

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η ενδοαυλική έγχυση αντιβιοτικού στη θεραπεία της σήψης που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Η διάγνωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα βασίζεται (α) στην απουσία άλλης εστίας λοίμωξης ή πηγής μικροβίων, (β) στην παρουσία συμπτωμάτων (πυρετός με ή χωρίς ρίγος) αλλά και τοπικών φλεγμονωδών εκδηλώσεων (διήθηση, άλγος με την πίεση, ερυθρότητα, πυώδης έκκριση) και (γ) στην ανίχνευση της μικροβιαίμιας με τη βοήθεια μικροβιολογικών μεθόδων, οι οποίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα αν εκτελούνται πριν (*in situ*) ή μετά από την αφαίρεση του καθετήρα. Ο καθετήρας (τύπος, ανατομική θέση, χρόνος παραμονής), ο μικροοργανισμός (παθογονικότητα, φαινότυπος αντοχής), η εντόπιση της λοίμωξης και η κατάσταση του ασθενούς (ανοσοκαταστολή, αιμοδυναμική σταθερότητα) είναι οι παράμετροι που καθορίζουν τον τρόπο της θεραπευτικής αντιμετώπισης (συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή, απομάκρυνση του καθετήρα, χορήγηση αντιπηκτικών, χειρουργική θεραπεία κ.ά.) των λοιμώξεων των σχετιζόμενων με τον καθετήρα. Η ενδοαυλική έγχυση αντιβιοτικού (ΕΕΑ) έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία (86%) στη θεραπεία της βακτηριακής σήψης που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Τα επεισόδια σήψης αφορούσαν σε ασθενείς με ποικίλες νόσους (κακοήθειες νεοπλασίες, AIDS) ή καταστάσεις (παρεντερική θρέψη, αιμοκάθαρση). Επίσης, καλά αποτελέσματα αναφέρονται στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του θαλάμου έγχυσης των ολικά εμφυτευμένων συσκευών, αλλά και προφυλακτικά στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, με απώτερο σκοπό τη μείωση του ενδοαυλικού αποικισμού του καθετήρα και κατ' επέκταση της επίπτωσης της βακτηριαίμιας. Η ΕΕΑ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (α) στις εξωαυλικές προέλευσης λοιμώξεις, (β) στις λοιμώξεις που συνοδεύονται από επιπλοκές και (γ) στις ενδοαυλικές λοιμώξεις οι οποίες οφείλονται σε μύκητες. Σημειώνεται ότι στις λοιμώξεις από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, στις οποίες ο κίνδυνος μεταστατικών λοιμώξεων είναι μεγάλος και η θνητότητα υψηλή, η άμεση απομάκρυνση του καθετήρα και η χορήγηση συστηματικής αντισταφυλοκοκκικής θεραπείας αποτελεί την ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση. Το διάλυμα του κατάλληλου αντιβιοτικού [σε συγκέντρωση 100–1000 φορές μεγαλύτερη της αντίστοιχης μέγιστης θεραπευτικής (*peak*)] αναμιγνύεται με ηπαρίνη (50–100 IU) ή φυσιολογικό ορό (τελικός όγκος 2–5 mL). Ακολούθως, το διάλυμα «κλειδώνεται» στον αυλό του καθετήρα για 8–12 ώρες. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται με νέο διάλυμα, σε καθημερινή βάση, για δύο τουλάχιστον εβδομάδες. Στην ανασκόπηση αυτή αναφέρονται, περιληπτικά, οι μέθοδοι διάγνωσης και η αντιμετώπιση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα, καθώς επίσης οι ενδείξεις και η υπάρχουσα κλινική εμπειρία σχετικά με την ΕΕΑ.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ΚΦΚ) καθώς και οι ολικά εμφυτευμένες συσκευές (*ports*) σχετίζονται άμε-

σα με την εμφάνιση τοπικών λοιμώξεων (σημείο εισόδου ή υποδόρια σήραγγα του καθετήρα και θύλακας της ολικά εμφυτευμένης συσκευής, αντίστοιχα) ή γενικευμένων λοιμώξεων και επιπλοκών, όπως σπηκτική θρομ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(4):312–319  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(4):312–319

Γ. Χριστάκης,  
Ε. Χαλκιοπούλου

Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΕΑΝΠ  
«Μεταξά», Πειραιάς

Antibiotic lock treatment  
of catheter-related sepsis

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Ενδοαυλική έγχυση αντιβιοτικού  
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας  
Σήψη

Υποβλήθηκε 13.4.2004  
Εγκρίθηκε 8.2.2005

βοφλεβίτιδα, βακτηριαίμια/μυκηταιμία, αποστήματα σε διάφορα όργανα, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα και ενδοφθαλμίτιδα.<sup>1</sup> Μεταξύ των λοιμώξεων αυτών, η βακτηριαίμια/μυκηταιμία που σχετίζεται με τον καθετήρα έχει ιδιαίτερη σημασία, επειδή αντιπροσωπεύει το 23,5–71% του συνόλου των αντίστοιχων επεισοδίων, αποτελεί τον προάγγελο των μεταστατικών λοιμώξεων και επιπλοκών, έχει υψηλό κόστος νοσηλείας αλλά και σημαντική θνητότητα (10–35%).<sup>2–6</sup> Σημειώνεται ότι η βακτηριαίμια/μυκηταιμία είναι η συχνότερη μεταξύ όλων των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον ΚΦΚ, ενώ, αντίθετα, στις εμφυτευμένες συσκευές παρατηρείται ισότιμη κατανομή των διαφόρων λοιμώξεων που σχετίζονται με την παρουσία τους.<sup>7</sup>

