



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η διαχείριση των λοιμώξεων της αιματικής ροής που σχετίζονται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα οφειλόμενων σε αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους (CoNS): κριτική ανασκόπηση

ΝΑΤΑΛΙΑ ΜΑΛΛΙΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ουρανία Κώτσιου, Επ. Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ιωάννης Πανταζόπουλος, Αν. Καθηγ. Πνευμον., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Δημοσθένης Μακρής, Καθ. Εντατ. Θεραπ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 14/01/2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**The management of catheter-related bloodstream infections
(CRBSI) due to coagulase-negative staphylococci (CoNS): critical
review**

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
Μεθοδολογία	10
Κεφάλαιο 1.....	11
1.1 Τι είναι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις	11
1.2 Αιτιολογία	12
1.3 Τύποι νοσοκομειακών λοιμώξεων	13
1.4 Επιδημιολογία	13
1.5 Παθοφυσιολογία.....	14
1.6 Διαχείριση και θεραπεία νοσοκομειακών λοιμώξεων	15
1.7 Επιπτώσεις σε ασθενείς και επαγγελματίες υγείας	16
1.8 Πρόγνωση-Πρόληψη.....	16
Κεφάλαιο 2.....	18
2.1 Ο καθετήρας - είδη καθετήρων	18
2.2 Τι είναι οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες	18
2.3 Είδη κεντρικών φλεβικών καθετήρων	19
2.4 Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με υποδόρια σήραγγα (Hickman).....	19
2.5 Κεντρικά εισαγόμενος Φλεβικός Καθετήρας CICC	20
2.6 Κεντρικός φλεβικός καθετήρας τύπου Port -A-Cath	20
2.7 Κεντρικός φλεβικός καθετήρας τύπου PICC	20
2.8 Ενδείξεις εφαρμογής	21
2.9 Αντενδείξεις εφαρμογής.....	21
Κεφάλαιο 3.....	23
3.1 Τι είναι οι λοιμώξεις της αιματικής ροής	23
3.2 Αιτιολογία	24
3.3 Επιδημιολογία	24
Κεφάλαιο 4.....	26
4.1 Λοιμώξεις του αίματος που σχετίζονται με φλεβικό καθετήρα (CRBSI).....	26
4.2 Επιδημιολογία λοιμώξεων της αιματικής ροής που σχετίζονται με φλεβικό καθετήρα .	27

4.3 Παράγοντες κινδύνου	29
4.4 Παθογένεση λοιμώξεων της αιματικής ροής με φλεβικό καθετήρα	30
4.5 Βακτηριακές λοιμώξεις	31
4.6 Διάγνωση του CRBSI.....	32
4.7 Διάγνωση χωρίς απόσυρση καθετήρα (συντηρητική διάγνωση)	33
4.8 Διάγνωση τοπικών σημείων μόλυνσης με (υποψία) μόλυνσης στο σημείο εισαγωγής. 34	
4.9 Θεραπεία CRBSI και εκπαίδευση ασθενών	35
Κεφάλαιο 5.....	37
5.1 Σταφυλόκοκκοι	37
5.2 Γενικά χαρακτηριστικά και δομή των σταφυλόκοκκων	37
5.3 Ταξινόμηση	39
5.4 Coagulase- Αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι (CoNS)	40
5.5 Επιδημιολογία των CoNS	41
5.6 Παράγοντες παθογένειας των CoNS.....	42
Κεφάλαιο 6.....	44
6.1 Συνιστώμενη κατευθυνόμενη θεραπεία και βέλτιστη διάρκεια θεραπείας για το CRBSI που οφείλεται στο (CoNS)	44
Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία.....	46

