Κεφάλαιο 15

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Συντονίστρια:
Α. Αντωνιάδου

Ομάδα Εργασίας:
Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου, Λίνος Χατζηχάννας, Ηλίας Σκοπελίτης, Κωνσταντίνος Θωμάς

1. Εισαγωγή

Η χρήση των ενδαγγειακών γραμμών είναι ευρεία και απαραίτητη για την παροχή φροντίδας υγείας ιδιαίτερα στους βαρέως πασχοντες ασθενείς. Οι λοιμώξεις που συσχετίζονται με την εφαρμογή τους, και ιδιαίτερα η βακτηριαιμία, αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Η ακριβής επίπτωση συνολικά δεν είναι γνωστή και κυμαίνεται ανάλογα με τη χώρα και τον πληθυσμό των ασθενών. Από τα στοιχεία καταγραφών του ECDC υπολογίζεται ότι περίπου 50% των νοσοκομειακών βακτηριαιμιών στις ΜΕΘ σχετίζονται με ενδαγγειακούς καθετήρες. Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί (CoNS), *Staphylococcus aureus,* αερόβια Gram αρνητικά και *Candida* sp. συνιστούν τα συνηθέστερα παθογόνα σε βακτηριαιμίες σχετιζόμενες με αγγειακούς καθετήρες. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών ποικίλει ανάλογα με το είδος του καθετήρα και του μικροοργανισμού. Μετά από τη λήψη κατάλληλων καλλιεργειών αίματος, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με βάση τα κλινικά ευρήματα, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς, τα υποκείμενα νοσήματα και τα πιθανολογούμενα παθογόνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας σχετιζόμενης με κεντρικό αγγειακό καθετήρα χωρίς υποδόριο τμήμα, αυτός πρέπει να αφαιρείται. Σε βακτηριαμία ή μυκηταιμία από καθετήρα με υποδόριο τμήμα-σήραγγα (tunnel) ή εμφυτευμένη συσκευή, η απόφαση για αφαίρεση του καθετήρα θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, την τεκμηρίωση της λοίμωξης της αγγειακής συσκευής, την αξιολόγηση του αιτιολογικού παράγοντα και την ύπαρξη επιπλοκών, όπως ενδοκαρδίτιδα, σηπτική θρόμβωση, λοίμωξη του υποδόριου τμήματος, μεταστατικές εστίες. Σε τεκμηρίωση της λοίμωξης που σχετίζεται με καθετήρα και απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα, η αρχική εμπειρική, ευρέος φάσματος θεραπεία θα πρέπει να αντικαθίσταται από ειδική, περιορισμένου φάσματος, έναντι του υπεύθυνου παθογόνου, και θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για ενδαυλική αντιμικροβιακή θεραπεία (antibiotic lock), αν ο ενδαγγειακός καθετήρας ή η εμφυτευμένη συσκευή δεν αφαιρεθούν.

Επειδή η παθογένεια των λοιμώξεων από αγγειακούς καθετήρες είναι πολύπλοκη, η λοιμογονικότητα και αντοχή των παθογόνων ποικίλει και οι παράγοντες του ξενιστή που συμμετέχουν είναι μη σαφώς καθορισμένοι ή μεταβαλλόμενοι, μπορεί να υπάρξει ανάγκη εξατομίκευσης της αντιμετώπισης, για την οποία οι συστάσεις παρέχουν το πλαίσιο υποστήριξης των αποφάσεων, αλλά δεν υποκαθιστούν το κλινικό κριτήριο.

Η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται σε βασικές αρχές και εξαρτάται από:
1. Το είδος και τη χρήση του καθετήρα.
2. Τον υπεύθυνο μικροοργανισμό.
3. Την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς.
4. Την ύπαρξη ενδοκαρδιακών ή ενδαγγειακών ξένων σωμάτων/συσκευών.
5. Τη δυνατότητα εναλλακτικής αγγειακής προσπέλασης.
6. Την προβλεπόμενη διάρκεια παραμονής του αγγειακού καθετήρα.
7. Τη φύση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης (τοπική, συστηματική).

1. Ορισμοί - Ορολογία

Οι τύποι των ενδαγγειακών συσκευών, όπως και οι ορισμοί των ενδαγγειακών λοιμώξεων, περιγράφονται στους **Πίνακες 1 και 2**.

Πίνακας 1. Τύποι ενδαγγειακών συσκευών

Τύπος ενδαγγειακής συσκευής	**Σχόλια**
Περιφερικός φλεβικός καθετήρας (peripheral venous catheter) (μήκος <7,6 cm)	Συνήθως τοποθετείται σε φλέβες του αντιβραχίου. Είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη, βραχείας χρήσης, ενδαγγειακή συσκευή. Σε παρατεταμένη χρήση προκαλεί φλεβίτιδα. Σπάνια συσχετίζεται με βακτηριαιμία.
Περιφερικός αρτηριακός καθετήρας (peripheral arterial catheter) (μήκος <7,6 cm).	Για βραχεία χρήση. Συνήθως χρησιμοποιείται για αιμοδυναμικό έλεγχο και για προσδιορισμό των αερίων αίματος σε βαρέως πάσχοντες. Ο κίνδυνος για αιματογενή λοίμωξη προσεγγίζει αυτόν από ΚΦΚ.
Καθετήρας μέσης γραμμής (midline catheter) (μήκος 7,6-20,3 cm)	Περιφερικός καθετήρας. Εισάγεται στην εγγύς βασιλική ή κεφαλική φλέβα, αλλά όχι σε κεντρική φλέβα. Χαμηλότερα ποσοστά φλεβίτιδας και λοίμωξης του καθετήρα σε σύγκριση με τους ΚΦΚ.
Περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ) (peripherally inserted central venous catheter - PICC) (μήκος >20 cm)	Αποτελεί εναλλακτική λύση του καθετηριασμού υποκλείδιας ή σφαγίτιδας φλέβας. Εισέρχεται μέσω περιφερικής φλέβας στην άνω κοίλη φλέβα, συνήθως διά μέσου των κεφαλικών ή των βασιλικών φλεβών. Είναι ευκολότερο να διασωθεί επί λοιμώξεως και συσχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές (π.χ. αιμοθώρακας) και χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης από ΚΦΚ.
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας (χωρίς υποδόριο τμήμα) (non-tunneled central venous catheter) (μήκος >8 cm)	Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ΚΦΚ. Για βραχεία χρήση (<30 ημέρες). Ευθύνεται για το 90% όλων των αιματογενών λοιμώξεων από καθετήρες. Εισάγεται υποδόρια σε κεντρική φλέβα (υποκλείδια, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία). Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης όταν εισάγεται στη μηριαία ή στην έσω σφαγίτιδα.

Καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery catheter) (μήκος >30 cm)	Εισάγεται μέσω οδηγού από Teflon σε κεντρική φλέβα (υποκλείδια, έσω σφαγίτιδα ή μηριαία) και συνήθως παραμένει για έως 3 ημέρες. Οι περισσότεροι καθετήρες είναι εμποτισμένοι με ηπαρίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης του καθετήρα και η μικροβιακή προσκολλητικότητα. Ίδια ποσοστά αιματογενούς λοίμωξης με αυτά από ΚΦΚ.
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας με υποδόριο τμήμα (tunneled central venous catheter) (μήκος >8 cm)	Χειρουργικά εμφυτευόμενοι ΚΦΚ (π.χ. Hickman, Broviac, Groshong ή Quinton) με το σηραγγώδες τμήμα να προβάλλει υπό το δέρμα και ένα κομβίο από Dacron μόλις εντός του σημείου εξόδου. Το κομβίο αναστέλλει τη μετανάστευση των μικροοργανισμών στο σύστημα του καθετήρα, επάγοντας την ανάπτυξη πέριξ ιστού που επικαλύπτει το σύστημα του καθετήρα. Χρησιμοποιείται για αγγειακή προσπέλαση σε ασθενείς που απαιτούν παρατεταμένη ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, παρεντερική θεραπεία κατ' οίκον ή αιμοκάθαρση (>30 ημέρες). Χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης σε σχέση με ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα.
Ολικά εμφυτευμένες συσκευές (totally implantable devices) (μήκος >8 cm)	Εμφυτεύονται στην υποκλείδια ή έσω σφαγίτιδα. Μία υποδόρια πύλη (port) ή ένα reservoir με αυτόματο (self-sealing) διάφραγμα είναι σηραγγοποιημένο, υπό το δέρμα και προσεγγίζονται με μία βελόνη διά μέσου άθικτου δέρματος. Χαμηλά ποσοστά λοίμωξης. Καλύτερη εικόνα για τον ασθενή. Δεν απαιτεί τοπική φροντίδα. Απαιτείται χειρουργική επέμβαση για να αφαιρεθεί.

ΚΦΚ: Κεντρικός φλεβικός καθετήρας (σχεδόν πάντα οι κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες είναι ΚΦΚ).