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα είναι η υποκείμενη νόσος, όπως αιματολογικές κακοήθειες, AIDS, η ουδετεροπενία, η συχνότητα των χειρισμών και τα μέτρα υγιεινής και αντισηψίας, ο χώρος νοσηλείας (κυρίως οι μονάδες εντατικής θεραπείας) και ο καθετήρας (τύπος, υλικό κατασκευής, διάρκεια παραμονής, αριθμός αυλών).<sup>6,8,9</sup>

Οι υπεύθυνοι αιτιολογικοί παράγοντες (σταφυλόκοκοι, στρεπτόκοκοι, εντερόκοκοι, διφθεροειδή, εντεροβακτηριοειδή, είδη των γενών *Pseudomonas*, *Acinetobacter* και *Candida*) εισέρχονται στους υποδόριους ιστούς και το ενδαγγειακό τμήμα του καθετήρα κατά την τοποθέτησή του, από το υμένιο που αναπτύσσεται αργότερα στην επιφάνειά του, από τον αρμό σύνδεσης καθετήρα-συσκευής έγχυσης, από το μολυσμένο υγρό έγχυσης ή από άλλες (απομακρυσμένες) εστίες λοίμωξης.<sup>1,8</sup>

## 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα βασίζεται στις εξής παραμέτρους: (α) στην παρουσία πυρετού με ή χωρίς ρίγος, (β) στην παρουσία τοπικών φλεγμονωδών εκδηλώσεων (διήθηση, ερυθρότητα, άλγος με την πίεση, πυώδης έκκριση), που εντοπίζονται στο θύλακα της εμφυτευμένης συσκευής, στο σημείο εισόδου του καθετήρα ή σε απόσταση >2 cm από το σημείο εισόδου του καθετήρα στο δέρμα (λοίμωξη της σήραγγας του καθετήρα), (γ) στην απουσία άλλης εστίας λοίμωξης (π.χ. ουρολοίμωξη, πνευμονία) ή πηγής προέλευσης μικροβίων (π.χ. διάλυμα έγχυσης) και (δ) στην ανίχνευση της βακτηριαίμιας/μυκηταιμίας με τη βοήθεια μικροβιολογικών μεθόδων, οι οποίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το χρόνο εκτέλεσης αυτών, δηλαδή πριν (*in situ*) ή μετά από την

αφαίρεση του καθετήρα.<sup>7,9</sup> Από τις μεθόδους αυτές αναφέρονται, περιληπτικά, οι πλέον δημοφιλείς και έγκυρες και, παράλληλα, οι λιγότερο δαπανηρές ή και χρονοβόρες.<sup>2</sup>

Η *in situ* διάγνωση της βακτηριαίμιας/μυκηταιμίας γίνεται κυρίως με δύο τρόπους: (α) την ποσοτική καλλιέργεια δειγμάτων αίματος, τα οποία λαμβάνονται ταυτόχρονα από τον καθετήρα και ανεξάρτητη περιφερική φλέβα, και ανεύρεση μεγαλύτερου αριθμού (5–10 φορές τουλάχιστον) αποικιών βακτηρίου ή μύκητα στο δείγμα που προέρχεται από τον καθετήρα και (β) το θετικό σήμα από τη φιάλη που περιέχει αίμα από τον καθετήρα δύο τουλάχιστον ώρες πριν από το σήμα της φιάλης που περιέχει αίμα από την περιφερική φλέβα. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ότι στις καλλιέργειες απομονώνεται το ίδιο είδος βακτηρίου ή μύκητα. Σημειώνεται ότι η δεύτερη μεθοδολογία είναι απλή και εύχρηστη –τα περισσότερα μικροβιολογικά εργαστήρια διαθέτουν πλέον αυτόματα συστήματα αιμοκαλλιέργειών– χωρίς να υστερεί σε εγκυρότητα (89% ευαισθησία και 100% ειδικότητα) συγκριτικά με την πρώτη.<sup>10,11</sup>

Μετά την απομάκρυνση του καθετήρα χρησιμοποιούνται συνήθως δύο διαγνωστικές μεθοδολογίες: (α) η ημιποσοτική καλλιέργεια της εξωτερικής επιφάνειας του άκρου του καθετήρα (τεχνική Maki) και (β) η ποσοτική καλλιέργεια του ζωμού έκπλυσης του καθετήρα (άκρο και υποδόριο τμήμα). Θετικό θεωρείται το αποτέλεσμα όταν απομονώνονται  $\geq 15$  αποικίες στο θρεπτικό υλικό (ημιποσοτική καλλιέργεια) και  $\geq 100$  αποικίες ανά mL ζωμού (ποσοτική καλλιέργεια).<sup>12</sup> Σημειώνεται ότι η προγνωστική αξία των δύο μεθοδολογιών ποικίλλει, εξαρτώμενη από τον τύπο, το σημείο εισόδου και την πηγή μόλυνσης του καθετήρα, καθώς και από τη χρησιμοποιηθείσα τεχνική καλλιέργειας. Για παράδειγμα, η ημιποσοτική καλλιέργεια (θεωρητικά, ελέγχει μόνο την εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα) είναι περισσότερο ευαίσθητη μεθοδολογία σε πρόσφατα (<1 εβδομάδα) τοποθετημένους καθετήρες (πηγή προέλευσης των μικροβίων το δέρμα). Αντίθετα, η ποσοτική καλλιέργεια της ενδο- και εξωαυλικής επιφάνειας είναι περισσότερο ευαίσθητη σε καθετήρες με μεγάλη (>1 εβδομάδα) διάρκεια παραμονής (πηγή προέλευσης των μικροβίων ο αρμός σύνδεσης καθετήρα-συσκευής έγχυσης) ή σε καθετήρες που έχουν επικαλυφθεί με αντιβιοτικά. Τέλος, η έκπλυση του καθετήρα με υπερηχητικά κύματα υπερτερεί της απλής ανάδευσης (vortex).<sup>9,13</sup>

