



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗΣ ΩΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ
ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΑΘΕΤΗΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΟΥΣ
ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΣΟΦΙΑ ΣΩΦΡΟΝΙΑΔΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ- ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2012

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 01/04/2005

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 16/11/2011

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1) Γ. Σαμώνης, Τακτικός Καθηγητής
(Επιβλέπων Καθηγητής)
- 2) Α. Γκίκας, Τακτικός Καθηγητής
- 3) Ε. Δαφνής, Επίκουρος Καθηγητής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1) Γ. Σαμώνης, Τακτικός Καθηγητής
- 2) Α. Γκίκας, Τακτικός Καθηγητής
- 3) Δ. Μαυρουδής, Τακτικός Καθηγητής
- 4) Ε. Παπαδάκη, Τακτική Καθηγήτρια
- 5) Ε. Δαφνής, Επίκουρος Καθηγητής
- 6) Σ. Αγγελάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια.
- 7) Δ. Κοφτερίδης, Επίκουρος Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛ
A. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6-14
B. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15-18
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΕΛΛΗΝΙΚΗ, ΑΓΓΛΙΚΗ)	19-24

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)-

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	26-31
ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.....	27
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΝΝ.....	27-29
ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΝΝ.....	29-30
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΟΔΟΥ ΤΗΣ ΧΝΝ.....	30-31
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΡΕΣ (ΚΦΚ)	31-36
ΤΥΠΟΙ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΑΘΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΑΥΤΩΝ	32-33
ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΡΕΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ.....	34-36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ -

ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΚΑΘΗΤΗΡΑ

(ΜΑΚΦΚ).....37-64

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....40-43

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....43-46

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ.....47-53

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ.....48-49

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΩΡΙΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ50-53

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ.....53-60

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΚΦΚ.....56-59

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ.....60-65

ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ.....60-61

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΦΚ.....61

ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ.....62

ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΚΦΚ.....62-63

ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΤΟΝ ΚΦΚ63

ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΚΦΚ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟ.....64

ΕΜΠΟΤΙΣΜΕΝΟΙ ΚΦΚ ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ Η ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ...64-65

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ.....65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ-ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ

ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ.....65-73

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΚΦΚ (Catheter lock).....66-68

ΗΠΑΡΙΝΗ.....66-67

ΚΙΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΤΑΥΡΟΛΙΔΙΝΗ.....	67-68
ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΚΦΚ ΜΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....	69-73
ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ.....	69-71
ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ.....	71-73

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	75-77
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	78
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	78-82
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	83-84
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	84-103
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	104-115
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	116-150
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	151-157

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : **Σοφία Γ. Σωφρονιάδου**
Επάγγελμα : **Νεφρολόγος**
Ημερομηνία γεννήσεως : **21 Απριλίου 1972**
Τόπος γεννήσεως : **Δράμα**
Υπηκοότητα : **Ελληνική**
Οικογενειακή κατάσταση: **Έγγαμη, 2 παιδιά**
Διεύθυνση κατοικίας : **Μενάνδρου 27,17456 Άλιμος**
Τηλέφωνο : **210-9959933, 6976793907**

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Έτη φοιτήσεως : 1991 – 1997
Εκπαιδευτικό Ίδρυμα : Ιατρικό Τμήμα Σχολής Επιστημών
Υγείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης
Βαθμός πτυχίου : Λίαν Καλώς, οκτώ (8)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 18/08/97 – 17/08/98** : Ιατρική υπηρεσία υπαίθρου
Κέντρο Υγείας Κ. Νευροκοπίου Δράμας.
- 01/09/98 – 10/01/00** : Senior House Officer in Internal
Medicine, Dudley Group of Hospitals,
NHS Trust, Birmingham, U.K.
- 31/01/00 – 08/08/00** : Ειδικευόμενη Παθολογίας στην
Παθολογική Κλινική του Γενικού
Νομαρχιακού Νοσοκομείου Αμαλιάδος
- 01/09/00 – 20/03/01** : Επιστημονικός συνεργάτης του
Ογκολογικού τμήματος της Παθολογικής
Κλινικής του Περιφερειακού
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.
- 21/03/01 – 22/01/02** : Ειδικευόμενη Παθολογίας στη Β'
Παθολογική κλινική του Γενικού
Αντικαρκινικού Νοσοκομείου «Μεταξά».
- 30/08/02-30/12/06** : Ειδικευόμενη Νεφρολογίας στο
Νεφρολογικό τμήμα του Γενικού
Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας- Πειραιά.
- 7/03/07- 10/10/2008** : Έμμισθη Νεφρολόγος στην ιδιωτική
κλινική «Ιασώ General».

- 15/10/2008-21/12/2009** : Clinical and research Fellow,
Department of Renal Medicine and
Transplantation, Guy's and St Thomas'
Trust, King's Health Partners AHSC,
London, U.K.
- 02/01/2010-06/04/2010** : Εξωτερική συνεργάτης νεφρολόγος στην
Ιδιωτική κλινική <<Ιασώ General>>
- 22/03/2010-Σήμερα** : Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
και Νεφρολογικής Κλινικής, Γενική
Κλινική<<Αγία Ειρήνη>>, Αιγάλεω

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Θέμα: «Η χρήση της λινεζολίδης ως διαλύματος παγίδευσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων για την πρόληψη των σχετιζόμενων με αυτούς λοιμώξεων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς: μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη»

Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Ημερομηνία έναρξης: 01/04/05. Ολοκλήρωση διατριβής 09/2011.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΣΤΟ PUBMED

- 1) Sofroniadou S, Kosmas C, Kourelis T, Makatsoris T, Koutras A, Onienadom A, Kalofonos HP.
Absence of chemotherapy- induced alopecia with paclitaxel in a case of hypothyroidism:case report.
Ann Oncol. 2003,14:1690-1.
- 2) Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, Sofroniadou S, Makaritsis K, Adamopoulos S, Revela I, Athanasiou A, Mavroudis D, GeorgoulisV.
ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy.
Int J Cardiol 2007;122:195-201
- 3) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesa V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E,

- ZannadF; AURORA Study Group.
Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.
N Engl J Med. 2009; 360:1395-407
- 4) Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D.
Anaemia, microcytosis and sirolimus-is iron the missing link?
Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:1667-75.
- 5) Sofroniadou S, Goldsmith D.
Mammalian target of rapamycin(mTOR) inhibitors: potential uses and a review of hematological adverse effects.
Drug Saf. 2011; 34: 97-115
- 6) Sofroniadou S, Revela I, Smirloglou D, Makriniotou I, Zerbala S, Kouloubinis A, Samonis G, Iatrou C.
Linezolid versus Vancomycin Antibiotic Lock Solution for the Prevention of Nontunneled Catheter related Blood Stream Infections in Hemodialysis Patients : A Prospective Randomized Study.
Semin Dial. 2011 Nov 10
- 7) Sofroniadou S, Kassimatis T, Srirajaskanthan R, Reidy J, Goldsmith D.
Long term safety and efficacy of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renal artery stenosis.
Int Urol Nephrol. 2011 Nov 30

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΕΚΤΟΣ PUBMED

- 1) S. Zerbala, P. Kalocheretis, A. Drouzas, K. Filli, I. Makriniotou, N.Arvanitis, H. Vlamis, S. Palla, S. Sofrodiadou, C. Iatrou.
Thyroid function in “Symptomless” aged hemodialysis patients.
Journal of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs (Bantao Journal) 2003; 2: 283-285

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 1) Π.Καλοχαιρέτης, Σ.Ζερμπαλά, Σ.Σωφρονιάδου, Σ.Ζορμπάς, Ε.Σπανού, Α.Δρούζας, Χ.Ιατρού.
Συσχέτιση και αξιολόγηση διαφόρων δεικτών επάρκειας της συνεδρίας Αιμοκάθαρσης.
Κλινικά χρονικά 2004; 27:185-92
- 2) Π. Καλοχαιρέτης, Σ. Ζερμπαλά, Σ. Ζορμπάς, Ε. Σπανού, Α. Δρούζας, Σ. Κωνσταντινίδης, Σ. Σωφρονιάδου, Χ. Ιατρού.
Η αναπήδηση του καλίου μετά την αιμοκάθαρση. Προσέγγιση των αιτιών και εκτίμηση του μεγέθους του φαινομένου σε μη διαβητικούς και μη υπερτασικούς χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
Ιατρική 2004; 85: 215-21

3) Σ. Σωφρονιάδου, Χ. Ιατρού.

Ερυθροποιητίνη και αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς : ένα σύγχρονο πρόβλημα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Ελληνική Νεφρολογία 2004; 16: 41-52

4) Σ.Σωφρονιάδου, Σ. Ζορμπάς, Ε. Σπανού, Π. Καλοχαιρέτης,

Α. Δρούζας, Χ. Ιατρού.

Η επίδραση του ασβεστίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης στα επίπεδα του ασβεστίου του ορού και στην απόδοση της αιμοκάθαρσης

Ελληνική Νεφρολογία 2006; 18: 34-41.

5) Σ.Ζερμπαλά, Π.Καλοχαιρέτης, Σ.Ζορμπάς, Σ.Σωφρονιάδου,

Δ.Σμυρλόγλου, Ε.Σπανού, Ι.Ρέβελλα, Α.Δρούζας, Χ.Ιατρού.

Η επίδραση του διαλύματος αιμοκάθαρσης με δεξτρόζη στην απόδοση της αιμοκάθαρσης.

Ελληνική Νεφρολογία 2007; 19: 51-57

ΠΛΗΡΗΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1) Σ.Γ. Σωφρονιάδου, Α. Κούτρας, Χ.Π. Καλόφωνος.

Ο ρόλος του Herceptin στον καρκίνο του μαστού.

Πρακτικά 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα 2000.

2) Σ.Γ. Σωφρονιάδου, Γ. Παπαχρήστου, Χ.Π. Καλόφωνος.

Ιn vivo θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα στον καρκίνο του Μαστού.

Πρακτικά 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα 2000.

3) Σ.Γ. Σωφρονιάδου, Χ.Π. Καλόφωνος.

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Πρακτικά 8^{ου} Μετεκπαιδευτικού Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας.

Εξελίξεις στην Ογκολογία του 2000, Ηράκλειο 2000

4) Ι.Μακρυνιώτου, Σ.Σωφρονιάδου, Χ.Ιατρού.

Η χρήση της ερυθροποιητίνης στη νεφρολογία

Πρακτικά Συμποσίου 30^{ου} Ετήσιου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου

Αθήνα ,2004

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Συμμετοχή σε 14 ελληνικά συνέδρια (μεταξύ των οποίων τα Πανελλήνια Συνέδρια Νεφρολογίας 2004, 2006, 2010 και οι Επιστημονικές Συναντήσεις της ENE) με 18 περιλήψεις. Συμμετοχή στο Advanced Life Support Course (ALS) από το European Resuscitation Council στην Αθήνα το 2005 με επιτυχία στις εξετάσεις

Συμμετοχή σε 9 διεθνή συνέδρια (μεταξύ των οποίων το World Congress of Nephrology Germany, 2003, το XLIII ERA-EDTA Congress, Glasgow, U.K, 2006, το ASN, Renal Week California, USA 2009 το XLVII ERA-EDTA Congress, Munich, Germany, 2010) με 11 περιλήψεις.

ΟΜΙΛΙΕΣ

Προσκεκλημένη ομιλήτρια για 10 διαλέξεις σε επιστημονικά συνέδρια και εκπαιδευτικές συναντήσεις με θέματα που αφορούν στην οξεία νεφρική βλάβη και τις ειδικές μορφές της, το ρόλο της πλασμαφαίρεσης στη σήψη και στην πολυοργανική ανεπάρκεια, τους προδιαθεσικούς παράγοντες του γηράσκοντος νεφρού.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή σχεδιάστηκε και διεκπεραιώθηκε με την ελπίδα να προσθέσει γνώση σε ένα ιδιαίτερα φλέγον και σοβαρό θέμα της σύγχρονης νεφρολογίας, την πρόληψη των λοιμώξεων που προέρχονται από τη χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Οι λοιμώξεις αυτές αποτελούν μια καθημερινή πρόκληση για τον νεφρολόγο και ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια οι βιβλιογραφικές αναφορές για τη υιοθέτηση στρατηγικών που μειώνουν τη συχνότητά τους έχουν αυξηθεί. Η ανάγκη για ελάττωση της επίπτωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι επιτακτική μια και οι επιπλοκές από την εμφάνιση μικροβιαμίας λόγω χρήσης του κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην αιμοκάθαρση είναι ιδιαίτερα σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Ανάμεσα στα μέτρα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των λοιμώξεων αυτών η χορήγηση διαλύματος <<παγίδευσης >> ή <<κλειδώματος >> του καθετήρα με ή χωρίς αντιβιοτικό ξεχωρίζει για τα επιδοφόρα αποτελέσματά της.

Στην παρούσα μελέτη αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε τη λινεζολίδη ως το αντιβιοτικό συστατικό του διαλύματος παγίδευσης των καθετήρων και να τη συγκρίνουμε με διαλύματα βανκομυκίνης (βανκομυκίνη+ηπαρίνη), μόνο ηπαρίνης, και αιθανόλης (αιθανόλη+ηπαρίνη). Είναι η πρώτη φορά που η λινεζολίδη

χρησιμοποιείται σε μελέτη ως διάλυμα παγίδευσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων και η πρώτη επίσης φορά που χρησιμοποιείται σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής υποστηρίζουν την επιλογή της λινεζολίδης ως διαλύματος παγίδευσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων και καταθέτουν σημαντική γνώση και έρεισμα για περαιτέρω έρευνα στον τομέα της πρόληψης των λοιμώξεων από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Η διαδακτορική αυτή διατριβή δεν θα είχε εκπονηθεί εάν δεν υπήρχε η υποστήριξη δυο πολύ σημαντικών ανθρώπων και επιστημόνων-του Καθηγητή κ.Γ. Σαμώνη από το Πανεπιστήμιο της Κρήτης και του διευθυντή κ.Χ.Ιατρού από το Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά. Ο Καθηγητής κ.Γ.Σαμώνης συνέβαλε εξ αρχής στη διαμόρφωση του θέματος της μελέτης ως διδακτορικής διατριβής, και παρείχε στη συνέχεια με τις γνώσεις, την εμπειρία του και την αμέριστη πίστη του σε αυτό το έργο τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την ολοκλήρωση του. Του οφείλω άπειρες ευχαριστίες μια και μου έδωσε απλόχερα αυτό που χρειάζεται κάθε νέος επιστήμονας σε ένα ερευνητικό του εγχείρημα: ενθάρυνση, εμπιστοσύνη και καθοδήγηση. Ο κ.Χ.Ιατρού, διευθυντής του Νεφρολογικού κέντρου στο ΓΚΝίκαιας-Πειραιά, αγαπητός μου δάσκαλος στην διάρκεια της ειδικότητάς, <<στέγασε>> τη μελέτη αυτή στο Νεφρολογικό τμήμα του ΓΚΝίκαιας με πατρική αγάπη και αμέριστη επιστημονική και κλινική υποστήριξη. Όχι

μόνο παρείχε το κλινικό υλικό της μελέτης αλλά ταυτόχρονα στήριξε με όλους τους δυνατούς τρόπους την εκπόνηση της διατριβής αυτής και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της στα ελληνικά και διεθνή συνέδρια. Οι γνώσεις, η καθοδήγησή και η συμπαράστασή του, συντρόφευσαν όλη την πορεία μου έως την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης γιαυτό και του οφείλω ολόθερμες ευχαριστίες και ατέλειωτη ευγνωμοσύνη.

Στην συνάδελφο και φίλη Ιωάννα Ρέβελα είμαι υπόχρεη για τη βοήθειά της στο κομμάτι της στατιστικής ανάλυσης της διατριβής αλλά όχι μόνο αφού η ανειδίωτη βοήθεια και συμπαράσταση ενός συναδέλφου και φίλου σε ένα τέτοιο εγχείρημα είναι ανεκτίμητη. Κλινική βοήθεια και υποστήριξη σ' αυτό το έργο πρόσφερε επίσης η φίλη και συνάδελφος Σμυρλόγλου Δέσποινα, ειδικευόμενη νεφρολογίας στο ίδιο κέντρο την ίδια περίοδο μαζί μου, την οποία ευχαριστώ ολόψυχα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους νεφρολόγους του Νεφρολογικού τμήματος του ΓΚΝίκαιας –κ. Συνοδή Ζερμπαλά, κ. Πέτρο Καλοχαιρέτη, κ. Απόστολο Δρούζα, κ. Ηλία Βλάμη - και ιδιαίτερα την κ. Ιωάννα Μακρυνιώτου για την υποστήριξή τους στη διάρκεια της διεκπεραίωσης αυτής της μελέτης. Επιπλέον τη μελέτη αυτή στήριξε και όλο το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας τεχνητού νεφρού του ΓΚΝίκαιας το οποίο ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στα υπόλοιπα-πλην του Καθηγητή κ.Γ.Σαμώνη-μέλη της Τριμελούς και Εφταμελούς Επιτροπής της

διατριβής: Καθηγητή κ.Α Γκίκα , Καθηγητή κ. Δ. Μαυρουδή, Καθηγήτρια κ.Ε. Παπαδάκη , Επίκουρο Καθηγητή κ. Ε. Δαφνή, Επίκουρο Καθηγητή κ. Δ. Κοφτερίδη και Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Σ. Αγγελάκη, για την συμβολή τους -μέσω της παρέμβασης και κριτικής- στην τελική διαμόρφωση του επιστημονικού αυτού έργου.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι μικροβιαιμίες που σχετίζονται με τη χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΜΑΚΦΚ) στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (ΧΑΑ) συνιστούν την πιο σοβαρή επιπλοκή της χρήσης τους οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας, θνητότητας και του κόστους. Η παγίδευση των ΚΦΚ με διάφορα αντιβιοτικά χρησιμοποιείται τελευταία ως τεχνική πρόληψης των εκ των καθετήρων μικροβιαιμιών.

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης της λινεζολίδης (η πρώτη οξαζολιδόνη στην κλινική πράξη, με ευρεία αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι των περισσότερων Gram (+) μικροοργανισμών) ως διαλύματος παγίδευσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΔΠ-ΚΦΚ) για την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ, και η σύγκρισή της με άλλα τρία ΔΠ-ΚΦΚ (ηπαρίνης, βανκομυκίνης+ηπαρίνης και αιθανόλης+ ηπαρίνης).

Υλικό και μέθοδοι: Στην προοπτική τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη εντάχθηκαν ΧΑΑ οι οποίοι έλαβαν προσωρινό –χωρίς τούνελ-ΚΦΚ είτε για ένταξη σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση είτε για συνέχιση της. Ο ΚΦΚ είχε ως μόνη και αποκλειστική χρήση του την αιμοκάθαρση και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 σκέλη ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ΔΠ-ΚΦΚ : α) μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2000U/ml β) βανκομυκίνης 5mg/ml+ μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2000U/ml γ) λινεζολίδης 2

mg/ml + μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2000U/ml και δ) αιθανόλης 70%+ μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2000U/ml. Οι ΜΑΚΦΚ αποτέλεσαν τον πρωτογενή ερευνητικό στόχο της μελέτης ενώ δευτερογενείς στόχοι ήταν οι λοιμώξεις της θέσης εξόδου, ο μικροβιακός αποικισμός των ΚΦΚ, τα επεισόδια θρόμβωσης των ΚΦΚ καθώς και τα επεισόδια αιμορραγίας.

Αποτελέσματα : Διακόσιοι τέσσερις συνολικά ΚΦΚ (118 σφαγιτιδικοί, 72 υποκλείδιοι και 14 μηριαίοι) εισήχθησαν σε 181 ασθενείς μεταξύ 12/2004 και 06/2008. Πενήντα ένα καθετήρες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα Α, 49 στην ομάδα Β, 52 στην ομάδα Γ, και 52 στην ομάδα Δ. Δεν υπήρχαν διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Ο χρόνος ζωής των καθετήρων στην ομάδα της λινεζολίδης (διάμεσος 38 ημέρες, εύρος 32-42) ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με την ομάδα της ηπαρίνης (διάμεσος 34 ημέρες, εύρος 23-39), της βανκομικίνης (διάμεσος 36 ημέρες, εύρος 35-43), και της αιθανόλης (διάμεσος 32 ημέρες, εύρος 27-40) ($p < 0.001$).

Η ομάδα της λινεζολίδης δεν παρουσίασε κανένα επεισόδιο ΜΑΚΦΚ (0/1000 καθετήρες/ημέρες) σε σχέση με 2 της βανκομικίνης (1.21/1000 καθετήρες/ημέρες, $p = 0.1021$), 11 της ηπαρίνης (6.7/1000 καθετήρες/ημέρες, $p = 0.0001$) και 4 της αιθανόλης (2.53/1000 καθετήρες/ημέρες, $p = 0.0191$). Η διαφορά στη συχνότητα των μικροβιαιμιών μεταξύ των ομάδων αιθανόλης και ηπαρίνης ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.043$). Η πλειονότητα των μικροοργανισμών

που απομονώθηκαν στα επεισόδια ΜΑΚΦΚ ήταν Gram (+) μικροοργανισμοί, κυρίως *S.epidermidis* και *S.aureus*. Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων σχετικά με τα επεισόδια λοίμωξης της θέσης εξόδου ($p=0.605$), μικροβιακού αποικισμού των ΚΦΚ ($p=0.400$), θρόμβωσης ($p=0.478$) και αιμορραγίας ($p=0.325$). Δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της λινεζολίδης, ενώ 6 ασθενείς της ομάδας της αιθανόλης (11.5%) ανέφεραν περιστοματική δυσαισθησία ή μεταλλική γεύση διάρκειας λίγων δευτερολέπτων μετά το κλείδωμα του καθετήρα με αιθανόλη. Ένας ασθενής από την ομάδα της βανκομυκίνης κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 2 ετών εμφάνισε ανθεκτικό στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο.

Συμπέρασμα : Η χρήση ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη είναι ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή για την μείωση των ΜΑΚΦΚ στους ΧΑΑ αυξάνοντας ταυτόχρονα την επιβίωση των ΚΦΚ. Η σύγκριση του ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη με τα υπόλοιπα ΔΠ-ΚΦΚ ανέδειξε την υπεροχή του διαλύματος αυτού στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ σε σχέση με τα ΔΠ-ΚΦΚ με ηπαρίνη ή αιθανόλη, και την ισάξια αποτελεσματικότητά του σε σχέση με το ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Introduction: Catheter related blood stream infection (CRBSI) in hemodialysis patients is the most serious complication associated with the use of central venous catheters either non-tunneled (NTC) or tunneled (TCC) that can result in life –threatening conditions and substantial morbidity, mortality and increased cost of medical care. From a number of strategies utilized to reduce the incidence of CRBSI the instillation of an antibiotic lock solution (ALS) to the lumens of the hemodialysis (HD) catheter in between each HD session (antibiotic lock technique-ALT) seems to be promising and effective.

Purpose of the study: To assess the efficacy and safety of linezolid (the first oxazolidinone antimicrobial agent with a wide spectrum of activity against almost all gram-positive organisms including pathogens resistant to methicillin and vancomycin) as an ALS for the prevention of CRBSI in HD patients. Linezolid ALS was also compared with three other lock solutions containing heparin, vancomycin and ethanol.

Materials and Methods: In a randomized prospective single centre study patients with end stage chronic kidney disease that received a non-tunneled HD catheter exclusively for HD were randomized to receive a lock solution with either a) unfractionated heparin 2000U/ml b) vancomycin 5mg/ml+ unfractionated heparin 2000U/ml c) linezolid 2

mg/ml + unfractionated heparin 2000U/ml and d) ethanol 70%+ unfractionated heparin 2000U/ml. The primary end point of the study was CRBSI whereas exit site infections bacterial colonization, thrombosis and bleeding episodes were the secondary end points.

Results: A total of 204 NTCs-118 in jugular, 72 in subclavian and 14 in femoral vein -were inserted in 181 HD patients between 12/2004 and 06/2008. Fifty one catheters were randomized to group A, 49 to group B and 52 catheters to group C and 52 to group D. There were no significant differences in patient and catheter characteristics on inclusion. Median number of catheter days was greater in group C (median=38, range: 32-42) compared to group A (median 34, range: 23-39) to group B (median=36, range: 35-43) and to group D (median 32, range: 27-40) ($p<0.001$). The linezolid-locked group did not present any infective episode (0/1000 catheter-days) compared to 2 episodes in the vancomycin-locked group (1.21/1000 catheter-days, $p=0.1021$), 11 episodes in the heparin alone group (6.7/1000 catheter-days, $p=0.0001$) and 4 episodes in the ethanol group (2.53/1000 catheter-days $p=0.0191$). The vast majority of the cultures from the patients that presented CRBSI yielded Gram-positive microorganisms, predominantly *S. epidermidis* and *S. aureus*. No death attributed to CRBSI was recorded. No significant differences were demonstrated between the 3 groups regarding the secondary end points of the study. No side effects were recorded with the use of linezolid ALS whereas 6 group D patients

demonstrated perioral dysesthesia or metallic taste of very short duration after locking with ethanol. During the two year follow up period one case of vancomycin resistance enterococcus was isolated in a group B patient.

Conclusion: Linezolid is a safe and effective choice as an ALS preventing CRBSI and prolonging the survival of the catheter in HD patients. When compared to the other lock solutions it is superior towards heparin and ethanol lock solutions and equal to vancomycin ALS regarding the prevention of CRBSI in HD patients.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ- ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΓΕΝΙΚΑ

Οι νεφροί λειτουργούν ως απεκκριτικά, βιοσυνθετικά, και μεταβολικά όργανα, ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της κανονικής φυσιολογίας και ομοιόστασης. Υπολογίζεται ότι το 13% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από χρόνια νεφρική νόσο και οι αριθμοί αναμένεται να συνεχίσουν να αυξάνονται (1). Πριν από το 2000, δεν υπήρξε κανένας συνεπής ορισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου ή ανεπάρκειας (CKD=chronic kidney disease, ΧΝΝ, ΧΝΑ,) (2). Τελικά αρχικά το 2003 και στη συνέχεια το 2005 δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες (KDOQI guidelines) για την κατάταξη της ΧΝΝ βάση των οποίων ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR=glomerular filtration rate) αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου και συνεπικουρούν δομικές, εργαστηριακές ή ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (3,4).

Η ΧΝΝ έχει χωριστεί σε 5 στάδια όπως φαίνεται στον πίνακα.

Στάδιο	GFR (mL/minute/1.73m ²)
1	>90 με εμμένουσα νεφρική βλάβη
2	60–89 με εμμένουσα νεφρική βλάβη
3	30–59
4	15–29
5	<15 Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΝΤΣ, ESRD=end stage renal disease)

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Πρόσφατες μελέτες έχουν υπολογίσει την επικράτηση της ΧΝΝ στους ενήλικους πληθυσμούς των Ηνωμένων Πολιτειών και της Αυστραλίας βάση των K/DOQI σταδίων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, στον μη νοσηλευόμενο πληθυσμό άνω του 20ου έτους, οι αναλογίες στάδιου 1 έως 5 ΧΝΝ ήταν 3.3%, 3.0%, 4.3%, 0.2%, και 0.2%, αντίστοιχα, συνολικά σε περίπου 20 εκατομμύρια άτομα (5). Στον πληθυσμό της Αυστραλίας άνω των 25 ετών, οι αναλογίες με τα στάδια 1 έως 5 της ΧΝΝ ήταν 0.9%, 2.0%, 10.9%, 0.3%, και 0.003%, αντίστοιχα (6). Το ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ που θα προχωρήσει σε ΧΝΝΤΣ παραμένει αδιευκρίνιστο. Αν και οι προοπτικές μελέτες που αφορούν τη φυσική ιστορία της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό είναι σπάνιες η διαφορά στην επικράτηση της ΧΝΝ και της ΧΝΝΤΣ δείχνει ότι σχετικά λίγοι ασθενείς απαιτούν τελικά τη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΘΥΝΛ=RRT=renal replacement therapy). Στις Ηνωμένες Πολιτείες παραδείγματος χάριν, αν και 20 εκατομμύρια ενήλικοι υπολογίζονται ότι έχουν ΧΝΝ, ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΘΥΝΛ το 2001 ήταν περίπου 400,000 (7).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΝΝ

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΝΝ είναι οι εξής: ηλικία, φύλο, διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, κάπνισμα, και υπερλιπιδαιμία (8,9). Δεδομένα επίσης καταδεικνύουν και γενετικούς κινδύνους για τη ΧΝΝΤΣ (10-12). Μια μελέτη στις ΗΠΑ κατέγραψε ότι μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝΤΣ το 20% αυτών διέθετε πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενείς με

ΧΝΝΤΣ. Θετικό οικογενειακό ιστορικό ήταν πιο κοινό μεταξύ των ασθενών όπου η αιτία της ΧΝΝΤΣ ήταν η διαβητική νεφροπάθεια ή κάποια σπειραματονεφρίτιδα (12). Η επικράτηση της ΧΝΝΤΣ είναι υψηλή μεταξύ πολλών εθνικών ομάδων. Παραδείγματος χάριν, οι αфро-αμερικανικοί άρρενες έχουν σχεδόν το διπλό κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝΤΣ σε σχέση με τους λευκούς αμερικανούς (13). Γηγενής Αυστραλοί εμφανίζουν ΧΝΝΤΣ σε ένα ποσοστό περίπου 9 φορές υψηλότερο από το γενικό πληθυσμό, (14), έχουν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας σε συνοδές νόσους, όπως διαβήτη, και πολύ υψηλότερη θνησιμότητα (15). Άλλες εθνικές ομάδες με αυξανόμενο κίνδυνο για ΧΝΝΤΣ αποτελούν οι αμερικανοί ιθαγενείς και Βόρειο Αμερικανοί Ισπανικής καταγωγής, καθώς και οι γηγενείς της Νότιας Αμερικής (16) και του Καναδά (17).

Ο διαβήτης είναι η προεξέχουσα αιτία της ΧΝΝ και η διαβητική νεφροπάθεια είναι η αιτία της ΧΝΝΤΣ στο 33% των ενηλίκων που υποβάλλονται σε ΘΥΝΛ. (18). Υπολογίζεται ότι 20%-40% των διαβητικών θα αναπτύξει διαβητική νεφροπάθεια κατά τη διάρκεια της νόσου τους επομένως καθώς ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνεται, η επίπτωση της ΧΝΝ αναμένεται να ακολουθήσει ανάλογη αυξητική πορεία. Η αγγειακή νόσος συμπεριλαμβανομένου της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία της ΧΝΝ και αποτελεί την αιτιοπαθογένεια για το 21% των ενηλίκων με ΧΝΝΤΣ (18).

Η ΧΝΝ πιθανόν είναι μια πολυπαραγοντική διεργασία. Οι παράγοντες κινδύνου για τη ΧΝΝ περιλαμβάνουν παράγοντες προδιάθεσης, εμφάνισης και εξέλιξης. Οι παράγοντες προδιάθεσης προδιαθέτουν στη ΧΝΝ, ενώ οι παράγοντες εμφάνισης προκαλούν άμεσα νεφρική βλάβη. Οι παράγοντες

εξέλιξης σχετίζονται με την επιδείνωση της ήδη εγκαταστημένης νεφρικής βλάβης.

Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου ταξινομούνται περαιτέρω ως τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι. Η ταξινόμηση μπορεί επίσης να είναι κλινική (διαβήτης, υπέρταση, αυτοάνοσα νοσήματα, συστηματικές λοιμώξεις, φάρμακα ή τοξίνες) και κοινωνικο-δημογραφική (ηλικία, φυλή, φτώχεια/χαμηλό εισόδημα). Ένας αριθμός από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί σε μακροχρόνιες μελέτες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Εφόσον εγκατασταθεί, η εξέλιξη της ΧΝΝ (eGFR <60 ml/min) επηρεάζεται από έναν αριθμό τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η ηλικία (19), το φύλο (7), η φυλή, γενετικοί παράγοντες (20-24), και η απώλεια της νεφρικής μάζας (25). Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η υπέρταση (26,27), το κάπνισμα (28,29), η φλεγμονή (30-34), ο διαβήτης (35-37), η αναιμία (38-42), η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (44), και η χρήση της ερυθροποιητίνης (45-49).

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΝΝ

Η φυσική ιστορία της ΧΝΝ σταδίων 1 και 2 δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Γενικά, η πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3 έως 5 εξελίσσονται τελικά προς ΧΝΝΤΣ. Μια канаδική μελέτη έδειξε ότι η φυσική ιστορία της ΧΝΝ σταδίων 3 και 4 ποικίλλει και αντανακλά το προφίλ του παράγοντα κινδύνου του ασθενούς (50). Πολλοί ασθενείς με ΧΝΝ και με

ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από 60 ml/min ανά 1,73 m² πεθαίνουν από καρδιαγγειακές ή άλλες αιτίες, προτού φθάσουν στη ΧΝΝΤΣ.