Πίνακας 2. Ορισμοί συνήθων ενδαγγειακών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες

Αποικισμός καθετήρα	Σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών σε ημιποσοτική ή ποσοτική καλλιέργεια του άκρου (tip) του καθετήρα, του υποδόριου τμήματος ή του αρμού σύνδεσης (hub). Κατά την ημιποσοτική καλλιέργεια (roll plate), τμήμα του άκρου καθετήρα μήκους 5 cm κυλίεται σε άγαρ και οι αποικίες μετρώνται μετά από ολονύκτια επώαση (>15 cfu). Η ποσοτική καλλιέργεια περιλαμβάνει καλλιέργεια μετά από ανάδευση ή έκπλυση του τμήματος του αυλού (>10^3 cfu) ή μετά από sonication αυτού (10^2 cfu), αν και οι τεχνικές αυτές σπάνια χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.
Φλεβίτιδα*	Σκληρία ή ερύθημα, θερμότητα ή ευαισθησία γύρω από το σημείο εξόδου του καθετήρα.
Λοίμωξη του σημείου εξόδου (exit-site infection)	Ερύθημα, σκληρία και/ή ευαισθησία μέχρι 2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό ή εκροή πύου από το σημείο εξόδου με ή χωρίς μικροβιαιμία.
Λοίμωξη του υποδόριου τμήματος (tunnel)	Ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία >2 cm από το σημείο εξόδου του καθετήρα, ή οπουδήποτε κατά μήκος του υποδόριου τμήματος ενός καθετήρα με υποδόριο τμήμα (π.χ. Hickman ή Broviac), με ή χωρίς συνοδό μικροβιαιμία. Μπορεί να συνοδεύεται από εκροή πύου.

Λοίμωξη της θήκης (pocket)	Παρουσία επιμολυνθέντος υγρού στην υποδόρια θήκη μίας ολικώς εμφυτευθείσας ενδαγγειακής συσκευής, συχνά συνοδευόμενη με ευαισθησία, ερύθημα και/ή σκληρία ύπερθεν της θήκης. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αυτόματη ρήξη και παροχέτευση ή νέκρωση του υπερκείμενου δέρματος με ή χωρίς συνοδό αιματογενή λοίμωξη.
Αιματογενής (bloodstream) λοίμωξη σχετιζόμενη με το υγρό έγχυσης	Παράλληλη ανάπτυξη του ιδίου μικροοργανισμού από το υγρό έγχυσης και από καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα χωρίς άλλη διαπιστωθείσα εστία λοίμωξης.
Αιματογενής λοίμωξη σχετιζόμενη με τον καθετήρα (catheter-related bloodstream infection, CRBSI)**	Βακτηριαιμία ή μυκηταιμία σε ασθενή με ενδαγγειακή συσκευή και ≥1 θετική καλλιέργεια αίματος ληφθείσα από περιφερική φλέβα, κλινικές εκδηλώσεις λοίμωξης (π.χ. πυρετός, ρίγη και/ή υπόταση) και χωρίς άλλη εμφανή εστία μικροβιαιμίας (πλην του καθετήρα). Για τη διάγνωση πρέπει να συνυπάρχει και ένα από τα ακόλουθα: ● Μία θετική ημιποσοτική (>15 cfu) ή ποσοτική (>10^3 cfu) καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα και απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού (ταυτόσημο είδος και αντιβιόγραμμα) και από αιμοκαλλιέργεια ληφθείσα από περιφερική φλέβα. ● Θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί μέσω ΚΦΚ, τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από τη θετικοποίηση καλλιέργειας αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα (Differential Time to Positivity, DTP). ● Ποσοτικές καλλιέργειες αίματος με αριθμό αποικιών από την καλλιέργεια που λήφθηκε μέσω του ΚΦΚ τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερο από εκείνον της αιμοκαλλιέργειας που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα. ● Καλλιέργεια του ίδιου μικροοργανισμού από 2 τουλάχιστον δείγματα αίματος ληφθέντα από διαφορετικούς αυλούς του ΚΦΚ που πληρούν τα κριτήρια για ποσοτικές καλλιέργειες αίματος (>3 φορές διαφορά στον αριθμό αποικιών) ή DTP (>2 ώρες).
Επιπλεγμένη λοίμωξη	Συμπτώματα ή βακτηριαιμία που επιμένει παρά τη θεραπεία για τουλάχιστον 48-72 ώρες με κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, εμμένουσα σήψη, παρουσία ενδαγγειακής συσκευής (π.χ. μεταλλική βαλβίδα, βηματοδότης, απινιδιστής), παρουσία μεταστατικών εστιών (ενδοκαρδίτιδα, σηπτικά έμβολα στον πνεύμονα ή στον εγκέφαλο ή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα).

** Συνήθως πρόκειται για χημικό ερεθισμό, όχι λοίμωξη.*

*** Ο όρος CLABSI (central line associated bloodstream infection) δεν είναι συνώνυμος με την CRBSI. Αποτελεί όρο επιδημιολογικής επιτήρησης και αφορά πρωτοπαθή μικροβιαιμία σε ασθενή με κεντρικό καθετήρα που είναι παρών ≥ 48 ώρες πριν τη βακτηριαιμία και δεν σχετίζεται με λοίμωξη σε άλλη εστία.*

3. Εργαστηριακή διάγνωση

Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί και *S. aureus* είναι οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα, λόγω της ικανότητάς τους να προσκολλώνται στους καθετήρες και σε άλλα προσθετικά υλικά σχηματίζοντας βιομεμβράνες. Άλλα συνήθη αίτια λοίμωξης αγγειακών καθετήρων είναι: *Candida sp*., Gram αρνητικά βακτηρίδια, όπως *Enterobacter sp., Klebsiella pneumoniae, Serratia sp., Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Pseudomonas cepacia,* και οι εντερόκοκκοι. Το είδος και η συχνότητα απομόνωσης ποικίλουν ανάλογα με την επιδημιολογία του νοσοκομείου, το τμήμα (ΜΕΘ, αιματολογική, ογκολογική κλινική) και το είδος των ασθενών.

Η σωστή λήψη των αιμοκαλλιεργειών είναι σημαντική για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η χρήση

οινοπνεύματος, αλκοολούχου χλωρεξιδίνης (>0,5%) και συνδυασμών οινοπνεύματος ή βάμματος ιωδίου για αντισηψία του δέρματος σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιμόλυνσης σε σχέση με τη χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης. Σημαντικός είναι, επίσης, και ο επαρκής χρόνος αναμονής, ώστε να στεγνώσει το διάλυμα και να επιτευχθεί αντισηψία προς αποφυγή επιμόλυνσης των αιμοκαλλιεργειών από βακτήρια της χλωρίδας του δέρματος. Δεν προτείνεται η λήψη αιμοκαλλιεργειών μόνο μέσω του ΚΦΚ, αν απουσιάζει το ανάλογο κλινικό σύνδρομο. Επίσης, αν ο ΚΦΚ αφαιρείται για άλλους λόγους (μηχανική δυσλειτουργία, μη αναγκαιότητα παραμονής του), δεν συστήνεται η αποστολή του άκρου του για καλλιέργεια.

Εκτός από τις αιμοκαλλιέργειες, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες από: α) πύον στη θέση εισόδου του καθετήρα, όταν υπάρχει ή β) το υποδόριο port του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και το περιεχόμενο του, σε συνδυασμό με την καλλιέργεια του άκρου του.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για να καθορισθεί αν οι καθετήρες είναι αποικισμένοι ή μολυσμένοι από μικροοργανισμούς είναι η ημιποσοτική μέθοδος, που έχει περιγραφεί από τους Maki και συνεργάτες. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ένα τμήμα από την άκρη του καθετήρα κυλιέται κατά μήκος της επιφάνειας ενός τρυβλίου με κατάλληλα καλλιεργητικά υλικά και μετά από επώαση, μετράται ο αριθμός των αποικιών. Σύμφωνα με τη μέθοδο Maki, ανάπτυξη >15 cfu θεωρείται αποικισμός. Παρόλα αυτά, αιματογενής λοίμωξη που σχετίζεται με τον αποικισμό του καθετήρα μπορεί να εμφανισθεί και με μικρότερο αριθμό αποικιών. Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου Maki είναι τα εξής: α) έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία (8,8 - 75%), εξαρτώμενη από τον χρόνο διενέργειας μετά τη λοίμωξη και β) απομονώνει τα παθογόνα που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα, ενώ δεν βοηθά στην απομόνωση μικροβίων που βρίσκονται εντός του αυλού. Ο αποικισμός της εξωτερικής επιφάνειας του καθετήρα είναι συχνότερος τις πρώτες 7-10 ημέρες μετά την τοποθέτηση, αντίθετα με τον ενδοαυλικό αποικισμό που συμβαίνει αργότερα.