## 3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο καθετήρας (τύπος, ανατομική θέση, χρόνος παραμονής), ο μικροοργανισμός (παθογονικότητα, φαινότυ-

πος ανοχής), η εντόπιση της λοίμωξης και η κατάσταση του ασθενούς (ανοσοκαταστολή, αιμοδυναμική σταθερότητα) είναι οι παράμετροι, οι οποίες καθορίζουν τον τρόπο της θεραπευτικής αντιμετώπισης (συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία, απομάκρυνση του καθετήρα, χορήγηση αντιπηκτικών, χειρουργική θεραπεία κ.ά.) των λοιμώξεων που σχετίζονται με την παρουσία καθετήρα.<sup>14</sup> Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι ενδείξεις απομάκρυνσης ή διατήρησης του καθετήρα. Παρά τη χορήγηση όμως της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας για 2–3 εβδομάδες, η βακτηριαμία/μυκητιαμία υποτροπιάζει στο 70–75%, στο 20–30% και στο 3–14% των ασθενών που φέρουν καθετήρες αιμοκάθαρσης, τύπου Broviac-Hickman ή ολικά εμφυτευμένες συσκευές, αντίστοιχα.<sup>7,14–17</sup> Επίσης, το 70% των ΚΦΚ απομακρύνονται αδικαιολόγητα με την εμφάνιση πυρετικού κύματος.<sup>1,8</sup>

#### 4. ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

Στον αυλό του καθετήρα, οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται είτε ελεύθερα στην επιφάνειά του (planktonic free-floating form) είτε εντός βιομεμβράνης (sessile form). Στη δεύτερη περίπτωση, οι μικροοργανισμοί προστατεύονται από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή και τη δράση των αντιβιοτικών. Μολονότι όλοι οι καθετήρες αποικίζονται από μικροοργανισμούς, οι οποίοι αναπτύσσονται

**Πίνακας 1.** Ενδείξεις απομάκρυνσης ή διατήρησης του καθετήρα σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την παρουσία του.\*

##### 1. Ενδείξεις απομάκρυνσης

1. Εύκολη αντικατάσταση, π.χ. περιφερικός καθετήρας
2. Βακτηριαμία/σήψη που επιμένει για >48–72 ώρες παρά τη χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας
3. Λοίμωξη της υποδόριας σήραγγας ή του θυλάκου της εμφυτευμένης συσκευής
4. Μεταστατικές λοιμώξεις ή επιπλοκές (ενδοκαρδίτιδα, σππικά πνευμονικά έμβολα, ενδοφθαλμίτιδα, οστεομυελίτιδα κ.ά.)
5. Μικροοργανισμοί που αντιμετωπίζονται δύσκολα (χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ψευδομονάδες, μυκοβακτηρίδια, ζυμομύκητες κ.ά.)
6. Θετική (ημι)ποσοτική καλλιέργεια του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ο οποίος αντικαταστάθηκε με τη βοήθεια σύρματος-οδηγού (βλ. διάγνωση)
7. Υποτροπή της λοίμωξης μετά από τη διακοπή της συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας

##### 2. Ενδείξεις διατήρησης (όλες απαραίτητες)

1. Απαραίτητος αλλά και δύσκολα αντικαθιστάμενος καθετήρας
2. Σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς
3. Απουσία των ενδείξεων 2, 3, 4 και 5

\* Στοιχεία από τη βιβλιογραφία 8. Η παράλληλη χορήγηση συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας είναι, πλην της ένδειξης 1.1, απαραίτητη

σονται εντός της βιομεμβράνης, λοίμωξη εμφανίζεται μόνον όταν ο αριθμός των «ελεύθερων στην ενδοαυλική επιφάνεια του καθετήρα μικροοργανισμών» υπερβεί μια συγκεκριμένη συγκέντρωση.<sup>18</sup>