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τους καθηγητές μου και κυρίως την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου τη κ. Κώτσιου Ουρανία, διότι η ολοκλήρωση της Μεταπτυχιακής Εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη σημαντική στήριξη και την επιστημονική καθοδήγησή της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην οικογένειά μου και στους φίλους μου για την συνεχή τους συμπαράσταση και την υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς τίθεται σε κίνδυνο η ασφάλεια των νοσηλευόμενων. Η λοίμωξη της αιματικής ροής προκαλείται από βακτήρια που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και συνδέεται άμεσα με τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η λοίμωξη του αίματος που οφείλεται στον κεντρικό φλεβικό καθετήρα είναι μια από τις πιο συχνά θανατηφόρες και δαπανηρές επιπλοκές του κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού και η πιο κοινή αιτία νοσοκομειακής βακτηριαιμίας. Οι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι αποτελούν επίσης το πιο συχνό αίτιο νοσοκομειακής μικροβιαίμιας, ιδιαίτερα σε μονάδες στις οποίες γίνεται χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων. Η πιο συνηθισμένη προσέγγιση στην αντιμετώπιση των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων συνίσταται στην απόσυρση του καθετήρα και τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας στον ασθενή. Η συνεχής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, η ορθή παροχή της υγειονομικής περίθαλψης όπως και οι επιστημονικές έρευνες που αποσκοπούν στη σωστή διαχείριση των λοιμώξεων της αιματικής ροής που σχετίζονται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα οφειλόμενων σε αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκου θα πρέπει να ενισχυθούν, καθώς συνεχίζουν να απειλούν καθημερινά την υγεία των ασθενών και τη προστασία της δημόσιας υγείας.

Λέξεις-κλειδιά: σταφυλόκοκκοι, κεντρικός φλεβικός καθετήρας, λοίμωξη αιματικής ροής, ασθενείς

Abstract

Hospital-acquired infections are a specifically very serious public health problem as the safety of hospitalized patients is put in jeopardy. Bloodstream infection is brought about by bacteria that enter the bloodstream and is directly connected with the usage of a central venous catheter. Blood infection owing to central venous catheters is one of the most frequently fatal and most costly complications of central venous catheterization as well as the most common reason of nosocomial bacteremia. Coagulase-negative staphylococci are also a frequent cause of nosocomial microbiota, particularly in units where endovascular catheters are pretty much used. The most usual approach to treat coagulase-negative staphylococci is to withdraw the catheter and give the patient proper antibiotic therapy. Continued education of healthcare professionals, appropriate delivery of healthcare as well as scientific research concentrated on the appropriate management of central venous catheter-related bloodstream infections on account of coagulase-negative staphylococci should be strengthened as they keep on threatening on a daily basis the health of patients and the protection of public health.

Key-words: staphylococci, central venous catheter, bloodstream infection, patients

Εισαγωγή

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς θέτουν σε κίνδυνο σημαντικό την ασφάλεια των νοσηλευόμενων. Ο μεγαλύτερος επιπολασμός παρατηρείται κυρίως εντός των ΜΕΘ (Μονάδων Εντατικής Θεραπείας). Εμφανίζονται σε διαφορετικούς τομείς παροχής υγειονομικής περίθαλψης, όπως σε νοσοκομεία και εγκαταστάσεις μακροχρόνιας περίθαλψης. Οι συνηθέστερες νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι αυτές που αφορούν το ουροποιητικό σύστημα, το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, το δέρμα, οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου, του αίματος και των μαλακών μορίων. Γι' αυτό και η αυξημένη επίπτωσή τους απαιτεί την εφαρμογή άμεσων μέτρων ελέγχου λοιμώξεων. Η λοίμωξη της αιματικής ροής προκαλείται από βακτήρια που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και συνδέεται άμεσα με χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, αποτελώντας τη δεύτερη συχνότερη νοσοκομειακή λοίμωξη στη ΜΕΘ. Σχετίζεται με τη παράταση του μηχανικού αερισμού ενώ η επιρροή της στη θνησιμότητα δεν είναι εξακριβωμένη [1].

Η εισαγωγή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι μια τυπική και συχνά απαραίτητη διαδικασία για ασθενείς με βαριά πάθηση (λ.χ. αιμοκάθαρση, χημειοθεραπεία). Επιτρέπει τη χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων και παραγόντων που είναι γνωστοί ως φλεβικοί ερεθιστικοί παράγοντες. Ακόμα, οι καθετήρες χρησιμοποιούνται για τη διεξαγωγή της αιμοκάθαρσης ή πλασμαφαίρεσης ή ως αγωγός για την εισαγωγή πρόσθετων συσκευών για πιο περίπλοκες διαδικασίες. Η λοίμωξη του αίματος που οφείλεται στον κεντρικό φλεβικό καθετήρα (Catheter Related Bloodstream Infection-CRBSI) αποτελεί μια από τις πιο συχνές, θανατηφόρες και δαπανηρές επιπλοκές του κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού, ενώ επιπλέον είναι η πιο κοινή αιτία νοσοκομειακής βακτηριαιμίας. Αν και η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (Central Venous Catheters-CVCs) αυξάνεται, υπάρχουν επιστημονικές ενδείξεις ότι το πρόβλημα του CRBSI μπορεί να μειωθεί [1].