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΟΔΟΥ ΤΗΣ ΧΝΝ

Η σημαντικότερη επιπλοκή της ΧΝΝ είναι η προοδευτική μείωση της λειτουργίας των νεφρών, με συνέπεια είτε το θάνατο είτε την ανάγκη για ΘΥΝΛ, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης. Στην πραγματικότητα, ο πρόωρος θάνατος είναι ένα αρκετά συχνό φαινόμενο στη ΧΝΝ με τους καρδιαγγειακούς και μη καρδιαγγειακούς δείκτες θνησιμότητας που αυξάνονται καθώς η λειτουργία των νεφρών μειώνεται (51).

Εντούτοις, η θεραπευτική παρέμβαση στη ΧΝΝ μπορεί να ελαττώσει το ρυθμό μείωσης της σπειραματικής διήθησης από τουλάχιστον 10 mL/min/1.73 m² το χρόνο σε διαβητικούς νεφροπαθείς χωρίς θεραπεία σε 2 έως 4 mL/min/1.73 m² το χρόνο, με αποτέλεσμα μείωση της συχνότητας ΧΝΝΤΣ και της θνησιμότητας (52). Οι χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Αμεα, ACEIs) έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει το ρυθμό προόδου της νεφρικής νόσου και μπορεί να μειώσει τις κοινωνικές δαπάνες που συνδέονται με τη νόσο (53-55). Πέρα από τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης άλλοι παράγοντες που μειώνουν την πρόοδο της ΧΝΝ είναι η εντατική διαχείριση της υπεργλυκαιμίας και η διακοπή του καπνίσματος (56). Η πρόωρη διαχείριση της αναιμίας καθώς επίσης και η χρήση της ρεδουκτάσης της HMG CoA των ανασταλτικών παραγόντων (στατίνες-statins) μπορούν επίσης να μειώσουν την πρόοδο της ΧΝΝ (57).

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ -ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα και ο επιπολασμός της ΧΝΝΤΣ ποικίλλει ευρέως από χώρα σε χώρα. Διαφορές στη συχνότητα και τον επιπολασμό της ΧΝΝΤΣ εντός και μεταξύ των αναπτυγμένων χωρών αντανακλούν φυλετικές και εθνικές διαφορές, καθώς και τον αντίκτυπό τους στον επιπολασμό του διαβήτη και της υπέρτασης σε αντίστοιχες χώρες και κοινότητες. Διαφορές με τις αναπτυσσόμενες χώρες, με χαμηλές και μέσες οικονομίες, πιθανόν αντανακλούν τη διαθεσιμότητα και την πρόσβαση σε ΘΥΝΛ.

Το κόστος της θεραπείας των ασθενών με ΧΝΝΤΣ είναι σημαντικό και έχει επίδραση στην υγειονομική περίθαλψη. Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι μέχρι το 2010 περισσότερα από 2 εκατομμύρια άτομα θεραπεύτηκαν με ΘΥΝΛ με κόστος 1 τρισεκατομμυρίου δολαρίων. Η πλειονότητα (90%) αυτών που θεραπεύτηκαν ζουν σε χώρες με υψηλό οικονομικό επίπεδο. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περισσότερες από 100 χώρες από σύνολο 212 χωρών με χαμηλή και μέση οικονομία δεν έχουν καμία πρόσβαση σε ΘΥΝΛ (58).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Γενικά ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ) είναι ένας μακρύς, λεπτός και εύκαμπτος σωλήνας ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παροχή φαρμάκων, υγρών, θρεπτικών συστατικών ή παραγώγων του αίματος επί μακρό χρονικό διάστημα (συνήθως αρκετές εβδομάδες ή και περισσότερο) και τοποθετείται σε μια κεντρική φλέβα (υποκλείδιος, έσω σφαγίτιδα, έξω σφαγίτιδα, βασιλική, μηριαία και η μασχαλιαία φλέβα).

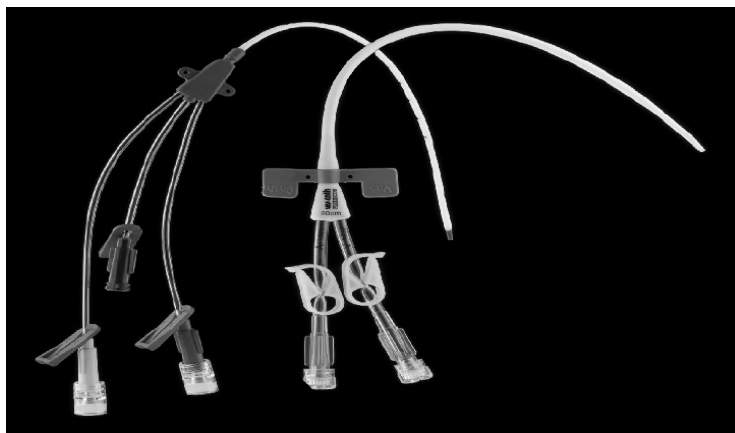
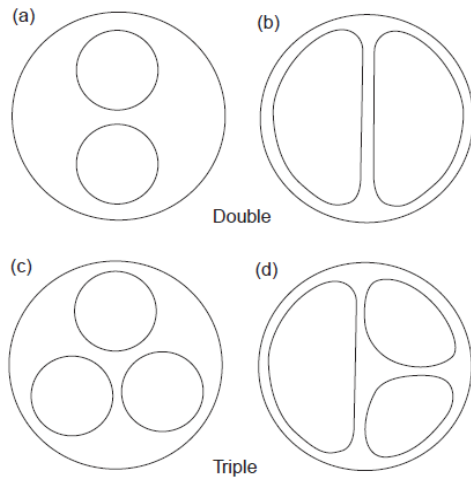
ΤΥΠΟΙ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΑΘΕΤΗΡΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΑΥΤΩΝ

Ένας καθετήρας μπορεί να ορισθεί από τον τύπο του αγγείου που καθετηριάζει, την προοριζόμενη διάρκεια ζωής του, το ανατομικό σημείο εισόδου που καθετηριάζει, τον τρόπο εισαγωγής του από το δέρμα μέσα στο αγγείο, από το μέγεθός του ή κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του (π.χ. παρουσία ή απουσία cuff, εμπλοκισμός των καθετήρων με ηπαρίνη, αντιβιοτικά ή αντισηπτικά και ο αριθμός των αυλών που έχουν). Όταν γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένο καθετήρα, όλα τα παραπάνω σημεία πρέπει να αναφέρονται.

Οι ΚΦΚ είναι κατασκευασμένοι από εύκαμπτο πλαστικό ή σιλικόνη και είναι ακτινοσκοπικοί.

Με κριτήριο τον αριθμό των αυλών έγχυσης διακρίνονται σε μονού, διπλού ή τριπλού αυλού (Εικόνα 1, εικόνα 2).

Εικόνα 1. Καθετήρες διπλού (α, β) και τριπλού αυλού (γ, δ)



Εικόνα 2.

Καθετήρες διπλού και τριπλού αυλού

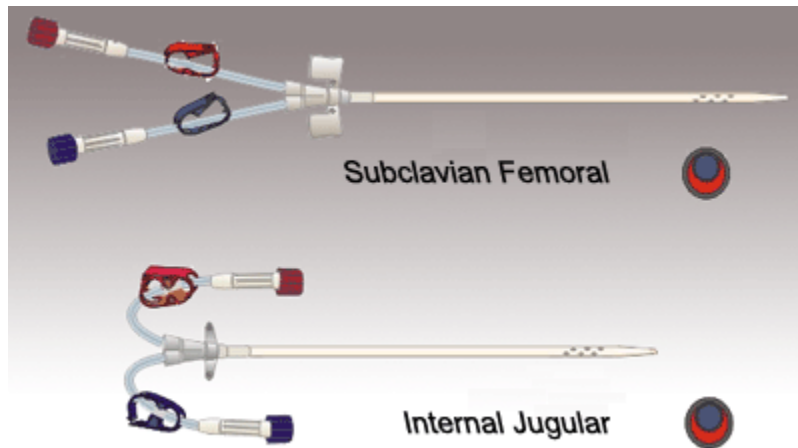
Οι πιο διαδεδομένοι τύποι των ΚΦΚ -ανάλογα με την φλέβα στην οποία εισάγονται- είναι οι σφαγιτιδικοί καθετήρες που ειγάζονται στην έσω σφαγιτίδα φλέβα, οι υποκλείδιοι καθετήρες που ειγάζονται στην υποκλείδιο φλέβα, και οι μηριαίοι καθετήρες που ειγάζονται στην μηριαία φλέβα.

ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

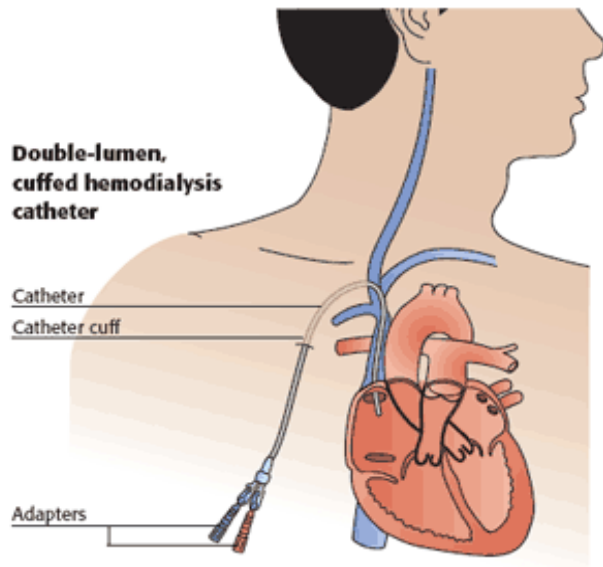
Με σκοπό τη διεξαγωγή της αιμοκάθαρσης-η οποία αποτελεί και την πιο διαδεδομένη μορφή ΘΥΝΦ- απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη αγγειακής προσπέλασης. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες συνιστούν μια άμεση και γρήγορη λύση σε περιπτώσεις που η διενέργεια της αιμοκάθαρσης είναι απαραίτητη και δεν υπάρχει άλλη αγγειακή προσπέλαση (αυτόλογη =AVF=arteriovenous fistula, ή χρήση συνθετικών μοσχευμάτων=AVG=arteriovenous graft) . Τέτοιες περιπτώσεις είναι συχνές και αφορούν είτε στην απώλεια λειτουργικότητα μιας AVF/AVG σε χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (ΧΑΑ) , είτε στην αδυναμία ωρίμανσής της, είτε στη μη ύπαρξή της λόγω αντένδειξης και αδυναμίας διενέργειας της. Οι αγγειακές προσπελάσεις για τη ΧΠΑ είναι σήμερα οι συχνότερα εκτελούμενες αγγειοχειρουργικές εγχειρήσεις στις ΗΠΑ.

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες που χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια της αιμοκάθαρσης είναι είτε προσωρινοί –χωρίς σήραγγα- οι οποίοι χρησιμοποιούνται μέχρι 4-5 εβδομάδες μέχρι την αντικατάστασή τους στο ίδιο ή σε άλλο σημείο, είτε μόνιμοι –με σήραγγα και cuff- οι οποίοι χρησιμοποιούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα έως ότου παρουσιάσουν σημεία λοίμωξης ή δυσλειτουργίας. Οι προσωρινοί ή μόνιμοι καθετήρες αποτελούνται από πολυουρεθάνη, πολυβινύλιο ή σιλικόνη. Νεότεροι καθετήρες από σιλικόνη βελτίωσαν ακόμη περισσότερο τις αιμοδυναμικές συνθήκες αιμοκάθαρσης με την ροή του αίματος να φθάνει τα 400ml/min.

Εικόνα 3. Προσωρινοί κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες αιμοκάθαρσης



Εικόνα 4. Μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες αιμοκάθαρσης



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ -ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΚΑΘΗΤΗΡΑ (ΜΑΚΦΚ)

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ΚΦΚ) αποτελούν αναπόσπαστα εργαλεία της σύγχρονης καθημερινής ιατρικής πρακτικής. Δυστυχώς, όμως, η ευρεία χρησιμοποίησή παρουσιάζει σημαντικές επιπλοκές καθόσον συνοδεύεται από μια σειρά λοιμώξεων, τοπικών και συστηματικών, όπως είναι η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η μικροβιαία-σηψαιμία, η οστεομυελίτιδα, η ενδοφθαλμίτιδα και η αρθρίτιδα. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συνήθως βαριές μια και προκαλούνται από νοσοκομειακά στελέχη μικροβίων, τα οποία είναι πολυανθεκτικά στα διάφορα αντιβιοτικά. Επίσης, ορισμένες από τις επιπλοκές αυτές συνοδεύονται από μεγάλη θνητότητα (10-20%), παρατείνουν τη νοσηλεία 7 ημέρες κατά μέσο όρο και αυξάνουν σημαντικά το κόστος της νοσοκομειακής νοσηλείας (59).

Περίπου το 20% των ασθενών στις ΗΠΑ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χρησιμοποιούν κεντρικό φλεβικό καθετήρα με σήραγγα (tunneled catheter) για αγγειακή πρόσβαση (60). Ο μέσος όρος ΜΑΚΦΚ είναι 5 επεισόδια/1000 ημέρες καθετηριασμού χωρίς σήραγγα (non tunneled catheters) και 3,5 επεισόδια/1000 ημέρες καθετηριασμού με σήραγγα (tunneled catheters). Μεταξύ των καθετήρων χωρίς σήραγγα, οι καθετήρες της μηριαίας φλέβας έχουν τους μεγαλύτερους ρυθμούς λοίμωξης, σε σύγκριση με τους καθετήρες της έσω σφαγίτιδας και της υποκλειδίου φλέβας (61,62). Οι ΜΑΚΦΚ μπορεί να έχουν ενδογενείς ή εξωγενείς πηγές. Οι τελευταίες φαίνεται να είναι η κύρια οδός λοίμωξης σε ασθενείς με χειρουργικά ενσωματωμένους καθετήρες αιμοκάθαρσης με σήραγγα, ενώ οι πρώτες θεωρείται ότι είναι συνηθέστερες

στους ασθενείς με υποδόρια τοποθετημένους προσωρινούς καθετήρες αιμοκάθαρσης.

Μεταστατικές επιπλοκές συμβαίνουν σε μεγάλη αναλογία ασθενών με ΜΑΚΦΚ. Αυτές περιλαμβάνουν ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηπτική πνευμονική εμβολή (63). Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα στους ΧΑΑ είναι η περισσότερο κοινή και προκαλεί μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Πρόσφατα, η συχνότητα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σε ΧΑΑ εκτιμήθηκε σε 308/100.000 ασθενείς, που είναι πάνω από 50 φορές μεγαλύτερη από τις 1,7-6,2 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς, που αναφέρεται για το γενικό πληθυσμό, και εμφανίζει υψηλό ρυθμό θνητότητας που αγγίζει το 50% (64). Σε μια ανάλυση δεδομένων σε ασθενείς υπό ΧΠΑ, ο Maraj βρήκε 32 περιπτώσεις (1,4%) λοιμώδεις ενδοκαρδίτιδες σε σύνολο 2239 ΧΑΑ. (65). Ο μικροοργανισμός που συνηθέστερα απομονώθηκε ήταν ο *S. aureus* και η μιτροειδής βαλβίδα ήταν η κύρια εστία λοίμωξης). Πρόσφατα, ο Rezik επίσης παρατήρησε ότι ο *S. aureus* ήταν ο συνηθέστερος παθογόνος μικροοργανισμός σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα ασθενών υπό ΧΠΑ (11 σε 16 περιπτώσεις, 68,7%) (66). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Λοιμώξεων της Αμερικής (67), η διαχείριση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τους καθετήρες περιλαμβάνει τη λήψη αποφάσεων που αφορούν:

- 1) Εάν ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας πρέπει να απομακρυνθεί ή να διατηρηθεί με χρήση της τεχνικής παγίδευσης αντιβιοτικού στον καθετήρα (ΤΠΑ, ALT=antibiotic lock technique),
- 2) Το είδος της αντιμικροβιακής θεραπείας, βασιζόμενης στο είδος του μικροοργανισμού και της αντοχής του,

3) Τη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι μικροοργανισμοί, που απομονώνονται πιο συχνά σε ΜΑΚΦΚ, είναι Gram-θετικοί κόκκοι, διάφορα είδη αερόβιων Gram-αρνητικών βακίλων και η *Candida albicans* (68). Σε μια μελέτη με 101 ΧΑΑ με μόνιμους κεντρικούς καθετήρες, ο Saad έδειξε ότι 45 λοιμώξεις (52,3%) οφείλονταν σε Gram-θετικούς κόκκους, συμπεριλαμβανομένων του *Staphylococcus aureus*, των κοαγκουλάση αρνητικών σταφυλόκοκκων και του *Enterococcus spp*, είκοσι τρεις λοιμώξεις (26,7%) προκλήθηκαν από Gram-αρνητικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένης μιας ευρείας ποικιλίας εντερικών μικροοργανισμών και δεκαοκτώ λοιμώξεις (20,9%) οφείλονταν σε συνδυασμό μικροοργανισμών. (62). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και από τον Rocklin με το 82% των λοιμώξεων να οφείλονται σε Gram-θετικά και μόνο το 7% σε Gram-αρνητικά βακτήρια (69). Αντίθετα, άλλες μελέτες ανέφεραν μια ευρεία ποικιλία Gram-αρνητικών μικροοργανισμών, που απομονώθηκε σε ποσοστό από 32% έως 45% των ΜΑΚΦΚ (70).

Παθογόνοι μικροοργανισμοί

-*Staphylococcus aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (MRSA)

Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζοντας σταφυλόκοκκος (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) είναι Gram-θετικό βακτήριο ανθεκτικό στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, όπως η φλουκλοξασιλίνη και η μεθικιλίνη, καθώς και σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Στα νοσοκομεία, η σημαντικότερη δεξαμενή MRSA είναι οι μολυσμένοι ή αποικισμένοι ασθενείς. Αν και το νοσοκομειακό προσωπικό μπορεί να είναι δεξαμενή MRSA και να φιλοξενεί στο σώμα του τον μικροοργανισμό για

πολλούς μήνες (π.χ. στην ρινική κοιλότητα, ρώθωνες), περισσότερο συχνά ενοχοποιείται ως ενδιάμεσος φορέας για την μετάδοση μεταξύ αποικισμένων ή μολυσμένων ασθενών. Ο MRSA μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Σε μια μετα-ανάλυση, οι Whitby και συν. κατέγραψαν ότι η βακτηριαιμία από MRSA σχετιζόταν με σημαντικά αυξημένους ρυθμούς θνησιμότητας σε σύγκριση με τη βακτηριαιμία από *S. aureus* ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus, MSSA) (71).

Οι Melzer και συν ανέφεραν ότι η θνησιμότητα λόγω του MRSA ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη λόγω MSSA (11,8% έναντι 5,1%, $P < 0,001$) (72). Άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για λοίμωξη με MRSA σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, στον οποίο οι ρυθμοί λοιμώξεων είναι 0,2-0,4 ανά 1000 άτομα (73).

Σε μια πρόσφατη έρευνα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centre for Disease Control and Prevention,) αναφέρεται ότι οι λοιμώξεις λόγω MRSA μεταξύ ΧΑΑ ήταν 45,2 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, υποδηλώνοντας έναν αυξημένο κατά 100 φορές κίνδυνο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. (74) Η πλειονότητα (86%) των λοιμώξεων ήταν μικροβιαιμίες, που διεγνώσθησαν με θετική καλλιέργεια αίματος. Περίπου το 85% των ΧΑΑ είχαν τοποθετημένο καθετήρα κατά τη στιγμή της λοίμωξης και περίπου το 90% απαιτούσε νοσηλεία. Σε μια μετα-ανάλυση, ο Tacconelli έδειξε ότι η χρήση της μουπιροσίνης μείωσε το ρυθμό λοιμώξεων από *S. aureus* κατά 68%, μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (75).

-Εντερόκοκκοι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη (Vancomycin Resistant Enterococci, VRE)

Οι VRE είναι η τρίτη αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η βακτηριαιμία από VRE αυξάνει το χρόνο νοσηλείας κατά 2 εβδομάδες περίπου και έχει θνησιμότητα 30%. Ο *Enterobacter faecalis* (5-10%) και ο *Enterobacter faecium* (85-90%) είναι τα πιο συχνά είδη που απομονώνονται σε καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων. Ο *Enterobacter faecium* είναι συχνότερα ανθεκτικός στη βανκομυκίνη από τον *Enterobacter faecalis* με 50% και 5% αντίστοιχα. (76)

Οι λοιμώξεις από VRE στελέχη απαντώνται σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Το φάσμα της νόσου περιλαμβάνει ασυμπτωματικό αποικισμό, λοιμώξεις σχετιζόμενες με εισαχθείσες συσκευές και κλινικώς σοβαρές λοιμώξεις, παρόμοιες με εκείνες των ασθενών από συνήθεις εντερόκοκκους. Σε διάφορες μελέτες έχουν προσδιορισθεί ως παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από VRE, η προχωρημένη ηλικία, η σοβαρή υποκείμενη νόσος, η ανοσοκαταστολή, η παραμονή σε ΜΕΘ, οι χειρουργικές επεμβάσεις (ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό, στην καρδιά, στο θώρακα, καθώς και οι μεταμοσχεύσεις), οι εισαχθείσες συσκευές και η έκθεση σε κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, η βανκομυκίνη ή αντιβιοτικά δραστικά έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών. (77).

Η επίδραση της αντοχής στη βανκομυκίνη είναι θέμα αντιπαράθεσης. Σε μια μελέτη που συνέκρινε την πρόγνωση σε ασθενείς με βακτηριαιμία από VRE και σε ασθενείς με βακτηριαιμία από εντερόκοκκους ευαίσθητους στη βανκομυκίνη (VSE), η μη κλινική ανταπόκριση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με βακτηριαιμία από VRE (60% έναντι 40%, $P < 0,001$) (78). Όμως, μερικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αντίστασης στη βανκομυκίνη και θνησιμότητας (79).

Εντεροβακτήρια με ευρέος φάσματος β-λακταμάσες

Αυτός ο τύπος αντιμικροβιακής αντοχής είναι πλέον παγκόσμια αναγνωρισμένος. Η επίδραση της παραγωγής των β-λακταμασών στην κλινική έκβαση είναι αμφιλεγόμενη. Διάφορες μελέτες απέτυχαν να δείξουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ παραγωγής β-λακταμασών και θεραπευτικής αποτυχίας (80).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια των λοιμώξεων από ενδοφλέβιους καθετήρες είναι σύνθετη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Τα μικρόβια εισέρχονται και αποικούν στους καθετήρες από πολλά σημεία:

1. Από το σημείο εισόδου του καθετήρα
2. Από τις γραμμές σύνδεσης
3. Από τα χορηγούμενα διαλύματα και φάρμακα
4. Από τα χέρια του προσωπικού
5. Από τα διάφορα υλικά
6. Αιματογενώς

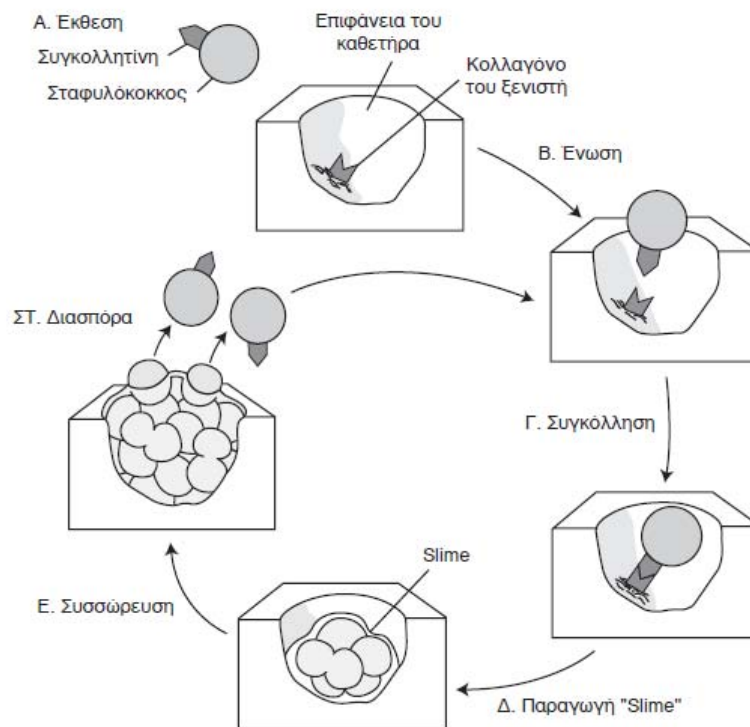
Η μόλυνση από το σημείο εισόδου αποτελεί τη συνηθέστερη οδό λοίμωξης των ενδοφλέβιων καθετήρων (81). Το γεγονός αυτό ερμηνεύει γιατί τα μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος, κυρίως gram-θετικά μικρόβια είναι οι κύριοι λοιμογόνοι παράγοντες στις λοιμώξεις αυτές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η οδός αυτή της λοίμωξης είναι η κύρια οδός για τις λοιμώξεις, που εμφανίζονται σε καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί για διάστημα έως 10 ημερών (82). Αντίθετα, η λοίμωξη, που γίνεται από τις γραμμές σύνδεσης και ειδικότερα από τα σημεία έγχυσης, εμφανίζεται συχνότερα σε καθετήρες, που έχουν τοποθετηθεί για περισσότερες από 30 ημέρες. Υπάρχουν μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει ότι, ακόμη και οι θεωρούμενοι στείροι καθετήρες είναι

αποικισμένοι από μικρόβια και ο αποικισμός είναι δυνατόν να γίνει μέσα στο πρώτο 24ωρο από την τοποθέτησή τους (83). Τα χέρια του προσωπικού και τα διάφορα μολυσμένα υλικά είναι μια άλλη πηγή μικροβίων, ενώ λιγότερο συνηθισμένη είναι η αιματογενής διασπορά μικροβίων από άλλη λοιμογόνο εστία, μακράν της θέσης τοποθέτησης του καθετήρα, τα οποία μολύνουν το εσωτερικό του καθετήρα. Ενδοαυτικά επίσης μολύνεται ο καθετήρας στις περιπτώσεις που τα μικρόβια εισέρχονται μετά από έγχυση μολυσμένων διαλυμάτων (84).

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες, που συμμετέχουν στην παθογένεια των λοιμώξεων αυτών, είναι το υλικό και ο τρόπος κατασκευής των καθετήρων και οι ενδογενείς ιδιότητες του λοιμογόνου μικροοργανισμού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα μικρόβια προσκολλώνται ευκολότερα σε καθετήρες κατασκευασμένους από χλωριούχο πολυβινύλιο και πολυουρεθάνη, σε σύγκριση με καθετήρες κατασκευασμένους από teflon ή σιλικόνη (85). Τέλος, ορισμένα υλικά κατασκευής των καθετήρων δημιουργούν ανώμαλες εσωτερικές επιφάνειες, οι οποίες ευνοούν την προσκόλληση σε αυτές ορισμένων μικροβίων και ιδιαίτερα εκείνων που κυρίως ευθύνονται για τις λοιμώξεις από καθετήρες (86). Η προσκόλληση των μικροβίων εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι τα επιφανειακά χαρακτηριστικά των μικροβίων, η παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών παραγόμενων από τον ξενιστή και από τις φαινοτυπικές μεταβολές των μικροβίων, οι οποίες επιτρέπουν την έκφραση ορισμένων ενζύμων, τα οποία καταλύουν την παραγωγή πολυσακχαριτών. Οι παραγόμενοι πολυσακχαρίτες σχηματίζουν τις βιολογικές μεμβράνες (biofilms) (87).

Οι μικροοργανισμοί εμφανίζονται στις επιφάνειες του καθετήρα με δυο μορφές: τη χωρίς προεκβολές μορφή, με την οποία αυτοί εντοιχίζονται στις βιολογικές μεμβράνες και με την πλαγκτονική μορφή, η οποία αποτελεί την ελεύθερα κινούμενη μορφή μικροβίων. Η ελεύθερα κινούμενη μορφή επιτρέπει τη μετανάστευσή τους κατά μήκος όλου του καθετήρα και για το λόγο αυτό η ανάπτυξη ή μη μικροβιαϊμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από τον αριθμό των μικροβίων, τα οποία βρίσκονται υπό τη μορφή αυτή (82).

Η δυνατότητα προσκόλλησης των μικροοργανισμών στην επιφάνεια των καθετήρων, αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα στον αποικισμό των καθετήρων και στην πρόκληση λοίμωξης. Ο *S. aureus* έχει τη δυνατότητα προσκόλλησης σε ορισμένες πρωτεΐνες του ξενιστή, όπως είναι π.χ. η φιμπρονεκτίνη, το ινωδογόνο και σε μικρότερο βαθμό η λαμινίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές συνήθως υπάρχουν στην επιφάνεια των ενδοφλέβιων καθετήρων. Τα στελέχη των κοαγκουλάση αρνητικών σταφυλόκοκκων (Coagulase Negative Staphylococcus, CoNS) προσκολλώνται στις πολυμερείς επιφάνειες περισσότερο από όλα τα άλλα νοσοκομειακά στελέχη μικροβίων. Επιπλέον, ορισμένα στελέχη CoNS έχουν την ιδιότητα να παράγουν μια πολυσακχαρίδη, η οποία καλύπτει σαν στρώμα λάσπης (slime) την αποικία των σταφυλόκοκκων (biofilm), παρεμποδίζοντας την προσέγγιση τόσο στα αμυντικά κύτταρα του οργανισμού (πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα), όσο και στα διάφορα αντιβιοτικά (88). Την ιδιότητα σχηματισμού biofilms κατέχουν και άλλα, εκτός του σταφυλόκοκκου, παθογόνα. Οι εντοιχισμένοι στις βιολογικές μεμβράνες μικροοργανισμοί είναι μεταβολικά ενεργοί και επομένως δυνάμενοι, υπό προϋποθέσεις, να προκαλέσουν αιματογενή διασπορά και λοίμωξη (89) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Αναπαράσταση του μηχανισμού προσκόλλησης, σχηματισμού slime, βιολογικών μεμβρανών και διασποράς των μικροβίων.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης μιας ΜΑΚΦΚ είναι συχνά πολύ δύσκολη. Συνήθως βασίζεται στα κλινικά και στα εργαστηριακά κριτήρια, καθένα από τα οποία όμως έχει σημαντικούς διαγνωστικούς περιορισμούς.

Το κύριο κλινικό διαγνωστικό κριτήριο είναι η εμφάνιση ανεξήγητου πυρετού. Αυτό προϋποθέτει ένα συστηματικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τον αποκλεισμό της ύπαρξης κάποιας άλλης λοιμογόνου εστίας. Επειδή όμως η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα και η καθυστέρηση μπορεί να αποβεί απειλητική για την επιβίωση του ασθενή, θα πρέπει αφού προηγηθεί μια γρήγορη κλινική εκτίμηση με αποκλεισμό άλλων πιθανών εστιών ο πυρετός να αποδείδεται στην παρουσία του ΚΦΚ.

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση γίνεται με την ανεύρεση μικροβίων στον καθετήρα, με τη χρησιμοποίηση ημιποσοτικών και ποσοτικών μεθόδων. Η αξία αυτών των μεθόδων εξαρτάται από τη θέση του καθετήρα, από τον τύπο του, από τη μικροβιολογική μέθοδο που εφαρμόζεται και από την πηγή μόλυνσης του καθετήρα. Όταν η πηγή λοίμωξης είναι το δέρμα, τότε η καλλιέργεια της εξωτερικής επιφάνειας του καθετήρα είναι προτιμότερη, ενώ όταν η πηγή είναι τα σημεία σύνδεσης και έγχυσης φαρμάκων, τότε απαιτούνται καλλιέργειες και από την εξωτερική και από την εσωτερική επιφάνεια του καθετήρα (84).