Για τη διάγνωση της CRBSI με παραμονή του ΚΦΚ απαιτείται η λήψη 2 ζευγών αιμοκαλλιεργειών που έχουν ληφθεί το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από τον καθετήρα. Αυτές αξιολογούνται ως ακολούθως:

Ποσοτικές καλλιέργειες αίματος ληφθέντος από περιφερική φλέβα και μέσω του καθετήρα: Εκτιμάται ότι υφίσταται βακτηριαιμία σχετιζόμενη με καθετήρα, όταν στο αίμα που λαμβάνεται από τον καθετήρα ο αριθμός των αποικιών είναι τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα. Ελάχιστα εργαστήρια, όμως, έχουν τη δυνατότητα διενέργειας ποσοτικών καλλιεργειών και, στην πράξη, δεν χρησιμοποιείται.

Διαφορά χρόνου θετικοποίησης (Differential Time to Positivity, DTP) καλλιεργειών αίματος που έχουν ληφθεί από τον καθετήρα σε σχέση με καλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα: σε εργαστήρια που χρησιμοποιούν αυτοματοποιημένο σύστημα καλλιεργειών αίματος μπορεί να σημειωθεί ο χρόνος που μεσολαβεί από τη λήψη του αίματος έως τη θετικοποίηση της καλλιέργειας για τα δείγματα που λήφθηκαν από τον καθετήρα και την περιφερική φλέβα. Αν η αιμοκαλλιέργεια που λήφθηκε μέσω του καθετήρα θετικοποιείται τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα από την αιμοκαλλιέργεια που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα, αυτό συνηγορεί με λοίμωξη σχετιζόμενη με τον καθετήρα. Η μέθοδος αυτή είναι πλέον εύχρηστη σε σχέση με τις ποσοτικές καλλιέργειες, ενώ έχει παρόμοια ακρίβεια. Αναφέρεται ευαισθησία και ειδικότητα 85% και 91%, αντίστοιχα, αν και αυτές εξαρτώνται από το παθογόνο (π.χ. ο DTP των 2 ωρών χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία για τον *Staphylococcus aureus* και χαμηλή ειδικότητα για την *Candida*). Ως εκ τούτου, διάφοροι ερευνητές έχουν προτείνει διαφορετικά cut-off θετικότητας για τον DTP ανάλογα με τον ενοχοποιούμενο μικροοργανισμό. Όσο αφορά τη λήψη αιμοκαλλιέργειών από >1 αυλούς (ή όλους τους αυλούς) του ΚΦΚ, η πρακτική αυτή έχει βρεθεί να βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου, ωστόσο πρέπει να ληφθούν υπόψιν το κόστος και ο φόρτος εργασίας του μικροβιολογικού εργαστηρίου καθώς και η εμφάνιση νοσοκομειακής αναιμίας.

Η κλινική βελτίωση 24 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα είναι ενδεικτική βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με ενδαγγειακό καθετήρα (CRBSI), αλλά δεν είναι επαρκής για οριστική διάγνωση. Τέλος, μικροβιαιμία από *S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* και είδη *Candida* σε ασθενείς με ενδαγγειακό καθετήρα και σε απουσία εύρεσης άλλης εστίας λοίμωξης, θέτει την υποψία μικροβιαιμίας σχετιζόμενης με καθετήρα.

Τέλος, αν και οι μοριακές τεχνικές (PCR) απευθείας σε δείγμα αίματος χωρίς την ανάγκη καλλιέργειας κερδίζουν όλο και περισσότερο χώρο στη διάγνωση των μικροβιαιμιών, τα μέχρι στιγμής δεδομένα για τη χρήση

τους στις λοιμώξεις των κεντρικών καθετήρων είναι περιορισμένα. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ταχεία ανίχνευση (1-3,5 ώρες), η εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα με τη χρήση ειδικών εκκινητών (primers) για τον *Staphylococcus aureus*, η ανίχνευση παθογόνων έως και 24 ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακών παρά τις αρνητικές αιμοκαλλιέργειες και η δυνατότητα ταχείας αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής. Από την άλλη, μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η χαμηλότερη ειδικότητα στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται παν-βακτηριακοί εκκινητές (16S).

4. Κλινική αξιολόγηση

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μικροβιαιμίας από ΚΦΚ (CRBSI) δεν έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Κύρια εκδήλωση είναι ο πυρετός, ιδίως με αιφνίδια εισβολή σε >80% των περιπτώσεων. Εκτός του πυρετού μπορεί να υπάρχει υποθερμία, ρίγος ή φρίκια, υπόταση ή αιμοδυναμική αστάθεια (ΣΑΠ <90 mmHg ή μείωση της ΣΑΠ κατά >40 mmHg ή ΜΑΠ <65 mmHg, χωρίς άλλη σαφή αιτία ή ανάγκη αγγειοσυσπατικών για διατήρηση της πίεσης), ταχύπνοια ή αναπνευστική ανεπάρκεια, μείωση επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως κοιλιακό άλγος, έμετοι. Η κλινική υποψία CRBSI ενισχύεται όταν τα ανωτέρω, που παραπέμπουν σε σύνδρομο σήψης, δεν συσχετίζονται με άλλη σαφή εστία λοίμωξης, όταν συνυπάρχει δυσλειτουργία του ΚΦΚ, όταν τα κλινικά σημεία σήψης ξεκινούν άμεσα μετά την ενδοφλέβια έγχυση δια του ΚΦΚ ή όταν εμφανίζεται ταχεία κλινική βελτίωση μετά την αφαίρεση του καθετήρα (εντός 24 ωρών). Συνηγορητικά για CRBSI είναι και τοπικά σημεία φλεγμονής που έχουν σχέση με τον καθετήρα, όπως ερυθρότητα, πόνος, οίδημα και παρουσία πυώδους εκκρίματος στην περιοχή εισόδου (δηλαδή μέχρι 2 cm από το σημείο εισόδου) ή στο δέρμα της υποδόριας πορείας του ΚΦΚ (λοίμωξη του τούνελ = σημεία φλεγμονής σε >2 cm από το σημείο εισόδου) ή της θήκης του port του ενδαγγειακού καθετήρα.

Η ύπαρξη θετικής αιμοκαλλιέργειας από περιφερική φλέβα ή από περιφερική και κεντρικά από αυλό του ΚΦΚ, χωρίς άλλη εστία λοίμωξης, ενισχύει την υποψία CRBSI, ενώ η θετική αιμοκαλλιέργεια από αυλό του ΚΦΚ με αρνητική ταυτόχρονα από περιφερική φλέβα θέτει την υποψία αποικισμού του ΚΦΚ. Οι αρνητικές αιμοκαλλιέργειες από τον αυλό ή τους αυλούς του ΚΦΚ έχουν σημαντική αρνητική προγνωστική αξία για παρουσία CRBSI.

Οι ορισμοί και τα κριτήρια διάγνωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με ΚΦΚ παρατίθενται στον **Πίνακα 2**. Σύμφωνα με αυτά, στον ασθενή με κλινική υποψία CRBSI πρέπει να λαμβάνονται 2 ζεύγη (αερόβια και αναερόβια φιάλη) καλλιεργειών, από τον κεντρικό καθετήρα και ταυτόχρονα από περιφερική φλέβα (καθορισμός differential time to positivity, DTP). Σε παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων με πολλαπλούς αυλούς, συνιστάται λήψη καλλιέργειας από κάθε αυλό χωριστά ή τουλάχιστον από 2 από αυτούς. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει πρόσβαση για λήψη αιμοκαλλιέργειας από περιφερική φλέβα, είναι απολύτως απαραίτητη η λήψη αιμοκαλλιέργειας από ≥2 αυλούς του ΚΦΚ. Αν ο ΚΦΚ αφαιρεθεί, το άκρο του πρέπει να σταλεί για καλλιέργεια, ενώ αν υπάρχουν τοπικά σημεία διαπύησης στο σημείο εισόδου ή κατά την πορεία εμφυτευμένου καθετήρα, λαμβάνεται συστοίχως καλλιέργεια πύου.

Ο ασθενής εξετάζεται παράλληλα για άλλες εστίες λοίμωξης, ενώ σε τεκμηριωμένη CRBSI παρακολουθείται για εμφάνιση επιπεπλεγμένης λοίμωξης και επιπλοκών. Επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 15-40% των CRBSIs και περιλαμβάνουν σηπτική θρομβοβλεβίτιδα, σηπτική πνευμονική εμβολή, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα και κυρίως σπονδυλοδισκίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα. Επιπλοκές είναι πιο συχνές σε λοιμώξεις από *S. aureus*, με συχνότερη την ενδοκαρδίτιδα και τη σπονδυλοδισκίτιδα (2-15%) Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 6% και 34% σύμφωνα με τις διεθνείς αναφορές και είναι μεγαλύτερη σε λοιμώξεις από *S. aureus*.