Το CRBSI εμφανίζεται στο 3% των καθετηριασμών, ωστόσο, η επίπτωση μπορεί να φτάσει το 16%. Οι καθετήρες πνευμονικής αρτηρίας έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης CRBSI με τους CVCs, ενώ οι καθετήρες αιμοκάθαρσης φαίνεται να έχουν πολύ υψηλότερο ποσοστό (29%). Εάν υπάρχει υποψία CRBSI, η αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό με βακτηριοκτόνο παράγοντα δραστικό κατά του *S. aureus* και του *ConNS*, ειδικά εάν σχετίζεται με σήψη ή σηπτικό σοκ. Οι συστηματικές λοιμώξεις του καθετήρα (CRBSI) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν ένας ασθενής με CVC παρουσιάζει βακτηριαιμία ή μυκηταιμία παρουσία σημείων και συμπτωμάτων συστηματικής λοίμωξης [2].

Οι σταφυλόκοκκοι βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα στο δέρμα, τη μύτη και τη περιγεννητική περιοχή. Οι περισσότερες λοιμώξεις που προκαλούνται από σταφυλόκοκκο δεν είναι επικίνδυνες και

θεραπεύονται με αντιβιοτικά. Οι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι (CoNS) αποτελούν επίσης το πιο συχνό αίτιο νοσοκομειακής μικροβιαμίας, ιδιαίτερα σε μονάδες στις οποίες γίνεται χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων. Για το CoNS-CRBSI θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η προτεινόμενη χρήση μιας πολύ σύντομης θεραπείας (διάρκειας περίπου 3 ημερών) με αντιβιοτικά. Ωστόσο, επιβάλλεται να γίνει επαναλαμβανόμενο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα προτού διακοπούν τα αντιβιοτικά. Ο κίνδυνος δυσμενούς κλινικής πορείας σε ασθενείς με σοβαρές παθήσεις είναι πιθανότατα σημαντικά υψηλότερος και ως εκ τούτου μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερη διάρκεια αντιβιοτικής θεραπείας.

Τα CoNS έχουν αναδειχθεί ως οι περισσότερο κοινές αιτίες των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό, οι διεθνείς οδηγίες συνιστούν πλέον θεραπεία διάρκειας 5 έως 7 ημερών για το CoNS-CRBSI. Η γνώση της επίπτωσης του CRBSI και των μικροβιολογικών φασμάτων θα είναι χρήσιμη στη διαμόρφωση δεσμών φροντίδας και αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων [2].

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αιτιολογημένη αξιολόγηση της βιβλιογραφίας με βάση τη συνάφεια και τη σημαντικότητα των εμπειρικών ευρημάτων, των εννοιών, των επιχειρημάτων που παρουσιάζονται, ώστε να απαντηθούν με ευκρίνεια και αιτιολόγηση μέσω της σύνοψης, της σύγκρισης, της αντιπαράθεσης και του σχολιασμού τα ερευνητικά ερωτήματα και οι στόχοι που τέθηκαν εξ αρχής.

Μεθοδολογία

Ερευνητικές υποθέσεις

Στη παρούσα διπλωματική εργασία θα διερευνηθεί:

- α) αν η διάγνωση και η διαχείριση των λοιμώξεων της αιματικής ροής οφειλόμενων στο CoNS μπορεί με ασφάλεια να επιτευχθεί
- β) αν υπάρχουν εφαρμόσιμοι τρόποι αντιμετώπισης του CRBSI που οφείλονται σε CoNS
- γ) εάν η πρόληψη του CRBSI με CoNS είναι εφικτή για ασθενείς υψηλού κινδύνου

Ερευνητικά ερωτήματα

- α) Ποιοι είναι οι τρόποι διαχείρισης των νοσοκομειακών λοιμώξεων;
- β) Ποια είναι η κατάλληλη διαχείριση των λοιμώξεων της αιματικής ροής;
- γ) Ποια η διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων του αίματος που σχετίζονται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CRBSI)
- δ) Ποια η συνιστώμενη θεραπεία για τις CRBSI που οφείλονται σε CoNS