Τοπικά σημεία φλεγμονής παρουσιάζουν μικρή συσχέτιση με ΜΑΚΦΚ. Φλεγμονώδη σημεία στο σημείο εισόδου του καθετήρα ή στην υποδόρια μοίρα του έχουν προγνωστική αξία για ΜΑΚΦΚ, αλλά η απουσία αυτών των σημείων δεν αποκλείει τη λοίμωξη. Απαιτούνται, λοιπόν, μικροβιολογικές εξετάσεις για την ταυτοποίηση του αποικισμού ή της λοίμωξης του ΚΦΚ. Η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς στηριζόταν μέχρι σήμερα στην καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα μετά την αφαίρεσή του. Πρόσφατα όμως αναπτύχθηκαν και νέες διαγνωστικές τεχνικές που δεν απαιτούν την αφαίρεση του ΚΦΚ. Οι περισσότερο διαδεδομένες διαγνωστικές μέθοδοι αναπτύσσονται παρακάτω και διαχωρίζονται ανάλογα με τη διατήρηση ή όχι του ύποπτου για λοίμωξη ΚΦΚ.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που στηρίζονται στην αφαίρεση του καθετήρα είναι η ημιποσοτική καλλιέργεια κατά Maki και η τροποποιημένη κατά Brun Buisson ημιποσοτική καλλιέργεια μετά από αναδύνηση (vortexing) και διαδοχικές

αραιώσεις, η ποσοτική ενδοαυλική καλλιέργεια ύστερα από ξέπλυμα (flushing) του καθετήρα και η εξέταση με υπέρηχους (sonication).

Η ημιποσοτική μέθοδος του Maki (90) εξακολουθεί να είναι η διεθνής μέθοδος αναφοράς και χρησιμοποιείται στις περισσότερες μελέτες που εκτιμούν διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους. Συνίσταται σε στριφογύρισμα (rolling) του τελικού άκρου του καθετήρα (3-5 εκατοστά) με κινήσεις εμπρός-πίσω σε τρυβλίο με γέλη (gelose). Το διαγνωστικό όριο είναι 15 cfu/ml (όριο το οποίο ορίστηκε τυχαία) (91). Οι Maki και συνεργάτες αναφέρουν σε 4 μελέτες ειδικότητα μεταξύ 76 και 96% και θετική προγνωστική αξία για ΜΑΚΦΚ 16-31%. Η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου για ΜΑΚΦΚ κυμαίνεται από 8,8% ως 72%, ανάλογα με τη μέση διάρκεια καθετηριασμού και τη συχνότητα συνυπάρχουσας σήψης (92). Οι Siegman και συνεργάτες καταγράφουν 85% ευαισθησία και 85% ειδικότητα σε μια μετα-ανάλυση για τη διάγνωση των ΜΑΚΦΚ με τη μέθοδο αυτή. Θεωρητικά, η μέθοδος ανακαλύπτει μικροοργανισμούς μόνο στην εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα, αλλά αυτό δεν έχει πλήρως αποδειχθεί (93).

Για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο να διαλάθουν της προσοχής μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται ενδοαυτικά στον καθετήρα, προτάθηκε από τον Kite ένα σύστημα καλλιέργειας ενδοαυλικού υλικού (94). Ποσοτικές ενδοαυλικές καλλιέργειες επιτυγχάνονται ύστερα από ξέπλυμα (flushing) του άκρου του καθετήρα με θρεπτικό υλικό. Οι cfu/ml προσδιορίζονται ακολούθως με τη μέθοδο των διαδοχικών αραιώσεων. Το όριο για μολυσμένο καθετήρα καθορίστηκε σε >102 cfu/ml. Η μέθοδος βασίστηκε στην παρατήρηση ότι όλοι οι καθετήρες που ευθύνονταν για βακτηριαιμία ανέπτυξαν στο άκρο τους >102 cfu/ml του μικροοργανισμού που απομονώθηκε στο αίμα. Η διαδικασία αυτή

είναι αμφιλεγόμενη για καθημερινή χρήση και τροποποιήθηκε αργότερα από τον Brun Buisson (95). Μια συγκριτική μελέτη ανάμεσα στην τεχνική του Maki και τις ποσοτικές καλλιέργειες ύστερα από vortexing του καθετήρα δεν ανέδειξε καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο τεχνικές (96).

Μια άλλη μέθοδος ποσοτικής καλλιέργειας ύστερα από ανάλυση με ειδική συσκευή υπερήχων (sonication) προτάθηκε το 1990 από τους Sherertz και συνεργάτες (92). Σε σύγκριση με τις ημιποσοτικές καλλιέργειες (role-plate method), αυτή η μέθοδος είναι 20% περισσότερο ευαίσθητη για τη διάγνωση της ΜΑΚΦΚ και >20% πιο ευαίσθητη από τη μέθοδο του ενδοαυλικού flushing (97). Τα μειονεκτήματά της είναι ο επιπλέον εξοπλισμός και η εξειδικευμένη γνώση που απαιτούνται.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΩΡΙΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ

Το συνδετικό του αυλού (hub) έχει αποδειχθεί ότι είναι μια κύρια πηγή εισόδου μικροοργανισμών στους καθετήρες που χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 10 μέρες. Ο αποικισμός του συνδετικού του αυλού είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΜΑΚΦΚ. Ταυτόχρονες ημιποσοτικές επιφανειακές καλλιέργειες του hub και του δέρματος διαθέτουν υψηλή ευαισθησία σαν μέθοδο (80-90%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (97%) (97), γεγονός που μπορεί να προλάβει ανεπιθύμητες αλλαγές καθετήρων. Η ευαισθησία της μεθόδου μπορεί να βελτιωθεί με το λήψη επιχρίσματος με στυλεό (swabbing) και ταυτόχρονη καλλιέργεια όχι μόνο του δέρματος στο σημείο εισόδου του καθετήρα, αλλά και 1 cm της υποδόριας μοίρας του καθετήρα, μόλις αυτός αφαιρείται.

Στηριζόμενοι στη διάγνωση της ΜΑΚΦΚ με άμεση χρώση με acridine orange του άκρου του καθετήρα (98), οι Rusforth και συνεργάτες περιέγραψαν μια νέα τεχνική το 1993 (99). Στην περίπτωση αυτή, παρασκευάζεται μια κυτταρική στοιβάδα από 50μl αίματος, τα οποία λαμβάνονται μέσω του καθετήρα. Έτσι, απαιτούνται κάθε φορά 100μl αίματος για την παρασκευή δυο χρώσεων. Για τις χρώσεις αυτές χρησιμοποιείται ειδική χρωστική, η acridine orange, και η εξέταση πραγματοποιείται κάτω από υπεριώδη ακτινοβολία. Η τεχνική διαθέτει ευαισθησία 96% και ειδικότητα 92% με θετική και αρνητική προγνωστική αξία 91% και 97% αντίστοιχα (συγκριτικά οι tip-roll, tip-flush και endoluminal brushing μέθοδοι έδειξαν ευαισθησίες 90%, 95% και 92% και ειδικότητα 55%, 76% και 98% αντίστοιχα) (99). Πρόκειται για μια απλή τεχνική, γρήγορη (30 λεπτά) και φτηνή. Θα πρέπει, ωστόσο, να αξιολογηθεί περαιτέρω η τεχνική αυτή, πριν γενικευτεί η χρήση της (περιγράφεται τοξικότητα της εν λόγω χρωστικής).

Διαφορετικό μικροβιακό φορτίο (cfu/ml) στις ποσοτικές καλλιέργειες αίματος που λαμβάνονται ταυτόχρονα μέσω αυλού του ΚΦΚ και μιας περιφερικής φλεβοκέντησης χρησιμοποιούνται επίσης για τη διάγνωση ΜΑΚΦΚ (98). Μια αναλογία αποικιών “κεντρικής” -μέσω του ΚΦΚ- σε σχέση με μια περιφερική αιμοκαλλιέργεια 5:1 έως 10:1 θεωρείται ενδεικτική για ΜΑΚΦΚ. Μερικοί, μάλιστα, συνιστούν να λαμβάνονται δείγματα αίματος για καλλιέργεια από κάθε αυλό στους πολύαυλους καθετήρες. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 79% ως >80% και η ειδικότητα από 94% ως 100% (93), παραμένει, ωστόσο, χαμηλή (20-40%) επί απουσίας συνοδού βακτηριαιμίας (100). Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η πολυπλοκότητά της, η αναγκαία προϋπόθεση ανεμπόδιστης αναρρόφησης

αίματος από τον καθετήρα, αλλά και η προϋπόθεση να συνυπάρχει βακτηριαιμία.

Οι Blot και Brun Buisson έχουν εφαρμόσει μια σύγχρονη παραλλαγή της μεθόδου (101) η καθυστέρηση θετικοποίησης της αιμοκαλλιέργειας που λαμβάνεται μέσω αυλού του ΚΦΚ σε σχέση με αυτήν που λαμβάνεται περιφερικά (diferencial time to positivity) είναι ενδεικτική για ΜΑΚΦΚ όταν ξεπερνά τα 120 λεπτά. Η μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία 94% και ειδικότητα 91% για τη διάγνωση της ΜΑΚΦΚ και μπορεί να προταθεί σαν κλινική πρακτική ρουτίνας στα περισσότερα νοσοκομεία που χρησιμοποιούν αυτοματοποιημένα μηχανήματα για τις αιμοκαλλιέργειες.

Η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος για ΜΑΚΦΚ από ενδαγγειακές προθέσεις ή μακράς διάρκειας καθετήρες είναι οι ποσοτικές καλλιέργειες που λαμβάνονται ταυτόχρονα από τον καθετήρα και από την περιφέρεια (101,102). Η ευαισθησία της μεθόδου για αυτούς τους καθετήρες είναι περίπου 80% και η ειδικότητα σχεδόν 100% με πολύ υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία (103). Έτσι, οι συνδυασμένες ποσοτικές καλλιέργειες αίματος επιτρέπουν τη διάγνωση χωρίς την αφαίρεση του ύποπτου για λοίμωξη καθετήρα (104). Από μόνη της η καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα αυτού του είδους ύστερα από αφαίρεσή του έδειξε χαμηλή ευαισθησία (46%), ενώ οι καλλιέργειες της μεμβράνης παρουσίασαν ιδιαίτερα καλή ευαισθησία 93%.

Ο συνδυασμός κλινικών και μικροβιολογικών δεδομένων μπορεί να οδηγήσει στα εξής συμπεράσματα:

Η διάγνωση της ΜΑΚΦΚ επί απουσίας θετικής καλλιέργειας αίματος, τίθεται όταν:

- Η καλλιέργεια του άκρου του ΚΦΚ $\geq 10^2$ cfu/ml

Και

- Εμφανίζεται ολική ή μερική υποχώρηση των σημείων λοίμωξης στις επόμενες 48 ώρες από την αφαίρεση του καθετήρα
- Η ΜΑΚΦΚ ορίζεται ως εξής:
- Συνδυασμός μιας θετικής αιμοκαλλιέργειας μέσα σε 48 ώρες “γύρω” από την αφαίρεση του καθετήρα

και

- Μιας θετικής καλλιέργειας από το σημείο εισόδου του καθετήρα με τον ίδιο μικροοργανισμό
- Ή καλλιέργειας του ΚΦΚ $\geq 10^2$ με τον ίδιο μικροοργανισμό
- Ή σχέσης ποσοτικής αιμοκαλλιέργειας από τον καθετήρα/ποσοτική αιμοκαλλιέργεια από την περιφέρεια ≥ 5
- Ή καθυστέρησης θετικοποίησης της αιμοκαλλιέργειας από την περιφέρεια σε σχέση με την αιμοκαλλιέργεια από ΚΦΚ ≥ 2 ώρες.
- Η λοίμωξη δεν σχετίζεται με ΚΦΚ όταν:
- Η ποσοτική καλλιέργεια του ΚΦΚ είναι αρνητική
- Η καλλιέργεια του ΚΦΚ είναι θετική, αλλά με διαφορετικό από ό,τι στο αίμα ή σε άλλη εστία λοίμωξης μικροοργανισμό (που απομονώθηκε κατά την περίοδο “γύρω” από την αφαίρεση του ΚΦΚ) και το κλινικό σύνδρομο της λοίμωξης δεν υποχωρεί με την αφαίρεση του ΚΦΚ
- Η καλλιέργεια του ΚΦΚ είναι θετική, ο μικροοργανισμός που απομονώθηκε είναι ο ίδιος με αυτόν που απομονώθηκε σε μια άλλη εστία λοίμωξης τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την αφαίρεση του ΚΦΚ και στην οποία οφείλεται ή όχι η βακτηριαιμία και το κλινικό σύνδρομο της λοίμωξης

δεν υποχωρεί με την αφαίρεση του καθετήρα. Θεωρούμε ότι σε αυτή την περίπτωση ο καθετήρας αποικίστηκε αιματογενώς από μια απομακρυσμένη εστία λοίμωξης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ

Δυο βασικές αρχές ισχύουν για τη θεραπεία των ΜΑΚΦΚ: η αφαίρεση του καθετήρα και η χορήγηση αντιμικροβιακού. Και οι δυο αυτές αρχές αξίζουν να αναλυθούν. Οι ενδείξεις για αφαίρεση του ΚΦΚ συνοψίζονται παρακάτω (105,106).

Ενδείξεις για αφαίρεση καθετήρα επί ΜΑΚΦΚ (τουλάχιστον μια από τις παρακάτω):

- Βακτηραιμία ή σήψη που επιμένει πάνω από 48-72 ώρες.
- Παρουσία τοπικών επιπλοκών, π.χ. πύο στο σημείο εισόδου.
- Παρουσία μεταστατικών επιπλοκών, π.χ. ενδοκαρδίτιδα, πνευμονικά έμβολα, περιφερικά έμβολα
- Μικροοργανισμοί που δύσκολα αντιμετωπίζονται μόνο με χορήγηση αντιμικροβιακών, όπως σταφυλόκοκκος, βάκιλος, κορυνοβακτηρίδια, ψευδομονάδα, μυκοβακτηρίδια
- Αλλαγή του αρχικού (ύποπτου) ΚΦΚ με οδηγό και ανάδειξη στη συνέχεια αποικισμού του ΚΦΚ από ποσοτική ή ημιποσοτική καλλιέργεια
- Επαναλοίμωξη ύστερα από τη διακοπή των αντιμικροβιακών.

Αντίθετα, η διατήρηση του καθετήρα μπορεί να εφαρμοστεί μόνο όταν ισχύουν οι παρακάτω συνθήκες (όλες οι προϋποθέσεις πρέπει να συνυπάρχουν για να διατηρηθεί ο καθετήρας):

- Δυσκολία ή αδυναμία αντικατάστασης του καθετήρα
- Αιμοκαλλιέργειες αρνητικές για 48-72 ώρες
- Κανένα σημείο τοπικής λοίμωξης
- Κανένα σημείο μεταστατικών επιπλοκών
- Μικροοργανισμοί που εύκολα αντιμετωπίζονται με αντιμικροβιακά
- Αιμοδυναμικά σταθερός ασθενής.

Η αντιμικροβιακή αγωγή, χορηγείται είτε εμπειρικά είτε ύστερα από τη μικροβιολογική διάγνωση της ΜΑΚΦΚ. Λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής στα νοσοκομειακά στελέχη σταφυλόκοκκων αυτή τη στιγμή, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει τις περισσότερες φορές να περιλαμβάνει τη χορήγηση συνδυασμού βανκομυκίνης (ή άλλου αντιμικροβιακού δραστικού έναντι ανθεκτικών Gram-θετικών κόκκων) με αμινογλυκοσίδη, αλλά και κάποιο β-λακταμικό ή καρβαπενέμη με δράση έναντι Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Κατευθυνόμενη αντιβίωση (προσαρμοσμένη δηλαδή στα μικροβιολογικά αποτελέσματα: ταυτοποίηση και αντιβιογράμμα) θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια. Όταν ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί και το αντιβιογράμμα είναι στη διάθεσή μας, είναι δυνατόν να χορηγηθούν υπό προϋποθέσεις από το στόμα αντιμικροβιακά με καλή βιοδιαθεσιμότητα και υψηλές ιστικές συγκεντρώσεις (106)

.Αν υπάρχει ευνοϊκή απάντηση στην αρχική αντιμικροβιακή αγωγή, οι περισσότεροι ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδαγγειακή πρόθεση, θα πρέπει να λαμβάνουν την αγωγή για 10-14 μέρες. Σε περίπτωση λοίμωξης από πηκτάση αρνητικό σταφυλόκοκκο, η αγωγή μπορεί να περιοριστεί σε 5-7 μέρες (106). Η διάρκεια

της θεραπείας ΜΑΚΦΚ από *S. aureus* δεν είναι πλήρως καθορισμένη και εξαρτάται από τον αν υπάρχουν ή όχι επιπλοκές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διάρκεια 2-6 εβδομάδων (103). Για άλλα παθογόνα υπάρχουν οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ISDA (106).

Σε περίπτωση αδυναμίας αντικατάστασης του καθετήρα, ύπαρξης καθετήρα με υποδόρια ρεζερβουάρ και εμφυτευμένων ΚΦΚ, η τεχνική παγίδευσης αντιβιοτικού (ΤΠΑ,) ενισχύει τα θεραπευτικά αποτελέσματα των συστηματικώς χορηγούμενων αντιβιοτικών (107,108). Η τεχνική περιλαμβάνει έγχυση (χορήγηση) μέσα στον αυλό του καθετήρα υψηλής συγκέντρωσης αντιμικροβιακού στο οποίο είναι ευαίσθητος ο υπεύθυνος μικροοργανισμός (προϋπόθεση η ύπαρξη αντιβιογράμματος). Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διαλύματα που περιλαμβάνουν το αντιμικροβιακό σε συγκέντρωση 1-5 mg/ml και 50-100 UI ηπαρίνης ή φυσιολογικό ορό σε έναν όγκο ικανό να γεμίσει τον αυλό του καθετήρα. Συνήθως 2-5 ml χορηγούνται (ή “κλειδώνονται”) μέσα στον αυλό του καθετήρα κατά τη διάρκεια περιόδου μη χρησιμοποίησης αυτού, π.χ. για περίοδο 12 ωρών κάθε βράδυ.

Η ενδοαυλική θεραπεία είναι ελκυστική για αρκετούς λόγους, πέραν της εξασφάλισης αποτελεσματικής θεραπείας επιτρέποντας τη διατήρηση του καθετήρα. Αυτοί οι λόγοι είναι: λιγότερες τοξικές αντιδράσεις από τα αντιμικροβιακά, μείωση της ανάπτυξης αντοχής στους διάφορους μικροοργανισμούς της χλωρίδας του ασθενούς, χρησιμότητα για νοσηλεία και θεραπεία κατ' οίκον σε ειδικές ομάδες ασθενών και χαμηλότερο κόστος νοσηλείας, εφόσον χρησιμοποιούνται τόσο μικρές δόσεις αντιμικροβιακών (109).

Η τεχνική αυτή, εξάλλου, έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη τόσο του αποικισμού όσο και της βακτηριαιμικής λοίμωξης καθετήρα (109,110). Αρκετές μελέτες της ΤΠΑ για αντιμετώπιση βακτηριαιμίας από ΜΚΦΚ με ή χωρίς ταυτόχρονη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή, περιγράφουν ευνοϊκή απάντηση και διατήρηση του καθετήρα χωρίς υποτροπή σε υψηλά ποσοστά (80-90%) (111,112). Η μέθοδος έχει αποδείξει, επιπλέον τη χρησιμότητά της στις ΜΑΚΦΚ από κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλόκοκκους, αλλά και από άλλους μικροοργανισμούς. Κάποιοι, όμως, “δύσκολοι” μικροοργανισμοί, όπως οι μύκητες, είναι σχεδόν αδύνατο να εξαλειφθούν με τη μέθοδο, η οποία και αντενδείκνυται στη συγκεκριμένη περίπτωση. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται η έλλειψη δραστηριότητας έναντι μικροοργανισμών που απομονώνονται από άλλες εστίες λοίμωξης και η πιθανή καθυστέρηση στη θεραπεία της ΜΑΚΦΚ με συστηματικώς χορηγούμενη αντιβιοτική αγωγή, αν η τεχνική αυτή τελικά αποτύχει. Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία από την εφαρμογή της μεθόδου αποκτήθηκε από ασθενείς με παρεντερική σίτιση, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, αλλά και από HIV και ογκολογικούς ασθενείς.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΚΦΚ

Η βανκομυκίνη ανήκει στη κατηγορία των γλυκοπεπτιδικών αντιβιοτικών με μικροβιοκτόνο δράση εναντίον των ευαίσθητων gram θετικών μικροοργανισμών, εκτός των εντερόκοκκων, όπου η δράση της είναι βακτηριοστατική.

Το καλύτερο αποτέλεσμα παρατηρείται όταν τα επίπεδα της βανκομυκίνης παραμένουν τουλάχιστον 4-5 φορές πάνω από την Ελάχιστη Ανασταλτική

Συγκέντρωση (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) του παθογόνου για όλο το δοσολογικό μεσοδιάστημα. Θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τη σταφυλοκοκκική σηψαιμία σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχει αμφιλογία σχετικά με τη χρησιμοποίησή της για τη θεραπεία των λοιμώξεων από MRSA (113). Οι φαρμακοκινητικές/ φαρμακοδυναμικές παράμετροι των γλυκοπεπτιδίων με φτωχή διανομή στους ιστούς και μεγάλη σύνδεση με πρωτεΐνες προδικάζουν κακή εξέλιξη του ασθενούς ακόμη και χωρίς παρουσία ανθεκτικών στελεχών. Το γεγονός αυτό πιθανόν να μπορεί να εξηγήσει τη μεγαλύτερη θνησιμότητα σε λοιμώξεις από MRSA και την πτωχή εξέλιξη ακόμη και των λοιμώξεων από MSSA, όταν θεραπεύονται με βανκομυκίνη.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) επιδρά στην κλινική έκβαση των ασθενών (114). Σε μια μελέτη, οι Sakoulas και συν. ανέδειξαν μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της επιτυχούς θεραπείας με βανκομυκίνη και κατώτατων MIC της βανκομυκίνης ($\leq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ έναντι $1,0 - 2,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, $P=0,02$) και του βαθμού θανάτωσης από βανκομυκίνη (μείωση \log_{10} cfu/ml) σε μια περίοδο επώασης 72 ωρών in vitro ($P=0,03$). (115). Επιπλέον, το υψηλό MIC βανκομυκίνης ήταν ένας παράγοντας κακής πρόγνωσης σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση των λοιμώξεων από MRSA (116).

Πρόσφατα, ο Soriano έδειξε υψηλότερη θνησιμότητα σε αυτές τις λοιμώξεις, όταν η βανκομυκίνη χρησιμοποιούταν εμπειρικά και τα MIC της βανκομυκίνης ήταν 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (117). Επομένως, στελέχη MRSA με υψηλές τιμές MIC βανκομυκίνης απαιτούν επιθετική εμπειρική θεραπεία για να επιτύχουν κατώτατες συγκεντρώσεις ≥ 15 mg/L (118).

Πρόσφατα έχουν αναδειχθεί νέοι παράγοντες με δράση έναντι βακτηρίων πολυανθεκτικών στα διάφορα αντιβιοτικά.

Η λινεζολίδη είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη των αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες. Αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων με μοναδικό μηχανισμό δράσης. Συγκεκριμένα, δεσμεύεται σε ένα σημείο στο ριβόσωμα του βακτηριδίου (23S της υπομονάδας 50S) και αναστέλλει το σχηματισμό λειτουργικού 70S σύμπλοκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστικό συστατικό της πορείας της μετάφρασης. Έχει βακτηριοστατική ή βακτηριοκτόνο δράση ανάλογα με το μικροοργανισμό και τη συγκέντρωση. Η λινεζολίδη δρα ενεργά έναντι των περισσότερων Gram-θετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των πολυανθεκτικών στα διάφορα αντιβιοτικά βακτηρίων, μερικών Gram-αρνητικών βακτηρίων, των ειδών *Nocardia* και των μυκοβακτηρίων. Η λινεζολίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων και επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών, νοσοκομειακής πνευμονίας, πνευμονίας της κοινότητας και λοιμώξεων από ανθεκτικό στη βανκομυκίνη *E. faecium*, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με συνυπάρχουσα βακτηριαιμία.

Η δαπτομυκίνη, ένα κυκλικό λιποπεπτιδικό αντιβιοτικό, παράγεται από τη ζύμωση του *Streptomyces roseosporus*. Ο τρόπος δράσης του είναι διαφορετικός από όλα τα άλλα αντιβιοτικά: θανατώνει ταχύτατα Gram-θετικά βακτήρια συνδεόμενη στις βακτηριακές μεμβράνες και προκαλώντας εκπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης. Η απώλεια του δυναμικού της μεμβράνης οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών, DNA και RNA. Ενδείκνυται για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και

των μαλακών μορίων, που προκαλούνται από ευαίσθητα στελέχη των παρακάτω μικροοργανισμών: *Staphylococcus aureus* (περιλαμβάνονται στελέχη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη, MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* και *Enterococcus faecalis* (στελέχη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη μόνο).

Η τιγκεκυκλίνη ανήκει στις γλυκυκυκλίνες και είναι ουσία συγγενής των τετρακυκλινών. Πρόκειται ουσιαστικά για ημισυνθετικό παράγωγο των τετρακυκλινών με ένα μόριο γλυκαμιδίου στη θέση 9 του D-δακτυλίου της βάσης, ώστε να διατηρείται η αντιβακτηριακή δράση με παράλληλη σταθερότητα στους μηχανισμούς αντοχής. Αναστέλλει τη μετάφραση των βακτηριακών πρωτεϊνών συνδεδεμένη με την 30S υπομονάδα των ριβοσωμάτων και εμποδίζοντας την είσοδο του tRNA στο ριβόσωμα. Η τιγκεκυκλίνη είναι βακτηριοστατικό αντιβιοτικό. Η χορήγησή της ενδείκνυται σε επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων από *E. coli*, *Enterococcus faecalis* (non-VRE), *Staphylococcus aureus* (MSSA και MRSA), *Streptococcus* sp., *Bacteroides fragilis*, καθώς και σε επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια, *Enterococcus faecalis* (non-VRE), *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* sp.

Τέλος, βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο έρευνας άλλων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων νέων γλυκοπεπτιδίων (π.χ. δαλβαβανκίνη, οριταβανκίνη και τελαβανκίνη), νέων αντι-MRSA β-λακταμασών (π.χ. κεφτοβιπρόλη και κεφταρολίνη) και νέων διαμινοπυριμιδινών (π.χ. ικλαπρίμη) (119).

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ

Κατευθυντήριες οδηγίες και προφυλακτικά μέτρα έχουν δημοσιευτεί ήδη από το 1996 από την Hospital Infections Control Practice Advising Committee (HICPAC) (120). Οι περισσότερες από τις στρατηγικές πρόληψης που προτείνονται υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες με περιορισμένη δυνατότητα επιβεβαίωσης των συμπερασμάτων. Μερικές από τις στρατηγικές πρόληψης αναλύονται παρακάτω.

ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ

Η πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων βασίζεται κυρίως στην εφαρμογή των κλασσικών μέτρων νοσοκομειακής υγιεινής. Η αυστηρή εφαρμογή των μέτρων υγιεινής των χεριών και των τεχνικών αντισηψίας κατά τη φροντίδα των ασθενών και την περιποίηση των καθετήρων είναι ο παράγοντας-κλειδί για την πρόληψη (121). Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές που καταγράφουν χαμηλού επιπέδου συμμόρφωση στα θέματα υγιεινής των χεριών, ειδικά στις ΜΕΘ (122). Η εμπειρία με τα αλκοολούχα διαλύματα έδειξε ότι η αντισηψία των χεριών μπορεί να μειώσει την “επιμόλυνσή” τους περισσότερο από ό,τι το αντισηπτικό πλύσιμο. Η παραπάνω τεχνική εξοικονομεί χρόνο στη ΜΕΘ, όπου θεωρητικά σχεδόν τα 2/3 του νοσηλευτικού χρόνου καταναλώνεται για την τήρηση κανόνων υγιεινής. Ωστόσο, η συμμόρφωση στα θέματα υγιεινής των χεριών φάνηκε ότι ελαττώνεται εκ νέου και μάλιστα γρήγορα ύστερα από το πέρας των εκάστοτε επιτυχών παρεμβάσεων (109). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η διάδοση και εφαρμογή της bedside hand disinfection technique (αλκοολούχα διαλύματα κοντά στον

ασθενή) στα πλαίσια ενημερωτικής και εκπαιδευτικής εκστρατείας που οργανώθηκε σε νοσοκομειακό επίπεδο, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της συμμόρφωσης στα θέματα υγιεινής των χεριών από 48% σε 66% μέσα σε μια περίοδο 4 χρόνων (123). Κατά την ίδια χρονική περίοδο εξάλλου, ο επιπολασμός των νοσοκομειακών λοιμώξεων μειώθηκε σημαντικά από 17% σε 9%.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΦΚ

Η προετοιμασία του δέρματος πρέπει να περιλαμβάνει αρχικά την αφαίρεση τριχών. Αυστηρές συνθήκες αντισηψίας (maximal sterile barrier precautions) κατά την τοποθέτηση του ΚΦΚ που συμπεριλαμβάνουν μικρά και μεγάλα αποστειρωμένα πεδία, αποστειρωμένα γάντια, καπέλο, χειρουργική μπλούζα και μάσκα μπορούν να μειώσουν τον αποικισμό και στη συνέχεια τη ΜΑΚΦΚ (124). Ο αυστηρός καθαρισμός και η αντισηψία του σημείου εισόδου του ΚΦΚ αποτελεί καθοριστικό παράγοντα πρόληψης. Povidone/iodine 10% και αλκοόλη 70% είναι αποτελεσματικά για το σκοπό αυτό, αλλά το υδατικό διάλυμα χλωρεξιδίνης (aqueous chlorhexidine) 2% αποδείχτηκε αποτελεσματικότερο στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ (103). Η αλκοολική χλωρεξιδίνη 0,5% πλεονεκτεί σε ό,τι αφορά το ευρύτερο φάσμα που διαθέτει, την ταχύτερη βακτηριοκτόνο δράση στους μικροοργανισμούς του δέρματος, την ταχύτητα “αποξήρανσης” (drying) του δέρματος πριν την παρακέντηση, αλλά και το χαμηλό κόστος.

Τοπική εφαρμογή αντιμικροβιακών αλοιφών προάγουν την ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών και για αυτό πλέον δεν συστήνονται (120).

ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΚΦΚ

Οι ΚΦΚ που τοποθετούνται στην έσω σφαγίτιδα φλέβα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αποικιστούν σε σχέση με αυτούς που τοποθετούνται στην υποκλείδια φλέβα (,125,126). Αυτό οφείλεται σε παράγοντες που ευνοούν τον αποικισμό του δέρματος, όπως η γειτονίαση με τις στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις και η υψηλότερη θερμοκρασία του δέρματος, η δυσκολία στην ακινητοποίηση του άκρου του ΚΦΚ, αλλά και διατήρησης του κατάλληλου επιθέματος ιδίως σε άρρηνες ασθενείς (127).

Σε μια μετα-ανάλυση υποστηρίχτηκε ότι οι ΜΚΦΚ σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά λοιμώξεων, φαίνεται, όμως, ότι αυτό ισχύει μόνο για τους ΚΦΚ στην έσω σφαγίτιδα φλέβα (128). Παρόμοια συμπεράσματα δημοσιεύτηκαν σε άλλη μελέτη που υποστηρίζει ότι οι ΜΚΦΚ στη μηριαία φλέβα συνοδεύονται από μικρότερο ποσοστό ΜΑΚΦΚ σε σχέση με τους ΠΚΦΚ στην ίδια φλέβα (5 από 168 έναντι 15 από 168 αντίστοιχα, relative risk 0,25, CI 0,09-0,72) (129)

Προσεκτική ακινητοποίηση του ΚΦΚ στο δέρμα μπορεί να προλάβει επιπλοκές, όπως διαφυγές από το σημείο εισόδου και μετακινήσεις του ΚΦΚ εντός της ενδοδερμικής του μοίρας. Η κατάλληλη ακινητοποίηση επιτρέπει, επιπλέον, την τοποθέτηση μικρών επιθεμάτων που εφαρμόζουν στεγανά

.

ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΚΦΚ

Ημιδιαπερατά διαφανή επιθέματα χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι εύκολα στην τοποθέτηση, επιτρέπουν την επίβλεψη του σημείου εισόδου του δέρματος και μειώνουν τον κίνδυνο “επιμόλυνσης” από εξωγενή αίτια. Ωστόσο, διευκολύνουν την παραγωγή υγρασίας και τη διείσδυση μικροοργανισμών για αυτό και έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς για αυξημένα

ποσοστά ΜΑΚΦΚ όταν συγκρίθηκαν με τα παραδοσιακά επιθέματα από γάζες (130). Έτσι, η χρησιμοποίηση των διάφανων επιθεμάτων δεν προτείνεται από όλους τους ειδικούς για ΚΦΚ σε βαριά ασθενείς, ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το είδος του καταλληλότερου επιθέματος. Η χρησιμοποίηση σπόγγου χλωρεξιδίνης ως επιθέματος σε ΚΦΚ ασθενών της ΜΕΘ δεν υποστηρίζεται από καμία μέχρι σήμερα μελέτη. Η ασφαλής χρονική διάρκεια ενός επιθέματος είναι άγνωστη, κοινή πρακτική, όμως, αποτελεί η αλλαγή αυτών κάθε τουλάχιστον 48-72 ώρες, αν συχνότερη αλλαγή δεν επιβάλλεται για εξατομικευμένους λόγους.

ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΤΟΝ ΚΦΚ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Εκτός από τα προϊόντα αίματος και τα λιποειδικά διαλύματα (προποφόλη, διαλύματα παρεντερικής σίτισης) τα συστήματα ορού-χορήγησης φαρμάκων πρέπει να αλλάζουν κάθε 72 ώρες (120).

Τετραπλάσια μείωση των ΜΑΚΦΚ παρατηρήθηκε με τη χρησιμοποίηση νέου τύπου συνδετικού (hub) σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 151 υποκλείδιους ΚΦΚ με μέση διάρκεια καθετηριασμού 2 εβδομάδες. Τα πρώτα αποτελέσματα περιέγραψαν σημαντική μείωση των ΜΑΚΦΚ που αποδόθηκε στα hubs (1% έναντι 11%) με την προϋπόθεση ότι οι ΚΦΚ αλλάζονταν μόνο επί κλινικής υποψίας λοίμωξης (131). Αναμένεται η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών με περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες.

ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΚΦΚ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟ

Η διάρκεια του καθετηριασμού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης ιδίως αν αυτή ξεπερνά τις 7 μέρες (127,132). Παρόλα αυτά, η συστηματική αλλαγή των ΚΦΚ δεν έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση των ΜΑΚΦΚ (132).

Η αλλαγή του ΚΦΚ με συρμάτινο οδηγό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα λοίμωξης και του νέου ΚΦΚ, μειώνει, όμως, τις μηχανικές επιπλοκές που σχετίζονται με την τοποθέτηση του ΚΦΚ σε νέα θέση, γεγονός όχι σπάνιο σε βαριά ασθενείς όπως αυτοί της ΜΕΘ (132). Η αλλαγή με οδηγό και η συστηματική ποσοτική καλλιέργεια του παλιού ΚΦΚ είναι υποχρεωτική σε κάθε περίπτωση σήψης χωρίς κλινική υποψία για άλλη εστία λοίμωξης (122). Η τακτική αυτή επιτρέπει την αφαίρεση του ύποπτου ΚΦΚ και την τοποθέτηση νέου σε διαφορετική θέση μόνο σε περίπτωση θετικής καλλιέργειας του παλιού ΚΦΚ.

ΕΜΠΟΤΙΣΜΕΝΟΙ (IMPREGNATED, COATED) ΚΦΚ ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ Η ΜΕ ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ

Αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι η χρήση ΚΦΚ εμποτισμένων είτε με chlorexidine και silver-sulphadiazine, είτε με minocycline-rifampicin συνδέονται με μείωση μικροβιολογικά επιβεβαιωμένων ΜΑΚΦΚ κατά 30-45% και κατά 65-80% αντίστοιχα (133-135). Σε μια μετα-ανάλυση των Veenstra και συν. περιγράφηκε ότι οι chlorexidine silver-sulphadiazine ΚΦΚ μείωσαν τις ΜΑΚΦΚ από 3,4% σε 1,2%, με ταυτόχρονη μείωση του κόστους κατά 68-391 δολάρια (136).

Συγκρινόμενοι με τους chlorexidine silver-sulphadiazine, οι εμποτισμένοι με minocycline-rifampicin ΚΦΚ βρέθηκε ότι οδηγούν σε στατιστικά σημαντικότερη

μείωση του αποικισμού του ΚΦΚ (relative risk 0,35; CI 0,24-0,55) και των ΜΑΚΦΚ (relative risk 0,08; CI 0,01-0,63) (137). Οι συγγραφείς αποδίδουν τη διαφορά στην απουσία silver-sulphadiazine από την εσωτερική επιφάνεια του ΚΦΚ. Οι νέας γενιάς chlorexidine silver-sulphadiazine ΚΦΚ με εμποτισμό και των δυο επιφανειών με chlorexidine και silver-sulphadiazine δεν κατάφεραν να αποδείξουν την υπεροχή τους σε σχέση με τους minocycline-rifampicin ΚΦΚ. (138)

Η διάρκεια του καθετηριασμού μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Εμποτισμένοι με αντιμικροβιακά-αντισηπτικά ΚΦΚ απέτυχαν να προλάβουν ΜΑΚΦΚ σε ουδετεροπενικούς καρκινοπαθείς με μέση διάρκεια καθετηριασμού 20 μέρες σε σύγκριση με ΚΦΚ που παρέμειναν στη θέση τους για 6,7 και 8,3 μέρες (125,134), επιβεβαιώνοντας, μάλλον με αυτό τον τρόπο, την αρχική πρόβλεψη ότι το πιθανό πλεονέκτημα αυτών των ΚΦΚ μπορεί να απολεσθεί μετά από 7-10 μέρες.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

Πρόσφατα οι Sherertz και συνεργάτες απέδειξαν ότι ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα από ιατρούς σε μια προσπάθεια ενημέρωσης του προσωπικού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των ΜΑΚΦΚ. Μάθημα μιας ημέρας σε θέματα ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων και σε θέματα τοποθέτησης, διατήρησης και αλλαγής ΚΦΚ μείωσε την συχνότητα κατά 73%, από 3,3 σε 2,4 επεισόδια/1000 μέρες-ΚΦΚ (139).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΜΑΚΦΚ-ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Οι λοιμώξεις οι οποίες συσχετίζονται με την χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΠΑ. Η επίπτωση των σχετιζόμενων, με την αιμοκάθαρση και τους καθετήρες, λοιμώξεων αναφέρεται να είναι 2.5-5.5 περιστατικά ανά 1000 ημέρες χρήσης των καθετήρων ή 0.9-2 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος (140). Σύμφωνα με τα αρχεία δεδομένων στις ΗΠΑ (US Renal Data System), οι λοιμώξεις είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (141) Διάφορες τεχνικές έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα με σκοπό την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ σε ΧΑΑ. Η χρήση διαυλικών κεντρικών φλεβικών καθετήρων καθώς και η χρήση ΚΦΚ με υποδόριο τούνελ (ΜΚΦΚ) συνδέονται με μείωση της συχνότητας ΜΑΚΦΚ (142,143). Η χρήση τοπικών παραγόντων στην περιοχή εξόδου του καθετήρα όπως οι: povidone iodine, mupirocin, bacitracin zinc και οι αλοιφές άλατος πολυμιξίνης Β έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές (144-147). Η δια στόματος χορήγηση ριφαμπικίνης (rifampin) ή δια της ρινικής οδού χορήγηση μουπιροκίνης (mupirocin) σε μορφή αλοιφής φαίνεται να μειώνει τα περιστατικά βακτηριαιμιών από *Staphylococcus aureus* (148,149) Η επιασήμεωση των διαυλικών καθετήρων δεν φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς, πιθανόν διότι δεν

αποτράπηκε η δημιουργία βιομεμβράνης (150,151). Αντίθετα η χρήση διαλύματος παγίδευσης ΚΦΚ (ΔΠ-ΚΦΚ) με αντιβιοτικό στον αυλό του καθετήρα περιόρισε σημαντικά τη δημιουργία βιομεμβράνης (152,153). Τα ΔΠ-ΚΦΚ για την πρόληψη των λοιμώξεων κατά τη αιμοκάθαρση, έχουν αξιολογηθεί σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά μέχρι σήμερα καμία συναίνεση δεν υπάρχει για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη (154,155).

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΚΦΚ

ΗΠΑΡΙΝΗ

Η χρήση της ηπαρίνης ως αντιπηκτικού παράγοντα στα ΔΠ-ΚΦΚ στην αιμοκάθαρση αποτελεί κοινή πρακτική προκειμένου να διατηρηθεί η λειτουργικότητα του καθετήρα. Η πιο επικύνδινη επιπλοκή που σχετίζεται με τη χρήση της ηπαρίνης είναι η διάρροη στη συστηματική κυκλοφορία η οποία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 15-30% του όγκου του καθετήρα (156, 157). Αυτό αποδεικνύεται από την αύξηση του χρόνου της θρομβοπλαστίνης λίγο μετά την ενστάλαξη διαλύματος παγίδευσης ηπαρίνης (158,159) καθώς και από τα αυξημένα ποσοστά αιμορραγικών εκδηλώσεων, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις χορηγούμενης ηπαρίνης.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν συμπυκνωμένη ηπαρίνη (5.000 units/mL) ήταν 11.9 φορές πιθανότερο να παρουσιάσουν ένα αιμορραγικό συμβάν από εκείνους που έλαβαν μια χαμηλότερη συγκέντρωση (1.000 units/mL) (160). Η χρήση της ηπαρίνης συνδέεται επίσης με την ανάπτυξη των αντισωμάτων έναντι αυτής (heparin induced antibodies-HIA) που θα μπορούσαν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε θρομβοπενία και θρόμβωση.

Η παρουσία ΗΙΑ δεν είναι ασυνήθιστη στους ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση, με 1 μελέτη να ανιχνεύει ΗΙΑ στο 18% των 207 ασθενών που ελέγχθηκαν (161). Εντούτοις, ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς της ηπαρίνης είναι το γεγονός ότι στερείται αντιβακτηριακών ιδιοτήτων. Η χρήση διαλύματος παγίδευσης με ηπαρίνη δεν έχει συσχετιστεί με παρεμπόδιση της δημιουργίας του βιοφίλμ του ΚΦΚ, μάλιστα εργαστηριακά αποδείχθηκε ότι προάγει τον σχηματισμό βιοφίλμ από *Staphylococcus aureus* (162). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού ο *Staphylococcus* αποτελεί την κυριότερη πηγή λοίμωξης στους ΧΑΑ (163).

ΚΙΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΤΑΥΡΟΛΙΔΙΝΗ

Το κιτρικό άλας νατρίου (κιτρικό άλας) και η ταυρολιδίνη είναι μη-αντιβιοτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν μελετηθεί ως ΔΠ-ΚΦΚ για την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, το κιτρικό άλας έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιπηκτικές καθώς και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Μια σειρά μελετών οι οποίες χρησιμοποίησαν κιτρικό άλας μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες σε διαφορετικές συγκεντρώσεις (4%, 30%, και 46.7%) παρουσίασαν μια μείωση κατά περίπου 50% στις ΜΑΚΦΚ (164).

Τα πλεονεκτήματα στη χρήση του κιτρικού άλατος είναι η τάση του να προκαλεί λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια σε σχέση με την ηπαρίνη (165) και η ασφάλειά του σε ασθενείς με αλλεργία στην ηπαρίνη. Εντούτοις, η πιθανότητα διαρροής του διαλύματος στη συστηματική κυκλοφορία ενέχει σοβαρούς κινδύνους. Μοιραίο επεισόδιο καταγράφηκε προ ετών όταν ένας ασθενής υπέστη καρδιακή ανακοπή αμέσως μόλις ένας μεγάλος όγκος του κιτρικού άλατος νατρίου της τάξεως του 46.7% εγχύθηκε ακούσια στον καθετήρα διάλυσης (<http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/>).

Έκτοτε η νεφρολογική κοινότητα διατηρεί σοβαρές επιφυλάξεις για τη χορήγηση του του κιτρικού άλατος ως ΔΠ-ΚΦΚ. Εντούτοις, η ομάδα του Weijmer το 2005 κατέδειξε την ασφάλεια της χρησιμοποίησης της υψηλής συγκέντρωσης (30%) κιτρικού άλατος σε πάνω από 6.000 διαλύματα παγίδευσης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η εμφάνιση παραισθήσεων καθώς και μια μεταλλική γεύση σε ποσοστό 0.15% (9/6.208) των ασθενών. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του κιτρικού άλατος παραμένουν μη διαθέσιμες στις ΗΠΑ.

Η ταυρολιδίνη είναι ένας αντιμικροβιακός παράγοντας με ευρύ φάσμα δράσης έναντι στους gram-θετικούς και gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, τους αναερόβιους μικροοργανισμούς, και τους μύκητες. Μελέτες που αξιολογούν τη χρήση της στα διαλύματα παγίδευσης taurolidine/citrate (taurolidine 1.35%, κιτρικό άλας 4%) παρουσιάζουν σημαντική μείωση στην επίπτωση των ΜΑΚΦΚ (166,167). Εντούτοις, η τελευταία μελέτη από τον Allon M. έδειξε πέραν της μείωσης των επεισοδίων ΜΑΚΦΚ και μια αύξηση των επεισοδίων θρόμβωσης των ΚΦΚ και ανάγκης για θρομβόλυση με τη χρήση του διαλύματος taurolidine/citrate (32% vs. 76%; $P < .001$) Επιπρόσθετα η χρήση κιτρικού άλατος 4% σε διάλυμα παγίδευσης παρουσιάζει ποσοστά θρόμβωσης παρόμοια με την ηπαρίνη, (168) πράγμα που δείχνει ότι το κιτρικό άλας μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό ως αντιπηκτικό όταν συνδυάζεται με την taurolidine.

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΚΦΚ ΜΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

-ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

Η χρήση διαλυμάτων παγίδευσης στους καθετήρες με αμυνογλυκοσίδες μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης των καθετήρων. Παρά το γεγονός ότι η γενταμικίνη είναι ανενεργή έναντι του *Staphylococcus* στα επίπεδα που εντοπίζεται στον ορό όταν εντοπίζεται στον καθετήρα ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις το συγκεκριμένο αντιβιοτικό δρα επαρκώς (169). Τα πιο συχνά διαλύματα τα οποία χρησιμοποιούνται είναι η γενταμικίνη και το κιτρικό ή γενταμικίνη και ηπαρίνη. Σε μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν 5 mg/ml gentamicin και 5000 IU heparin/ml σε φυσιολογικό ορό (170) παρατηρήθηκαν 0.3 περιστατικά ΜΑΚΦΚ μετά από την χορήγηση στους ασθενείς για 1000 ημέρες με γενταμικίνη/ηπαρίνη και 4 περιστατικά με την χορήγηση μόνο της ηπαρίνης. Τα επίπεδα της γενταμικίνης στον ορό ήταν καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης 0.2 mg/L. Μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών τα περιστατικά ΜΑΚΦΚ παρέμειναν σημαντικά χαμηλά (0,12 λοιμώξεις για 1000 ημέρες στον καθετήρα) και επιπρόσθετα δεν παρατηρήθηκε ωτοτοξικότητα, προβλήματα διαλυτότητας της γενταμικίνης στο συνδυασμό γενταμικίνης/ηπαρίνης ή ανθεκτικά στελέχη μικροβίων. Δυο ακόμα ερευνητικές ομάδες δεν παρατήρησαν προβλήματα στη διαλυτότητα κατά την βραχεία χορήγηση της γενταμικίνης και της ηπαρίνης (171,172).

Μια ακόμα τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε το διάλυμα ηπαρίνης (5000 U/ml) με διάλυμα γενταμικίνης 40 mg/ml και κιτρικού 3.13% (αναλογία 2:1) (173). Τα ποσοστά ΜΑΚΦΚ ήταν 0.3/1000 ημέρες στην ομάδα της γενταμικίνης και 4.2/1000 ημέρες στην ομάδα της ηπαρίνης ($P < 0.003$). Τα

προ αιμοκάθαρσης επίπεδα της γενταμικίνης ήταν της τάξης των 2.8 mg/L (εύρος 0.6 με 3.5 mg/L).

Μια πρόσφατη μικρή ανοιχτή-τυχαιοποιημένη μελέτη (174) συνέκρινε χαμηλότερη συγκέντρωση γενταμικίνης/κιτρικού (4 mg/ml και 3.13%, αντίστοιχα) με την τετρακυκλίνη-μινοκυκλίνη και EDTA (3 και 30 mg/ml, αντίστοιχα) και την ηπαρίνη. Κατά τους 6 μήνες παρακολούθησης 20 ασθενείς από τη ομάδα της ηπαρίνης, 1 στους 21 ασθενείς της ομάδας της μινοκυκλίνης/ EDTA και κανένας από την ομάδα της γενταμικίνης εμφάνισαν ΜΑΚΦΚ ($P < 0.008$ για την γενταμικίνη έναντι ηπαρίνης και $P < 0.02$ για την ηπαρίνη έναντι της μινοκυκλίνης/EDTA). Πιθανό πρόβλημα στη χορήγηση γενταμικίνης και ηπαρίνης μπορεί να αποτελεί η χαμηλή διαλυτότητα, η πιθανή ωτοτοξικότητα και η μικροβιακή αντοχή. Η γενταμικίνη και η ηπαρίνη δεν θεωρούνται καλός συνδυασμός λόγω των προβλημάτων διαλυτότητας αν και στις τρεις προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν χωρίς δυσκολίες (McIntyre CW, 2004; Zhang P, 2006; Feely T, 2007). Δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα διαλυτότητας στη χρήση γενταμικίνης και κιτρικού νατρίου.

Ένα άλλο πρόβλημα με τις αμινογλυκοσίδες είναι η ωτοτοξικότητα επί εδάφους διαρροής στη συστηματική κυκλοφορία. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό ωτοτοξικότητας με την χρήση διαλύματος παγίδευσης με την αμινογλυκοσίδη αμικασίνη (175). Η επιπλοκή παρατηρήθηκε με την χορήγηση 10 mg/ml αμικασίνης στον καθετήρα και συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα της αμινογλυκοσίδης στον ορό.

Δεδομένου της πιθανότητας εμφάνισης ωτοτοξικότητας, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις γενταμικίνης (5 mg/ml) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη του McIntyre CW και των 27 mg/ml που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του

συνεργατών του (2004) ίσως είναι προτιμότερες από τη συγκέντρωση των Dogra GK (2002) και των συνεργατών του. Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα με τη χορήγηση της γενταμικίνης και άλλων αντιβιοτικών διαλυμάτων παγίδευσης είναι η βακτηριακή αντοχή. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση αντιβιοτικών στον καθετήρα ή να είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικής πίεσης. Αντοχή ή αντίσταση μπορεί να παρουσιαστεί σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές που χορηγούνται συστημικά. Εάν και στη μελέτη του Fluck R και συν. δεν παρατηρήθηκε μικροβιακή αντοχή στη γενταμικίνη με τη χρήση ΔΠ-ΚΦΚ με γενταμικίνη μετά από θεραπεία μεγαλύτερη του ενός έτους (176) πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης μικροβιακής αντίστασης στο αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στο ΔΠ-ΚΦΚ.

BANKOMYKINH

Η βανκομυκίνη δρα αναστέλλοντας την ορθή σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος σε Gram-θετικά βακτήρια και πιο συγκεκριμένα, αποτρέπει την ενσωμάτωση των υπομονάδων του N-ακετυλομουραμικού οξέος (NAM) και της N-Acetylglucosamine (NAG) στο κυτταρικό τοίχωμα των Gram-θετικών οργανισμών (177). Λόγω του διαφορετικού μηχανισμού μέσω του οποίου τα Gram-αρνητικά βακτήρια παράγουν το κυτταρικό τοίχωμά τους και τους διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με την είσοδο στην εξωτερική μεμβράνη των Gram-αρνητικών οργανισμών, η βανκομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων (εκτός από μερικά μη γονοκοκκικά είδη της Neisseria).

Η αυξανόμενη εμφάνιση ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντερόκοκκων (VRE=vancomycin resistant enterococcus) είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη

κατευθυντήριων γραμμών για χρήση από το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (CDC). Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές περιορίζουν τη χρήση της βανκομυκίνης με τις ακόλουθες ενδείξεις: 1) θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στις πενικιλίνες (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος, σταφυλόκοκκος epidermidis (MRSE) ή σε άτομα με σοβαρή αλλεργία σε πενικιλίνες 2) Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, η οποία συχνά προκαλείται από το βακτήριο *Clostridium difficile*, ιδίως σε περιπτώσεις υποτροπής, ή όταν η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με μετρονιδαζόλη. 3) θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από gram θετικούς μικροοργανισμούς σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες. 4) Αντιβακτηριακή προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα σε άτομα υπερευαίσθητα σε πενικιλίνες (178).

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση της βανκομυκίνης είναι: 1) νεφροτοξικότητα: αν και λίγα δεδομένα επιβεβαιώνουν άμεση συσχέτιση. 2) νευροτοξικότητα σε συνδυασμό με την λήψη άλλων φαρμάκων, τη προχωρημένη ηλικία και τη αφυδάτωση. Η ωτοτοξικότητα σπάνια έχει συνδεθεί με τη μονοθεραπεία και φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με την δοσολογία καθώς και το χρόνο λήψης του φαρμάκου. Η εμβοή ή ο ίλλιγγος μπορεί να είναι ενδείξεις του προθλαμιαίου τραυματισμού καθώς και μη αναστρέψιμης βλάβης. Με την εμφάνιση ωτοτοξικότητας η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. 3) ουδετεροπενία: η παρατεταμένη θεραπεία (περισσότερο από μια εβδομάδα) ή δοσολογία μεγαλύτερη των 25g μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας. Το φαινόμενο είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. 4) Η παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου

μπορεί να οδηγήσει σε μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις όπως η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα ή η διάρροια οφειλόμενη σε *C. Difficile* (179).

Η βανκομυκίνη σε συνδυασμό με την ηπαρίνη αποτέλεσε το πιο ευρέως χορηγούμενο ΔΠ-ΚΦΚ είτε ως συμπληρωματική θεραπεία των ΜΑΚΦΚ είτε για πρόληψη των ΜΑΚΦΚ (180-187). Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στη χρήση της βανκομυκίνης ως ΔΠ-ΚΦΚ στα πλαίσια θεραπείας της ΜΑΚΦΚ και διάσωσης του ΚΦΚ με ποσοστά διάσωσης που κυμαίνονται από 31% έως 64% (180,184,185,186,187)

Η χρήση κεφαλοσπορινών πρώτης γενεάς έχει από καιρό αντικαταστήσει τη βανκομυκίνη στη θεραπεία ευαίσθητων οργανισμών μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στελεχών (188).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση των προσωρινών –χωρίς σήραγγα-κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΠΚΦΚ) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους χρόνιους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (ΧΑΑ). Παρά το γεγονός ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες όπως δημοσιεύτηκαν τόσο από τα European Renal Best Practice (ERBP) όσο και από τα National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) συνιστούν την τοποθέτηση μόνιμου-με σήραγγα-κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΜΚΦΚ) μέχρι την ωρίμανση μιας αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (arteriovenous fistula) ή ενός αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος(189,190) η χρήση των ΠΚΦΚ τόσο για την ένταξη των ασθενών σε χρόνια περιοδική ΧΠΑ (ΧΠΑ) όσο και για τη συνέχιση της ΧΠΑ είναι συχνή. Το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε ΧΠΑ μέσω ΠΚΦΚ στο σύνολο των ΧΑΑ έχει υπολογισθεί σε 48% στις ΗΠΑ και 75% στην Ευρώπη (191).

Γενικότερα οι ΧΑΑ που υποβάλλονται σε ΧΠΑ μέσω ΚΦΚ είτε ΠΚΦΚ είτε ΜΚΦΚ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης που σχετίζεται με τον ΚΦΚ και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σε γραμμική σχέση με τη διάρκεια χρήσης του ΚΦΚ (192-194). Πιστεύεται ότι περίπου το ήμισυ των λοιμώξεων που εμφανίζονται στους ΧΑΑ οφείλεται στη χρήση των ΚΦΚ με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας και φυσικά του κόστους της ιατρικής αντιμετώπισης (195). Η πιο σοβαρή μορφή λοίμωξης που προέρχεται από τη χρήση των ΚΦΚ είναι η μικροβιαίμια ή βακτηριαίμια που σχετίζεται με τη χρήση τους [(μικροβιαίμια από ΚΦΚ (ΜΑΚΦΚ),catheter-related blood

stream infection (CRBSI)]. Η εμφάνιση ΜΑΚΦΚ μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές όπως είναι η σήψη ή το σηπτικό σοκ, η σηπτική αρθρίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα και το επισκληρίδιο απόστημα (196-198).

Η συχνότητα των ΜΑΚΦΚ ποικίλλει ανάλογα με τη μονάδα ΧΠΑ, τη θέση τοποθέτησης και του τύπου του καθετήρα που χρησιμοποιείται. Γενικά κυμαίνεται μεταξύ 2,5-5,5 περιστατικών ανά 1000 ημέρες -καθετήρων για τους ΜΚΦΚ (199,200) και 3,8-12,8 περιστατικών ανά 1000 ημέρες -καθετήρων για τους ΠΚΦΚ (201,202).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι λογικό η πρόληψη των ΜΑΚΦΚ να αποτελεί μεγάλη κλινική πρόκληση και να υιοθετούνται διάφορες στρατηγικές με σκοπό τη μείωση της επίπτωσής της. Πέρα από τα αυστηρά αλλά απλά μέτρα υγιεινής (203) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί πιο επεμβατικοί τρόποι πρόληψης όπως η τοποθέτηση αλοιφής στη θέση εξόδου του καθετήρα (204), η εξάλειψη της ρινικής φορέας του χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου, η χρήση καθετήρων εμποτισμένων με αντιβιοτικά (205), καθετήρων με επίστρωση επάργυρου (206) και η τεχνική παγίδευσης των καθετήρων με αντιβιοτικό (ΤΠΑ ,antibiotic lock technique=ALT). Η τελευταία που φαίνεται να είναι και η πιο ελπιδοφόρα επιλογή μέχρι στιγμής, αποτελεί ουσιαστικά την ενστάλλαξη διαλύματος που περιέχει έναν αντιμικροβιακό σε συνδυασμό με έναν αντιπηκτικό παράγοντα (διάλυμα παγίδευσης ΚΦΚ, ΔΠ-ΚΦΚ) στους αυλούς του καθετήρα μεταξύ των συνεδριών της ΧΠΑ. Η αιτιολόγηση και το σκεπτικό μιας τέτοιας προσέγγισης βασίζεται στο γεγονός ότι η επιμόλυνση του συνδετικού του καθετήρα και ο μετέπειτα μικροβιακός αποικισμός του ενδοαυλικού βιοφίλμ που αναπτύσσεται στις εσωτερικές και εξωτερικές

επιφάνειες του καθετήρα και κυρίως των αυλών του, συνήθως προηγείται της μικροβιαμίας και των σηπτικών εκδηλώσεων της ΜΑΚΦΚ (207)

Η υψηλή ενδοαυλική συγκέντρωση του αντιβιοτικού που χρησιμοποιείται στην ΤΠΑ μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στην εκρίζωση του εσωτερικού/ενδοαυλικού βιοφίλμ. Μελέτες *in vitro* έχουν ήδη αποδείξει ότι τα διαλύματα των αντιβιοτικών μπορούν να αποτρέψουν την δημιουργία βιοφίλμ σε εξωτερικές επιφάνειες (208).

Καθώς είναι ήδη γνωστό ότι η πλειονότητα των μικροοργανισμών που απομονώνονται σε περίπτωση ΜΑΚΦΚ είναι Gram θετικοί μικροοργανισμοί (12) και *in vitro* στοιχεία καταδεικνύουν ότι η λινεζολίδη προκαλεί εξάλειψη του βιοφίλμ ταχύτερα από την βανκομυκίνη και την γενταμυκίνη (209), η σύγκριση της λινεζολίδης με την βανκομυκίνη ως ΔΠ-ΚΦΚ είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα.

Έτσι σχεδιάσαμε και πραγματοποιήσαμε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σύγκρισης των εξής ΔΠ-ΚΦΚ: λινεζολίδης 2mg/ml + μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2.000 U/ml (ομάδα Γ) ,με βανκομυκίνη 5 mg/ml + μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Β), μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Α), και αιθανόλη 70%+ μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Δ)

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό την αξιολόγηση της λινεζολίδης (η πρώτη οξαζολιδόνη στην κλινική πράξη, με ευρεία αντιμικροβιακή δράση έναντι των περισσότερων Gram (+) μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη και βανκομυκίνη) ως ΔΠ-ΚΦΚ για την πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση των ΚΦΚ. Σκοπός της μελέτης είναι να καθορίσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης της λινεζολίδης σε συνδυασμό με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έναντι της μονήρους μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης-που χρησιμοποιείται ευρέως στη κλινική πράξη- ως διαλύματος ελέγχου για την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. Επιπλέον στόχος της μελέτης αποτελεί και η σύγκριση της λινεζολίδης με την βανκομυκίνη ως ΔΠ- ΚΦΚ για την ανεύρεση πιθανούς υπεροχής της πρώτης έναντι της δεύτερης όσον αφορά στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. Η προσθήκη στη μελέτη και διαλύματος αιθανόλης σε συνδυασμό με ηπαρίνη αποσκοπεί στη μελέτη μιας αντισηπτικής, μη αντιμικροβιακής ουσίας ως ΔΠ-ΚΦΚ και στη σύγκριση της με τα παραπάνω διαλύματα αντιβιοτικών καθώς και με το διάλυμα ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός της μελέτης και ασθενείς

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία διεξήχθη πλήρως σε ένα κέντρο, στο Νεφρολογικό τμήμα <<Γ.Παπαδάκης >> του Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου Πειραιά-Νίκαιας <<Α.Παντελεήμων>> μεταξύ 12/2004 και 06/2008. Η μελέτη εγκρίθηκε πριν την έναρξή της από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Γενικού

Περιφερειακού Νοσοκομείου Πειραιά-Νίκαιας <<Α.Παντελεήμων>> σε συμφωνία με την δήλωση του Ελσίνκι.

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση προ της εισαγωγής τους στη μελέτη. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τυχαιοποίηση στη μελέτη εφόσον χρειάζονταν ΠΚΦΚ για ένταξη σε ΧΠΑ ή για συνέχιση αυτής πάντα στα πλαίσια χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: α) ενεργός συστηματική ή τοπική λοίμωξη υπό αντιβιοτική αγωγή, β) σήψη, γ) αλλεργία στην ηπαρίνη, στην βανκομυκίνη ή στη λινεζολίδη, δ) σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης λόγω δημιουργίας αντισωμάτων έναντι της ηπαρίνης (HIT/HAT), ε) εγκυμοσύνη, ζ) χρήση του καθετήρα για οποιοδήποτε άλλο λόγο εκτός της ΧΠΑ, η) οξεία νεφρική βλάβη υπό αιμοκάθαρση, θ) χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ι) πρόσφατη διάγνωση κακοήθειας

Τους ΠΚΦΚ εισήγαγαν έμπειροι νεφρολόγοι και η σωστή θέση του καθετήρα επιβεβαιωνόταν από μια απλή ακτινογραφία θώρακος. Ο προσωρινός –χωρίς σήραγγα- διπλού αυλού καθετήρας για ΧΠΑ (Medcomp, Harleysville, PA, USA) τοποθετούνταν στη δεξιά σφαγίτιδα ή στην υποκλειδία φλέβα εάν η υπολογιζόμενη διάρκεια χρήσης του ήταν λιγότερο από 4-5 εβδομάδες ή στην μηριαία φλέβα εάν η διάρκεια χρήσης υπολογιζόταν σε λιγότερο από 1 εβδομάδα. Η τοποθέτηση και φροντίδα του ΠΚΦΚ γινόταν σε άμεση συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες ERBP και NKF-KDOQI που περιλαμβάνουν τη τοποθέτηση του ΠΚΦΚ κάτω από άσηπτες συνθήκες, τη σύνδεση και αποσύνδεση του καθετήρα με τις γραμμές αίματος επίσης κάτω από άσηπτες συνθήκες και μόνο από το εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας τεχνητού νεφρού.

Πριν από τη χρήση και το άνοιγμα του καθετήρα προηγούνταν η περιτύλιξη του κόμβου του καθετήρα με γάζες εμποτισμένες με διάλυμα ιωδίου για 3-5 λεπτά. Η θέση εξόδου του καθετήρα ελεγχόταν σε κάθε συνεδρία και ο καθαρισμός της γινόταν με διάλυμα ιωδίου ή χλωρεξιδίνης. Μετά τον καθαρισμό της θέσης εξόδου στο τέλος της συνεδρίας αλοιφή ιωδιούχου ποβιδόνης τοποθετούνταν στη θέση εξόδου του καθετήρα και στη συνέχεια η περιοχή καλυπτόταν με έναν νέο και καθαρό-διαπερατό στο οξυγόνο-επίδεσμο.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στα σκέλη της μελέτης και έλαβαν είτε α), μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Α) , β) βανκομυκίνη 5 mg/ml + μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Β) γ) λινεζολίδη 2mg/ml + μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Γ) , και δ) αιθανόλη 70%+ μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 2.000 U/ml (ομάδα Δ).