Η αποτυχία της συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας οφείλεται στο γεγονός ότι οι συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση των μικροοργανισμών που βρίσκονται εντός της βιομεμβράνης.<sup>18,19</sup> Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχει αποδειχθεί ότι αποικίες μικροβίων υπάρχουν στον αυλό του καθετήρα, παρά τις αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, ένα μήνα μετά από την «κλινική ίαση».<sup>13</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον όμως έχουν τα αποτελέσματα ορισμένων άλλων μελετών, σύμφωνα με τις οποίες (α) η απομάκρυνση των μικροβίων, τα οποία αναπτύσσονται εντός της βιομεμβράνης, είναι δυνατή όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού είναι 100–1000 μεγαλύτερη από τη μέγιστη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται με το σύνθετο δοσολογικό σχήμα,<sup>9</sup> (β) τα διαλύματα των αντιβιοτικών βανκομυκίνη, σπιροφλοξασίνη, κεφαζολίνη και τικαρκιλίνη-κλαβουλανικό οξύ διατηρούν στον αυλό του καθετήρα το 90% τουλάχιστον της δραστηριότητάς τους, παρουσία ηπαρίνης, μέχρι 10 ημέρες,<sup>20</sup> ενώ και η ηπαρίνη διατηρεί την αντιπηκτική της δραστηριότητα, παρουσία βανκομυκίνης, για 6 εβδομάδες,<sup>21</sup> (γ) μετά από έγχυση βανκομυκίνης ή κεφταζιμίνης στον αυλό του καθετήρα σε συγκέντρωση 2 mg/mL, συγκεντρώσεις >100 μg/mL ανιχνεύονται για τρεις τουλάχιστον εβδομάδες,<sup>22</sup> (δ) η έγχυση ναφισιλίνης, κεφτριαξόνης, βανκομυκίνης ή γενταμικίνης σε καθετήρα σιλικόνης (σε πειραματικό μοντέλο) περιορίζει σημαντικά τον αποικισμό του αυλού του καθετήρα από τους σταφυλόκοκκους, ενώ η έγχυση αζιτρονόμης, κεφτριαξόνης ή γενταμικίνης αποτρέπει τον αποικισμό από Gram-αρνητικά βακτηρίδια,<sup>23</sup> (ε) οι εχινοκανδίνες και τα λιποειδικά παράγωγα της αμφοτερικίνης Β είναι οι μόνοι αντιμυκητιασικοί παράγοντες με δράση στη βιομεμβράνη που παράγεται από τα είδη του γένους *Candida*<sup>24</sup> και (στ) ο συνδυασμός αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA) και μινουκυκλίνης έχει αντιμικροβιακή, αντιμυκητιασική και αντιπηκτική δράση, ενώ παράλληλα εμποδίζει τον αποικισμό του αυλού του καθετήρα και το σχηματισμό βιομεμβράνης.<sup>25</sup>

Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν, στην κλινική πράξη, με την εφαρμογή της ενδοαυλικής έγχυσης αντιβιοτικού (ΕΕΑ), αρχικά από τους Messing et al<sup>26</sup> και στη συνέχεια από άλλους ερευνητές.<sup>27–35</sup> Η βανκομυκίνη σε συγκεντρώσεις 1–5 mg/mL (σπάνια σε συγκέντρωση 20 mg/mL),<sup>34</sup> η τεϊκοπλανίνη σε συγκέντρωση 20 mg/mL (σπάνια σε συγκέντρωση 2,5 mg/mL),<sup>35</sup> η

σιπροφλοξασίνη, η γενταμικίνη, η αμικασίνη και η αμφοτερικίνη Β σε συγκεντρώσεις 1–2 mg/mL (σπάνια η αμικασίνη σε συγκεντρώση 10 mg/mL)<sup>3,4</sup> και η μινοκυκλίνη σε συγκεντρώσεις 0,2–0,4 mg/mL είναι τα αντιβιοτικά, τα οποία, με βάση τα αποτελέσματα του αντιβιο-

γράμματος, χρησιμοποιήθηκαν στις περισσότερες μελέτες (πίν. 2). Σημειώνεται ότι οι συγκεντρώσεις αυτές ήταν 25–5000 φορές υψηλότερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές, για το 90% των κλινικών στελεχών, πυκνότητας αντιβιοτικών (ΕΑΠ<sub>90</sub>). Το διάλυμα του αντιβιο-

**Πίνακας 2.** Κλινική εμπειρία με την ενδοαυλική έγχυση αντιβιοτικού σε ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασίες, AIDS, αιμοκάθαρση ή παρεντερική θρέψη.<sup>1</sup>

Αριθμός επεισοδίων	Μικροοργανισμοί	Τοπική (ενδοαυλική) θεραπεία <sup>2</sup>	Συστηματική θεραπεία <sup>3</sup>	Θετική έκβαση
26 <sup>4</sup>	Εντεροβακτηριοειδή <sup>5</sup>	Αμικασίνη (17) <sup>6</sup>	Κεφαλοσπορίνη+αμινογλυκοσίδη (7)	21/26
9	Αζυμωτικά βακτηρίδια <sup>7</sup>	Σiproφλοξασίνη (6) Αμικασίνη (3)	Σiproφλοξασίνη (6)	9/9
71	Κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι <sup>8</sup>	Βανκομικίνη (29) Τεϊκοπλανίνη (17) Αμικασίνη (12) Ναφσιλίνη (6) Μινοκυκλίνη (3) <sup>9</sup>	Γλυκοπεπτιδίο (9), βανκομικίνη (1) Τεϊκοπλανίνη (15) Αμινογλυκοσίδη+οξακιλίνη (2) -	61/71
9	<i>S. aureus</i>	Βανκομικίνη (4) Αμικασίνη (1) Τεϊκοπλανίνη (4) <sup>10</sup>	Βανκομικίνη (2) Οξακιλίνη+αμικασίνη (1) Τεϊκοπλανίνη+ιμipενέμ (2) <sup>10</sup>	6/9
6	<i>Enterococcus</i> spp <sup>11</sup>	Βανκομικίνη (3) Τεϊκοπλανίνη (2) Αμπικιλίνη+γενταμικίνη (1)	Βανκομικίνη (2), αμπικιλίνη+αμικασίνη (1) Τεϊκοπλανίνη+αμικασίνη (1) -	6/6
4	<i>Micrococcus</i> spp	Αμικασίνη (3) Μινοκυκλίνη (1)	Αμικασίνη+αμπικιλίνη (1) Οξακιλίνη (1)	4/4
5	Gram-θετικά βακτηρίδια <sup>12</sup>	Βανκομικίνη (4) Μινοκυκλίνη (1)	Βανκομικίνη (2) -	5/5
9	<i>Candida</i> spp <sup>13</sup>	Αμφοτερικίνη Β (9)	Αμφοτερικίνη Β (3)	2/9

<sup>1</sup>ΕΕΑ: ενδοαυλική έγχυση αντιβιοτικού, ( ): Αριθμός επεισοδίων, από τις βιβλιογραφίες 26–35