Μεθοδολογία προσέγγισης

Η μεθοδολογία προσέγγισης του θέματος της συγκεκριμένης εργασίας στηρίζεται στην κριτική ανασκόπηση επιστημονικών άρθρων που αναφέρονται στη διαχείριση των λοιμώξεων της αιματικής ροής οφειλόμενων σε αρνητικούς στην κοαγουλάση σταφυλόκοκκους (CoNS) που σχετίζονται με τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Η αναζήτηση δημοσιευμένων επιστημονικών μελετών πραγματοποιήθηκε μέσα από αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Science και Scopus Direct. Για τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας επιλέχθηκαν άρθρα που δημοσιεύτηκαν στην Αγγλική γλώσσα κυρίως τα τελευταία 10 χρόνια. Άρθρα που ήταν πρωτόκολλα ή διπλοτυπίες, δεν διέθεταν περίληψη ή πλήρη βιβλιογραφία αποκλείστηκαν από την ερευνήτρια. Για να εντοπιστούν τα κατάλληλα άρθρα έγινε χρήση λέξεων-κλειδιών βάση των όρων που ακολουθούν και συνδυασμό αυτών στην Αγγλική και Ελληνική γλώσσα όπως: “CoNS”, “σταφυλόκοκκοι”, “CRBSI”, “κεντρικός φλεβικός καθετήρας” και “λοιμώξη αιματικής ροής”.

Κεφάλαιο 1

1.1 Τι είναι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις

Η Νοσοκομειακή Λοίμωξη (ΝΛ) είναι μια από τις πιο συχνές ιατρικές επιπλοκές που επηρεάζουν τους ασθενείς, η οποία σχετίζεται άμεσα με την υγειονομική περίθαλψη και αποκτάται κατά τη διαδικασία λήψης της υγειονομικής περίθαλψης και όχι κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Εκδηλώνεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και εμφανίζεται σε διαφορετικούς τομείς παροχής υγειονομικής περίθαλψης, όπως λ.χ. σε νοσοκομεία και εγκαταστάσεις μακροχρόνιας περίθαλψης, ενώ κάποιες φορές παρουσιάζεται και μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο [3].

Η νοσοκομειακή λοίμωξη εμφανίζεται όταν ο παθογόνος παράγοντας εξαπλώνεται σε έναν ευαίσθητο ξενιστή ασθενή. Στη σύγχρονη υγειονομική περίθαλψη, οι επεμβατικές διαδικασίες όπως και οι χειρουργικές επεμβάσεις, οι ιατρικές συσκευές και οι προσθετικές συσκευές (χειρουργικές εμφυτευμένες συσκευές) συνδέονται με αυτές τις λοιμώξεις. Η αιτιολογία της νοσοκομειακής λοίμωξης βασίζεται στην πηγή ή τον τύπο της μόλυνσης καθώς και το υπεύθυνο παθογόνο, το οποίο μπορεί να είναι βακτηριακό, ιικό ή μυκητιακό παράσιτο. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO), περίπου το 15% όλων των νοσηλευόμενων ασθενών στα νοσοκομεία πάσχουν από αυτές τις λοιμώξεις. Η ΝΛ εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο του ασθενούς, την παρουσία επεμβατικών συσκευών, τη χρήση αντιμικροβιακής θεραπείας, τον τύπο της ΜΕΘ και τον φόρτο εργασίας όπως και την εκπαίδευση των εργαζομένων στον τομέα της υγείας. Τα νοσοκομειακά επίσης απόβλητα χρησιμεύουν ως πιθανή πηγή παθογόνων μικροοργανισμών, μια και περίπου το 20%-25% των νοσοκομειακών αποβλήτων χαρακτηρίζονται ως επικίνδυνα [3].

Η νοσοκομειακή λοίμωξη είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια στην υγειονομική περίθαλψη καθώς επηρεάζει την ασφάλεια των ασθενών. Συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα, στη θνησιμότητα και την οικονομική επιβάρυνση των ίδιων των ασθενών, των οικογενειών τους και των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Η εμφάνιση μικροοργανισμών ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα είναι μια εξίσου σοβαρή επιπλοκή που παρατηρείται στη διάρκεια της νοσοκομειακής λοίμωξης. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια οργάνωσης και προώθησης προγραμμάτων πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων για την ανάπτυξη των συστημάτων επιτήρησης και μεθόδων ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων [4].