Η διαδικασία της τυχαιοποίησης γινόταν με τη χρήση ενός πίνακα τυχαίων αριθμών. Ο όγκος του διαλύματος παγίδευσης που χρησιμοποιήθηκε για κάθε αυλό ήταν ισοδύναμος με τον εσωτερικό όγκο του αυλού που σημειώνεται στα σκέλη του καθετήρα. Μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας ΧΠΑ ο κάθε αυλός του καθετήρα <<ξεπλενόταν >>με 10 ml 0.9% χλωριούχου νατρίου και στη συνέχεια <<κλειδωνόταν>> με το διάλυμα παγίδευσης. Το διάλυμα παγίδευσης αναρροφώνταν από το κάθε σκέλος του καθετήρα πριν από την έναρξη της επόμενης συνεδρίας και τη χρήση του καθετήρα.

Στα δημογραφικά δεδομένα που συλλέγονται περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, η αιτιολογία της ΧΝΝΤΣ, η χρονική διάρκεια της ΧΝΝ, η χρονική διάρκεια υπό ΧΠΑ, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, ισχαιμικής

καρδιοπάθειας, η θέση εισαγωγής του καθετήρα, η αιμοσφαιρίνη, η ουρία, η κρεατινίνη, ο σίδηρος, η φερρίνη και η αλβουμίνη του ορού.

Πρωτογενής ερευνητικός στόχος της μελέτης (primary end point)

–ορισμός της ΜΑΚΦΚ

Ο πρωτογενής ερευνητικός στόχος της μελέτης ήταν η διάγνωση ΜΑΚΦΚ.

Σύμφωνα με τα <<Κέντρα ελέγχου Ασθενειών>> (210-212) οι ορισμοί της ΜΑΚΦΚ είναι:

- 1) Σίγουρη και σαφής ΜΑΚΦΚ είναι η απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού ταυτόχρονα από ένα περιφερικό δείγμα αίματος και δείγμα αίματος προερχόμενου από τον καθετήρα, σε ένα συμπτωματικό ασθενή χωρίς καμία άλλη εμφανή πηγή λοίμωξης.
- 2) Πιθανή ΜΑΚΦΚ ονομάζεται η απομόνωση μικροοργανισμού είτε από περιφερικό δείγμα αίματος είτε από δείγμα αίματος προερχόμενου από τον καθετήρα, σε συνδυασμό με την απυρεξία μετά την έξοδο του καθετήρα σε ένα συμπτωματικό ασθενή χωρίς καμία άλλη εμφανή πηγή λοίμωξης.
- 3) Ύποπτη ΜΑΚΦΚ καθορίζεται ως η εμφάνιση απυρεξίας μετά την έξοδο του καθετήρα σε ένα συμπτωματικό ασθενή χωρίς καμία άλλη εμφανή πηγή λοίμωξης σε συνδυασμό με αρνητικές καλλιέργειες αίματος.

Η ελεύθερη από ΜΑΚΦΚ επιβίωση καθορίστηκε ως ο αριθμός των ημερών από την τοποθέτηση του καθετήρα ως τη διάγνωση ΜΑΚΦΚ. Η χρήση του καθετήρα ορίστηκε ως ο αριθμός των ημερών από την τοποθέτηση του

καθετήρα ως τη διάγνωση ΜΑΚΦΚ ή ως την έξοδο του καθετήρα σε περίπτωση θρόμβωσης του ή παρακέντησης μιας ώριμης αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (AVF) ή ενός αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος (AVG).

Δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι (secondary end points)

Οι δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι της μελέτης ήταν: α) η λοίμωξη της θέσης εξόδου του καθετήρα β) ο βακτηριακός αποικισμός του καθετήρα γ) η θρόμβωση του καθετήρα και δ) η αιμορραγία του καθετήρα

Σύμφωνα με τα <<Κέντρα ελέγχου Ασθενειών>> η κλινική διάγνωση λοίμωξης της θέσης εξόδου του καθετήρα βασίζεται στην εμφάνιση ερυθήματος, ευαισθησίας, και/ή σκλήρυνσης εντός 2 cm από τη θέση εξόδου με ή χωρίς πυώδες εξίδρωμα και με ή χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση της λοίμωξης με καλλιέργεια μικροοργανισμού από το εξίδρωμα. Ως βακτηριακός αποικισμός καθορίζεται η απομόνωση μικροοργανισμών από τις καλλιέργειες αίματος που λαμβάνονται από τον καθετήρα σε εβδομαδιαία βάση προ ενάρξεως της ΧΠΑ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η θρόμβωση του καθετήρα ορίστηκε ως η εμμένουσα αδυναμία λειτουργίας του καθετήρα σε ροή αίματος >200ml/min παρά τις πρόσθετες εκπλύσεις και την χρήση t-ενεργοποιητή του πλασμινογόνου για ενδοαυλική θρομβόλυση. Στην περίπτωση ανεπιτυχούς ενδοαυλικής θρομβόλυσης ο καθετήρας μπορούσε να αλλάξει στην ίδια θέση ή να τοποθετηθεί σε άλλη καινούργια και ο ασθενής να επανατυχαιοποιηθεί.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο πρωτογενής ερευνητικός στόχος της μελέτης ήταν η συχνότητα μικροβιαμίας από ΚΦΚ (ΜΑΚΦΚ) ανάμεσα στις 4 ομάδες: α) ηπαρίνη (ομάδα Α) , β) βανκομυκίνη+ ηπαρίνη (ομάδα Β) γ) λινεζολίδη + ηπαρίνη (ομάδα Γ) , και δ) αιθανόλη 70%+ ηπαρίνη (ομάδα Δ).

Στο Νεφρολογικό τμήμα <<Γ.Παπαδάκης >> του Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου Πειραιά-Νίκαιας <<Α.Παντελεήμων>> τα ποσοστά ΜΑΚΦΚ ήταν 50%. Με βάση αυτού υπολογίστηκε ότι το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος ήταν 126 καθετήρες για να έχουμε μείωση των ποσοστών ΜΑΚΦΚ κατά 35% (με ισχύ 90% και $\alpha=0.05$).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και εύρος (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) για τις ποσοτικές μεταβλητές και ως ποσοστό (%) για τις ποιοτικές μεταβλητές. Ο έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι διαφορές ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία του Student's t test για τις κανονικές μεταβλητές ή με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis για μη τις κανονικές μεταβλητές. Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία του χ^2 ή του Fisher exact test.

Με καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier προσδιορίστηκε η έκβαση των ασθενών, όσον αφορούσε τη διάγνωση ΜΑΚΦΚ. Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης έγινε με μη παραμετρική μέθοδο long-rank test. Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο εξάρτησης κινδύνου του Cox (Cox hazard models). Τα αποτελέσματα της Cox ανάλυσης εκφράζονται ως σχετικός κίνδυνος και αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (Hazard Ratio (HR), 95% CI).

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 8.0 (Stata Corp.) ενώ ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0.05$ (διπλής κατεύθυνσης, 2-tailed).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διακόσιοι τέσσερις συνολικά ΚΦΚ εισήχθησαν σε 181 ασθενείς μεταξύ 12/2004 και 06/2008.

Πενήντα ένας καθετήρες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα Α (1 ασθενής εξήχθη λόγω έναρξης παρεντερικής αντιβιοτικής αγωγής για χολοκυστίτιδα), 49 στην ομάδα Β (3 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω τεχνικών δυσκολιών στην τοποθέτηση του καθετήρα), 52 στην ομάδα Γ, και 52 στην ομάδα Δ (1 ασθενής εξήχθη λόγω διάγνωσης καρκίνου ουροδόχου κύστεως 2 ημέρες μετά την τυχαιοποίησή του). Από το σύνολο των καθετήρων οι 118 ήταν σφαγιτιδικοί (26 στην ομάδα Α, 29 στην ομάδα Β, 32 στην ομάδα Γ και 31 στην ομάδα Δ) οι 72 υποκλείδιοι (21 στην ομάδα Α, 16 στην ομάδα Β, 19 στην ομάδα Γ και 16 στην ομάδα Δ) και οι 14 μηριαίοι (4 στην ομάδα Α, 4 στην ομάδα Β, 1 στην ομάδα Γ και 5 στην ομάδα Δ).

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές με βάση τον τύπο του καθετήρα που εισήχθηκε μεταξύ των ομάδων των ασθενών ($p=0.66$). Οι ασθενείς δεν διέφεραν κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη τόσο σε επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά όσο και σε εργαστηριακές παραμέτρους (πίνακας 1). Συγκεκριμένα δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τεσσάρων ομάδων στις παραμέτρους: α) ηλικία ($p=0.32$) β) φύλο ($p=0.71$) γ) διάρκεια χρόνιας νεφρικής νόσου (διάγνωση ΧΝΝ έως έναρξη ΧΠΑ, $p=0.92$)

δ) ύπαρξη υπέρτασης (0.83) ε) σακχαρώδη διαβήτη (0.29) ζ) στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας (p=0.10) η) σπειραματονεφρίτιδας (p=0.94).

Πίνακας 1

Βασικά χαρακτηριστικά	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Δ	p
Ηλικία (έτη), διάμεση εύρος	72 65-77	72 62-80	67.5 47-75	69 62-76	0.32
Φύλο (άρεν) N (%)	33 (64.71)	30 (61.22)	28 (53.85)	32 (61.54)	0.71
ΧΝΝ διάρκεια, μήνες εύρος	48 12-84	43 24-72	48 24-72	47 24-62	0.92
Υπέρταση, N %	36 (70.59)	34 (69.39)	37 (71.15)	40 (76.92)	0.83
Σακχαρώδης διαβήτης, N %	12 (23.53)	20 (40.82)	19 (36.54)	17 (32.69)	0.29
Στεφανιαία νόσος/Καρδιακή ανεπάρκεια, N %	26 (50.98)	20 (40.82)	17 (32.69)	15 (28.85)	0.10
Σπειραματονεφρίτιδα, N %	7 (13.73)	5 (10.20)	7 (13.46)	7 (13.46)	0.94
Τύπος καθετήρα, N	51	49	52	52	0.66
Σφαγιτιδικός, N (%)	26 (51)	29(59)	32(61.5)	31(59.6)	
Υποκλείδιος, N (%)	21(41)	16(33)	19(36.5)	16(31)	
Μηριαίος, N (%)	4(8)	4(8)	1(1.92)	5(9.62)	

Επίσης ο εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής στη μελέτη δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων στις εξής παραμέτρους : αιματοκρίτης (Ht %,p=0.80), αιμοσφαιρίνη (Hb g/dl p=0.43), ουρία (urea mg/dl p=0.96), κρεατινίνη (cr= mg/dl p=0.21), φερριτίνη (feritin ng/ml p=0.64) ,αλβουμίνη (g/dl p=0.29)

Πίνακας 2

Εργαστηριακοί παράμετροι	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Ομάδα Δ	p
Ht (%), διάμεση εύρος	31.2 27-34.6	32.8 29.2-35.1	30.4 27.9-34.9	31.3 28.3-36.8	0.80
Hb (g/dl), διάμεση εύρος	10.1 8.8-11.1	10.5 9.5-11.5	9.7 9.1-11.1	10.3 9.2-12	0.43
Ουρία (mg/dl), διάμεση εύρος	199 166-235	204 159-268	213 161-262	212 159-264	0.96
Κρεατινίνη (mg/dl), διάμεση, εύρος	7.3 5.7-8.6	8.1 6.2-9.7	7.8 6.8-9.4	8.2 6.4-9.7	0.21
Φερριτίνη (ng/ml), διάμεση, εύρος	191 104-289	199 115-274	210 140-277	3.5 3.1-4	0.64
Αλβουμίνη (g/dl), διάμεση εύρος	3.5 3-3.9	3.5 3.1-3.8	3.6 3.3-3.9	238 119-319	0.29

Επιπλέον δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικά διαφορές μεταξύ των ομάδων στην αιτιολογία της ΧΝΝΤΣ (υπερτασική νεφροσκλήρυνση, διαβητική νεφροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα/αγγειίτιδα, αποφρακτική ουροπάθεια, άγνωστη αιτιολογία). Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται οι λόγοι για την

έξοδο του καθετήρα (ωρίμανση AVF/AVG, αντικατάσταση με μόνιμο κεντρικό καθετήρα, ΜΑΚΦΚ, θρόμβωση του ΚΦΚ, θάνατος του ασθενή)

Πίνακας 3

ΕΞΟΔΟΣ ΚΦΚ	A (N=51)	B (N=49)	Γ (N=52)	Δ (N=52)	Σύνολο
Ωρίμανση AVF/AVG N, (%)	26 (52%)	27 (55.1%)	42 (82.35%)	25 (49.02%)	120 (59.7%)
Αντικατάσταση με ΜΚΦΚ N, (%)	10 (20%)	7 (14.29%)	4 (7.84%)	3 (5.88)	24 (11.94%)
ΜΑΚΦΚ N, (%)	6 (12%)	1 (2.04%)	0 (0%)	3 (5.88%)	10 (4.98%)
Θρόμβωση ΚΦΚ N, (%)	7 (14%)	7 (14.29%)	3 (5.88%)	14 (27.45%)	31 (15.42%)
Θάνατος N, (%)	1 (1.96%)	3 (6.1%)	1 (1.92%)	1 (1.92%)	6 (2.99%)
Άλλοι λόγοι	1	3	1	5	10

Επί του συνόλου και των 4 ομάδων (n=181 ασθενείς) 146 ασθενείς (80.66%) ξεκίνησαν ΧΠΑ εντός των τελευταίων 6 μηνών από την ένταξή τους στη μελέτη ενώ 35 ασθενείς (19.33%) υποβάλλονταν σε ΧΠΑ για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών όταν εντάχθηκαν στη μελέτη. Πέντε ασθενείς από την ομάδα A , 3 από την ομάδα B, 1 από την ομάδα Γ και 1 από την ομάδα Δ υποβάλλονταν σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά για καρδιακές ενδείξεις (p=0.195)

Κανένα από τα επεισόδια ΜΑΚΦΚ που σημειώθηκαν στη διάρκεια της μελέτης δεν υπήρξε θανατηφόρο. Έξι συνολικά ασθενείς κατέληξαν στη διάρκεια της μελέτης και έφεραν τον ΠΚΦΚ στη θέση που τοποθετήθηκε εξαρχής. Ένας ασθενής από την ομάδα Α κατέληξε λόγω πνευμονικής αιμορραγίας στα πλαίσια διάχυτης ενδαγγειακής πήξης πιθανόν επί εδάφους καρκίνου του πνεύμονα, 1 ασθενής από την ομάδα Β κατέληξε λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 2 ασθενείς από την ομάδα Β, 1 από την ομάδα Γ και 1 από την ομάδα Δ κατέληξαν λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Πρωτογενής ερευνητικός στόχος (primary end point)

Η ομάδα της λινεζολίδης δεν παρουσίασε κανένα επεισόδιο μικροβαιμίας σε σχέση με 2 της βανκομικίνης, 11 της ηπαρίνης και 4 της αιθανόλης. Η συχνότητα της ΜΑΚΦΚ στην ομάδα της λινεζολίδης (ομάδα Γ) ήταν 0 ανά 1000 καθετήρες/ημέρες και ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την αντίστοιχη της ομάδας της ηπαρίνης (ομάδα Α) (6.7/1000 καθετήρες/ημέρες, $p=0.0001$), και της ομάδας της αιθανόλης (ομάδα Δ) (2.53/1000 καθετήρες/ημέρες, $p=0.0191$) αλλά δεν διέφερε σε σχέση με την ομάδα της βανκομικίνης (ομάδα Β) (1.21/1000 καθετήρες/ημέρες, $p=0.1021$) (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Πρωτογενείς και δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι της μελέτης

	<i>Ομάδα Α</i>	<i>Ομάδα Β</i>	<i>Ομάδα Γ</i>	<i>Ομάδα Δ</i>	<i>P value</i>
	<i>Ηπαρίνη</i>	<i>Βανκομυκίνη+ ηπαρίνη</i>	<i>Λινεζολίδη+ ηπαρίνη</i>	<i>Αιθανόλη+ ηπαρίνη</i>	
Πρωτογενής ερευνητικός στόχος					
Αριθμός ΜΑΚΦΚ	11	2	0	4	
ΜΑΚΦΚ ανά 1000 καθετήρες/ημέρες	6.7	1.21	0	2.53	<0.001
Σίγουρη ΜΑΚΦΚ	9	1	0	3	
Πιθανή ΜΑΚΦΚ	2	1	0	1	
Ύποπτη ΜΑΚΦΚ	0	0	0	0	
Δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι					
Λοίμωξη θέσης εξόδου	9	10	7	6	0.605
Θρομβωτικά επεισόδια	11	9	8	15	0.478
Βακτηριακός αποικισμός	6	6	2	4	0.400
Αιμορραγικά επεισόδια	5	3	1	2	0.325

Επίσης διαφορές σημειώθηκαν σε σχέση με τη συχνότητα της ΜΑΚΦΚ και μεταξύ των ομάδων Α και Β ($p= 0.006$) υπέρ της ομάδας Β, καθώς και μεταξύ των ομάδων Α και Δ υπέρ της ομάδας της αιθανόλης ($p= 0.043$) ενώ δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων Β και Δ ($p=0.2131$). Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τις καλλιέργειες αίματος κατά τη διάρκεια των

επεισοδίων μικροβιαμίας ήταν στην πλειονότητά τους Gram θετικοί (+) κόκκοι ενώ απομονώθηκαν και Gram αρνητικοί (-) κόκκοι καθώς και συνδυασμοί Gram (+) και Gram (-) κόκκων (15 Gram (+) στους 20 συνολικά μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν, 5 Gram(-) στους 20 συνολικά μικροοργανισμούς) (πίνακας 5)

Πίνακας 5

Gram θετικοί μικροοργανισμοί	<i>Ομάδα Α</i>	<i>Ομάδα Β</i>	<i>Ομάδα Γ</i>	<i>Ομάδα Δ</i>
Stapylococcus aureus	4			1
Stapylococcus epidermidis	3	1		1
Enterococcus faecalis	1			
Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί				
Enterobacter aerogenes	1			
Klebsiella species	1			
Stenotrophomonas maltophilia				1
Συνδυασμός μικροοργανισμών				
Staphylococcus epidermidis +Proteus mirabilis		1		
Staphylococcus epidermidis+ Enterobacter aerogenes	1			
Staphylococcus epidermidis+ Streptococcus species				1

Δευτερογενείς ερευνητικοί στόχοι (secondary end points)

Οι τέσσερις ομάδες των ασθενών δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στους δευτερογενείς ερευνητικούς στόχους της μελέτης.
Συγκεκριμένα

α) οι λοιμώξεις της θέσης εξόδου του καθετήρα ήταν : 9 στην ομάδα Α της ηπαρίνης (17.65%), 10 στην ομάδα Β της βανκομυκίνης+ηπαρίνης (20.41%), 7 στην ομάδα Γ της λινεζολίδης+ηπαρίνης (13.46%) και 6 στην ομάδα Δ της αιθανόλης+ηπαρίνης (11.54%) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 4 ομάδων ($p=0.605$) (πίνακας 4). Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν κυρίως Gram (+) (14 θετικές καλλιέργειες από το εξίδρωμα της θέσης εξόδου, 12 Gram (+) και 2 Gram (-). Σημειώθηκε ένα περιστατικό λοίμωξης στη θέση εξόδου με αρνητική καλλιέργεια σε ασθενή της ομάδας Α το οποίο ακολουθήθηκε από ΜΑΚΦΚ με απομόνωση *S.epidermidis*

β) ο βακτηριακός αποικισμός του καθετήρα επίσης δεν διέφερε μεταξύ των τεσσάρων ομάδων ($p=0.400$) με 6 θετικές καλλιέργειες στην ομάδα Α (11.76%), 6 στην ομάδα Β (12.24%), 2 στην ομάδα Γ (3.85%) και 4 στην ομάδα Δ (7.69%). (πίνακας 4) Η πλειονότητα και πάλι των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν ήταν Gram (+) . Δεν δόθηκε αντιβιοτική αγωγή σε κανένα από τα περιστατικά βακτηριακού αποικισμού και δεν εμφανίστηκε κανένα περιστατικό ΜΑΚΦΚ στο οποίο να προηγήθηκε βακτηριακός αποικισμός του καθετήρα.

Γ) τα θρομβωτικά επεισόδια των καθετήρων ήταν: 11 στην ομάδα Α (21.57%), 9 στην ομάδα Β (18.37%), 9 στην ομάδα Γ (17.31%) και 15 στην ομάδα Δ (28.85%) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p=0.478$). (πίνακας 4)
Σε όλες τις περιπτώσεις οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ενδοαυλική θρομβόλυση με χρήση t-ενεργοποιητή του πλασμινογόνου .

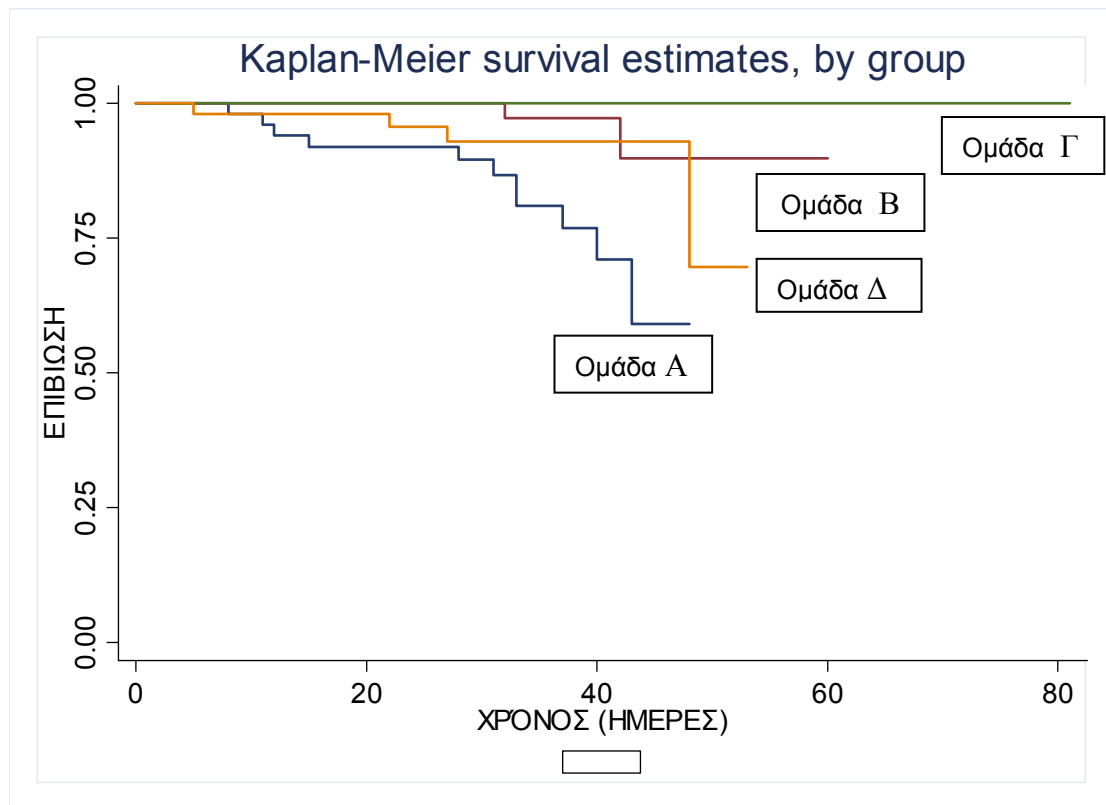
δ) Τα αιμορραγικά επεισόδια που παρουσιάστηκαν λόγω της τοποθέτησης των ΚΦΚ δεν διέφεραν μεταξύ των τεσσάρων ομάδων ($p=0.325$). Στην ομάδα Α εμφανίστηκαν 5 αιμορραγικά επεισόδια (9.8%), στην ομάδα Β 3 (6.12%), στην ομάδα Γ 1 (1.92%) και στην ομάδα Δ 2 (3.85%) (πίνακας 4). Όλα τα επεισόδια αφορούσαν μικρή αιμορραγία από τη θέση εξόδου η οποία εμφανίστηκε αμέσως μετά την τοποθέτηση του καθετήρα και περιορίστηκε με απλούς χειρισμούς. Τέσσερις ασθενείς από το σύνολο αυτών που εμφάνισαν αιμορραγία υποβάλλονταν σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά

Επιβίωση των ΚΦΚ-αθροιστική επιβίωση

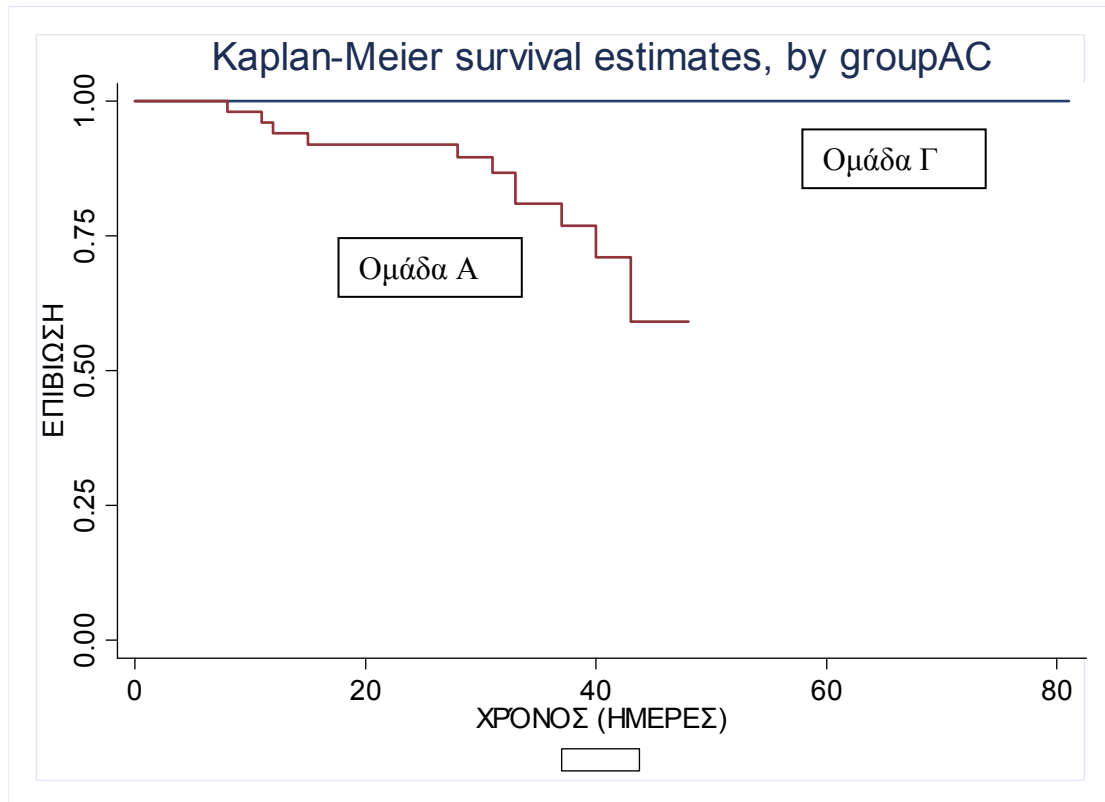
Ο μέση επιβίωση σε ημέρες για τους ΚΦΚ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Γ (μέση επιβίωση=38, εύρος = 32-42 ημέρες) σε σύγκριση με την ομάδα Α (μέση επιβίωση=34, εύρος = 23-39, $p=0.0036$), την ομάδα Β (μέση επιβίωση=36, εύρος=35-43, $p=0.0415$) και την ομάδα Δ (μέση επιβίωση=32, εύρος = 27-40, $p=0.0007$). Η μέση αθροιστική χωρίς λοίμωξη επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της λινεζολίδης (ομάδα Γ) σε σχέση με την αντίστοιχη της ομάδας της ηπαρίνης (ομάδα Α) (\log rank test= 15.07 $P=0.0001$) και την αντίστοιχη της ομάδας της αιθανόλης (\log rank test= 5.00

$p=0.0253$). Επίσης σημαντική διαφορά σημειώθηκε στη μέση αθροιστική χωρίς λοίμωξη επιβίωση και μεταξύ των ομάδων A και B υπέρ της ομάδας B (log rank test= 7.20, $p=0.0073$). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων A και Δ (log rank test= 2.99 $p=0.0837$), B και Δ (log rank test= 0.9 $p=0.3435$) και B με Γ (log rank test= 2.45 , $p=0.1178$). Στα παρακάτω σχήματα 1-7 απεικονίζεται η ανάλυση κατά Kaplan Meier της αθροιστικής επιβίωσης των ΠΚΦΚ μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

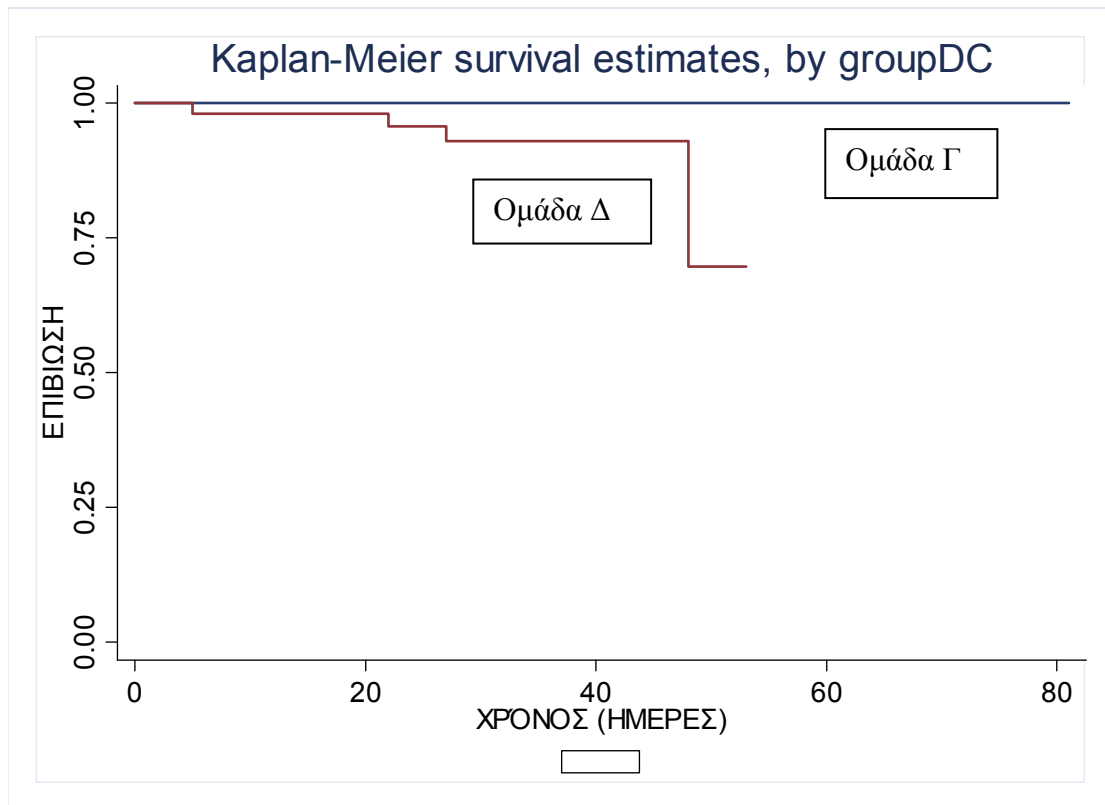
Σχήμα 1 :Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ
διέφερε μεταξύ των 4 ομάδων (log rank test=20.14, p=0.0002)