<sup>2</sup>Βλέπε κείμενο

<sup>3</sup>Η διάρκεια της συστηματικής αγωγής ήταν συνήθως 2–4 ημέρες. Τοπική και συστηματική θεραπεία αναγράφονται σε αντιστοιχία

<sup>4</sup>Σε 6 επεισόδια απομονώθηκαν δύο είδη βακτηρίων και σε 1 τρία είδη

<sup>5</sup>*Klebsiella* spp (16), *Enterobacter* spp (9), *Citrobacter* spp (3), *E. coli* (2), *S. marcescens* (1). Συμπεριλαμβάνονται και *Moraxella osloensis* (1) και *Chryseomonas luteola* (1), επειδή απομονώθηκαν σε πολυμικροβιακή λοίμωξη με εντεροβακτηριοειδή

<sup>6</sup>Στα υπόλοιπα 9 επεισόδια χρησιμοποιήθηκαν τα αντιβιοτικά κεφτριαξόνη (3), κεφταζιμίμη (2), γενταμικίνη (2), μινοκυκλίνη (1) και μεζλοκιλίνη (1). Συστηματική θεραπεία δεν χορηγήθηκε

<sup>7</sup>*P. aeruginosa* (7), *S. maltophilia* (1), *Aeromonas* sp (1)

<sup>8</sup>*S. epidermidis* (69), *S. hominis* (1), *S. warneri* (1). Στις περισσότερες μελέτες δεν αναφέρεται η αντοχή στη μεθικιλίνη

<sup>9</sup>Στα υπόλοιπα 4 επεισόδια χρησιμοποιήθηκαν τα αντιβιοτικά γενταμικίνη, κλινταμικίνη, κεφαζολίνη και ερυθρομικίνη. Συστηματική θεραπεία δεν χορηγήθηκε

<sup>10</sup>Μικτές λοιμώξεις με Gram-αρνητικά βακτηρίδια (αποτυχία της θεραπείας)

<sup>11</sup>*E. faecalis* (5), *E. faecium* (1)

<sup>12</sup>*Corynebacterium* spp (3), *Bacillus* spp (2)

<sup>13</sup>*C. albicans* (2), *C. glabrata* (2), *C. tropicalis* (2), *C. parapsilosis* (1), *Candida* spp (2)

τικού αναμιγνυόταν με ηπαρίνη (50–100 IU) ή φυσιολογικό ορό (τελικός όγκος 2–5 mL). Ακολουθούσε «κλείδωμα» του διαλύματος στον αυλό του καθετήρα, όπου και παρέμενε για 8–12 ώρες. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβανόταν με νέο διάλυμα, σε καθημερινή βάση, για δύο τουλάχιστον εβδομάδες.<sup>8,9,26–35</sup>

Η ΕΕΑ ενδείκνυται για τη θεραπεία της σήψης, η οποία οφείλεται σε ενδοαυλική μόλυνση του ΚΦΚ από διάφορα βακτήρια.<sup>9,14</sup> Με βάση την υπάρχουσα κλινική εμπειρία<sup>26–35</sup> (πίν. 2), με την ΕΕΑ αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά το 86% των επεισοδίων σήψης από βακτήρια που σχετίζονταν με τον ΚΦΚ, με αποτέλεσμα ο καθετήρας να διατηρηθεί για αρκετούς μήνες μετά από το τέλος της θεραπευτικής αγωγής. Τα επεισόδια αυτά αφορούσαν σε ασθενείς με ποικίλες νόσους (κακοήθειες νεοπλασίες, AIDS) ή καταστάσεις (παρεντερική θρέψη, αιμοκάθαρση). Σημειώνεται ότι συστηματική αγωγή χορηγήθηκε μόνο στο 50% περίπου των επεισοδίων. Επίσης, καλά αποτελέσματα (82%) αναφέρονται στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του θαλάμου έγχυσης των ολικά εμφυτευμένων συσκευών (στο 1/3 από αυτές χορηγήθηκε παράλληλα και συστηματική αγωγή).<sup>36</sup> Τέλος, η ΕΕΑ έχει χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, μειώνοντας σημαντικά τον ενδοαυλικό αποικισμό του καθετήρα και κατ' επέκταση την επίπτωση της βακτηριαμίας.<sup>37–39</sup> Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι, σύμφωνα με τις οδηγίες των κέντρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων (CDC), η ΕΕΑ πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικά σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις, π.χ. σε ασθενείς που φέρουν ΚΦΚ με υποδόρια σήραγγα ή εμφυτευμένες συσκευές και στους οποίους αναφέρονται επανειλημμένα επεισόδια βακτηριακής σήψης παρά τη σχολαστική τήρηση των μέτρων υγιεινής και αντισηψίας.<sup>40</sup>

Η ΕΕΑ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (α) στις εξωαυλικής προέλευσης λοιμώξεις, οι οποίες συνήθως συμβαίνουν τις πρώτες 7 ημέρες μετά από την τοποθέτηση του καθετήρα. Σημειώνεται ότι, στις περιπτώσεις αυτές, η παράλληλη χορήγηση συστηματικής θεραπείας και ΕΕΑ δεν έχει κανένα πλεονέκτημα (εκτός αν υπάρχει συνδυασμός εξω- και ενδοαυλικής λοίμωξης), (β) στις λοιμώξεις που συνοδεύονται από επιπλοκές (βλ. εισαγωγή) και (γ) στις ενδοαυλικές λοιμώξεις που οφείλονται σε είδη του γένους *Candida*.<sup>8,9,14</sup> Τέλος, στις λοιμώξεις από *S. aureus*, στις οποίες ο κίνδυνος μεταστατικών λοιμώξεων είναι μεγάλος και η θνητότητα υψηλή, η άμεση απομάκρυνση του καθετήρα και η χορήγηση συστηματικής αντισταφυλοκοκκικής θεραπείας είναι η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>41</sup>