Η σηπτική θροόμβοφλεβίτιδα είναι μία σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να αφορά κεντρικές φλέβες ή αρτηρίες μετά από παρατεταμένη παραμονή του καθετήρα. Πρόκειται για ενδαγγειακή λοίμωξη που συνοδεύεται από εμμένουσα βακτηριαιμία ή μυκηταιμία (>72 ώρες), χωρίς άλλη εστία ενδαγγειακής λοίμωξης (π.χ. ενδοκαρ-

δίτιδα). Επανειλημμένες θετικές καλλιέργειες αίματος, παρά την αφαίρεση του καθετήρα, ή κλινικά σημεία σηπτικού shock, είναι ενδεικτικά σηπτικής θρόμβοφλεβίτιδας ή ενδοκαρδίτιδας. Η διάγνωση απαιτεί θετική αιμοκαλλιέργεια και ανεύρεση θρόμβου με ακτινολογικές μεθόδους (υπερηχογράφημα, CT). Σηπτική πνευμονική εμβολή και άλλες μεταστατικές εστίες λοίμωξης (πχ σπονδυλοδισκίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα) μπορεί να επιπλέξουν περαιτέρω την εικόνα. Η διερεύνησή τους καθοδηγείται από την κλινική εικόνα και περιλαμβάνει κυρίως απεικονιστικές μεθόδους (CT αγγειογραφία, MRI, TEE, PET/CT).
Το συχνότερο παθογόνο σε σηπτική θρόμβωση είναι ο *S. aureus*, ενώ *Candida sp*. και Gram αρνητικά είναι λιγότερο συχνά. Η λοίμωξη ενδαγγειακών καθετήρων αποτελεί επίσης τη συνηθέστερη αιτία νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας.

5. Θεραπεία λοιμώξεων από καθετήρες

5.1. Περιφερικοί καθετήρες

Α. Περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες: Αν υπάρχουν σημεία φλεβίτιδας, ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται. Αν υπάρχει εξίδρωμα και ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, συνιστάται να λαμβάνεται καλλιέργεια. Ο κίνδυνος συνοδού βακτηριαιμίας είναι μικρός και συνιστάται η λήψη αιμοκαλλιεργειών, μόνο αν υπάρχουν συστηματικά συμπτώματα (π.χ. πυρετός, ρίγος, ταχυκαρδία, υπόταση). Ανάλογα εκτιμάται και η ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής,
Β. Περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες: Αντιμετωπίζονται όπως οι μη εμφυτευμένοι ΚΦΚ.

5.2. Κεντρικοί αγγειακοί καθετήρες (κυρίως ΚΦΚ)

Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων περιλαμβάνει τη χορήγηση αρχικά εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και στη συνέχεια στοχευμένης με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, την απόφαση για αφαίρεση ή διάσωση του κεντρικού ενδαγγειακού καθετήρα και την παρακολούθηση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών (**Σχήματα 1 και 2**).

5.3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Η αρχική εμπειρική αγωγή βασίζεται στη βαρύτητα της λοίμωξης, στην παρουσία παραγόντων κινδύνου, τους πιθανολογούμενους μικροοργανισμούς και τον τύπο του καθετήρα. Λόγω του ότι οι CRBSI είναι νοσοκομειακές λοιμώξεις, της ενδημίας πολυανθεκτικών μικροβίων στην Ελληνική πραγματικότητα και οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΚΦΚ είναι συνήθως βαρέως πάσχοντες με συννοσηρότητες, ενδείκνυται να καλύπτουμε αρχικά τόσο τα Gram θετικά όσο και τα Gram αρνητικά παθογόνα. Στη διεθνή βιβλιογραφία, η προσθήκη, εμπειρικά, αγωγής για Gram αρνητικά συνιστάται οπωσδήποτε αν ο ασθενής είναι σηπτικός ή με οργανικές ανεπάρκειες, αν είναι ανοσοκατασταλμένος, αν έχει μηριαίο ΚΦΚ, αν έχει σύνδρομο βραχέος εντέρου, ή αν έχει λάβει ευρέος φάσματος αντιμικροβιακάκά το τελευταίο τρίμηνο.
Για την εμπειρική κάλυψη των Gram θετικών και λόγω της αυξημένης επίπτωσης ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκων (MRSA) στη χώρα μας, προτείνεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή δαπτομυκίνης (η δαπτομυκίνη είναι πρώτη επιλογή, αν στο νοσοκομειακό περιβάλλον επιδημιολογικά επικρατούν οι MRSA με MIC στη βανκομυκίνη ≥1,5 μg/ml).
Για την εμπειρική κάλυψη των Gram αρνητικών συνιστάται να συμπεριλαμβάνεται αντιψευδομοναδικό αντιμικροβιακό, όπως πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη ή κεφαλοσπορίνη 4ης γενιάς (π.χ. κεφεπίμη) ή κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη ή φλουοροκινολόνη με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη, ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία αντοχής και τα δεδομένα προϋπάρχοντος αποικισμού του ασθενούς (αν υπάρχουν). Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή με ιστορικό λοίμωξης ή αποικισμού από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά μικρόβια, συνιστάται προσθήκη 2ου αντιμικροβιακού παράγοντα με δράση έναντι αυτών όπως π.χ. αμινογλυκοσίδη, κολιμυκίνη, φωσφομυκίνη ή χρήση των νεότερων αναστολέων των καρβαπενεμασών.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα

Ασθενής με οξύ εμπύρετο επεισόδιο και ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα (non-tunneled)					
Επιπλεγμένη	**Μη επιπλεγμένη**				
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, Ενδοκαρδίτιδα, Οστεομυελίτιδα κ.ά.	**Staphylococci coagulase (-)**	***S. aureus***	***Enterococcus sp***	**Gram (-) βακτηρίδια**	***Candida sp.***
Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα)	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 5-7 ημέρες. **Αν παραμείνει ο καθετήρας:** Συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή + ALT για 10-14 ημέρες	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για ≥14 ημέρες. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπεπλεγμένη πορεία απαιτείται ΤΕΕ για διακοπή αγωγής στις 14 ημέρες. Αν δεν γίνει ΤΕΕ, αγωγή για 4-6 εβδομάδες	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες*	Αφαίρεση ΚΦΚ και Συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες**	Αφαίρεση ΚΦΚ και χορήγηση αντιμυκητικών για 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική αιμοκαλλιέργεια

ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy). ΤΕΕ: Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδίας.
** προτείνεται η μικρότερη δυνατή διάρκεια.*
*** προτείνεται η μικρότερη δυνατή διάρκεια με ίσως μεγαλύτερη διάρκεια σε μικροβιαιμίες από ψευδομονάδα ή πολυμικροβιακές.*

Η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής με εχινοκανδίνη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη Β στον ασθενή με κλινική υποψία CRBSI συνιστάται, άν ο ασθενής είναι σηπτικός και λαμβάνει παρεντερική διατροφή ή έχει λάβει παρατεταμένα αντιμικροβιακά ή εχει αιματολογική κακοήθεια ή είναι μεταμοσχευμένος ή έχει μηριαίο καθετήρα ή έχει αποικισμό σε >1 θέση από *Candida.*

5.4. Απόφαση για αλλαγή ή μη του καθετήρα

Ο ΚΦΚ αφαιρείται πάντα χωρίς προσπάθεια διάσωσης στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ο ασθενής είναι σηπτικός (η αφαίρεση γίνεται άμεσα).
- Υπάρχει λοίμωξη της θήκης ή του τούνελ της κεντρικά εμφυτευμένης γραμμής ή του σημείου εισόδου.
- Υπάρχουν επιπλοκές (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή, ενδοκαρδίτιδα, σπονδυλοδισκίτιδα, αρθρίτιδα).
- Η λοίμωξη οφείλεται σε *S. aureus, P. aeruginosa*, μύκητα, μυκοβακτηρίδια ή είναι πολυμικροβιακή.
- Ο πυρετός δεν υποχωρεί ή οι αιμοκαλλιέργειες παραμένουν θετικές >72 ώρες υπό κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία.
- Η λοίμωξη οφείλεται σε μικρόβια που είναι δύσκολο να εκριζωθούν όπως *Bacillus species, Micrococcus species,* ή *Propionibacteria,* εφόσον δεν πρόκειται για επιμόλυνση (πολλαπλές θετικές αιμοκαλλιέργειες από γραμμή και περιφερική φλέβα).
- Η λοίμωξη υποτροπιάζει μετά από προηγηθείσα προσπάθεια διάσωσης της γραμμής.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποψία λοίμωξης Κεντρικού Αγγειακού Καθετήρα (ΚΦΚ) με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ)

Βακτηριαιμία σε ασθενή με ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ)						
Επιπλεγμένη		**Μη επιπλεγμένη**				
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, Ενδοκαρδίτιδα, Οστεομυελίτιδα	Λοίμωξη σήραγγας, απόστημα ΕΣ (port)	*Staphylococci coagulase (-)*	*S. aureus*	*Enterococcus sp*	*Gram (-)*	*Candida sp.*
Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες (6-8 εβδομ. για οστεομυελίτιδα).	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες.	Μπορεί να παραμείνει ο ΚΦΚ/ΕΣ με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7 ημέρες και ALT για 10-14 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία.	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 14 ημέρες, αν δεν πληροί κριτήρια επιπλεγμένης βακτηριαιμίας και ΤΕΕ αρνητικό. Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΦΚ/ΕΣ σε ανεπίπλεκτη βακτηριαιμία, χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και ALT για 28 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία.	Μπορεί να παραμείνει ο ΚΦΚ/ΕΣ με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών για 7-14 ημέρες και ALT για 7-14 ημέρες. Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ σε κλινική επιδείνωση, εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και θεραπεία με αντιμικροβιακά για 7-14 ημέρες. Αν επιχειρηθεί διάσωση του ΚΦΚ/ΕΣ, συστηματική θεραπεία και ALT για 10-14 ημέρες. Σε απουσία ανταπόκρισης: Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες, μετά από αποκλεισμό επιπλεγμένης βακτηριαιμίας.	Αφαίρεση ΚΦΚ/ΕΣ και χορήγηση αντιμυκητιασικής θεραπείας για 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια.