1.2 Αιτιολογία

Πολύ συχνά οι νοσοκομειακές λοιμώξεις προκαλούνται από πολυανθεκτικά παθογόνα που αποκτώνται μέσω επεμβατικών διαδικασιών και υπερβολικής ή ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών και όχι μετά από διαδικασίες ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων. Συνήθεις αιτίες των νοσοκομειακών λοιμώξεων είναι η χρήση βελονών, μολυσμένων εργαλείων, αντικειμένων και ουσιών. Η κακή συντήρηση των καθετήρων και των αναπνευστήρων είναι επίσης ένας ακόμη επικίνδυνος λόγος ανάπτυξης νοσοκομειακής λοίμωξης. Όταν ένας καθετήρας χρησιμοποιείται ακατάλληλα, μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Είναι σημαντικό οι επαγγελματίες του ιατρικού τομέα να τηρούν την υγιεινή τους, πλένοντας συνεχώς τα χέρια τους όταν εργάζονται με ασθενείς, για να μπορούν να αποφεύγουν τη διάδοση μικροβίων και την πρόκληση λοιμώξεων. Σε διαφορετική περίπτωση, είναι πιθανόν να εισαχθούν βακτήρια σε μια ανοιχτή πληγή, οδηγώντας τον ασθενή σε θανατηφόρες λοιμώξεις. Επίσης, εάν ένα νοσοκομείο διαθέτει ανεπαρκή εξοπλισμό, νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό, οι ασθενείς παραμελούνται και δεν λαμβάνουν την προσοχή που χρειάζονται, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η υγεία τους και να αναπτύσσονται λοιμώξεις που δεν εύκολο άμεσα να προληφθούν [5,2].

Άλλοι κοινοί παράγοντες κινδύνου που συνήθως συμβάλλουν στην ανάπτυξη τέτοιων λοιμώξεων είναι οι χρόνιες παθήσεις, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο κακοήθης όγκος, ο καρκίνος, το AIDS, το χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα και η λευχαιμία. Το 80% με 87% συνολικά των νοσοκομειακών λοιμώξεων οφείλονται κυρίως στον χρυσίζων σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*), σε είδη εντερόκοκκου όπως στον εντερόκοκκο *faecalis* (εντερόκοκκος κοπράνων), στον εντερόκοκκο *faecium*, στο *E. coli*, σε αρνητικούς στην κοαγουλάση σταφυλόκοκκους (coagulase-negative *Staphylococci*-CoNS), στα είδη μύκητα *Candida albicans* και *Candida glabrata*, στη Κλεμπσιέλλα της πνευμονίας (*K. Pneumoniae*) στη Κλεμπσιέλλα οξυπαραγωγό (*Klebsiella oxytoca*), στη ψευδομονάδα αεριογόνος (*P. Aeruginosa*), στα βακτήριο *A. baumannii*, στα εντεροβακτήρια (*Enterobacter species*), στα αναερόβια βακτήρια *Proteus species* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis* και *P. Penneri*), στους ζυμομύκητες NOS (Yeast NOS) στα βακτηριοειδή (*Bacteroides species*), και σε άλλα παθογόνα. Μεταξύ αυτών των παθογόνων, το 16%–20% περιλαμβάνει πολυανθεκτικούς φαινότυπους (Multi-Drug Resistant-MDR), όπως ο σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη Μεθικιλίνη (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-MRSA), ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *E. faecium*, ανθεκτικός στην καρβαπενέμη (β-λακταμικό παράγωγο που ανήκει στις θειεναμυκίνες), στη *P. aeruginosa*, ανθεκτικός στην κεφαλοσπορίνη εκτεταμένου φάσματος, στη *K. pneumoniae*, στο *K. oxytoca*, το *E. coli* και τα βακτηριοειδή, όπως και ανθεκτικός στην καρβαπενέμη και στο *P. Aeruginosa* [5, 2].

1.3 Τύποι νοσοκομειακών λοιμώξεων

Η σύγχρονη υγειονομική περίθαλψη χρησιμοποιεί πολλούς τύπους επεμβατικών συσκευών και διαδικασιών για τη θεραπεία ασθενών και για να τους βοηθήσει να αναρρώσουν. Οι λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με συσκευές που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές διαδικασίες, όπως καθετήρες ή αναπνευστήρες. Ως αποτέλεσμα, η πρόληψη και ο έλεγχος των λοιμώξεων θα πρέπει να αποτελεί ουσιαστικά βασική προτεραιότητα κάθε υγειονομικού συστήματος όπως και η αντίστοιχη καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών, όπως του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και του *Clostridium difficile* (C. difficile) [6, 7].