Η εφαρμογή της ΕΕΑ έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις περιπτώσεις όπου η σήψη οφείλεται σε κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους, για τους εξής λόγους: (α) τα βακτήρια αυτά αποτελούν το συχνότερο (30–40%) αίτιο νοσοκομειακής βακτηριαμίας σχετιζόμενης με τον ΚΦΚ,<sup>6,8</sup> (β) το 90% περίπου των στελεχών είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη,<sup>42</sup> ενώ ένα σημαντικό ποσοστό αυτών είναι παράλληλα ανθεκτικά και σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, όπως κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, μακρολίδες και κοτριμοξαζόλη. Η πολυαντοχή αυτή έχει ως άμεση συνέπεια τη χορήγηση βανκομυκίνης ή τεϊκοπλανίνης ως αντιβιοτικό πρώτης επιλογής, με πιθανά επακόλουθα την εμφάνιση τοξικότητας αλλά και αντοχής, (γ) η θνητότητα που αποδίδεται άμεσα στα βακτήρια αυτά είναι σημαντική (14%)<sup>42–44</sup> και (δ) η ΕΕΑ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, δεδομένου ότι το 86% των επεισοδίων σήψης αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία, χωρίς να χορηγηθεί, στα περισσότερα από αυτά, συστηματική θεραπεία (πίν. 2). Εξαιρεση στα δεδομένα αυτά αποτελεί μία μόνο μελέτη,<sup>35</sup> σύμφωνα με την οποία τα αποτελέσματα της ΕΕΑ με τεϊκοπλανίνη, σε ασθενείς που ελάμβαναν παρεντερική θρέψη, ήταν πενιχρά (σε 7 από τα 12 επεισόδια ο ΚΦΚ απομακρύνθηκε). Η αποτυχία αυτή όμως πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι αφενός η τεϊκοπλανίνη χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση 2,5 mg/mL για στελέχη κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων, τα οποία ήταν μετρίως ευαίσθητα στο αντιβιοτικό αυτό, και αφετέρου επειδή στις περισσότερες αποτυχημένες περιπτώσεις η ΕΕΑ εφαρμόστηκε στο σπίτι των ασθενών.

Η εμπειρία με την ΕΕΑ αφορά μέχρι στιγμής σε τρεις περιπτώσεις ασθενών με αιματολογική κακοήθεια και σήψη από *Staphylococcus epidermidis* (αδημοσίευτες πληροφορίες). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν αφενός βανκομυκίνη (5 mg/mL) τοπικά επί 12 ώρες και για 20 ημέρες και αφετέρου συστηματική θεραπεία με βανκομυκίνη ή λινεζολίδη. Στις δύο περιπτώσεις, όπου η σήψη οφειλόταν στον υποκλείδιο καθετήρα διπλού αυλού, η θεραπευτική αγωγή ήταν επιτυχής, δεδομένου ότι επανειλημμένες αιμοκαλλιέργειες (για δύο μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας) ήταν αρνητικές. Η τρίτη περίπτωση αφορούσε σε λοίμωξη του θυλάκου της ολικά εμφυτευμένης συσκευής. Παρά το γεγονός ότι η ΕΕΑ, όπως προαναφέρεται, δεν ενδείκνυται για τις λοιμώξεις αυτές, επιχειρήθηκε (ανεπιτυχώς) η εφαρμογή της ως τελευταίο θεραπευτικό μέτρο πριν από την αφαίρεση της συσκευής.

Ιδιαίτερα αποτελεσματική (81%) είναι η ΕΕΑ στις περιπτώσεις όπου υπεύθυνοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι τα εντεροβακτηριοειδή. Σημειώνεται ότι συστηματι-

κή αγωγή χορηγήθηκε μόνο στο 1/4 περίπου των επεισοδίων. Κλινική εμπειρία υπάρχει όμως μόνο για την αμικασίνη, αντιβιοτικό στο οποίο συχνά τα νοσοκομειακά στελέχη των Gram-αρνητικών βακτηριδίων εμφανίζουν αντοχή. Επίσης, δεν είναι γνωστό αν η έγχυση β-λακταμικού αντιβιοτικού μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντοχής λόγω επικράτησης στελεχών με μόνιμη αποκαταστολή.<sup>45</sup> Ο κίνδυνος αυτός όμως είναι πιθανότατα πολύ μικρός, δεδομένου ότι οι συνθήκες στον αυλό του καθετήρα μοιάζουν με τις αντίστοιχες κατά τη θεραπεία των ουρολοιμώξεων, όπου οι υψηλές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών στο ουροποιητικό σύστημα υπερβαίνουν τις ΕΑΠ των στελεχών αυτών.<sup>46</sup>

Η ΕΕΑ έχει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας, όπως χαμηλό κόστος, δυνατότητα θεραπείας ακόμη και στο σπίτι, μη διασπορά του υπεύθυνου μικροοργανισμού, απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας, μη καταστροφή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας και παραμονή του καθετήρα για μεγάλο χρονικό διάστημα.<sup>14</sup> Το κύριο μειονέκτημά της είναι ότι μέχρι σήμερα δεν έχουν