ALT: Ενδαυλική παγίδευση αντιβιοτικού (antibiotic lock therapy). ΤΕΕ: Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδίας.

Σε CRBSI που σχετίζεται με μη εμφυτευμένο ΚΦΚ συνιστάται ο καθετήρας να αφαιρείται. Η αφαίρεση και η τοποθέτηση εκ νέου σε άλλο σημείο, σε κλινικά σταθερό ασθενή, συνιστάται να γίνεται μετά την παρέλευση 48 ωρών υπό αντιμικροβιακή αγωγή. Κατά την αφαίρεση αποστέλλεται το άκρο για καλλιέργεια, εκτός αν έχει ήδη τεκμηριωθεί η CRBSI.

Σε περίπτωση που δεν δύναται να τοποθετηθεί σε άλλη θέση και υπό προϋποθέσεις, μπορεί να γίνει και αλλαγή επί σύρματος. Προϋπόθεση είναι να μην υπάρχουν μεταστατικές εστίες λοίμωξης, να έχει υφεθεί η βακτηριαιμία, να συνεχίζεται η λήψη συστηματικών αντιμικροβιακών και ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός. Η αλλαγή της γραμμής επί σύρματος μπορεί να γίνει είτε σε νέο τούνελ και νέο σημείο εξόδου (αν μιλάμε για καθετήρα με υποψία λοίμωξης της υποδόριας πορείας ή του σημείου εξόδου) είτε στο υπάρχον σημείο (για καθετήρες αιμοκάθαρσης χωρίς σημεία λοίμωξης του τούνελ ή του σημείου εξόδου).

Σε περίπτωση που δεν δύναται να αλλαχθεί ο καθετήρας (ιδιαίτερα στην περίπτωση των εμφυτευμένων ΚΦΚ)

ή είναι επιθυμητή η διατήρησή του, γίνεται προσπάθεια διάσωσης, εάν ο ασθενής είναι σταθερός και δεν είναι σηπτικός. Σε αυτή την περίπτωση η αντιμικροβιακή αγωγή θα συνδυαστεί με τοπική "Antibiotic lock" θεραπεία με βάση το αποτέλεσμα των καλλιεργειών και εφόσον δεν υπάρχουν οι απόλυτες ενδείξεις αφαίρεσης του ΚΑΚ/ΚΦΚ που αναφέρονται παραπάνω.

5.5 Τοπική θεραπεία με ενδοαυλική παγίδευση αντιμικροβιακών (Antibiotic Lock Therapy-ALT) (Πίνακας 3)

Όταν γίνεται προσπάθεια διάσωσης του καθετήρα, η χορήγηση μόνο συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής συνδυάζεται με υψηλά ποσοστά υποτροπής, κυρίως λόγω ανάπτυξης βιομεμβράνης εντός του αυλού του καθετήρα. Σε συνδυασμό συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής με lock therapy, η τοπική εφαρμογή υψηλών συγκεντρώσεων συγκρίσιμων αντιμικροβιακών με αυτά που δίδονται συστηματικά, σε επαρκή χρόνο, συμβάλλει στη διάσπαση της βιομεμβράνης του αυλού και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της θεραπείας διάσωσης. Γενικά, ο συνδυασμός συστηματικής αγωγής με ALT ή συστηματικής με αλλαγή επί σύρματος, υπερτερεί της συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής μόνης της.

Η ALT διενεργείται με υψηλές συγκεντρώσεις αντιμικροβιακών στον καθετήρα για 12-24 ώρες, με ακόλουθη έγχυση εντός της κυκλοφορίας και συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής που δίδεται ιδανικά μέσω άλλης ενδοφλέβιας οδού. Όταν η φλεβική πρόσβαση είναι δύσκολη και περιορισμένη, η i.v. αγωγή δύναται να δίδεται διαμέσου του επιμολυσμένου καθετήρα, και σε αυτή την περίπτωση τα ίδια αντιμικροβιακά χορηγούνται κατόπιν της ενδοφλέβιας έγχυσης σε τοπική lock therapy, όπου πρέπει να παραμένουν εντός του ΚΑΚ για τουλάχιστον 12 ώρες.

Εάν ο ασθενής χρειάζεται από την ίδια γραμμή να λαμβάνει και υγρά για διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου, τότε καταβάλλεται προσπάθεια εφαρμογής της lock θεραπείας για τουλάχιστον συνολικά 10-12 ώρες ημερησίως. Γενικά, το διάλυμα της lock θεραπείας πρέπει να παραμένει στον αυλό το ελάχιστο για 2 ώρες και το μέγιστο για 24 ώρες, για μη νεφρολογικούς καθετήρες, και 72 ώρες για καθετήρες αιμοκάθαρσης. Ο συνδυασμός συστηματικής αγωγής και lock θεραπείας διαρκεί 7-14 ημέρες, ανάλογα με το είδος του παθογόνου και του καθετήρα.

Μερικοί συγγραφείς προτείνουν τη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων όπως η ουροκινάση ή αντιπηκτικών, όπως η ηπαρίνη στο διάλυμα της lock θεραπείας με το σκεπτικό διάλυσης του στρώματος ινικής. Για ασθενείς με ιστορικό HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση ηπαρίνης στο διάλυμα της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάσωσης, η κεντρική γραμμή αφαιρείται εάν ο ασθενής παρουσιάζει εκ νέου πυρετό, έχει αυξημένους δείκτες φλεγμονής και παρουσιάσει θετικές καλλιέργειες επιτήρησης (συνιστάται να λαμβάνονται 2 σετ ανά 72 ώρες κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάσωσης). Εάν οι καλλιέργειες επιτήρησης είναι αρνητικές, θεωρείται ότι η θεραπεία διάσωσης έχει πετύχει και ο υπεύθυνος παράγοντας έχει εξαλειφθεί.

Χορήγηση μόνο lock therapy χωρίς συνοδό συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων θετικών καλλιεργειών με επιδερμιδικό σταφυλόκοκκο από το ΚΦΚ, με αιμοκαλλιέργειες από περιφερική φλέβα αρνητικές (αποικισμός), χωρίς λοίμωξη του σημείου εξόδου ή του τούνελ και χωρίς κλινική συμπτωματολογία, όταν είναι επιθυμητή ή αναγκαία η διάσωση του καθετήρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάρκεια της θεραπείας είναι 10-14 ημέρες.

Σε βακτηριαιμίες από *S. aureus, P. aeruginosa* και *Candida spp* συνιστάται η αφαίρεση του ΚΦΚ.

Το διάλυμα για lock therapy συνιστάται να είναι 2 ml σε κεντρικά τοποθετημένες φλεβικές γραμμές (Groshong, Permacath, Hickman, Broviac) καθώς και σε κεντρικά εμφυτεύσιμες τοιαύτες (Mediport, Port-a-cath). Σε παιδιατρικούς καθετήρες το διάλυμα είναι 1 ml.

Σε περίπτωση καντιταιμίας, αν είναι αδύνατη η αφαίρεση του ΚΦΚ η οποία και συνιστάται, μπορεί να χρησιμοποιηθούν εχινοκανδίνες ή λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (χωρίς ηπαρίνη).

Πίνακας 3. Συγκεντρώσεις αντιμικροβιακών παραγόντων για lock therapy

Αντιμικροβιακό	Συγκέντρωση αντιμικροβιακού*	Αντιπηκτικό	Συγκέντρωση αντιπηκτικού	Διαλύτης
Vancomycin	4 mg/mL	Ηπαρίνη	1.000 IU/ml	0,9 NaCl
		Κιτρικό νάτριο	40 mg/ml	0,9 NaCl
Gentamicin	2-4 mg/mL	Ηπαρίνη	2.500 IU/ml	0,9 NaCl
		Κιτρικό νάτριο	40 mg/ml	0,9 NaCl
Teicoplanin	2 mg/mL	Ηπαρίνη	1.000 IU/ml	0,9 NaCl
Ceftazidime	0,5 mg/ml	Ηπαρίνη	100 IU/ml	0,9 NaCl
Ciprofloxacin	0,125-2 mg/mL	Ηπαρίνη	100 IU/ml	0,9 NaCl

** Η ESCMID συνιστά συγκέντρωση 100-1000 φορές την MIC του αντιβιοτικού έναντι του υπεύθυνου μικροοργανισμού*

5.6. Παρακολούθηση της αγωγής – διάρκεια – αποκλιμάκωση

Για όσα αντιμικροβιακά υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης θεραπευτικών επιπέδων, συνιστάται αυτή να διενεργείται για να ρυθμίζεται η δοσολογία.

