. *Arch Microbiol.* 1994;161(6):489-494.
207. Root JL, McIntyre OR, Jacobs NJ, Daghlian CP. Inhibitory effect of disodium EDTA upon the growth of *Staphylococcus epidermidis* in vitro: relation to infection prophylaxis of Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(11):1627-1631.
208. Raad I, Hachem R, Tcholakian RK, Sherertz R. Efficacy of minocycline and EDTA lock solution in preventing catheter-related bacteremia, septic phlebitis, and endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(2):327-332.
209. Bleyer A, Mason L, Raad I, Sherertz R. A randomized, double-blind trial comparing minocycline/EDTA vs heparin as flush solutions for hemodialysis catheters. Paper presented at: 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections in conjunction with the

- 10th Annual Meeting of Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), 2000; Atlanta, Georgia, U.S.A, Abstract No. P-S1-31, p. 91.
210. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):257-266.
 211. Logghe C, Van Ossel C, D'Hoore W, Ezzedine H, Wauters G, Haxhe JJ. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect.* 1997;37(2):145-156.
 212. Bach A, Schmidt H, Bottiger B, et al. Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(2):315-322.
 213. Ciresi DL, Albrecht RM, Volkens PA, Scholten DJ. Failure of antiseptic bonding to prevent central venous catheter-related infection and sepsis. *Am Surg.* 1996;62(8):641-646.
 214. Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med.* 1998;158(1):81-87.
 215. Pemberton LB, Ross V, Cuddy P, Kremer H, Fessler T, McGurk E. No difference in catheter sepsis between standard and antiseptic central venous catheters. A prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1996;131(9):986-989.
 216. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Jama.* 1999;281(3):261-267.
 217. Bassetti S, Hu J, D'Agostino RB, Jr., Sherertz RJ. Prolonged antimicrobial activity of a catheter containing chlorhexidine-silver sulfadiazine extends protection against catheter infections in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(5):1535-1538.
 218. Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):1-8.
 219. Raad, II, Darouiche RO, Hachem R, et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med.* 1998;26(2):219-224.
 220. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis.* 1996;173(2):418-424.
 221. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Sacilowski M, Bodey GP. Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(11):2397-2400.
 222. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):267-274.

223. Tambe SM, Sampath L, Modak SM. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(5):589-598.
224. Raad II, Hackett B, Hanna HA, Graviss L, Botz R. Use of antibiotic impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial bloodstream infections in critically ill cancer patients [Abstract]. Paper presented at: Programs and Abstracts of the 4th Decennial Conference on Nosocomial and Healthcare - Associated Infections in conjunction with the 10th Annual Meeting of Society for Healthcare Epidemiology of America; March 5-9,2000, 2000; Atlanta, Georgia.
225. Raad, II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):871-878.
226. Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, et al. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(2):134-137.
227. Sampath LA, Tambe SM, Modak SM. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Oct 2001;22(10):640-646.
228. Dorn GL, Land GA, Wilson GE. Improved blood culture technique based on centrifugation: clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* Mar 1979;9(3):391-396.
229. NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed.; approved standard. NCCLS document M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1997 1997.
230. Standards NCfCL. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically.* Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
231. Isenberg HD. *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* Washington, D.C.: ASM press; 1992.
232. Sherertz RJ, Carruth WA, Hampton AA, Byron MP, Solomon DD. Efficacy of antibiotic-coated catheters in preventing subcutaneous *Staphylococcus aureus* infection in rabbits. *J Infect Dis.* 1993;167(1):98-106.
233. Sherertz RJ, Forman DM, Solomon DD. Efficacy of dicloxacillin-coated polyurethane catheters in preventing subcutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(8):1174-1178.
234. Darouiche RO, Raad II, Bodey GP, D.M. M. Antibiotic susceptibility of staphylococcal isolates from patients with vascular catheter-related bacteremia:potential role of the combination of minocycline and rifampin. *Internat J Antimicrob Agents.* 1995;6:31-36.
235. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* Aug 9 2002;51(RR-10):1-29.
236. Nabulsi N, Hanna H, Raad I. Devices impregnated with novel antiseptic agents: broad-spectrum activity and prolonged antimicrobial durability. Paper presented at: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Abstract # K-1459), 2001; Chicago, Illinois, USA, September 25-29,.

- 237.** Brun-Buisson C, Nitemberg G, Doyon F, et al. Randomized controlled trial of antiseptic-coated (ACC) central venous catheters (CVC) (Abstract #K-665). Paper presented at: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002 (September 27-30); San Diego, California, USA.
- 238.** Rupp ME, Lisco S, Lipsett PA, et al. Effect of chlorhexidine/silver sulfadiazine coating on microbial colonization of central venous catheters in a multicenter trial, (Abstract # K-2047). Paper presented at: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001 (September 22-25); Chicago, Illinois, USA.
- 239.** Chatzinikolaou I, Hanna H, Graviss L, et al. Clinical experience with minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters in bone marrow transplantation recipients: efficacy and low risk of developing staphylococcal resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Dec 2003;24(12):961-963.
- 240.** Making health care safer: a critical analysis of patient safety. *Agency for Healthcare Research and Quality.* Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/ptsafpt.htm>.
- 241.** Benezra D, Kiehn TE, Gold JW, Brown AE, Turnbull AD, Armstrong D. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* Oct 1988;85(4):495-498.
- 242.** Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* Feb 1966;64(2):328-340.
-