πραγματοποιηθεί προοπτικές μελέτες, στις οποίες να συγκρίνεται η ΕΕΑ (με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικής θεραπείας) με τη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών αλλά και τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (ηπαρίνη). Επίσης, δεδομένης της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, δεν είναι γνωστά (α) τα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής (και οι συγκεντρώσεις αυτών), (β) η διάρκεια της θεραπείας και (γ) η αναγκαιότητα ή μη της παράλληλης χορήγησης συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας για τις λοιμώξεις που οφείλονται σε ψευδομονάδες ή Gram-θετικά βακτήρια (πλην των σταφυλοκόκκων). Τέλος, η πιθανότητα εμφάνισης και διασποράς αντοχής στη βανκομυκίνη μεταξύ των Gram-θετικών βακτηρίων –γεγονός που απασχολεί ιδιαίτερα την παγκόσμια ιατρική κοινότητα τα τελευταία χρόνια<sup>47,48</sup> είναι αμελητέα, επειδή τα διαλύματα των αντιβιοτικών δεν έρχονται σ' επαφή με το αίμα του ασθενούς, η διάρκεια της θεραπείας είναι μικρή και, κυρίως, οι συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών είναι ιδιαίτερα υψηλές και όχι υποανασταλτικές (οι οποίες και ευθύνονται περισσότερο για την εμφάνιση της αντοχής).<sup>39</sup>

## ABSTRACT

### Antibiotic lock treatment of catheter-related sepsis

G. CHRISTAKIS, I. CHALKIOPOULOU

Laboratory of Microbiology "Metaxa" Anticancer Hospital, Pireaus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(4):312–319

The diagnosis of catheter-related infection (CRI) is based on the presence of clinical manifestations of infection and the evidence of colonization of the catheter tip by microbes. To confirm colonization, a number of procedures are used. Conventional management of CRI involves decisions regarding the necessity of the removal of the catheter and the administration of antibiotics. This is a review of the diagnosis and conventional management of CRI, with the indications and the clinical experience with the antibiotic lock treatment (ALT) to date. ALT is recommended particularly for treatment of intraluminal origin noncomplicated central venous CRI and has been performed in patients with various diseases (AIDS, cancer) or conditions (parenteral nutrition, dialysis). Overall, therapeutic success with central venous catheter salvage has been achieved in 112 (86%) of 130 episodes of bacterial sepsis. ALT is also indicated for chamber infections (whether or not they are associated with bacteremia) and it can prevent catheter-related bacteremia in cancer patients. ALT must be avoided for the treatment of complicated CRI, as well as in cases with evidence of extraluminal infection (inflammation over the tunnel or exit site or pocket of a totally implanted port). The majority of failures have been observed in cases of intraluminal origin catheter-related *Candida* infections. In catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*, the catheter should be removed immediately because of the high risk of metastatic infection and increased mortality, and the *S. aureus* infections should be treated with appropriate antibiotics given intravenously. Antibiotic solution containing the desired antimicrobial agent in a suitable concentration (100–1000 times greater than the peak serum inhibitory concentrations achieved by conventional dosage of the corresponding systemic antibiotic) is usually mixed with 50–100 IU of heparin (or normal saline) in sufficient (usually 2–5 mL) volume. The antibiotic solution is installed in the catheter lumen during periods

(usually 8–12 hours) when the catheter is not being used. The installed antibiotic is removed before infusion of the next dose of antibiotic or intravenous medication. The duration of ALT is most often 2 weeks.

**Key words:** Antibiotic lock treatment, Central venous catheter, Sepsis

## Βιβλιογραφία

1. ΜΑΝΙΑΤΗΣ Α, ΧΡΙΣΤΑΚΗΣ Γ. Λοιμώξεις από ξένα σώματα. Στο: Χριστάκης Γ, Λεγάκης ΝΙ (Συντ.) *Κλινική Μικροβιολογία και Λοιμώξεις*. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002:309–334
2. BOUZA E, BURILLO A, MUNOZ P. Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment. *J Chemother* 2001, 13:224–233
3. CENTER FOR DISEASE CONTROL. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): System report, data summary from January 1992–June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001, 6:404–421
4. JARVIS W. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:552–557
5. PITTED D, TARARA D, WENZEL RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994, 271:1598–1601
6. O'GRADY NP, ALEXANDER M, DELLINGER EP, GERBERDING JL, HEARD SO, MAKI D G ET AL. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002, 35:1281–1307
7. GROEGER JS, LUCAS AB, THALER HT, FRIEDLANDER-KLAR H, BROWN AE, KIEHN TE ET AL. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993, 119:1168–1174
8. BOUZA E, BURILLO A, MUNOZ P. Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:265–274
9. MERMEL LA, BARRY M, SHEREZ RJ, RAAD II, O'GRADY N, HARRIS AS ET AL. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1249–1272
10. GAUR AH, FLYNN PM, GIANNINI MA, SHENEP JL, HAYDEN RT. Difference in time to detection: A simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infections in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37:469–475
11. HACHEM R, RAAD I. Prevention and management of long-term catheter related infections in cancer patients. *Cancer Invest* 2002, 20:1105–1113
12. SHERERTZ RJ, HEARD SO, RAAD I. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: Comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997, 35:641–646
13. RAAD I, COSTERTON W, SABBARWAL U, SACILOWSKI M, ANAISSIE E, BODEY GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: A quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993, 168:400–407
14. CARRATALA J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:282–289
15. MARR KA, SEXTON DJ, CONLON PJ, COREY GR, SCHWAB SJ, KIRKLAND KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997, 127:275–280
16. SWARTZ R, MESSANA JM, BOYER CJ, LUNDE NM, WEITZEL WF, HARTMAN TL. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol* 1994, 4:1719–1725
17. RUBIN LG, SHIH S, SHENDE A, KARAYALCIN G, LANZKOWSKY P. Cure of implantable venous port-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients without catheter removal. *Clin Infect Dis* 1999, 29:102–105
18. RAAD I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998, 351:893–898
19. COSTERTON JW, NICKEL JC, LADD TI. Suitable methods for comparative study of free-living and surface-associated bacterial populations. *Bac Nat* 1986, 2:49–84
20. ANTHONY TU, RUBIN LG. Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (ports). *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:2074–2076
21. HENRICKSON KJ, POWELL KR, SCHWARTZ CL. A dilute solution of vancomycin and heparin retains antibacterial and anticoagulant activities. *J Infect Dis* 1988, 157:600–601
22. HAIMI-COHEN Y, NEGHMA H, MEENAN J, KARAYALCIN G, LECHNER M, RUBIN LG. Vancomycin and ceftazidime bioactivities persist for at least 2 weeks in the lumen in ports: Simplifying treatment of port-associated bloodstream infections by using the antibiotic lock technique. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1565–1567
23. ANDRIS DA, KRZYWDA EA, EDMISTON CE, KREPEL CJ, GOHR CM. Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in silicone vascular catheters. *Nutrition* 1998, 14:427–432
24. KUHN DM, GEORGE T, CHANDRA J, MUKHERJEE PK, GHANNOUM MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: Unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1773–1780
25. RAAD I, BUZAID A, RHYNE J, HACHEM R, DAROUICHE R, SAFAR H ET AL. Minocycline and ethylelediaminetetraacetate for the prevention of recurrent vascular catheter infections. *Clin Infect Dis* 1997, 25:149–151
26. MESSING B, PEITRA-COHEN S, DEBURE A, BELIAH M, BERNIER JJ. Antibiotic-lock technique. A new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1988, 12:185–189