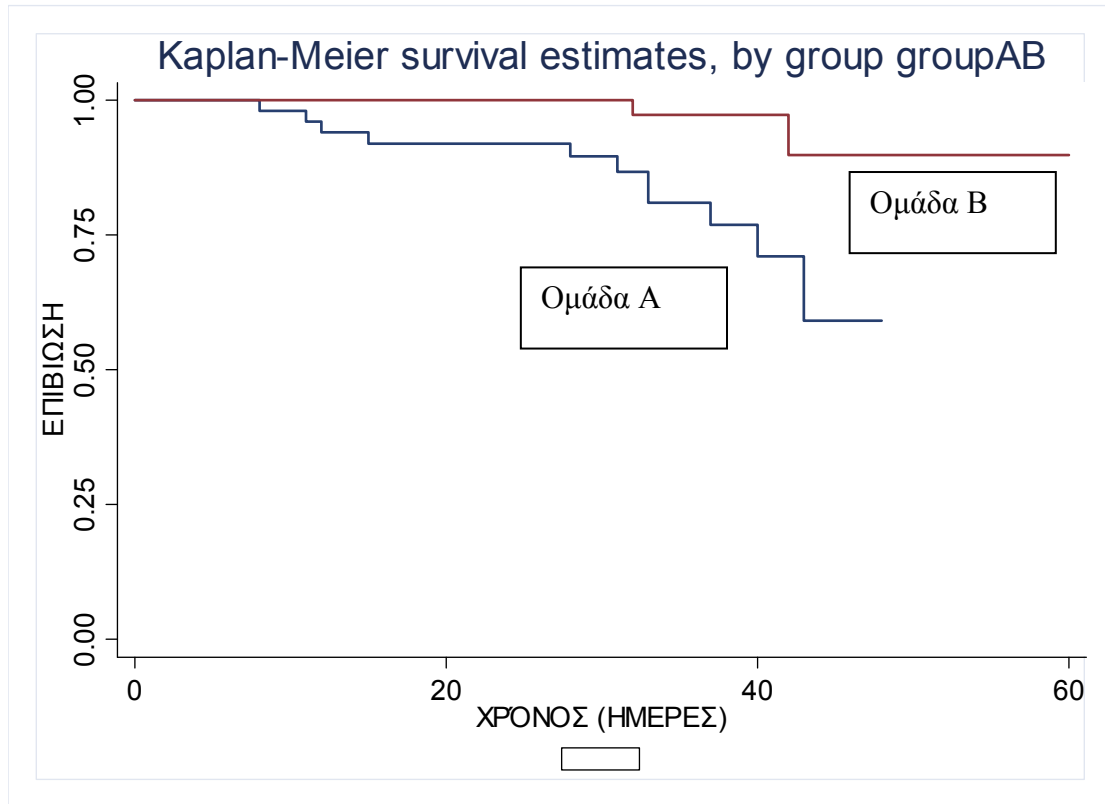
Σχήμα 2 : Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ διέφερε μεταξύ των ομάδων Α και Γ (log rank test=15.07, $p=0.0001$)



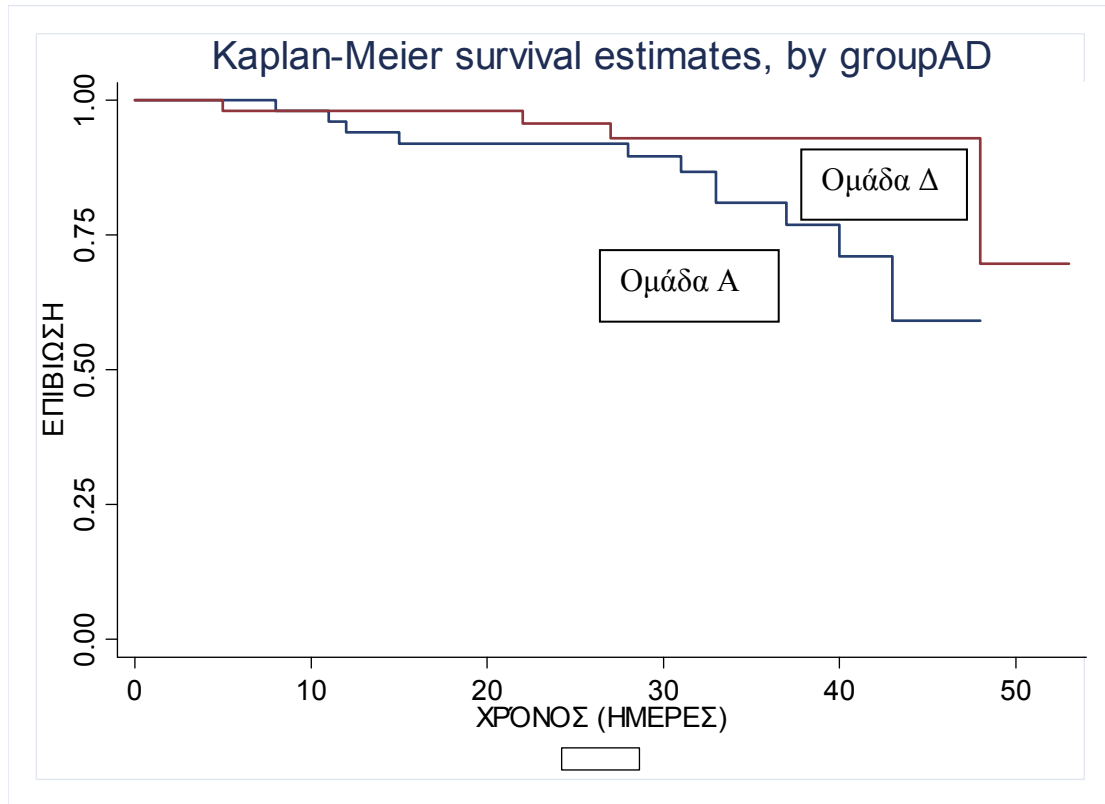
Σχήμα 3: Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ διέφερε μεταξύ των ομάδων Γ και Δ (log rank test=5.00, p=0.0253)



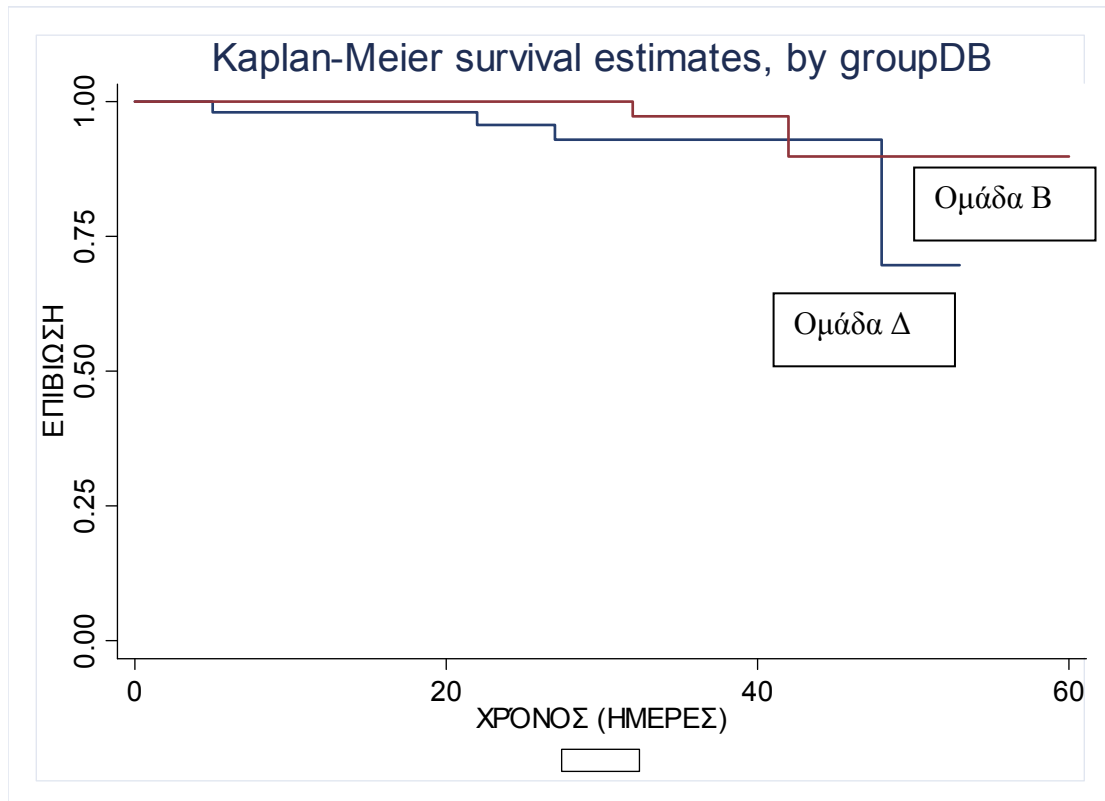
Σχήμα 4: Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ διέφερε μεταξύ των ομάδων Α και Β (log rank test=7.20, p=0.0073)



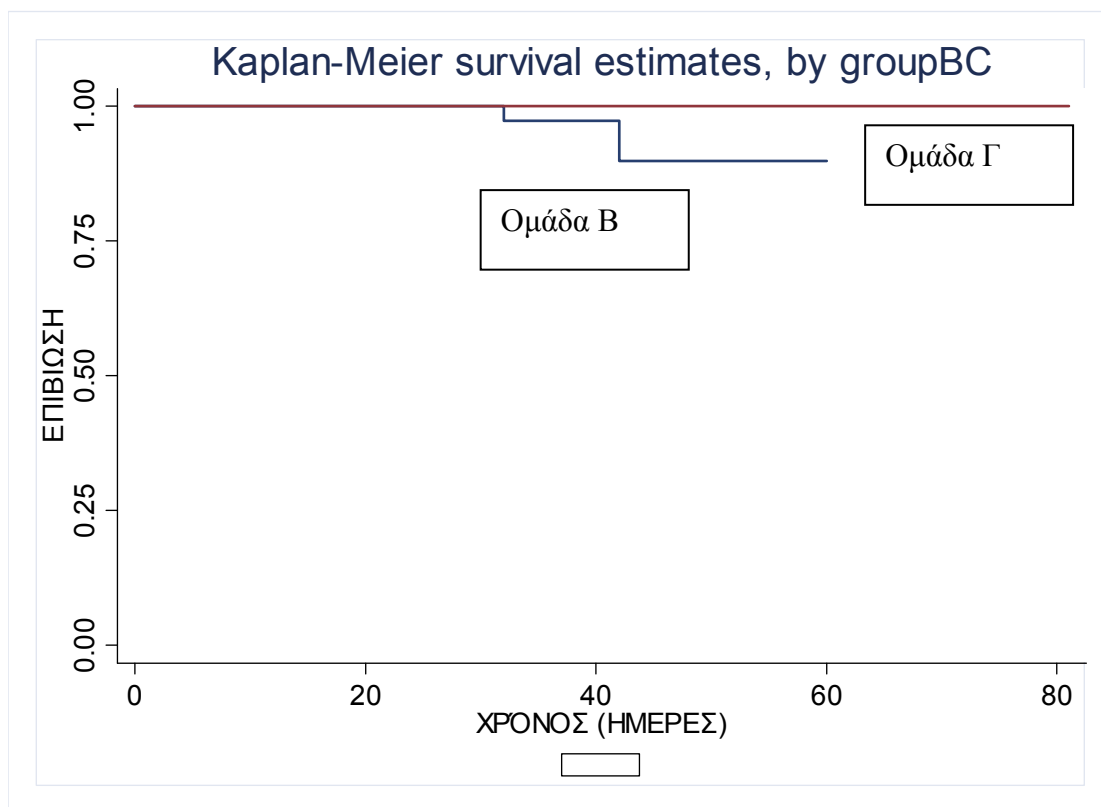
Σχήμα 5: Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων Α και Δ (log rank test=2.99, p=0.0837)



Σχήμα 6: Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων Δ και Β (log rank test=0.9, p=0.3435)



Σχήμα 7: Ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η αθροιστική επιβίωση των ΠΚΦΚ δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων Β και Γ (log rank test=2.45, p=0.1178)



Η Cox regression ανάλυση έδειξε ότι μεταξύ των ομάδων Α και Β η ομάδα Β της βανκομκίνης παρουσίασε το μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΜΑΚΦΚ ((HR=0.16 CI=0.03-0.74). Η ομάδα Γ δεν ήταν στατιστικά εφικτό να συμπεριληφθεί στη Cox regression ανάλυση μια και δεν παρουσίασε κανένα επεισόδιο ΜΑΚΦΚ.

Ανθεκτικότητα

Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 2 χρόνια. Στη διάρκεια της περιόδου αυτής απομονώθηκε ένας ανθεκτικός στην βανκομυκίνη εντερόκοκκος (vancomycin resistance enterococcus (VRE) από έναν ασθενή της ομάδας Β κατά τη διάρκεια εμπύρετης λοίμωξης για την οποία απαιτήθηκε νοσηλεία. Ο ασθενής αυτός έλαβε ενδοφλέβια βανκομυκίνη για ΜΑΚΦΚ 4 εβδομάδες προ της απομόνωσης του VRE και 17 εβδομάδες μετά τη τελευταία χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ εντός της μελέτης. Ανθεκτικοί στην λινεζολίδη μικροοργανισμοί δεν απομονώθηκαν στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Τοξικότητα

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν σημειώθηκαν ευρήματα τοξικότητας-συνέπεια της διαρροής λινεζολίδης στη συστηματική κυκλοφορία -από τη χορήγηση της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ. Συγκεκριμένα δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, ναυτία, μεταβολή της γεύσης, αύξηση των ηπατικών ενζύμων), το αίμα (ελάττωση των λευκών, ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ή των αιμοπεταλίων), το νευρικό σύστημα (κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια) ή μεταβολικές επιδράσεις (γαλακτική οξέωση). Έξι ασθενείς της ομάδας της αιθανόλης (11.5%) ανέφεραν περιστοματική δυσαισθησία ή μεταλλική γεύση διάρκειας λίγων δευτερολέπτων μετά το κλείδωμα του καθετήρα με αιθανόλη. Ευρήματα τοξικότητας από τη χορήγηση βανκομυκίνης ως ΔΠ-ΚΦΚ δεν διαπιστώθηκαν.

Κόστος

Στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά το μέσος κόστος μιας ενδοφλέβιας δόσης λινεζολίδης (300 ml, 2mg/ml) για το χρονικό διάστημα 2004-2008 ήταν 47.48 euros. Την ίδια περίοδο το μέσος κόστος της ενδοφλέβιας βανκομυκίνης 500 mg (50 mg/ml) ήταν 9.27 euros και για την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 5000IU/ml 1.71 euros. Το κόστος της αιθανόλης 70% -ως μη νοσοκομειακού προϊόντος- ήταν 13.3 euros/λίτρο . Το μέσο κόστος της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ ήταν 0.31 euros/ασθενή/κλείδωμα ή 4.7 euros/ασθενή για όλη τη διάρκεια της μελέτης. Το μέσο κόστος της βανκομυκίνης ως ΔΠ-ΚΦΚ ήταν 0.24 euros/ασθενή/κλείδωμα ή 3.6 euros/ασθενή για όλη τη διάρκεια της μελέτης ενώ το αντίστοιχο της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ως ΔΠ-ΚΦΚ ήταν 0.13 euros/ασθενή/κλείδωμα ή 1.82 euros/ασθενή για όλη τη διάρκεια της μελέτης. Το μέσο κόστος της αιθανόλης ως ΔΠ-ΚΦΚ ήταν 0.14 euros/ασθενή/κλείδωμα ή 1.96 euros/ασθενή για όλη τη διάρκεια της μελέτης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αξιολογεί για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία ένα ιδιαίτερα δραστικό αντιβιοτικό, τη λινεζολίδη ως ΔΠ-ΚΦΚ για την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ σε έναν ιδιαίτερα ευπαθή στις λοιμώξεις πληθυσμό, τους ασθενείς υπό ΧΠΑ. Η πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση των ΚΦΚ στους ασθενείς αυτούς είναι ζωτικής σημασίας μια και οι επιπλοκές από την εμφάνιση ΜΑΚΦΚ είναι ιδιαίτερα σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή των ασθενών. Πέρα από την ανάγκη για νοσηλεία η οποία συνοδεύει τη διάγνωση της ΜΑΚΦΚ και το σημαντικό κόστος αντιμετώπισης της, η εμφάνιση των επιπλοκών της ΜΑΚΦΚ όπως η σήψη, η ενδοκαρδίτιδα ή η οστεομυελίτιδα οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση της νοσηρότητας, παράταση της νοσηλείας καθώς και σε αύξηση της θνητότητας. Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη να μελετηθούν νέοι αλλά και να επαναξιολογηθούν ορισμένοι παλαιοί τρόποι πρόληψης της εμφάνισης ΜΑΚΦΚ. Σαφώς και οι απλοί, αυστηροί και σωστά εκτελούμενοι κανόνες υγιεινής και ασηψίας τόσο κατά την τοποθέτηση όσο και κατά τον χειρισμό των ΚΦΚ στη διάρκεια της ΧΠΑ είναι υποχρεωτικοί και πρωταρχικής σημασίας αλλά απαιτούνται και άλλα μέτρα για περαιτέρω μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ. Διάφορες τεχνικές και προφυλακτικά μέτρα έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες στο παρελθόν αλλά μέχρι στιγμής δεν υπάρχει καμία σύσταση από τις κατευθυντήριες οδηγίες για χρήση κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου στην κλινική πράξη. Από όλες τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν και αξιολογήθηκαν έως τώρα (χρήση καθετήρων εμποτισμένων με αντιβιοτικά ή αντισηπτικά και καθετήρων με επίστρωση επάργυρου, τοποθέτηση αλοιφής στη θέση εξόδου του καθετήρα, εξάλειψη της ρινικής φορέας του χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου), αυτή που φαίνεται

ιδιαίτερα ελπιδοφόρα είναι η τεχνική παγίδευσης αντιβιοτικού (ΤΠΑ). Η τεχνική αυτή στοχεύει στην εξουδετέρωση του ενδοαυλικού φιλμ που δημιουργείται συνήθως από τα μικρόβια του δέρματος που μεταναστεύουν κατά μήκος της εξωτερικής και εσωτερικής επιφάνειας του ΚΦΚ και η ύπαρξη του οποίου προηγείται της εμφάνισης ΜΑΚΦΚ. Σε προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί ΔΠ-ΚΦΚ με αντιβιοτικά όπως η γενταμικίνη, η βανκομικίνη, η σιπροφλοξασίνη, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση των διαλυμάτων αυτών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ σε σχέση με τη χρήση διαλύματος μόνο με ηπαρίνη. Είναι η πρώτη φορά που η λινεζολίδη εφαρμόζεται ως ΔΠ-ΚΦΚ στα πλαίσια κλινικής μελέτης και η επιλογή της στηρίχθηκε στο ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα της έναντι όλων σχεδόν των Gram (+) μικροοργανισμών και στο προφίλ ασφαλείας της .

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η χρήση της λινεζολίδης σε συνδυασμό με ηπαρίνη ως ΔΠ-ΚΦΚ σε ΠΚΦΚ στους ΧΑΑ ασθενείς οδηγεί σε μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ σε σύγκριση με τη χρήση μόνο ηπαρίνης ή ηπαρίνης και αιθανόλης. Βέβαια η εφαρμογή και των δυο αντιβιοτικών διαλυμάτων λινεζολίδης και βανκομικίνης οδήγησε σε μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ σε σχέση με το διάλυμα της ηπαρίνης στη περίπτωση όμως της λινεζολίδης η επίδραση ήταν εντυπωσιακή μια δεν συνοδεύτηκε από επεισόδιο ΜΑΚΦΚ. Επιπλέον η χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ΚΦΚ σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ΔΠ-ΚΦΚ. Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση της λινεζολίδης δεν ήταν μόνο αποτελεσματική αλλά και ασφαλής χωρίς την εμφάνιση καμίας ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η λινεζολίδα είναι το πρώτο αντιβιοτικό της οικογένειας των οξαζολιδινονών που εισήχθηκε στην κλινική πράξη με ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι σχεδόν όλων των Gram (+) θετικών μικροοργανισμών (213-215). Λόγω του μηχανισμού δράσης της (216) η αποτελεσματικότητά της επεκτείνεται σε πολλά βακτήρια ευαίσθητα ή ανθεκτικά στα αντιβιοτικά *in vitro* συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη ή βανκομυκίνη στελεχών (MRSA =methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE=Vancomycin-resistant Enterococcus και VRSA=Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) (217) Ουσιαστικά η δραστηριότητά της περιλαμβάνει σχεδόν όλους gram-θετικών μικροοργανισμών όπως: στρεπτόκοκκους, εντερόκοκκους (συμπεριλαμβανομένου των εντερόκοκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη), σταφυλόκοκκους αρνητικούς στην κοαγκουλάση, χρυσίζοντες σταφυλόκοκκους ευαίσθητους και ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη (218,219). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδοφλεβίως ή από του στόματος χορήγησης της λινεζολίδης σε φάσης III κλινικές δοκιμές ήταν ήπια συμπτώματα διάρροιας (4.3 %), ναυτία (3.4%) πονοκέφαλος (2.2 %), και μεταβολές στη γεύση (1.2 %) (220). Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες επιδράσεις είναι η μυελοκαταστολή, η οπτική νευροπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια, και η γαλακτική οξέωση (221-224). Από τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες η θρομβοκυτταροπενία είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη δυσκρασία και εμφανίζεται στο 1/3 των ασθενών που λαμβάνουν λινεζολίδα. (225,226). Ο FDA έχει εγκρίνει τη λινεζολίδα για την θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας και των περιπεπλεγμένων μολύνσεων του δέρματος καθώς και των μαλακών ιστών,

συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* (227).

Καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χορήγηση της λινεζολίδης ενδοφλεβίως ή από του στόματος δεν παρατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της χορήγησης ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη. Η πιο πιθανή ερμηνεία για το γεγονός αυτό βασίζεται στο ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα των ασθενών της μελέτης ήταν μάλλον πολύ χαμηλά έως μη ανιχνεύσιμα.

Προσδιορισμός βέβαια των επιπέδων λινεζολίδης δεν πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια της μελέτης, αλλά ο τρόπος χορήγησης της λινεζολίδης –ως ΔΠ-ΚΦΚ- σχεδόν αποκλείει την κυκλοφορία ικανής δοσολογίας του φαρμάκου στο αίμα και στους ιστούς των ασθενών. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της μελέτης αλλά και της περιόδου παρακολούθησης δεν παρουσιάστηκε κανένα περιστατικό μικροβιακής αντίστασης που να αποδόθηκε στη χρήση του ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στη πολύ μικρή διαφυγή του αντιβιοτικού στη συστηματική κυκλοφορία και την αμελητέα έκθεση των ασθενών στην ενδοφλέβια λινεζολίδη.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν *in vitro* δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η λινεζολίδη 2 mg/ml) επιτυγχάνει πιο γρήγορη εκρίζωση του βιοφίλμ σε ΚΦΚ από Επιδερμικό Σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus epidermidis*) σε σύγκριση με την βανκομυκίνη (10 mg/ml) και την γενταμυκίνη (10 mg/ml) (21 από paper) εντούτοις στην κλινική πράξη υπάρχει μια μόνο αναφορά για εφαρμογή της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ (228). Στην αναφορά αυτή που δημοσιεύτηκε το 2006 η λινεζολίδη χρησιμοποιήθηκε ως συστηματική θεραπεία αλλά και ως ΔΠ-ΚΦΚ θεραπευτικά, σε παιδιατρικό ασθενή με λοίμωξη ΚΦΚ (Broviac catheter) από *Staphylococcus epidermidis*. Στην περίπτωση αυτή υπήρχαν σοβαρές

αντενδείξεις για την αφαίρεση του καθετήρα και η αντιμετώπιση της λοίμωξης επιτεύχθηκε με τη χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη 2 mg/ml + 100 U ηπαρίνης για 8 ώρες καθώς και συστηματική χορήγηση λινεζολίδης ενδοφλεβίως σε δοσολογία 10 mg/kg/8 ώρες.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη και η μόνη έως τώρα βιβλιογραφικά που υποστηρίζει ότι η εφαρμογή της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ οδηγεί σε πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. Επιπλέον είναι και η πρώτη φορά στη βιβλιογραφία που μελετάται η χορήγηση της ως ΔΠ-ΚΦΚ σε ασθενείς υπό ΧΠΑ.

Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας για μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ με την εφαρμογή αντιβιοτικού ΔΠ-ΚΦΚ σε AMK ασθενείς οι Kim και συν έδειξαν ότι σε 120 AMK ασθενείς με ΠΚΦΚ η χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ με κεφαζολίνη 10mg/ml, γενταμυκίνη 5mg/ml και ηπαρίνη 1000U/ml ήταν πιο αποτελεσματική από την χορήγηση μόνο ηπαρίνης στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. (συχνότητα ΜΑΚΦΚ/1000 καθετήρες-ημέρες=0.44 στην ομάδα των αντιβιοτικών έναντι 3.12 στην ομάδα της ηπαρίνης, $p=0.031$) (229). Δυο ακόμα μελέτες σε AMK ασθενείς επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης για την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών ΔΠ-ΚΦΚ έναντι του <<κλειδώματος>> μόνο με ηπαρίνη. Και στις δυο μελέτες το αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε στο ΔΠ-ΚΦΚ ήταν η γενταμυκίνη (γενταμυκίνη και ηπαρίνη στην πρώτη μελέτη (230) και γενταμυκίνη και κιτρικό στη δεύτερη (231). Επιπλέον γενταμυκίνη χρησιμοποιήθηκε και σε μια ακόμη τυχαioποιημένη μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν σε 62 ασθενείς ΔΠ-ΚΦΚ με γενταμυκίνη +κιτρικό (4 mg/ml), μινοκυκλίνη +EDTA ή ηπαρίνη ως διάλυμα ελέγχου. (232). Τα ευρήματα της μελέτης υποστήριξαν την εφαρμογή των αντιβιοτικών

διαλυμάτων έναντι του control διαλύματος της κλασσικής ηπαρίνης για την μείωση των ΜΑΚΦΚ. Μια ακόμη πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 204 ΧΑΑ ασθενείς με ΠΚΦΚ και ΜΚΦΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή αντιβιοτικού ΔΠ-ΚΦΚ με μινοκυκλίνη +EDTA οδήγησε σε σημαντική μείωση των ΜΑΚΦΚ σε σχέση με την εφαρμογή του κλασσικού διαλύματος μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (1.1 επεισόδια ΜΑΚΦΚ ανά 1000 καθετήρες/ημέρες έναντι 4.3 επεισόδια ΜΑΚΦΚ ανά 1000 καθετήρες/ημέρες, $p=0.005$) (233). Οι Saxena και συν έδειξαν ότι η εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με κεφοταξίμη και ηπαρίνη συνοδεύτηκε από χαμηλότερη συχνότητα ΜΑΚΦΚ και υψηλότερη επιβίωση –ελεύθερη θρομβώσεων και λοιμώξεων -των ΜΚΦΚ τόσο των διαβητικών ασθενών υπό ΧΠΑ (234) όσο και των ηλικιωμένων ασθενών υπό ΧΠΑ (235).

Δυο πρόσφατες μετααναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με αντιβιοτικό συνιστά μια αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση της συχνότητας των ΜΑΚΦΚ σε ασθενείς υπό ΧΠΑ χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις και χωρίς αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων (236,237) .

Στην παρούσα μελέτη αποφασίστηκε η χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης-της πιο ευρέως χρησιμοποιούμενης αντιθρομβωτικής ουσίας- ως αντιπηκτικού παράγοντα στα ΔΠ-ΚΦΚ αλλά και στην ομάδα ελέγχου. Όπως προτείνει και η American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology (ASDIN) τόσο η ηπαρίνη σε χαμηλή συγκέντρωση (1000 U/ml) όσο και το κιτρικό νάτριο 4% είναι κατάλληλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες σε ΔΠ-ΚΦΚ για τη εφαρμογή σε ΠΚΦΚ και ΜΚΦΚ σε ασθενείς υπό ΧΠΑ (238). Όσον αφορά στη βέλτιστη συγκέντρωση της ηπαρίνης υπάρχουν δεδομένα για

σημαντική αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών εκδηλώσεων με χορήγηση υψηλότερων συγκεντρώσεων ηπαρίνης 5000 ή 10,000 U/ml σε σχέση με τη χορήγηση χαμηλότερων δοσολογιών (239,,240). Από την άλλη όμως επειδή υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στα ΔΠ-ΚΦΚ μπορεί να μειώσουν τη δραστικότητα των αντιθρομβωτικών ουσιών των διαλυμάτων ιδιαίτερα σε περίπτωση καθίζησης (241) η συγκέντρωση της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη αποφασίστηκε να είναι 2000U/ml καθώς χαμηλότερες συγκεντρώσεις ευνοούν την καθίζηση (242). Η σταθερότητα και in vitro αποτελεσματικότητα του συνδυασμού λινεζολίδης 2mg/ml και ηπαρίνης >1000 U/ml τεκμηριώθηκε στην τελευταία αυτή μελέτη (242). Μια άλλη in vitro μελέτη επιβεβαίωσε την συμβατότητα και σταθερότητα δυο διαφορετικών συγκεντρώσεων διαλυμάτων βανκομυκίνης (2.5 mg/ml και 2 mg/ml) μαζί με ηπαρίνη 5000U/ml (243). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με την συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων να είναι παρόμοια σε όλες τις ομάδες είναι σύμφωνα με τα in vitro δεδομένα για σταθερά και συμβατά ΔΠ-ΚΦΚ που δεν επηρεάζουν την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης.

Αυτό που προβληματίζει ωστόσο είναι η εμφάνιση λοιμώξεων που οφείλονται στον VRE επί εδάφους εφαρμογής ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη. Καθώς η απομόνωση VRE έχει επιβεβαιωθεί και περιοριστεί μόνο στους ασθενείς υπό ΧΠΑ που έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή με ενδοφλέβια βανκομυκίνη (244) όχι όμως και με βανκομυκίνη στα πλαίσια ΔΠ-ΚΦΚ αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε βανκομυκίνη σε ΔΠ-ΚΦΚ και να το συγκρίνουμε με ΔΠ-ΚΦΚ που να περιέχει λινεζολίδη. Στην παρούσα μελέτη κανένας από τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη βανκομυκίνης

σε ΔΠ-ΚΦΚ δεν παρουσίασε λοίμωξη από VRE προ εντάξεως στη μελέτη. Η απομόνωση του VRE στη μελέτη μας πραγματοποιήθηκε 4 εβδομάδες μετά την εμφάνιση ΜΑΚΦΚ, για την οποία ο ασθενής έλαβε θεραπευτική αγωγή με ενδοφλέβια βανκομυκίνη, και απείχε μεγάλο χρονικό διάστημα από την τελευταία χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη. Έτσι η ανάπτυξη του VRE θα μπορούσε να αποδοθεί στην θεραπεία με ενδοφλέβια βανκομυκίνη και όχι στην εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη. Η χρήση ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη δεν συνδέθηκε με την εμφάνιση ανθεκτικών μικροοργανισμών στη διάρκεια παρακολούθησης των 2 ετών.

Μια πρόσφατη μελέτη βέβαια ανέδειξε την εμφάνιση λοιμώξεων ανθεκτικών στην γενταμυκίνη εντός 6 μηνών από τη εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με γενταμυκίνη και ηπαρίνη, σε ΜΚΦΚ ασθενειών υπό ΧΠΑ (245), επισημαίνοντας την άμεση ανάγκη για εφαρμογή μη αντιβιοτικών ΔΠ-ΚΦΚ με αντιμικροβιακές ιδιότητες (246).

Ένα τέτοιο διάλυμα είναι και το διάλυμα αιθανόλης και ηπαρίνης που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη στην ομάδα Δ και συγκρίθηκε με τις άλλες 3 ομάδες της μελέτης.

Η αιθανόλη είναι ένα πολύ αποτελεσματικό αντισηπτικό ενάντια σε πλήθος μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων και μυκήτων. Η ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή ιδιότητά της οφείλεται στη άμεση χημική πρωτεϊνική μετουσίωση που προκαλεί και όχι σε δράση έναντι ειδικού μοριακού στόχου καθιστώντας έτσι την εμφάνιση ανθεκτικότητας πολύ απίθανη. (247).