Μετά τη θετικοποίηση των καλλιεργειών, η αγωγή τροποποιείται ανάλογα με την ευαισθησία του υπεύθυνου παθογόνου. Νεότερες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι 7 ημέρες ενδοφλέβια αγωγή δεν έχει διαφορά από 10-14 ημέρες για λοιμώξεις από Gram αρνητικά, με ταχεία ανταπόκριση στην αγωγή με ύφεση της μικροβιαιμίας, σταθεροποίηση του ασθενή και απουσία μεταστατικής εστίας. Η μείωση του χρονικού διαστήματος της ενδοφλέβιας αγωγής δεν είναι εφικτή, όταν η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, πρόκειται για ανοσοκατασταλμένο ασθενή, δεν έχει γίνει καλός έλεγχος της εστίας λοίμωξης, υπάρχει εμμένουσα βακτηριαιμία ή πυρετός ή κλινικό σύνδρομο σήψης. Γενικά, για ανεπίπλεκτες CRBSI με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες μετά τις πρώτες 48-72 ώρες με χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και αφαίρεση του ΚΦΚ, σε ασθενείς που δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι και δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ενδοκαρδιακά ή ενδαγγειακά ξένα σώματα, η θεραπεία διαρκεί 7-14 ημέρες (εκτός από την περίπτωση CoNS όπου η θεραπεία είναι 5-7 ημέρες). Πρώτη ημέρα θεραπείας θεωρείται η ημέρα που θα ληφθούν οι πρώτες αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Σε βακτηριαιμία από *S. aureus*, πρέπει να διενεργείται διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο θα καθορίσει και τη διάρκεια αγωγής. Ο χρόνος διενέργειας είναι 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της βακτηριαιμίας. Αν ο ασθενής δεν είναι διαβητικός, δεν είναι ανοσοκατασταλμένος, ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί και οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές στις 72 ώρες κατάλληλης αγωγής με τον ασθενή βελτιωμένο και το TEE χωρίς ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας, η διάρκεια αγωγής μπορεί να είναι μόνο 14 ημέρες. Σε διαφορετική περίπτωση και ειδικά αν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος ή έχει ενδαγγειακά ξένα σώματα, η διάρκεια αγωγής είναι 4-6 εβδομάδες.

Παρατεταμένη χορήγηση (4-6 εβδομάδες) συνιστάται σε εμμένουσα βακτηριαιμία ή μυκηταιμία μετά από αφαίρεση του καθετήρα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας ή σηπτικής θρόμβωσης. Για οστεομυελίτιδα απαιτούνται 6-8 εβδομάδες (**Σχήματα 2 και 3**).

Σε ύπαρξη, εμμένουσας βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας ή απουσίας κλινικής βελτίωσης, ειδικά μετά την παρέλευση >3 ημερών από την αφαίρεση του καθετήρα και την έναρξη κατάλληλης αγωγής, πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για τον αποκλεισμό σηπτικής θρόμβωσης, λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ή άλλης μεταστατικής εστίας λοίμωξης, ο οποίος περιλαμβάνει και TEE.

Δεν απαιτείται θεραπεία, όταν υπάρχει θετική καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα ή θετικές αιμοκαλλιέρ-

γειες ληφθείσες διά μέσου του ΚΦΚ (με παράλληλα αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ληφθείσες από περιφερική φλέβα) και απουσία κλινικών σημείων λοίμωξης.
Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για χορήγηση αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σημαντική ανάπτυξη μικροοργανισμών στο άκρο του καθετήρα επί απουσίας θετικών αιμοκαλλιεργειών. Στην τελευταία περίπτωση, σε ασθενή με πυρετό και βαλβιδοπάθεια ή ενδοκαρδιακά ξένα σώματα ή σε ουδετεροπενικό ασθενή, με ανάπτυξη *S. aureus* ή *C. albicans* ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών από το άκρο του καθετήρα με ποσοτική ή ημιποσοτική μέθοδο, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία λοίμωξης, ενώ ειδικά για τον *S. aureus* συνιστάται βραχείας διάρκειας (5-7 ημέρες) αγωγή με αντιμικροβιακά, εως ότου ολοκληρωθεί ο έλεγχος και η παρακολούθηση του ασθενούς. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι δυνατή η αποκλιμάκωση σε από του στόματος αγωγή με φάρμακα που έχουν πολύ καλή βιοδιαθεσιμότητα, ώστε να μην απαιτείται η ολοκλήρωση της διάρκειας της αγωγής σε νοσοκομειακό περιβάλλον με ενδοφλέβια αγωγή.
Η λοίμωξη του σημείου εισόδου ΚΑΚ/ΚΦΚ ή του υποδόριου τμήματος εμφυτευμένου ΚΑΚ/ΚΦΚ χωρίς βακτηριαιμία σε κλινικά σταθερό ασθενή αντιμετωπίζεται με αφαίρεση του καθετήρα και αρχικά τοπική αγωγή, στην οποία αν τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται, χορηγείται συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 7-14 ημέρες (στοχευμένη με βάση την καλλιέργεια πύου που ελήφθη).

6. Επανατοποθέτηση κεντρικού ενδοαγγειακού καθετήρα

Συνιστάται, εάν είναι εφικτό, η προσπάθεια επανατοποθέτησης κεντρικού ή εμφυτεύσιμου ενδοαγγειακού καθετήρα να διενεργείται σε διαφορετικό σημείο από το προηγούμενο μετά την πάροδο τουλάχιστον 48ώρου υπό κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και με αρνητική αιμοκαλλιέργεια. Η επανατοποθέτηση ΚΦΚ παρουσία ενεργού μικροβιαιμίας ενέχει τον κίνδυνο αποικισμού και λοίμωξης της νέας γραμμής.
Εάν η κεντρική γραμμή αφαιρεθεί εξαιτίας CRBSI (δεν έγινε ή απέτυχε προσπάθεια διάσωσης), η επανατοποθέτηση οποιουδήποτε μακροχρονίως εμφυτευμένου κεντρικού καθετήρα θα πρέπει να διενεργείται μετά την ολοκλήρωση κατάλληλης θεραπευτικής αντιμικροβιακής αγωγής και εφόσον οι καλλιέργειες επιτήρησης είναι αρνητικές.
Η παροχή συμβουλευτικής από λοιμωξιολόγο σε επιπελεγμένες βακτηριαιμίες και σε βακτηριαιμίες από *S. aureus* ή Gram αρνητικά έχει βρεθεί να βελτιώνει την έκβαση του ασθενούς. Στις CRBSI, η συμβουλευτική από λοιμωξιολόγο συνιστάται σε λοίμωξη από *S. aureus, P. aeruginosa*, MDR Gram αρνητικά ή *C. albicans*, όταν ο ενδαγγειακός καθετήρας δεν μπορεί να αφαιρεθεί, σε ασθενείς με εμφυτευμένη ενδοκαρδιακή συσκευή ή ενδαγγειακά ή ορθοπαιδικά ξένα σώματα, όταν η βακτηριαιμία επιμένει >72 ώρες και όταν υπάρχει ενδοκαρδίτιδα ή άλλες μεταστατικές λοιμώξεις.