Σύμφωνα με το CDC, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις γενικά ταξινομούνται σε 13 τύπους με βάση τα κλινικά και τα βιολογικά τους κριτήρια. Αυτές είναι οι λοιμώξεις χειρουργικής περιοχής, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος, οι νοσοκομειακές μυκητιάσεις, οι ουρολοιμώξεις, οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής και ιογενούς πνευμονίας, *Mycobacterium tuberculosis* και της πνευμονικής ασπεργίλλωσης των λεγεωνάριων. Άλλοι συνήθεις τύποι μόλυνσης είναι οι αιματογενείς λοιμώξεις σχετιζόμενες με κεντρική γραμμή (Central Line associated bloodstream infection-CLABSI), οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος λόγω χρήσης καθετήρα (Catheter-associated urinary tract infection-CAUTI) και η πνευμονία υποβοηθούμενη από αναπνευστήρα (Ventilator-associated pneumonia-VAP) [6, 7].

1.4 Επιδημιολογία

Η νοσοκομειακή λοίμωξη επηρεάζει το 3,2% όλων των νοσηλευόμενων ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες, και το 6,5% στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ενώ ο επιπολασμός παγκοσμίως είναι πιθανότατα πολύ υψηλότερος. Ανά 100 ασθενείς που νοσηλεύονται, 7 ασθενείς στις ανεπτυγμένες χώρες και 10 ασθενείς στις αναπτυσσόμενες χώρες μπορούν να αποκτήσουν μία από τις προαναφερόμενες λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Οι πληθυσμοί που τίθενται σε κίνδυνο είναι ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας, σε μονάδες εγκαυμάτων, σε μονάδες που οι ασθενείς υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνων και σε μονάδες νεογνών. Σύμφωνα με μελέτη του πρωτοκόλλου συλλογής δεδομένων Εκτεταμένου Επιπολασμού Μόλυνσης στην Εντατική Θεραπεία (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care-EPIC II), το ποσοστό των μολυσμένων ασθενών εντός της ΜΕΘ αγγίζει το ποσοστό του 51%. Εκτενείς επιπλέον μελέτες στις ΗΠΑ και την Ευρώπη δείχνουν ότι η πυκνότητα εμφάνισης των νοσοκομειακών λοιμώξεων κυμαινόταν από 13,0 έως 20,3 επεισόδια ανά 1000 ημέρες ασθενούς [3].

Περισσότερα από 3,5 εκατομμύρια περιπτώσεις λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Healthcare-associated infections-HAI) υπολογίζεται ότι συμβαίνουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΕ/ΕΟΧ) κάθε χρόνο, που οδηγεί σε περισσότερους από 90 χιλιάδες θανάτους και αντιστοιχούν σε περίπου 2,5 εκατομμύρια έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία (Disability-adjusted life years-DALYs), επιβάρυνση που εκτιμάται ότι υπερβαίνει τη σωρευτική επιβάρυνση άλλων λοιμώξεων. Ζητήματα όπως το ελλιπές προσωπικό και οι ανεπαρκείς πρακτικές στείρωσης μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον επιπολασμό των ΝΛ [2].

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) στις ΗΠΑ υποστηρίζει ότι σχεδόν 1,7 εκατομμύρια νοσηλευόμενοι ασθενείς εκτίθενται ετησίως σε κάποια νοσοκομειακή λοίμωξη ενώ λαμβάνουν θεραπεία για άλλα προβλήματα υγείας και ότι περισσότεροι από 98.000 από αυτούς τους ασθενείς (σε ποσοστό περίπου 1 στους 17) πεθαίνουν λόγω ΝΛ. Σύμφωνα με την Υπηρεσία Έρευνας και Ποιότητας της Φροντίδας Υγείας (Agency for Healthcare Research and Quality-AHRQ) του αμερικανικού υπουργείου Υγείας, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν τις πιο συχνές επιπλοκές της νοσοκομειακής περίθαλψης και μία από τις 10 κορυφαίες αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ [6].