27. MESSING B, MAN F, COLIMON R, THUILLIER F, BELIAH M. Antibiotic-lock technique is an effective treatment of bacterial catheter-related sepsis during parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1990, 9:220–225
  28. JOHNSON DC, JOHNSON FL, GOLDMAN S. Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with antibiotic-lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13:930–931
  29. BENOIT JL, CARANDANG G, SITRIN M, ARNOW PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis J* 1995, 21:1286–1288
  30. CAPDEVILA JA, SEGARRA A, PLANES AM. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8:231–234
  31. KRZYWDA EA, ANDRIS DA, EDMISTON CE, QUEBBEMAN EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic-lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995, 16:596–598
  32. DOUARD MC, ARLET G, LEVERGER G, PAULIEN R, WAITROP C, CLEMENTI E ET AL. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric hematology and oncology patients. *Intensive Care Med* 1991, 17:30–35
  33. CAPDEVILA JA, BARBERA J, GAVALDA J, GASSER I, PLANES AM, OCANA I ET AL. Diagnosis and conservative management of infection related to long-term venous catheterization in AIDS patients. In: American Society for Microbiology (ed) *Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. F. Washington, DC, Orlando, American Society for Microbiology, 1994:J55
  34. VIALE P, PAGANI L, PETROSILLO N, SIGNORINI L, COLOMBINI P, MACRI G ET AL. Antibiotic lock-technique for the treatment of catheter-related bloodstream infections. *J Chemother* 2003, 15:152–156
  35. GUEDON C, NOUVELLON M, LALAUE O, LEREBOURS E. Efficacy of antibiotic-lock technique with teicoplanin in *Staphylococcus epidermidis* catheter-related sepsis during long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2002, 26:109–113
  36. DOMINGO P, FONTANET A, SANCHEZ F, ALLENDE L, VAZQUEZ G. Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999, 29:346–351
  37. HENRICKSON KJ, AXTELL RA, HOOVER SM. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000, 18:1269–1278
  38. SCHWARTZ C, HENRICKSON KJ, ROGHMANN K, POWELL K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol* 1990, 8:1591–1597
  39. CARRATALA J, NIUBO J, FERNANDEZ-SEVILLA A, JUVE E, CASTELL-SAGUE X, BERLANGA J ET AL. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of Gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:2200–2204
  40. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002, 51:1–20
  41. FATKENHEUER G, CORNELY O, SEIFER H. Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:545–550
  42. TACCONELLI E, D'AGATA EMC, KARCHMER AW. Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis* 2003, 37:644–649
  43. VALLES J, LEON C, ALVAREZ-LERMA F, FOR THE SPANISH COLLABORATIVE GROUP FOR INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS OF SOCIEDAD ESPANOLA DE MEDICINA INTENSIVA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMIUC). Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997, 24:387–395
  44. MARTIN MA, PFALLER MA, WENZEL RP. Coagulase negative staphylococcal bacteremia: Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989, 110:9–16
  45. TZELEPI E, TZOUVELEKIS LS, VATOPOULOS AC, MENTIS AF, TSAKRIS A, LEGAKIS NJ. High prevalence of stably derepressed class-I beta-lactamase expression in multiresistant clinical isolates of *Enterobacter cloacae* from Greek hospitals. *J Med Microbiol* 1992, 37:91–95
  46. SANDERS CC, SANDERS WE.  $\beta$ -lactamase resistance in Gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992, 15:824–839
  47. HIRAMATSU K, ARITAKA N, HANAKI H, KAWASAKI S, HOSODA Y, HORI S ET AL. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997, 350:1670–1673
  48. MURRAY BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 1997, 102:284–293
- Corresponding author:*
- G. Christakis, 106 Ipsilantou street, GR-187 58 Keratsini, Greece  
e-mail: chri-kis@hol.gr
-