Συγκέντρωση αιθανόλης 15% είναι τοξική και βακτηριοκτόνος για τα περισσότερα βακτήρια αλλά συγκεντρώσεις >40% απαιτούνται για την αναστολή τη ανάπτυξης των μικροβίων στο ενδοαυλικό βιοφίλμ (248). Από in

in vitro μελέτες προκύπτει ότι τα ενδοαυλικά βιοφίλμ είναι ευαίσθητα σε συγκεντρώσεις αιθανόλης από 30-90% αλλά απαιτείται πάνω από 2 ώρες χρόνος επαφής για την εκρίζωση των μικροοργανισμών (249). Επίσης in vitro στοιχεία αναδεικνύουν την βακτηριοκτόνο επίδραση της αιθανόλης 70% έναντι των μικροοργανισμών που προσκολλώνται σε ξένες επιφάνειες και που συνήθως ευθύνονται για ΜΑΚΦΚ (249). Μια πρόσφατη μελέτη σε μοντέλο προβάτου έδειξε ότι ένα μόνο κλείδωμα με ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη 70% για 3 ώρες ήταν αρκετό για να προκαλέσει εκρίζωση του *Staphylococcus epidermidis* (250). Εμφάνιση ανθεκτικότητας σε διάλυμα αιθανόλης 70% δεν έχει αναφερθεί (251). Συγκέντρωση αιθανόλης γύρω στο 70% είναι πολύ αποτελεσματική όπως προκύπτει από τις μελέτες και αναφορές στη χρήση της αιθανόλης ως ΔΠ-ΚΦΚ σε ασθενείς χωρίς νεφρικό νόσο. Ο Dannenberg και συν. μελέτησαν τη χορήγηση αιθανόλης ως ΔΠ-ΚΦΚ σε Broniac καθετήρες σε συνδυασμό με συστηματικά αντιβιοτικά έναντι χορήγησης μόνο συστηματικών αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς ηλικίας 2-18 ετών με ΜΑΚΦΚ (252). Δεκαοχτώ ασθενείς έλαβαν 2.3 ml αιθανόλης 74% στον αυλό του καθετήρα για 20-24 ώρες σε συνδυασμό με συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά. Από αυτούς οι 12/18 (67%) δεν ανέπτυξαν άλλη λοίμωξη στις 4 εβδομάδες χορήγησης του ΔΠ-ΚΦΚ σε σχέση με 6/13 (46%) του δεύτερου γκρουπ που δεν έλαβε ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη. Στη συνέχεια την ίδια χρονιά (2003) ο Ball και συν. και την επόμενη ο Metcalf και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της χορήγησης ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη 100% και 70% αντίστοιχα σε ασθενείς με μακροχρόνια ολική παρεντερική διατροφή και υποτροπιάζουσες ΜΑΚΦΚ (253,254). Πιο πρόσφατα το 2006 ο Onland και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 40 παιδιά με διάφορες

διαταραχές τα οποία παρουσίασαν 51 επεισόδια ΜΑΚΦΚ. Με την εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη 45/51 επεισόδια (88%) θεραπεύτηκαν χωρίς υποτροπή. (255). Το 2007 ο Orilla και συν χορήγησαν ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη σε 9 ασθενείς με ΚΦΚ για ολική παρεντερική διατροφή στο σπίτι και ιστορικό υποτροπιαζόντων ΜΑΚΦΚ, παρουσίασαν 81 επεισόδια ΜΑΚΦΚ προ ενάρξεως της χορήγησης ΔΠ-ΚΦΚ έναντι 9 επεισοδίων μετά τη χορήγηση (8.3 ανά 1000 καθετήρες-ημέρες προ ενάρξεως, 2.7 ανά 1000 καθετήρες-ημέρες μετά τη χορήγηση [RR] : relative risk 0.325 ; confidence interval [CI] 95%, 0.17–0.64) (256). Ακόμα πιο πρόσφατα το 2008 σε μια διπλή τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες η εφαρμογή ΔΠ-ΚΦΚ με 70% αιθανόλη με σκοπό την πρόληψη ΜΑΚΦΚ μείωσε σημαντικά την εμφάνιση ΜΑΚΦΚ σε σχέση με την εφαρμογή ηπαρινισμένου φυσιολογικού ορού. (3 επεισόδια στην πρώτη ομάδα 0.60/100 καθετήρες/ημέρες έναντι 11 επεισόδια στη δεύτερη 3.11/100 καθετήρες/ημέρες $p=0.008$) (257).

Στους ασθενείς υπό ΧΠΑ υπάρχει μόνο μια αναφορά από το 2006 για χορήγηση ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη 60% (3 ml) σε συνδυασμό με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 500 U/ml σε ΧΑΑ ασθενή με ΜΑΚΦΚ (258). Σ' αυτή την αναφορά η εφαρμογή του ΔΠ-ΚΦΚ μαζί με τη χορήγηση βανκομικίνης και γενταμικίνης ενδοφλεβίως οδήγησε σε αντιμετώπιση της σήψης.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη σε ΧΑΑ ασθενείς που χρησιμοποιεί ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη για την πρόληψη των ΜΑΚΦΚ. Η επιλογή της αιθανόλης βασίστηκε στην άριστη και ευρεία αντισηπτική της δράση χωρίς την ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Επιπλέον, τα ευρήματα μιας μελέτης ήδη από το 2005 υποστηρίζουν την αμελητέα επίδρασή της

αιθανόλης 70% στο υλικό και τις μηχανικές ιδιότητες των καθετήρων τόσο από πολυουρεθάνη όσο και από σιλικόνη ακόμα και μετά από συνεχή επαφή με αυτά τα υλικά για 10 εβδομάδες (259). Δυο ακόμα μελέτες, μια από τους Bell και συν το 2006 και μια πολύ πρόσφατα το 2011 από τους Heng και συν επίσης δεν ανέδειξαν διάβρωση των ΚΦΚ και διαταραχή της λειτουργίας τους με τη χρήση αιθανόλης ως ΔΠ-ΚΦΚ (260,261). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη και ηπαρίνη (ομάδα Δ) παρουσίασαν σημαντικά λιγότερα επεισόδια ΜΑΚΦΚ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ηπαρίνη (ομάδα Α), ($p=0.043$). Η σύγκριση του ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη με το αντιβιοτικό διάλυμα της βανκομυκίνης (ομάδα Β) δεν ανέδειξε καμία διαφορά ($p=0.2131$) στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ, ενώ η σύγκριση με το ΔΠ-ΚΦΚ της λινεζολίδης ήταν υπέρ του αντιβιοτικού διαλύματος ($p=0.0191$). Τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά και ελπιδοφόρα καθώς ένα μη αντιβιοτικό αντιμικροβιακό και φτηνό διάλυμα παρουσιάζει ισάξια προληπτική δράση έναντι ανάπτυξης ΜΑΚΦΚ σε σχέση με το ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη και επιπλέον υπερέχει έναντι του ευρέως χρησιμοποιούμενου διαλύματος με κλασσική ηπαρίνη.

Η συστηματική έκθεση των ασθενών στο αντιβιοτικό συστατικό του ΔΠ-ΚΦΚ είναι μια ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος όπως προκύπτει από την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στις μελέτες που αναφέρθηκαν. Βέβαια μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι η συστηματική έκθεση μειώνεται δραστικά όταν ο όγκος του διαλύματος που εγχύεται δεν ξεπερνά τον εσωτερικό όγκο του καθετήρα. Ακόμη και με αυτές τις προϋποθέσεις είναι ίσως πιο ασφαλές για τους ασθενείς με ιστορικό VRE να αποκλείονται από τη διαδικασία τυχαιοποίησης και να λαμβάνουν ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδη.

Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την εφαρμογή της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ στη βιβλιογραφία και η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την εφαρμογή της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν την υπεροχή του αντιβιοτικού αυτού διαλύματος ως ΔΠ-ΚΦΚ στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ έναντι του ευρέως χρησιμοποιούμενου διαλύματος μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης αλλά και του ΔΠ-ΚΦΚ με αιθανόλη + μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Εάν και η σύγκριση των δυο αντιβιοτικών ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδα και βανκομυκίνη δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην πρόληψη των ΜΑΚΦΚ εντούτοις τόσο το γεγονός ότι η επιβίωση των ΠΚΦΚ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδα όσο και η πιθανότητα εμφάνισης VRE επί εδάφους χορήγησης ΔΠ-ΚΦΚ με βανκομυκίνη καθιστούν την επιλογή της λινεζολίδης ως ΔΠ-ΚΦΚ απολύτως δικαιολογημένη. Επιπλέον καθώς το κόστος εφαρμογής ΤΠΑ με λινεζολίδα είναι ελαφρά υψηλότερο από το αντίστοιχο της βανκομυκίνης, της ηπαρίνης ή της αιθανόλης και από τη στιγμή που η θεραπεία της απειλητικής για τη ζωή ΜΑΚΦΚ στοιχίζει πολύ περισσότερο, η πρόληψη της ΜΑΚΦΚ με ΔΠ-ΚΦΚ με λινεζολίδα σίγουρα αξίζει τον κόπο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298:2038–2047, 2007
2. Hsu CY, Chertow GM: Chronic renal confusion: Insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 36: 415–418, 2000
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089–2100, 2005
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41:1-12, 2003
6. Chadban S, Briganti E, Kerr P, et al: Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 14:S131-S138, 2003 (suppl)
7. US Renal Data System. *USRDS 2003 annual data report: atlas of endstage renal disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

8. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 291:844-850, 2004
9. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al: Triglyceride, but not total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol levels, predict development of proteinuria. *Kidney Int* 62:1743-1749, 2002
10. Zychma MJ, Gumprecht J, Zukowska-Szczechowska E, et al: Polymorphisms in the genes encoding for human kinin receptors and the risk of end-stage renal failure: results of transmission/disequilibrium test. The End-Stage Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 10:2120-2124, 1999
11. Jurkovitz C, Franch H, Shoham D, et al: Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. *Am J Kidney Dis* 40:1173-1178, 2002
12. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM: Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8:1942-1945, 1997
13. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al: End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277:1293-1298, 1997
14. Cass A, McDonald SP, Wang Z: Australians with renal disease: A new national survey. *Med J Aust* 171:444, 1999
15. McDonald SP, Russ GR: Current incidence, treatment patterns and outcome of end-stage renal disease among indigenous groups in Australia and New Zealand. *Nephrology* 8:42-48, 2003

16. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B: End-stage renal disease and acute glomerulonephritis in Goajiro Indians. *Kidney Int* 83:S22-26, 2003 (suppl)
17. Dyck R: Mechanisms of renal disease in indigenous populations: Influences at work in Canadian indigenous peoples. *Nephrology* 6:3-7, 2001
18. K/DOQI: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266, 2002 (suppl)
19. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 119 Suppl 1:p1-5, 2011
20. Karahan GE, Kekik C, Oguz FS, et al: Association of HLA phenotypes of end-stage renal disease patients preparing for first transplantation with anti-HLA antibody status. *Ren Fail* 32 :380-383, 2010
21. Bastos AP, Piontek K, Silva AM, et al : Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 20:2389-2402, 2009
22. Price SJ, Chittenden LR, Flaherty L, et al : Characterization of the region containing the jcpk PKD gene on mouse Chromosome 10. *Cytogenet Genome Res.* 98 :61-6, 2002
23. Freedman BI, Rich SS, Yu H, et al: Linkage heterogeneity of end-stage renal disease on human chromosome 10. *Kidney Int* 62 :770-774, 2002

24. Vehaskari VM. Genetics and CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 18 :317-323, 2011
25. Sezer S, Karakan S, Erişmiş B, et al : Risk factors for kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Transplant Proc* 43 :609-611. 2011
26. Murea M, Freedman I. B. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 19: 235–241, 2010
27. Freedman I. B, Sedo R, J. Hypertension-Associated Kidney Disease: Perhaps no More. *J Am Soc Nephrol* 19: 2047-2051, 2008
28. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 164:263-71, 2006
29. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al: Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.*14:2934-2941, 2003
30. Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, et al : Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 9 :248-253, 2008
31. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al : International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 17 :2275-2284, 2006
32. Agarwal R, Light RP. Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1393-1399, 2011

33. Kaysen G A, Stevenson F T, Depner T A. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 29: 658–668, 1997
34. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 137:133–139, 1998
35. Amos A F, McCarty D J, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.* 14(suppl. 5): S1–S85, 1997
36. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, et al: End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am. J. Kidney Dis.* 34: 795–808, 1999
37. Foley R N, Culeton B F, Parfrey P S et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 40: 1307–1312, 1997
38. Silverberg D, Blum M, Peer G, et al :Anemia during the predialysis period: A key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 80:1–5. 1998
39. Hörl W H, Macdougall I C, Rossert J et al. Predialysis Survey on Anemia Management: patient referral. *Am. J. Kidney Dis.* 41: 49, 2003
40. Hsu C Y, McCulloch C E, Curhan G C. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 504–510, 2002

41. Levin A. The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol. Dial. Transplant.* 17(suppl. 5): 8–13, 2002
42. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16(suppl. 2): 7–11, 2001
43. Levin A, Thompson C R, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.* 34: 125–134, 1999
44. Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis* 32(suppl. 3): S112–S119, 1998
45. Locatelli F, Pisoni R L, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)”, *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 121–132, 2004
46. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16:307–312, 2001
47. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77: 176–185, 1997
48. Silverberg D S, Wexler D, Blum M et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous

- erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 141–146, 2003
49. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis J P, et al: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 66: 753–760, 2004
50. Pliakogiannis T, Trpeski L, Taskapan H, et al: Reverse epidemiology in peritoneal dialysis patients: the Canadian experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 39 :281-288, 2007
51. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164:659-663, 2004
52. Jaber BL, Madias NE. Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? *Am J Med* 118 :1323-30, 2005
53. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135 :73-87, 2001
54. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 :861-69, 2001
55. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28:1462–1536, 2007

56. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 20: 2414-2419, 2005
57. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis J, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66: 753–760, 2004
58. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307–1315, 2004
59. Pittet, D, Mondo M, Suter PM, et al. Candida isolation and subsequent infections in critically ill surgical patients, *Ann Surg* 220: 751 – 758, 1994
60. Tokars JI. Bloodstream infections in hemodialysis patients: getting some deserved attention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 23 :713-715. 2002
61. Butterly DW, Schwab SJ. Dialysis access infections. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 9 :631-615, 2000
62. Saad TF. Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis.* 34 :1114-1124, 1999
63. Saxena AK, Panhotra BR, Al-Mulhim AS. Vascular access related infections in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 16 :46-71, 2005.
64. Abbott KC. Excess cardiovascular mortality in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 40 :1349-1350, 2002

65. Maraj S, Jacobs LE, Kung SC, et al. Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 324 :254-260, 2002
66. Rekik S, Trabelsi I, Hentati M, et al. Hammami A, Jemaa MB, Hachicha J, Kammoun S. Infective endocarditis in hemodialysis patients: clinical features, echocardiographic data and outcome: a 10-year descriptive analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Aug;13(4):350-4. Epub 2009 Apr 21.
67. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49 :1-45, 2009
68. Sullivan R, Samuel V, Le C, et al. Hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. *Am J Med Sci.* 334 :458-465, 2007.
69. Rocklin MA, Dwight CA, Callen LJ, et al. Comparison of cuffed tunneled hemodialysis catheter survival. *Am J Kidney Dis* 37 :557-563, 2001
70. Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol.* 10:1045-1049, 1999
71. Whitby M, McLaw ML, Berry G. Mortality rates associated with methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 37 :459; author reply 459-460, 2003
72. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, et al. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S.*

- aureus? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis*. Dec 37 :1453-1460, 2003
73. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. *N Engl J Med*. 352 :1436-1444, 2005
74. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56 :161-165, 2007
75. Tacconelli E, D'Agata EM, Karchmer AW. Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis*. 37 :644-649, 2003
76. Yoon YK, Sim HS, Kim JY, et al. Epidemiology and control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in the intensive care units. *Yonsei Med J*. 50:637-643, 2009
77. Bertics PJ, Wiepz GJ. New developments with vancomycin-resistant enterococci: *E. faecium*--friend or foe? *J Infect Dis*. 200 :679-681, 2009
78. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 36 :145-58, 2000
79. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, et al. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 30 :466-472, 2000

80. Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 41 :S273-275, 2005
81. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, et al.. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery.* 92 :720-727, 1982
82. 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.*153 :1791-1766, 1993
83. 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.*14 :134-137, 1995
84. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, et al.. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 21 :357-60, 1985
85. Locci R, Peters G, Pulverer G et al. Microbial colonization of prosthetic devices. III. Adhesion of staphylococci to lumina of intravenous catheters perfused with bacterial suspensions. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 173 :300-307, 1981
86. Gray ED, Peters G, Verstegen M, et al. Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the human cellular immune response. *Lancet.* 1 :365-367, 1984

87. Deretic V, Schurr MJ, Boucher JC, et al. Conversion of *Pseudomonas aeruginosa* to mucoidy in cystic fibrosis: environmental stress and regulation of bacterial virulence by alternative sigma factors. *J Bacteriol.* 176 :2773-2780, 1994
88. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, et al. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol.* 32 :452-456, 1994
89. Caldwell DE, Costerton JW. Are bacterial biofilms constrained to Darwin's concept of evolution through natural selection? *Microbiologia.* 12 :347-358, 1996
90. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296 :1305-1309, 1977
91. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med* 331 :1735-1738, 1994
92. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 28 :76-82, 1990
93. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 35 :928-936, 1997
94. 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.* 50 :278-282, 1997.

95. Brun Buisson C, Rauss A, Legrand P. Semiquantitative culture of catheter tips. *J Clin Microbiol.* 25 :1343-1344, 1987
96. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis.* 141 :781-786, 1980
97. Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Créixems M, et al. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med.* 150 :1417-1420, 1990
98. Fortun J, Perez-Molina JA, Asensio A, et al. Semiquantitative culture of IV catheter without removal. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 21 :618-619, 2000
99. Rushforth JA, Hoy CM, Kite P, et al. Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis. *Lancet.* 342 :402-403, 1993
100. Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, et al. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol.* 24 :532-555, 1986.
101. 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.* 36 :105-109. 1998
102. 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.* 11 :403-407, 1992
103. Mermel L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *Microbiol Newsl* 24: 33–40, 2002

104. Chatzinikolaou I, Hanna H, Darouiche R, et al. Prospective study of the value of quantitative culture of organisms from blood collected through central venous catheters in differentiating between contamination and bloodstream infection. *J Clin Microbiol.*44 :1834-1835, 2006
105. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis.* 15 :197-208, 1992.
106. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49 :1-4, 2009
107. Rubin LG, Shih S, Shende A, et al. Cure of implantable venous port-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients without catheter removal. *Clin Infect Dis.* 29 :102-105, 1999
108. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 118 :146, 2000
109. Oppenheim BA. Optimal management of central venous catheter-related infections--what is the evidence? *J Infect.* 40 :26-30, 2000
110. Carratalà J, Niubó J, Fernández-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* 43 :2200-2204, 1999
111. 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.*18 :1269-1278, 2000
 112. Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE Jr, et al. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 16 :596, 1995
 113. Karchmer AW, Bayer AS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving clinical challenge. *Clin Infect Dis.* 46 Suppl 5:S342-3, 2008
 114. Gould IM. MRSA bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 30 Suppl 1:S66-70, 2007
 115. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 42 :2398-2402, 2004
 116. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 166 :2138-2144, 2006
 117. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 46 :193-200, 2008
118. Garau J, Bouza E, Chastre J, et al . Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect*. 15 :125-136, 2009
119. Cornaglia G, Rossolini GM. Forthcoming therapeutic perspectives for infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 15 :218-23, 2009
120. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 24 :262-277, 1996
121. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 24 :24-31, 1996
122. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 23:251-69, 1995
123. Maury E, Alzieu M, Baudel JL, et al . Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 162 :324-327, 2000
124. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet*. 355 :1864-1868, 2000
125. Smyrnios NA, Irwin RS. The jury on femoral vein catheterization is still out. *Crit Care Med*. 25 :1943-1946, 1997

126. Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 162:1027-1030, 2000
127. Darouiche RO. Prevention of vascular catheter-related infections. *Neth J Med.*55 :92-99, 1999
128. Cook DJ. Caring for the Critically Ill Patient: Past, present, and future. *JAMA.* 280 :181-182, 1998
129. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA.* 267 :2072-2076, 1992
130. Abi-Said D, Raad I, Umphrey J, et al . Infusion therapy team and dressing changes of central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 20 :101-105, 1999
131. Souweine B, Traore O, Aublet-Cuvelier B, et al. Dialysis and central venous catheter infections in critically ill patients: results of a prospective study. *Crit Care Med.* 27 :2394-2398, 1999
132. Badley AD, Steckelberg JM, Wollan PC, Thompson RL. Infectious rates of central venous pressure catheters: comparison between newly placed catheters and those that have been changed. *Mayo Clin Proc* 71 :838-846, 1996
133. 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.* 338:339-343, 1991

134. Logghe C, Van Ossel C, D'Hoore W, et al. 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.* 37 :145-156, 1997
135. 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.* 24 :961-96, 2003
136. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA.* 282 :554-560, 1999
137. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med.* 340 :1-8. 1999
138. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, et al. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 8 :763-776, 2008
139. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 132 :641-648, 2000
140. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:256–66, 2007

141. US Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of endstage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
142. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 26:1452–1457, 1998
143. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, et al. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:729–735, 1999
144. Fong IW. Prevention of haemodialysis and peritoneal dialysis catheter related infection by topical povidone-iodine. *Postgrad Med J* 69(Suppl 3):S15–17, 1993
145. Johnson DW, MacGinley R, Kay TD, et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 17:1802–1807, 2002
146. Levin A, Mason AJ, Jindal KK, et al. Prevention of hemodialysis subclavian vein catheter infections by topical povidoneiodine. *Kidney Int* 40:934–938, 1991
147. Lok CE, Stanley KE, Hux JE, et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol*.14 :169-179, 2003

148. Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA, et al. The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4:278–281, 1989
149. Tacconelli E, D'Agata EM, Karchmer AW. Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis.* 37 :644-649, 2003
150. Dahlberg PJ, Agger WA, Singer JR, et al. Subclavian hemodialysis catheter infections: a prospective, randomized trial of an attachable silverimpregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:506–511, 1995
151. Trerotola SO, Johnson MS, Shah H, et al. Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection--a randomized study. *Radiology.* 207 :491-496, 1998
152. Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm *Antimicrob Agents Chemother* 51:1656–1560, 2007
153. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, et al. Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 50 :1865-1868, 2006
154. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of

- intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 39 Suppl :S1-34, 2011
155. National Kidney Foundation. National kidney foundation clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: HD adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access.
Available at: http://www.kidney.org/professional/Kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/index.htm:S1-S322.
156. Sungar M, Eryuksel K, Yavas S, et al. Exit of catheter lock solutions from double lumen acute haemodialysis catheters—an in vitro study. *Nephrol Dial Transplant.*;22:3533-3537, 2007
157. Polaschegg HD, Shah C. Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. *ASAIO J.* 49: 713-715, 2003
158. Pepper RJ, Gale DP, Wajed J, et al. Inadvertent postdialysis anticoagulation due to heparin line locks. *Hemodial Int* 11:430-434, 2007
159. Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, et al. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:2072-2074, 2001
160. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 20:351-354, 2007
161. Palomo I, Pereira J, Alarcon M, et al. Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal.* 19:189-195, 2005

162. Shanks RMQ, Donegan NP, Graber ML, et al. Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect Immun* 73:4596-4606, 2005
163. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 44:779-791, 2004
164. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: a systemic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 47:83-93, 2008
165. Weijmer MC, van den Dorpel MA, van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheterlocking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16:2769-2777, 2005
166. Betjes MGH, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidinecontaining lock solution. *Nephrol Dial Transplant*. 19:1546-1551, 2004
167. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheterrelated bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1539-1544.
168. Macrae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol* 3:369-374, 2008

169. Anthony J. Bleyer Use of Antimicrobial Catheter Lock Solutions to Prevent Catheter-Related Bacteremia Clin J Am Soc Nephrol 2: 1073-1078, 2007
170. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, et al. Locking of tunnelled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. Kidney Int 66: 801–805, 2004
171. Zhang P, Zhang W, He Q, et al. A randomized controlled study on prevention of cuff-tunneled catheter related bacteremia with gentamicin heparin lock solution: The metaphase result[Abstract]. J Am Soc Nephrol 17: SA-PO073, 2006
172. Feely T, Copley A, Bleyer AJ: Catheter lock solutions to prevent blood stream infections in high risk HD patients. Am J Nephrol 27: 24–29, 2007
173. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, et al. Prevention of tunnelled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomised controlled study. J Am Soc Nephrol 13: 2133–2139, 2002
174. Nori US, Manoharan A, Yee J, Besarab A: Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. Am J Kidney Dis 48: 596–605, 2006
175. Saxena AK, Panhotra BR, Naguib M: Sudden irreversible sensory-neural hearing loss in a patient with diabetes receiving amikacin as an antibiotic-heparin lock. Pharmacotherapy 22: 105–108, 2002

176. Fluck R, McIntyre C, Taal M: A one-year experience single center with antibiotic locking for tunneled venous catheters [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 17: SA-PO069, 2006
177. Wilhelm MP. Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* 66 :1165-1170, 1991
178. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 114;111 :e394-434, 2005.
179. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 :431-455, 2010
180. Bailey, E., N. Berry, S. Cheesbrough. Antimicrobial lock therapy for catheter-related bacteraemia among patients on maintenance haemodialysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 50:615–617, 2002
181. Benoit, J. L., G. Carandang, M. Sitrin, et al. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin. Infect. Dis.* 21:1286–1288, 1995

182. Boorgu, R., A. J. Dubrow, N. W. Levin, et al. Adjunctive antibiotic/anticoagulant lock therapy in the use of a subcutaneously implanted hemodialysis access device. *ASAIO J.* 46:767–770, 2000.
183. Capdevila, J. A., A. Segarra, A. M. Planes, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol. Dial. Transplant.* 8:231–234, 1993
184. Guedon, C., M. Nouvellon, O. LaLaude, et al. Efficacy of antibiotic-lock technique with teicoplanin in *Staphylococcus epidermidis* catheter-related sepsis during long-term parenteral nutrition. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 26:109–113, 2002
185. Krishnasami, Z., D. Carlton, L. Bimbo, M. et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int.* 61:1136–1142, 2002
186. Krzywda, E. A., D. A. Andris, C. E. Edminston, et al. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 16:596–598, 1995
187. Longuet, P., M. C. Doudard, G. Arlet, J. et al. Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin. Infect. Dis.* 32:1776–1783, 2001.
188. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 44: 190–196, 2007

189. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al . Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant* 25 :1753-1756, 2010
190. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: HD Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48 (suppl 1):S1-S322, 2006
191. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61:305–316, 2002
192. Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheters in HD patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis* 46: 501–508, 2005
193. Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 55:1081–1090, 1999
194. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney Int* 68: 311–318, 2005
195. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 351: 893–898, 1998
196. Schwab SJ, Beathard GA : The HD catheter conundrum : Hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 56: 1-17, 1999

197. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing HD. *Ann Intern Med* 127: 275-280, 1997
198. Tanriover B, Carlton D, Saddekni S, et al: Bacteremia associated with tunnelled dialysis catheters: Comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 57: 2151-2155, 2000
199. Lok CE, Stanley KE, Hux JE, et al. HD infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol* 13: 169-179, 2003
200. Saad TF. Bacteremia associated with tunnelled, cuffed HD catheters. *Am J Kidney Dis* 34: 1114-1124, 1999
201. Kairaitis LK, Gottlieb T. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 14:1710–1714, 1999
202. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, et al. Risk of bacteremia from temporary HD catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 58: 2543–2545, 2000
203. Beathard GA. Catheter management protocol for catheter – related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial* 16: 403-405, 2003
204. Johnson DW, MacGinley R, Kay TD, et al: A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled ,cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1802-1807, 2002
205. Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, et al. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. *JAMA* 265: 2364–2368, 1991

206. Dahlberg PJ, Agger WA, Singer JR, et al. Subclavian HD catheter infections: A prospective, randomized trial of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 506–511, 1995
207. Dittmer ID, Sharp D, McNulty CAM, et al. A prospective study of central venous HD catheter colonisation and peripheral bacteremia. *Clin Nephrol* 51: 34–39, 1999
208. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 284: 1318–1322, 1999
209. Curtin J, Cormican M, Fleming G, et al. Linezolid compared with eperezolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3145-3148, 2003
210. Pearson ML: Guideline for prevention of intravascular devicerelated infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17: 438–473, 1996
211. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32: 1249–1272, 2001
212. Collignon PJ, Munro R: Laboratory diagnosis of intravascular catheter associated sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 807–814, 1989
213. Abb J. In vitro activity of linezolid, quinupristin–dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the Etest and a broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 43:319-321, 2002
214. Till M , Wixson, RL, Pertel, PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis.* 34:1412-1414, 2002
215. Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, Tomono K, Kadota J, Tashiro T, Murata I, Kohno S. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3288–3291, 2002
216. Champney WS, Miller M. Linezolid is a specific inhibitor of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Curr Microbiol* 44: 350–356, 2002
217. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 36: 473–481, 2003.
218. Weigelt, J, Itani, K, Stevens, D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 49:2260, 2005
219. Wootton, M, Howe, RA, Walsh, TR, et al. In vitro activity of 21 antimicrobials against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) and heteroVRSA (hVRSA). *J Antimicrob Chemother* 50:760, 2002

220. French, G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 51 Suppl 2:ii45, 2003
221. Bressler, AM, Zimmer, SM, Gilmore, JL, et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 4:528. 2004
222. Chao, CC, Sun, HY, Chang, YC, et al. Painful neuropathy with skin denervation after prolonged use of linezolid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:97, 2008
223. Rucker, JC, Hamilton, SR, Bardenstein, D, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 66:595, 2006
224. Wiener, M, Guo, Y, Patel, et al . Lactic acidosis after treatment with linezolid. *Infection* 35:278. 2007
225. Lin, YH, Wu, VC, Tsai, IJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents* 28:345, 2006
226. Mateu de, Antonio J, Grau, S, et al. Thrombocytopenia and anemia associated with linezolid in patients with kidney failure. *Clin Infect Dis* 42:1500, 2006
227. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Zyvox, The First Antimicrobial Drug In A New Class. In: FDA Talk Paper, Rockville, MD 2000.
228. Castagnola E, Moroni C, Gandullia P, et al. Catheter lock and systemic infusion of linezolid for treatment of persistent Broviac catheter-related staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1120-1121, 2006

229. Kim SH, Song KI, Chang JW, et al. Prevention of uncuffed HD catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: A prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int* .69: 161-164, 2006
230. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, et al. Locking of tunneled HD catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 66: 801-805, 2004
231. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, et al. Prevention of tunnelled HD catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 13: 2133–2139, 2002
232. Nori US, Manoharan A, Yee J, et al. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis*. 48: 596-605, 2006
233. Campos RP, do Nascimento MM, Chula DC, et al. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 22 :1939-45, 2011
234. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 70:1629–1635, 2006
235. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Enhancing the survival of tunnelled HD catheters using an antibiotic lock in the elderly: a randomized, double-blind clinical trial. *Nephrology* 11:299–305, 2006
236. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, et al. A meta-analysis of HD catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 51:233–241, 2008

237. Labriola L, Ralph Crott R, Jadoul M: Preventing haemodialysis catheter related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 23:1666–1672, 2008
238. Moran JE, Ash SR: Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate – a position paper by ASDIN. *Semin Dial* 21:490–492, 2008
239. Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, et al. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:2072–2074, 2001
240. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, et al : Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 20:351–354, 2007
241. Tyler LS, Rehder TL, Davis RB: Effect of gentamicin on heparin activity. *Am J Hosp Pharm* 38:537–540, 1981
242. Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, et al. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 51:849– 855, 2003
243. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, et al. Stability of heparin and physical compatibility of heparin / antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 56:951–953, 2005
244. Tokars JI: Vancomycin use and antimicrobial resistance in HD centers. *Am J Kidney Dis* 32:521–523, 1998

245. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, et al. Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1799–1804, 2010
246. Allon M: Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia: a glimmer of hope. *Am J Kidney Dis* 51:165–168, 2008
247. Rutala, W. A., S. L. Barbee, N. C. Aguiar, et al. Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21:33–38, 2000.
248. Sissons CH, Wong L, Cutress TW. Inhibition by ethanol of the growth of biofilm and dispersed microcosm dental plaques. *Arch Oral Biol* 41: 27–34, 1996
249. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent micro-organisms. *J Hosp Infect* 63: 193–196, 2006
250. Chambers ST, Pithie A, Gallagher K et al. Treatment of *Staphylococcus epidermidis* central vascular catheter infection with 70% ethanol locks: efficacy in a sheep model. *J Antimicrob Chemother* 59: 779–782, 2007.
251. Ingram LO, Buttke TM. Effects of alcohols on microorganisms. *Adv Microb Physiol* 25: 253–300, 1984
252. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, et al. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol* 25: 616–621, 2003

253. Ball PA, Brokenshire E, Parry B, et al. Ethanol locking as a possible treatment for microbial contamination of long-term central venous catheters. *Nutrition* 19: 570, 2003
254. Metcalf SC, Chambers ST, Pithie AD. Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis. *J Infect* 49: 20–22, 2004
255. Onland W, Shin CE, Fustar S, et al. Ethanol-Lock Technique for Persistent Bacteremia of Long-term Intravascular Devices in Pediatric Patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:1049-1053, 2006
256. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB. Use of Ethanol Lock Therapy to Reduce the Incidence of Catheter-Related Bloodstream Infections in Home Parenteral Nutrition Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31: 302-305, 2007
257. Sanders J, Pithie A, Ganly P, et al. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62: 809–815, 2008
258. Ackoundou-N'guessan C, Heng AE, Guenu S, et al.. Ethanol lock solution as an adjunct treatment for preventing recurrent catheter-related sepsis--first case report in dialysis setting. *Nephrol Dial Transplant*. 21:3339-3340, 2006
259. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, et al. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 26:708–714, 2005

260. Bell AL, Jayaraman R, Vercaigne LM. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on the mechanical properties of carbothane hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 65 :342-348, 2006
261. Heng AE, Abdelkader MH, Diaconita M, et al. Impact of short term use of interdialytic 60% ethanol lock solution on tunneled silicone catheter dysfunction. *Clin Nephrol* 75 :534-541, 2011

Linezolid versus Vancomycin Antibiotic Lock Solution for the Prevention of Nontunneled Catheter-related Blood Stream Infections in Hemodialysis Patients: A Prospective Randomized Study

Sofia Sofroniadou,*† Ioanna Revela,* Despina Smirloglou,* Ioanna Makriniotou,*
Sinodi Zerbala,* Alexandros Kouloubinis,† George Samonis,‡ and Christos Iatrou*

*Center for Nephrology "G. Papadakis," General Hospital of Nikea-Piraeus, Piraeus/Athens, Greece, †2nd Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece, and ‡Department of Medicine, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

ABSTRACT

The use of antibiotic lock solutions (ALSs) for the prevention of catheter-related blood stream infections (CRBSIs) is a promising option. The efficacy and safety of linezolid as ALS were evaluated in a randomized double-blind prospective study where 131 patients who required nontunneled catheter (NTC) for hemodialysis (HD) were randomized to receive an ALS with either (A) unfractionated heparin (2000 U/ml) alone as a catheter lock control, (B) vancomycin (5 mg/ml) + heparin (2000 U/ml), or (C) linezolid (2 mg/ml) + heparin (2000 U/ml). The primary endpoint of the study was CRBSI. A total of 152 NTCs were inserted in 131 patients. The linezolid-locked group did not present any

infective episode (CRBSI rate = 0/1000 catheter days) compared with 2 episodes in the vancomycin-locked group (CRBSI rate = 1.21/1000 catheter days, $p = 0.1021$) and 11 episodes in the heparin-locked group (CRBSI rate = 6.7/1000 catheter days, $p = 0.0001$). Median number of catheter days was greater in group C (median = 38) compared with group B (median = 36, $p = 0.0415$) and with group A (median = 34, $p = 0.0036$). No side effects and no resistant organisms were recorded with the use of linezolid ALS. Linezolid appears to be a safe and effective ALS, preventing CRBSI and prolonging the survival of the catheter in HD patients.