7. Καθετήρες αιμοκάθαρσης

Ασθενείς με καθετήρα αιμοκάθαρσης έχουν 2 έως 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας με βακτηριαιμία και θάνατο σε σύγκριση με ασθενείς που αιμοκαθαίρονται μέσω αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας ή μοσχεύματος. Ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται πάντα σε περίπτωση CRBSI που οφείλεται σε *S. aureus, Pseudomonas* ή *Candida sp*. και να τοποθετείται νέος προσωρινός καθετήρας σε άλλη θέση (αν δεν είναι δυνατή η επανατοποθέτηση, συνιστάται αλλαγή του καθετήρα με οδηγό-σύρμα, αν δεν υπάρχουν κλινικά σημεία λοίμωξης στο σημείο εισόδου και έχει αποκλειστεί μεταστατική λοίμωξη). Όταν οι αιμοκαλλιέργειες αρνητικοποιηθούν, μπορεί να επανατοποθετηθεί καθετήρας μακράς διάρκειας για αιμοκάθαρση.
Αν η CRBSI οφείλεται σε κοαγκουλάση (-) σταφυλόκοκκο ή Gram αρνητικό μικροοργανισμό (εκτός

Pseudomonas), ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει και να χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Αν μετά από 2-3 ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής υφεθούν τα σημεία της λοίμωξης, προτείνεται «antibiotic lock» θεραπεία μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, ως συμπληρωματική θεραπεία, για 10-14 ημέρες και εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του καθετήρα μέσω οδηγού-σύρματος με νέο μακράς διάρκειας καθετήρα για αιμοκάθαρση. Διάσωση του καθετήρα, που ορίζεται ως η συνέχιση της χρήσης του ίδιου καθετήρα μετά από ένα επεισόδιο CRBSI, μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις μη επιπλεγμένης βακτηριαιμίας και σε ασθενείς με περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση. Εάν επιχειρηθεί, συνιστάται συνδυασμός παρεντερικής αντιμικροβιακής αγωγής με συμπληρωματική ενδαυλική παγίδευση αντιμικροβιακού («Antibiotic lock» θεραπεία). Σε κάθε περίπτωση, η επιτυχία διάσωσης του καθετήρα εξαρτάται από τον παθογόνο μικροοργανισμό που ευθύνεται για την βακτηριαιμία. Η διάσωση του καθετήρα δεν πρέπει να επιχειρείται σε απομόνωση των παθογόνων *S. aureus, Pseudomonas* και μύκητες, σε μη ύφεση των συμπτωμάτων λοίμωξης 48 έως 72 ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, σε παρουσία μεταστατικών επιπλοκών και σε ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης του υποδόριου τμήματος (tunnel).

Η εμπειρική αγωγή για τις λοιμώξεις καθετήρων αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει βανκομυκίνη σε συνδυασμό με αντιμικροβιακό για Gram αρνητικά (κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, μεροπενέμη, αμινογλυκοσίδες) λαμβάνοντας υπόψιν και την τοπική επιδημιολογία της μικροβιακής αντοχής. Στοχευμένη αγωγή επιλέγεται με βάση τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιεργειών και τις ευαισθησίες στα αντιμικροβιακά, καθώς και την ευκολία παρεντερικής χορήγησης προκρίνοντας αντιμικροβιακά που χορηγούνται με το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, χωρίς ανάγκη ενδονοσοκομειακής νοσηλείας. Σε παρουσία επιπλεγμένης ή/και μεταστατικής εστίας λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής παρατείνεται στις 4-6 εβδομάδες (6-8 σε περίπτωση οστεομυελίτιδας). Προτείνεται, επίσης, η λήψη επαναληπτικών καλλιεργειών σε απομόνωση *S. aureus, Pseudomonas* και μυκήτων, καθώς και η λήψη αιμοκαλλιέργειας σε όλους τους ασθενείς με CRBSI μια εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της αντιμικροβιακής αγωγής, ανεξάρτητα αν αφαιρέθηκε ή όχι ο καθετήρας αιμοκαθαρσης.

Σε καθετήρες αιμοκάθαρσης χωρίς υποδόριο τμήμα ισχύει ότι και στους υπόλοιπους ΚΦΚ.

8. ΚΑΚ/ΚΦΚ σε αιματολογικούς - ογκολογικούς ασθενείς

Οι ασθενείς με κακοήθειες συχνά χρειάζονται ΚΦΚ για τις θεραπείες της υποκείμενης νόσου, μεταγγίσεις παραγώγων αίματος καθώς και για παρεντερική θρέψη. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων που σχετίζονται με ΚΦΚ, λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται τόσο από τη νόσο όσο και από τη θεραπεία. Η θνητότητα από ενδαγγειακές λοιμώξεις σχετιζόμενες με ΚΦΚ κυμαίνεται από 12 έως 40% ανάλογα με διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων των ασθενών, του τύπου του ΚΦΚ, καθώς και των μικροοργανισμών που προκαλούν τη λοίμωξη. Συνολικά, οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS) είναι τα πιο συχνά ανιχνευόμενα παθογόνα σε ασθενείς με κακοήθειες και CRBSI, ακολουθούμενα από άλλα Gram θετικά βακτήρια όπως *S. aureus, Enterococci* και *Streptococci*. Η συχνότητα των Gram αρνητικών, όπως *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa,* και *Klebsiella spp.* ποικίλλει μεταξύ 20-27%, αναλόγως των μελετών. Πρόσφατες όμως μελέτες που αφορούν νεώτερες περιόδους υποδηλώνουν μια μετατόπιση από την επικράτηση των Gram θετικών σε Gram αρνητικά βακτήρια. Επιπλέον, τα Gram αρνητικά απομονώνονται πιο συχνά σε βακτηριαιμίες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, πιθανώς λόγω βακτηριακής αλλόθεσης των μικροργανισμών της χλωρίδας του εντέρου.

Σε ασθενείς με κακοήθειες και CRBSI συνιστάται η αφαίρεση του ΚΦΚ όταν είναι δυνατόν. Σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία και περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση, ο κίνδυνος επανατοποθέτησης του αγγειακού καθετήρα θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου επιδείνωσης του ασθενούς και παράτασης της λοίμωξης. Η επανατοποθέτηση ΚΦΚ μέσω οδηγού σύρματος δεν συνιστάται ως εναλλακτική προσέγγιση για την αφαίρεση. Σε περίπτωση CRBSI που προκαλείται από Gram αρνητικά βακτήρια, συνιστάται η αφαίρε-

ση του καθετήρα εντός 48-72 ωρών. Η διατήρηση του ΚΦΚ μπορεί να επιχειρηθεί αρχικά σε κλινικά σταθερό ασθενή με παρουσία σταφυλόκοκκων αρνητικών στην κοαγκουλάση ή *Corynebacterium spp.*
Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με κλινική υποψία CRBSI, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, ιμιπενέμη και μεροπενέμη με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη και σε συνδυασμό με βανκομυκίνη προτείνονται ως εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ λαμβάνεται υπόψιν επίσης γνωστός προυπάρχων αποικισμός. Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με τα μικροβιολογικά αποτελέσματα και τις ευαισθησίες στα αντιμικροβιακά. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε εμπειρική θεραπεία χωρίς μικροβιολογικά στοιχεία, το αρχικό αντιμικροβιακό σχήμα μπορεί να συνεχιστεί, αν και αρκετές μελέτες και μεταναλύσεις έχουν δείξει ότι μπορεί να διακοπεί η βανκομυκίνη, αφού η προσθήκη γλυκοπεπτιδίων εμπειρικά χωρίς μικροβιολογική τεκμηρίωση δεν βελτιώνει την έκβαση στους ουδετεροπενικούς ασθενείς. Σε ουδετεροπενικό πυρετό απλά με παρουσία ΚΦΚ, δεν συνιστάται βανκομυκίνη στην αρχική εμπειρική θεραπεία.
Σε CRBSI, ο συνδυασμός με lock therapy συνιστάται σε ασθενείς με περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση και αδυναμία αφαίρεσης του ΚΦΚ, εφόσον είναι κλινικά σταθεροί και βελτιούμενοι.
Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για τα περισσότερα παθογόνα είναι 14 ημέρες, καθότι σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μικρότερη διάρκεια συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα σηπτικών επιπλοκών. Εξαίρεση ίσως να αποτελούν CRBSI από CoNS και *Enterococci* σε ασθενείς με εμμένουσα ουδετεροπενία, στις οποίες συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5-7 ημερών μετά την απυρεξία. Η αποκατάσταση της ουδετεροπενίας ως κριτήριο διακοπής της αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελεί αμφιλεγόμενο σημείο.

9. Συστάσεις για την αντιμετώπιση αιματογενών λοιμώξεων από συγκεκριμένα παθογόνα

9.1. Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS)

- Έναρξη εμπειρικής θεραπείας με βανκομυκίνη και αλλαγή σε ημισυνθετική πενικιλλίνη ή κεφαζολίνη αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.
- Ο συνδυασμός βανκομυκίνης με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας.
- Αν αναπτυχθεί CoNS σε μία μόνο αιμοκαλλιέργεια, συνιστάται επανάληψη καλλιεργειών αίματος από περιφερική φλέβα και μέσα από τον ΚΦΚ.
- Αν ο ΚΦΚ αφαιρεθεί, συνιστάται κατάλληλη συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 5-7 ημέρες.
- Ένας ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή μία εμφυτευμένη συσκευή (ΕΣ) μπορεί να παραμείνουν, αν είναι αναγκαίο, σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη αιματογενή λοίμωξη, σχετιζόμενη με τον καθετήρα.
- Αν ο ΚΦΚ ή η ΕΣ παραμείνουν, πρέπει να χορηγηθεί συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 10-14 ημέρες, με παράλληλη «antibiotic lock» θεραπεία για10-14 ημέρες.
- Σε θεραπευτική αποτυχία, εκφραζόμενη ως συνεχιζόμενο εμπύρετο, εμμονή θετικών αιμοκαλλιεργειών ή υποτροπή της λοίμωξης μετά τη διακοπή της θεραπείας, πρέπει να αφαιρείται ο καθετήρας.
- Η λοίμωξη από *Staphylococcus lugdunensis* αντιμετωπίζεται όπως αυτή απο *Staphylococcus aureus.*

9.2. *Staphylococcus aureus*

- Σε νοσοκομεία με υψηλή επίπτωση MRSA, η βανκομυκίνη είναι η πρώτη εμπειρική θεραπευτική επιλογή. Αν η MIC είναι ≥1,5 mg/L, η δαπτομυκίνη αποτελεί καλύτερη επιλογή. Η λινεζολίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εμπειρική αγωγή.
- Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς είναι η παρεντερική θεραπεία πρώτης επιλογής για βακτηριαιμία από *S. aureus,* όταν το στέλεχος έχει ταυτοποιηθεί και είναι ευαίσθητο (MSSA).
- Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλλίνη, χωρίς εκδηλώσεις αναφυλαξίας ή αγγειοοιδήματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί 1ης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφαζολίνη). Σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργία στις β-λακτάμες ή βακτηριαιμία από MRSA, η βανκομυκίνη και η δαπτομυκίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής.