Although the European Renal Best Practice (ERBP) and the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines recommend the placement of a tunneled-cuffed catheter (TCC) as a temporary hemodialysis (HD) catheter while awaiting an arteriovenous fistula or a graft maturation (1,2), the use of nontunneled catheters (NTCs) is still substantial. The proportion of patients who relied on an NTC for the provision of dialysis among total HD catheter patients was estimated to be 48% in the United States and 75% in Europe (3). HD patients using NTC or TCC as vascular access have a high risk of infection and this risk increases in a linear fashion with the duration of catheter use (4–6). It is believed that almost half of all the infections in HD patients are related to central venous catheters leading to substantial morbidity, mortality, and increased cost of medical care (7). The

most serious complication in those patients that can result in life-threatening conditions (including septic shock, and metastatic infections like septic arthritis, endocarditis, osteomyelitis, and epidural abscess) is catheter-related blood stream infection (CRBSI; 8–10). The incidence of CRBSI varies per dialysis unit, site of insertion, and type of catheter inserted. Generally, it ranges between 2.5 and 5.5 cases/1000 catheter days for TCC (11,12), and between 3.8 and 12.8 cases/1000 catheter days for NTC (13,14).

Thus, it is a real clinical challenge to prevent CRBSI and several strategies have been adopted to reduce its incidence. Apart from strict and simple hygiene prophylaxis measures (15), more interventional measures like exit site ointment (16), eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage, antibiotic-impregnated catheters (17), silver-coated catheters (18), and the antibiotic lock technique have been applied (ALT). The last one, which seems to be the most promising option so far, is the instillation of a solution containing an antimicrobial agent together with an anticoagulant one—most often heparin—into the catheter lumens in between each HD session. The rationale for such an approach is based on the observation that contamination of the catheter hub and subsequent bacterial colonization of the biofilm

Address correspondence to: Sofia Sofroniadou, MD, Center for Nephrology "G. Papadakis," General Hospital of Nikea-Piraeus, Mantouvalou 3, 18454, Nikea, Athens, Greece. Tel.: 00302105981260; Fax: 00302105983957, or e-mail: ssofron21@gmail.com.

Seminars in Dialysis—2011
DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00965.x
© 2011 Wiley Periodicals, Inc.

developed on the internal and external surfaces of the catheter usually precede the bacteremia and the septic symptoms of a CRBSI (19). The high intraluminal concentration of antibiotic achieved by the instillation of an antibiotic lock solution (ALS) could play a key role in the eradication of the internal biofilm. In vitro studies have already demonstrated that antibiotic solutions can prevent the formation of biofilm on foreign surfaces (20). As it is known that gram-positive pathogens comprise the majority of the microorganisms responsible for CRBSI (12), and in vitro evidence demonstrated that linezolid achieved eradication of biofilms more rapidly than vancomycin and gentamycin (21), comparing linezolid with vancomycin as ALS seems appealing.

We conducted a randomized trial comparing linezolid (2 mg/ml) + unfractionated heparin (2000 U/ml) (group C) with vancomycin (5 mg/ml) + unfractionated heparin (2000 U/ml) (group B) and unfractionated heparin (2000 U/ml) (group A) as a single and control lock. The aim of the study was to determine whether linezolid used as an ALS can reduce CRBSI in comparison with heparin alone and whether it presents any superiority toward the vancomycin ALS for the prevention of CRBSI.

Subjects and Methods

Study Design and Patients

The study was designed as a single-center, double-blind, randomized study and was conducted between December 2004 and June 2008 at the Nephrology Department of General Hospital of Nikea-Piraeus, Greece. It was approved by the institutional review board in total agreement with the declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients before enrollment in the study. Patients were eligible for the study if they required a temporary NTC for commencement or maintenance of HD on the basis of ESRD. Patients were excluded from the study if they had active systemic or localized infection under antibiotic treatment, if they had sepsis, allergy to heparin, vancomycin or linezolid, heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HIT/HAT) mediated by antiheparin antibodies, pregnancy, or the catheter was used for any other reason than for HD. Other exclusion criteria were acute renal failure requiring HD, the use of immunosuppressive drugs, and the diagnosis of a current malignancy.

The NTCs were inserted by experienced nephrologists and the correct positioning of the catheter was confirmed by a chest radiograph. A nontunneled double-lumen HD catheter (Medcomp, Harleysville, PA, USA) was placed in the right jugular or subclavian vein if the expected duration of use was less than 4–5 weeks, whereas the femoral vein was used only for the expected duration of use of less than 1 week. The insertion and management of the catheters were in accordance with the ERBP and the National Kidney Foundation (NKF)-KDOQI guidelines, and included placement under strict aseptic conditions and catheter manipula-

tion—connecting and disconnecting of the dialysis catheter to the blood lines—only by trained dialysis staff under aseptic conditions. The wrapping of the catheter's hub with gauzes soaked in iodine for 3–5 minutes preceded the usage and opening of the catheter. The exit site was inspected at each dialysis session and cleaned with iodine or chlorhexidine. Before covering with a new oxygen permeable dressing, iodine–povidone ointment was placed at the exit site of the catheter.

The patients were randomly allocated to receive either (A) unfractionated heparin (2000 U/ml) alone as a catheter lock control, (B) vancomycin (5 mg/ml) + unfractionated heparin (2000 U/ml), or (C) linezolid (2 mg/ml) + unfractionated heparin (2000 U/ml). The randomization procedure was followed using a table of random numbers.

The volume of the lock solution that was used for each lumen was equivalent to the internal volume of the lumen noted on the catheter. Each lumen was locked with the lock solution after the completion of the HD session and the flushing of each lumen with 10 ml of 0.9% sodium chloride. Before each dialysis treatment, the lock solution was aspirated from each lumen.

The demographic data collected included age, gender, etiology of ESRD, time duration of CKD, time since started on dialysis, presence of diabetes, hypertension, ischemic heart disease, site of catheter inserted, hemoglobin, urea, creatinine, iron, serum ferritin, and serum albumin.

Primary Endpoint Definition of CRBSI

The primary endpoint of the study was the diagnosis of CRBSI. According to the Centers for Disease Control (CDC; 22–24), the definitions of a CRBSI are (i) definite bloodstream infection is the isolation of the same organism from a peripheral blood sample and catheter blood sample in a symptomatic patient with no other apparent source of infection; (ii) probable bloodstream infection requires defervescence after catheter removal in the setting where either blood cultures or culture of the catheter tip, but not both, confirms infection in a symptomatic patient with no other apparent source of infection; and (iii) possible bloodstream infection is defined as defervescence after catheter removal in a symptomatic patient with no other apparent source of infection and with negative blood cultures.

CRBSI-free survival was defined as the number of days from catheter insertion to diagnosis of CRBSI. Catheter use was the number of days from catheter insertion to CRBSI or to the removal of the catheter in case of thrombosis or use of a mature arteriovenous fistula or graft.

Secondary Endpoints

The secondary endpoints of the study were exit site infections, bacterial colonization, thrombosis, and bleeding episodes. The clinical exit site infection according to the CDC criteria is defined as erythema, tenderness, and/or induration within 2 cm of the exit site with or without purulent exudates or

microbiological exit site infection where the exudates yield a microorganism on culture. Bacterial colonization was defined as a positive blood culture in blood drawn routinely from the catheter before starting dialysis on a weekly basis in asymptomatic patients. Thrombosis was defined as a persistent inability to use the catheter at a blood flow > 200 ml/min, despite additional flushing and the instillation of t-plasminogen activator for intraluminal thrombolysis. In case the intraluminal thrombolysis was unsuccessful, the catheter was exchanged or removed and the patient could be rerandomized.

Statistical Analysis

The main outcome at the beginning of the study was the comparison of CRBSI rates between the groups: group C (linezolid) versus group A (heparin), and group C (linezolid) versus group B (vancomycin). The Center for Nephrology "G. Papadakis" in the General Hospital of Nikea-Piraeus had a baseline rate of CRBSI 50%. On the basis of this baseline rate, the sample size needed to demonstrate a reduction of 35% in CRBSI rates with a power of 90% (and $\alpha = 0.05$) required 126 catheters (42 per group).

Data are presented as median (interquartile range) for continuous variables and as frequency (%) for categorical variables. Kolmogorov-Smirnov test was used to test parameters for normal distribution. Categorical variables were compared using chi-squared test or Fisher's exact test, where appropriate. Comparisons between groups were studied using Kruskal-Wallis test. The cumulative survival curves were obtained using the Kaplan-Meier method and assessed using log-rank test. Cox regression analysis was assessed to evaluate catheter survival. Results are expressed as hazard ratios and corresponding 95% confidence intervals (CI). All reported *p*-values are two-sided. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Analysis was performed using the statistical software package STATA, version 8.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Results

A total of 156 NTCs were placed and randomized in 135 patients between 12/2004 and 06/2008. Fifty-one catheters (33.5%) were randomized to group A (one patient discontinued because of parenteral antibiotics for cholecystitis), 49 (32.2%) to group B (three patients discontinued because of technical difficulties in inserting line), and 52 (34.2%) to group C. The catheters were mainly situated in the jugular position (87, totally 57.2%), whereas 56 (36.8%) were inserted in the subclavian, and 9 only (5.9%) in the femoral vein. The baseline characteristics of the patients of all three groups were similar with no statistically significant differences in clinical or laboratory parameters on inclusion (Table 1). The etiology of ESRD, as well as the reason for the removal of the catheter, is shown in Table 2. A proportion of 82.24% of all groups started HD within the last 6 months, whereas 27 of 125 patients (17.7%) had been on HD for more than 6 months. Five patients from group A, 3 from group B, and 1 from group C were taking coumarin anticoagulant agents for cardiac indications ($p = 0.246$).

No death due to CRBSI was recorded during the study period. Five patients died during the study period with the catheter in place-1 from group A due to pulmonary hemorrhage on the basis of sudden disseminated intravascular coagulation probably due to suspected lung cancer, 1 patient from group B due to cerebrovascular accident, and 2 patients from group B and 1 from group C due to cardiovascular reasons.

Primary Endpoint

No bloodstream infective episode was recorded in the linezolid-locked group compared with 2 episodes in the vancomycin-locked group and 11 episodes in the heparin-locked group. The infection rate (CRBSI incidence) of 0/1000 catheter days in the linezolid-locked group (group C) was significantly lower than that of 6.7/1000 catheter days in the heparin-locked group (group A)

TABLE 1. Clinical characteristics of patients

Baseline characteristics	Group A, <i>N</i> = 51 (heparin)	Group B, <i>N</i> = 49 (vancomycin + heparin)	Group C, <i>N</i> = 52 (linezolid + heparin)	<i>p</i> -value
Age (years), median (range ^a)	72 (65-77)	72 (62-80)	67.5 (47-75)	0.188
Gender (male), <i>N</i> (%)	33 (64.71)	30 (61.22)	28 (53.85)	0.517
CKD time (months), median (range ^a)	48 (12-84)	43 (24-72)	48 (24-72)	0.895
Arterial hypertension, <i>N</i> (%)	36 (70.59)	34 (69.39)	37 (71.15)	0.981
Diabetes, <i>N</i> (%)	12 (23.53)	20 (40.82)	19 (36.54)	0.160
Cardiovascular disease, <i>N</i> (%)	26 (50.98)	20 (40.82)	17 (32.69)	0.169
Ht (%), median (range ^a)	31.2 (27-34.6)	32.8 (29.2-35.1)	30.4 (27.9-34.9)	0.283
Hb (g/dl), median (range ^a)	10.1 (8.8-11.1)	10.5 (9.5-11.5)	9.7 (9.1-11.1)	0.334
Urea (mg/dl), median (range ^a)	199 (166-235)	204 (159-268)	213 (161-262)	0.872
Creatinine (mg/dl), median (range ^a)	7.3 (5.7-8.6)	8.1 (6.2-9.7)	7.8 (6.8-9.4)	0.069
Ferritin (ng/ml), median (range ^a)	191 (104-289)	199 (115-274)	210 (140-277)	0.664
Albumin (g/dl), median (range ^a)	3.5 (3-3.9)	3.5 (3.1-3.8)	3.6 (3.3-3.9)	0.117
Type of catheter inserted				0.528
Jugular, <i>N</i> (%)	26 (51)	29 (59)	32 (61.5)	
Subclavian, <i>N</i> (%)	21 (41)	16 (33)	19 (36.5)	
Femoral, <i>N</i> (%)	4 (8)	4 (8)	1 (1.92)	

Ht, hematocrit; Hb, hemoglobin.

^aRange, interquartile range.

TABLE 2. Etiology of ESRD and reason for catheter removal

	Group A (heparin)	Group B (vancomycin + heparin)	Group C (linezolid + heparin)	<i>p</i> -value
Etiology of ESRD				
Hypertension/renovascular, <i>N</i> (%)	8 (15.69)	10 (20.41)	8 (15.38)	0.757
Diabetes mellitus, <i>N</i> (%)	6 (11.76)	11 (22.45)	13 (25)	0.204
Glomerulonephritis/vasculitis, <i>N</i> (%)	6 (11.76)	5 (10.20)	6 (11.54)	0.965
Obstructive uropathy, <i>N</i> (%)	4 (7.84)	6 (12.24)	5 (9.62)	0.762
Polycystic kidney disease, <i>N</i> (%)	1 (1.96)	3 (6.12%)	3 (5.77)	0.541
Other/unknown, <i>N</i> (%)	23 (45.1)	14 (28.57)	16 (30.77)	0.166
Reason for catheter removal				
Maturation of AVF/AVG, <i>N</i> (%)	20 (39.2)	24 (48.9)	34 (65.3)	
Replacement with tunneled CVC, <i>N</i> (%)	8 (15.6)	11 (22.4)	7 (13.46)	
CRBSI, <i>N</i> (%)	11 (21.56)	2 (4.08)	0 (0)	
Thrombosis, <i>N</i> (%)	11 (21.56)	9 (18.36)	9 (17.3)	
Death, <i>N</i> (%)	1 (1.96)	3 (6.12)	1 (1.92)	
Other reasons, <i>N</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1.92)	
Catheter days, median (range ^a)	34(26–40)	36(32–42)	38(35–44)	

AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft; CVC, central venous catheter; CRBSI, catheter-related blood stream infection.

^aRange: interquartile range.

($p = 0.0001$), but did not differ significantly from the rate of 1.21/1000 catheter days in the vancomycin-locked group (group B) ($p = 0.1021$). Moreover, the CRBSI incidence between the vancomycin-locked group and the heparin-locked group was also significantly different ($p = 0.006$). The incidence of CRBSI in the three groups is shown in Table 3.

The pathogens responsible for CRBSI are shown in Table 4. In the vast majority, the cultures yielded gram-positive microorganisms, predominantly *Staphylococcus epidermidis* and *S. aureus*, whereas in two cases, the isolated pathogens were gram-negative microorganisms, and in other two cases, the isolated microorganisms were two.

Secondary Endpoints

There was no statistically significant difference as regards the exit site infections among the three groups of patients ($p = 0.646$). The total number of the exit site

infection episodes was 26 (17.1%) with 9 (17.6%) assigned to group A, 10 (20.4%) to group B, and 7 episodes (13.4%) to group C. The isolated microorganisms were mainly gram-positive microorganisms. There was one case of exit site infection with negative culture—in a group A patient—that was followed by a CRBSI in which case, the cultures isolated *S. epidermidis*.

Bacterial colonization of the catheters was similar among the three groups (group A = 6 cases [11.7%], group B = 6 cases [12.2%], and group C = 2 cases [3.8%]; $p = 0.256$). Again, the majority of the microorganisms isolated were gram-positive, but in all cases, no antibiotic treatment was given. No incidence was recorded where CRBSI was preceded by bacterial colonization.

No difference was also recorded concerning the thrombotic episodes among the three groups. The heparin group presented 11 episodes (21.5%), the

TABLE 3. Primary and secondary endpoints of the study

	Group A (heparin)	Group B (vancomycin + heparin)	Group C (linezolid + heparin)	<i>p</i> -value
Primary endpoint				
Total number of CRBSI	11	2	0	<0.001
CRBSI/1000 catheter days	6.7	1.21	0	
Definite blood stream infection	9	1	0	
Probable blood stream infection	2	1	0	
Possible blood stream infection	0	0	0	
Secondary endpoints				
Exit site infection	9	10	7	0.646
Thrombotic episodes	11	9	8	0.849
Bacterial contamination	6	6	2	0.256
Bleeding episodes	5	3	1	0.237

TABLE 4. Pathogens isolated in case of catheter-related blood stream infection

	Group A (heparin)	Group B (vancomycin + heparin)	Group C (linezolid + heparin)
Gram-positive microorganisms			
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0
Gram-negative microorganisms			
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0
<i>Klebsiella</i> species	1	0	0
Combination of microorganisms			
<i>S. epidermidis</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	0	0

vancomycin group 9 episodes (18.3%), and the linezolid group 9 as well (17.3%) ($p = 0.849$).

Bleeding episodes were nine in total (5.9%), minor, and did not differ significantly among the groups of patients ($p = 0.237$). In all cases, there was a mild exit site bleeding after insertion concerning four patients under coumarin use. No catheter had to be removed because of bleeding episode.

Catheter survival-cumulative survival

Median number of catheter days was greater in group C (median = 38, range: 35–44) compared with group B (median = 36, range: 32–42, $p = 0.041$) and with group A (median = 34, range: 26–40, $p = 0.003$). Mean cumulative infection-free catheter survival in the linezolid group was significantly higher than that in the heparin group (log-rank test = 15.07, $p < 0.001$; Fig. 1). The Cox regression analysis showed that between groups A and B, the vancomycin group (group B) presented the lowest risk for CRBSI (hazard ratio [HR] = 0.16; CI = 0.03–0.74).

Resistant Organisms

The follow-up period was 2 years. During that period, a vancomycin resistance enterococcus (VRE) was isolated from a group B patient while the patient presented a febrile infection and had to be hospitalized. The above patient was treated with intravenous (iv) vancomycin for CRBSI 4 weeks before the isolation of VRE, and 17 weeks after the last ALT within the study. Resistant microorganisms to linezolid were not isolated during the follow-up period.

Toxicity

During the study period of linezolid ALS administration, no evidence of linezolid toxicity—attributable to linezolid leakage in the systemic circulation—was demonstrated. No adverse gastroenterologic (diarrhea, nausea, taste alteration, abnormal liver function tests), hematologic (decreases in white blood cell, red blood cell, and platelet counts), neurologic (headache, periph-

eral neuropathy), or metabolic (lactic acidosis) effects were recorded.

Cost

The General Hospital of Nikea-Piraeus mean cost for a single dose of iv linezolid (300 ml) ready-to-use bag (2 mg/ml) was 47.48 euros for the period between 2004 and 2008. For the same period, the mean cost for iv vancomycin (500 mg; 50 mg/ml) was 9.27 euros, and for unfractionated 5000 IU/ml heparin, 1.71 euros. The mean average cost for linezolid ALS was 0.31 euros/patient/locking or 4.7 euros/patient for the whole study period. The mean average cost for vancomycin ALS was 0.24 euros/patient/locking or 3.6 euros/patient for the whole study period, and the mean average cost for the control heparin lock was 0.13 euros/patient/locking or 1.82 euros/patient for the whole study period.

Discussion

The present study is the first randomized study to demonstrate the clinical efficacy of linezolid as ALS for the prevention of CRBSI. Our findings indicate that the use of linezolid in combination with heparin as ALT in NTCs in HD patients can decrease the incidence of CRBSI and increase the survival of the catheters. The use of linezolid as ALS was apart from effective, safe and not accompanied by any side effects. During the study and the follow-up period, no case of bacterial resistance due to the use of linezolid-lock solution was demonstrated probably because of the diminished systemic exposure to the antibiotic. In our study, the application of the ALT (either with linezolid + heparin or with vancomycin + heparin) resulted in a considerable reduction in CRBSI rate compared with the heparin lock. Moreover, the administration of linezolid ALS did not exhibit any infective episode during the study period.

Linezolid—the first oxazolidinone antimicrobial agent introduced in clinical practice—presents a wide spectrum of activity against almost all gram-positive organisms (25–27). Due to its novel mechanism of action—binding to the ribosome and inhibition of microbial protein synthesis (28)—it presents the same activity against many antibiotic-sensitive and antibiotic-resistant bacteria in vitro, and is active against pathogens resistant to methicillin and vancomycin (29). Although an in vitro model of ALT for *S. epidermidis* central venous catheter (CVC)-related biofilm infection showed that linezolid (2 mg/ml) achieved eradication of the biofilms more rapidly than vancomycin (10 mg/ml) and gentamycin (10 mg/ml) (21), in the clinical setting, there is only one case report for the use of linezolid as an ALS (30).

Our study is the first one to demonstrate that a very active antibiotic towards all gram-positive organisms, when used as an ALS, can successfully prevent CRBSI. Furthermore, it is the first time that linezolid is assessed as an ALS in HD patients.

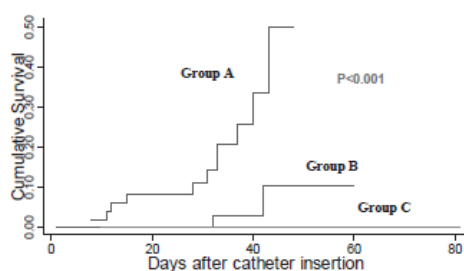


FIG. 1. Kaplan-Meier cumulative infection-free catheter survival comparing patients with dialysis catheters locked with heparin (group A), vancomycin + heparin (group B), and linezolid + heparin (group C).

In agreement with our findings for reduction in CRBSI with the use of ALS in HD patients, Kim et al. (31) showed that in 120 HD patients with NTCs, an ALS containing cefazolin (10 mg/ml), gentamicin (5 mg/ml), and heparin (1000 U/ml) was more effective than a heparin lock solution for the prevention of CRBSI (CRBSI rates/1000 catheter days = 0.44 in the antibiotic group vs. 3.12 in the nonantibiotic group; $p = 0.031$).

Two other studies in HD patients support our results for the effectiveness of an ALT toward heparin-lock for the prevention of CRBSI. In both studies, the antibiotic used in the ALT was gentamycin (gentamycin and heparin) in the first study (32), and gentamycin and citrate in the second one (33). Saxena et al. also showed that the use of cefotaxime and heparin lock resulted in a lower incidence of CRBSI and a superior thrombosis-free and infection-free TCC survival compared with heparin lock both in diabetic patients on dialysis (34) and in the elderly HD patients (35).

Two recent meta-analyses of randomized controlled trials showed that the use of ALS is a successful strategy to decrease the rates of CRBSI in HD patients without significant adverse effects and especially without increasing the thrombosis rates (36,37).

In the present study, we decided to use heparin—the most widely used antithrombotic agent in locking solutions—as the anticoagulant agent in the ALS and the control group. As stated by the American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology (ASDIN), either heparin in low concentrations (1000 U/ml) or 4% sodium citrate is a suitable choice for locking solutions in TCC and in NTC in HD patients (38). The risk from systemic anticoagulation is higher with heparin concentrations of 5000 or 10,000 U/ml compared with lower concentrations of heparin (39,40). As there is a potential for antibiotics used in ALS to reduce the activity of the antithrombotic agent in the solution, especially if precipitation occurs (41), the heparin concentration in our study was decided to be 2000 U/ml, as lower concentrations can result in precipitation (42). The last study also confirmed the stability and the *in vitro* efficacy of the combination of linezolid (2 mg/ml) and heparin (> 1000 U/ml) for a prolonged period of time. The compatibility and stability of two vancomycin solutions (2.5 and 2 mg/ml) with heparin (5000 U/ml) were also confirmed in another *in vitro* study (43). The results of the present study with the thrombosis rates being similar in all groups is in accordance with the *in vitro* evidence of compatible and stable ALSs that do not interfere with the anticoagulant activity of heparin.

A matter of concern, however, is the emergence of infections caused by VRE on the basis of vancomycin-locking usage. As the presence of VRE has been confirmed and confined to HD patients who have been treated with *iv* vancomycin (44), but not with vancomycin lock for the prevention of CRBSI, we have decided to use an ALS with vancomycin and compare it with linezolid lock. In the present study, none of the patients who received vancomycin ALS had an episode of VRE infection prior to the enrollment of the study. The

isolation of VRE in our study took place 4 weeks after an episode of CRBSI that was treated with *iv* vancomycin, and was far away from the last dose of ALS with vancomycin. Thus, the development of VRE should be attributed to the *iv* vancomycin therapy and not to the ALS with vancomycin. The use of linezolid ALS was not accompanied by the isolation of resistant organisms to linezolid during the follow-up period of 2 years. A recent study, however, demonstrated gentamicin-resistant infections within 6 months of gentamicin and heparin lock in tunneled HD catheters (45), highlighting an emergent role for nonantibiotic lock solutions with antimicrobial properties (46).

The systemic exposure of the patients to the antibiotic of an ALS is an important issue—although we feel that it is diminished when the injected volume does not exceed the internal volume of the catheter—and thus it is probably safest for patients with a history of VRE to be excluded from a randomization procedure and to receive an ALS with linezolid.

Furthermore, as the cost of linezolid locking is only slightly higher than the cost of vancomycin or heparin, and as the treatment of a CRBSI episode—potentially life-threatening—costs significantly more, preventing CRBSI with linezolid lock seems worthwhile.

In conclusion, the present study demonstrates the safety and efficacy of linezolid as an ALS for the prevention of CRBSI in HD patients with NTCs. The ALT with linezolid in combination with heparin is a successful strategy for the prevention of CRBSI that concurrently prolongs the survival of the catheter. Moreover, linezolid-ALS, as well as vancomycin-ALS, does not increase the thrombotic rate, the exit site infection, or the bleeding rate. The use of an ALS with linezolid for the prevention of CRBSI may especially be considered in dialysis units with isolation of VRE—a phenomenon that becomes more common with time—and in HD patients with a history of resistant episodes of bacteremia due to central venous catheters.

Acknowledgments

The authors thank all the nephrologists and the dialysis staff of the “G. Papadakis” renal unit, in General Hospital of Nika-Piraeus.

Gifts of Material

None.

Grants and Sources of Support

None.

Conflicts of Interest

None.

References

- Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, Tordoir J, Van Biesen W: Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant* 25:1753-1756, 2010
- Vascular Access 2006 Work Group: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: HD adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 48(Suppl 1):S1-S322, 2006
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ: Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61:305-316, 2002
- Lee T, Barker J, Allon M: Tunneled catheters in HD patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis* 46:501-508, 2005
- Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W: Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 55:1081-1090, 1999
- Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN: Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRD Wave 2 study. *Kidney Int* 68:311-318, 2005
- Raad I: Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 351:893-898, 1998
- Schwab SJ, Beathard GA: The HD catheter conundrum: Hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 56:1-17, 1999
- Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB: Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing HD. *Ann Intern Med* 127:275-280, 1997
- Tanriover B, Carlton D, Saddeekni S, Hamrick K, Oser R, Westfall AO, Allon M: Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 57:2151-2155, 2000
- Lok CE, Stanley KE, Hux JE, Richardson R, Tobe SW, Conly J: HD infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol* 13:169-179, 2003
- Saad TF: Bacteremia associated with tunneled, cuffed HD catheters. *Am J Kidney Dis* 34:1114-1124, 1999
- Kairaitis LK, Gottlieb T: Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 14:1710-1714, 1999
- Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN: Risk of bacteremia from temporary HD catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 58:2543-2545, 2000
- Beathard GA: Catheter management protocol for catheter-related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial* 16:403-405, 2003
- Johnson DW, MacGinley R, Kay TD, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Hollett P: A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunneled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 17:1802-1807, 2002
- Kamal GD, Pfaller MA, Rempel LE, Jebson PJ: Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. *JAMA* 265:2364-2368, 1991
- Dahlberg PJ, Agger WA, Singer JR, Yutuc WR, Newcomer KL, Schaper A, Rooney BL: Subclavian HD catheter infections: a prospective, randomized trial of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:506-511, 1995
- Dittmer ID, Sharp D, McNulty CAM, Williams AJ, Banks BA: A prospective study of central venous HD catheter colonisation and peripheral bacteremia. *Clin Nephrol* 51:34-39, 1999
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318-1322, 1999
- Curtin J, Cormican M, Fleming G, Keechhan J, Collera n E: Linezolid compared with cefepime, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3145-3148, 2003
- Pearson ML: Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:438-473, 1996
- Memmel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE, Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for Healthcare Epidemiology of America: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32:1249-1272, 2001
- Collignon PJ, Munro R: Laboratory diagnosis of intravascular catheter associated sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:807-814, 1989
- Abb J: In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the Etest and a broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43:319-321, 2002
- Till M, Wixson RL, Pertel PE: Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 34:1412-1414, 2002
- Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, Tomono K, Kadota J, Tashiro T, Murata I, Kohno S: Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3288-3291, 2002
- Champney WS, Miller M: Linezolid is a specific inhibitor of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Curr Microbiol* 44:350-356, 2002
- Eliopoulos GM: Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 36:473-481, 2003
- Castagnola E, Moroni C, Gandulla P, Oddone M, Peri C, Casciaro R, De Alessandri A: Catheter lock and systemic infusion of linezolid for treatment of persistent Broviac catheter-related staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1120-1121, 2006
- Kim SH, Song KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK, Cho WY, Kim HK: Prevention of uncuffed HD catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int* 69:161-164, 2006
- McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, Fluck RJ: Locking of tunneled HD catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 66:801-805, 2004
- Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Gollidge C, Luxton G, Moody H: Prevention of tunneled HD catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 13:2133-2139, 2002
- Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Al-Hafiz A, Naguib M, Venkateshappa CK, Abu-Oun BA, Hussain SM, Al-Ghamdi AA: Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 70:1629-1635, 2006
- Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Morsy MN, Al-Ghamdi AM: Enhancing the survival of tunneled HD catheters using an antibiotic lock in the elderly: a randomized, double-blind clinical trial. *Nephrology* 11:299-305, 2006
- Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW: A meta-analysis of HD catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 51:233-241, 2008
- Labriola L, Ralph Croft R, Jadoul M: Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 23:1666-1672, 2008
- Moran JE, Ash SR: Locking solutions for hemodialysis catheters: heparin and citrate - a position paper by ASDIN. *Semin Dial* 21:490-492, 2008
- Karashan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M, Leroux-Robert C: Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:2072-2074, 2001
- Yevzin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, Washington MH, Wakcen M, Hofmann RM, Becker YT: Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 20:351-354, 2007
- Tyler LS, Rehder TL, Davis RB: Effect of gentamicin on heparin activity. *Am J Hosp Pharm* 38:537-540, 1981
- Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, Farrington K: Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 51:849-855, 2003
- Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B: Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 56:951-953, 2005
- Tokars JI: Vancomycin use and antimicrobial resistance in HD centers. *Am J Kidney Dis* 32:521-523, 1998
- Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya CK, Sweet SJ: Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1799-1804, 2010
- Allon M: Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia: a glimmer of hope. *Am J Kidney Dis* 51:165-168, 2008