- Σε ασθενείς με CRBSI από *S. aureus,* ο ΚΦΚ ανεξάρτητα από το είδος του συνιστάται πάντα να αφαιρείται και η διάρκεια της αγωγής να είναι 4-6 εβδομάδες.
- Η διάρκεια αγωγής μπορεί να είναι μικρότερη (δηλ. τουλάχιστον 14 ημέρες) αν πληρούνται οι ακόλουθες προυποθέσεις: α) ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί και ο ασθενής είναι βελτιωμένος και με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες 72 ώρες μετά την έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, β) ο ασθενής δεν είναι υψηλού κινδύνου για μεταστατική λοίμωξη (διαβητικός, ανοσοκατασταλμένος, ή με ενδαγγειακά ξένα σώματα) και γ) έχει αρνητικό ΤΕΕ και καμία υποψία για μεταστατική εστία λοίμωξης.
- Το ΤΕΕ συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με CRBSI από *S. aureus* λόγω της υψηλής πιθανότητας επιπεπλεγμένης λοίμωξης (25-30%), προκειμένου να αποφασιστεί συντομότερη διάρκεια αγωγής. Παραμένει ερώτημα αν θα μπορούσε να παραλειφθεί σε άτομα χωρίς ΣΔ, ανοσοκαταστολή ή προδιάθεση για ενδοκαρδίτιδα που έχουν αρνητικές αιμοκαλλιέργειες στις 72 ώρες υπό θεραπεία και ύφεση του πυρετού.
- Η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδίας είναι χαμηλή και δεν συνιστάται για αποκλεισμό της διάγνωσης ενδοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με λοίμωξη καθετήρα. Σε ασθενή με αυξημένο κίνδυνο, αν δεν γίνει ΤΕΕ, συνιστάται παρατεταμένη αγωγή τουλάχιστον 4 εβδομάδων.
- Οι ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ που δεν μπορούν να αφαιρεθούν, σε ασθενή που έχει αρνητικές αιμοκαλλιέργειες και κλινική βελτίωση, μπορεί να παραμείνουν υπό κατάλληλη συστηματική και «antibiotic lock» θεραπεία για τουλαχιστον 28 ημέρες.
- Οι ασθενείς με θετική καλλιέργεια άκρου καθετήρα αλλά αρνητική αιμοκαλλιέργεια συνιστάται να λάβουν αντιμικροβιακά για 5-7 ημέρες και να ακολουθήσει στενή παρακολούθηση και νέες αιμοκαλλιέργειες.

9.3. *Enterococci*

- Σε ασθενείς με βακτηριαιμία από εντερόκοκκο που σχετίζεται με ΚΦΚ προτείνεται η αφαίρεση του καθετήρα αν δεν είναι εμφυτευμένος και η χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής για 7-14 ημέρες.
- Αν ο ΚΦΚ είναι εμφυτευμένος και δεν υπάρχει λοίμωξη του σημείου εξόδου ή του υποδορίου τμήματος, ούτε κριτήρια επιπεπλεγμένης λοίμωξης, μπορεί να παραμείνει και η ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή θα συνδυασθεί με "lock therapy" και παρακολούθηση με αιμοκαλλιέργειες.
- Η αμπικιλλίνη θεωρείται η καταλληλότερη αντιμικροβιακή αντοχή για ευαίσθητα στελέχη, ενώ η βανκομυκίνη θα πρέπει να χορηγείται σε στελέχη ανθεκτικά στην αμπικιλλίνη και για ασθενείς αλλεργικούς στις β-λακτάμες. Για στελέχη ανθεκτικά στη βανκομυκίνη ή σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη βανκομυκίνη, λινεζολίδη και δαπτομυκίνη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές βάση ευαισθησιών.
- Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνδυαστική θεραπεία είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις που έχει αποκλειστεί η ενδοκαρδίτιδα.
- Αποκλιμάκωση σε από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή είναι εφικτή επιλογή σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία μετά την αφαίρεση του ΚΦΚ και εφόσον υπάρχει διαθέσιμο αντιμικροβιακό με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος.

9.4. Gram αρνητικά βακτήρια

- Σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτηρίδια που σχετίζεται με μη εμφυτευμένο ΚΦΚ, συνιστάται αφαίρεση του καθετήρα και κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή για 7-14 ημέρες. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μικρότερης διάρκειας αγωγής που δεν υπερβαίνει τις 7 ημέρες.
- Σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με εμφυτευμένο ΚΦΚ και βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτηρίδια, η αφαίρεση του καθετήρα συνιστάται οπωσδήποτε αν το παθογόνο είναι η *P. aeruginosa*. Σε περιπτωση άλλου παθογόνου και μη επιπεπλεγμένης λοίμωξης, ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει και να χορηγηθεί παράλληλα ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και «antibiotic lock» θεραπεία για 10-14 ημέρες με έλεγχο της αρνητικοποίησης των αιμοκαλλιεργειών.

9.5. *Candida sp.*

- Όλοι οι ασθενείς με έστω και μία θετική αιμοκαλλιέργεια πρέπει να θεραπεύονται.
- Ο ΚΦΚ πρέπει να αφαιρείται και το άκρο του να στέλνεται για καλλιέργεια.
- Η διάρκεια της στοχευμένης αντιμυκητιακής αγωγής για καντινταιμία είναι 14 ημέρες μετά την 1η αρνητική καλλιέργεια αίματος, και εφόσον τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης έχουν υποχωρήσει και ο ΚΦΚ έχει αφαιρεθεί. Συνιστάται η λήψη αιμοκαλλιεργειών ανα 24-48 ώρες, μέχρι την πρώτη αρνητική αιμοκαλιέργεια.
- Σε ασθενή με καντινταιμία συνιστάται οφθαλμοσκόπηση πριν τη διακοπή της αγωγής για αποκλεισμό ενδοφθαλμίτιδας, ένδειξη τω βάθει λοίμωξης, η οποία απαιτεί παράταση της αγωγής.
- Η θεραπεία διάσωσης του ΚΦΚ με υποδόριο τμήμα ή ΕΣ με λοίμωξη από *Candida* δεν συνιστάται ως πρακτική ρουτίνας, γιατί τα ποσοστά επιτυχίας με συστηματική αντιμυκητιακή και «antibiotic lock» θεραπεία είναι περίπου 30%.
- Αποκλιμάκωση σε από του στόματος φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις που το επιτρέπει η ευαισθησία του παθογόνου, σε κλινικά σταθερούς ασθενείς, σε μη επιπλεγμένη μυκηταιμία, μετά την αφαίρεση του ΚΦΚ και σε αρνητικές αιμοκαλλιέργειες.

10. Επιδημίες CLABSI

Οι επιδημίες CRBSI είναι ασυνήθεις και οφείλονται σε επιμολυσμένα διαλύματα έγχυσης. Τα βακτήρια που εμπλέκονται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι Gram αρνητικά που μπορούν να αναπτυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου, όπως *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* κ.λπ. Η υποψία για τέτοιου είδους λοιμώξεις εμφανίζεται, όταν αρκετοί ασθενείς με ενδαγγειακούς καθετήρες παρουσιάζουν ασυνήθη μικροβιαιμία με τον ίδιο μικροοργανισμό το ίδιο χρονικό διάστημα. Πρέπει να διενεργηθεί εντατική έρευνα για την ανίχνευση της πηγής της επιδημίας, ούτως ώστε να γίνει πλήρης εκρίζωσή της, με βάση τους κανόνες διερεύνησης νοσοκομειακής επιδημίας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.* 2009;49(1):1-45. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1079. Dosage error in article text. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):457.
2. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-93.
3. Zakhour R, Chaftari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):e241-e250.
4. Böll B, Schalk E, Buchheidt D et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(1):239-59.
5. Miller LM, Clark E, Dipchand C et al; Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infections. *Can J Kidney Health Dis*. 2016 Sep 27;3:2054358116669129.
6. Timsit JF, Baleine J, Bernard L et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):118.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.