Στην Ελλάδα, το ποσοστό επικράτησης της νοσοκομειακής λοίμωξης ανέρχονταν σε ποσοστό 9,1%, όπου οι πιο συχνόι τύποι ΝΛ ήταν οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού (Lower Respiratory Tract Infections-LRTIs), οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος (Bloodstream infections), οι ουρολοιμώξεις (Urinary Tract Infection-UTIs), οι λοιμώξεις της χειρουργικής περιοχής (Surgical Site Infections-SSIs) και οι συστηματικές λοιμώξεις (Systemic infections). Σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας όπως στο Μπρουνέι, στη Καμπότζη, στο Ανατολικό Τιμόρ, στη Μιανμάρ, στη Μαλαισία, στη Σιγκαπούρη, στην Ινδονησία, στο Λάος, στις Φιλιππίνες, στο Βιετνάμ και στη Ταϊλάνδη) το συνολικό ποσοστό επιπολασμού άγγιζε το 9,1%, ενώ οι πιο κοινοί μικροοργανισμοί βρέθηκαν να είναι οι *P. aeruginosa*, το είδος *Klebsiella* και το *Acinetobacter baumannii* [8, 9].

1.5 Παθοφυσιολογία

Η μετάδοση παθογόνων μικροοργανισμών σε ένα περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης είναι πολύπλοκη και μπορεί να συμβεί μέσω της άμεσης επαφής με τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας ή μέσω του μολυσμένου περιβάλλοντος. Η ανάπτυξη της νοσοκομειακής λοίμωξης εξαρτάται από δύο κυρίως βασικούς παθοφυσιολογικούς παράγοντες: τη μειωμένη άμυνα του ξενιστή και τον αποικισμό από παθογόνα ή δυνητικά παθογόνα βακτήρια. Αν και αυτοί οι δύο παράγοντες μπορούν να προκύψουν ανεξάρτητα, για να προκληθεί μόλυνση πρέπει να υπάρχουν και οι δύο σε κάποιο βαθμό. Η μειωμένη ανοσολογική άμυνα του ξενιστή είναι συχνή σε ασθενείς που βρίσκονται σε εντατική θεραπεία. Η ανοσοκαταστολή -κυρίως λόγω της απελευθέρωσης της ιντερλευκίνης και άλλων αντιφλεγμονωδών

μεσολαβητών- δημιουργεί ανοσοπαράλυση, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μολυσματικών επιπλοκών [10].

Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά σε ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας, μπορεί να συμβάλει σε αυτή την κατάσταση, καθιστώντας τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών ως ομάδα ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη νοσοκομειακής λοίμωξης. Η ανοσολογική άμυνα, στην οποία περιλαμβάνεται για παράδειγμα ο βήχας, το φτέρνισμα και η κάθαρση του βλεννογόνου, είναι όλοι σημαντικοί μηχανισμοί άμυνας του ξενιστή στην πρόληψη της αναπνευστικής λοίμωξης. Ωστόσο, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση μπορεί να μειώσει αυτές τις τοπικές άμυνες, δημιουργώντας προδιάθεση για λοίμωξη του αναπνευστικού σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό. Η αερόβια μάλιστα μετάδοση περιλαμβάνει τη μετάδοση οργανισμών από την αναπνευστική οδό με μικρά σταγονίδια (λιγότερα από 5 microns) που διανύουν μεγάλες αποστάσεις. Ο ιός της ανεμοβλογιάς, η φυματίωση, η ιλαρά και ο νέος ιός SARS-COV-2 μπορεί να μεταδοθούν μέσω της αερομεταφερόμενης οδού [10].

Ο βακτηριακός αποικισμός συνδέεται στενά με την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο και είναι ιδιαίτερα συχνός σε βαρέως πάσχοντες για ποικίλους λόγους, όπως η συχνά εξασθενημένη άμυνα του ξενιστή, η παρουσία επεμβατικών συσκευών που σχηματίζουν ένα στόμιο αποικισμού και η μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών. Τα μικρόβια που μεταδίδονται με αερομεταφερόμενη εξάπλωση περιλαμβάνουν το *Mycobacterium tuberculosis* και ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. Οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (*Coagulase-negative staphylococci-CoNS*), που βρίσκονται συνήθως στη χλωρίδα του δέρματος, είναι μια κοινή αιτία αποικισμού των κεντρικών γραμμών και ως εκ τούτου λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με την κεντρική γραμμή [11, 12].

1.6 Διαχείριση και θεραπεία νοσοκομειακών λοιμώξεων

Η διαχείριση των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε περίπτωση σήψης ακολουθεί την καθιερωμένη στοχευόμενη θεραπεία, αντιβιοτικών, αναζωογόνησης υγρών και στενή παρακολούθηση για δυσλειτουργία οργάνων των ασθενών. Η αναζωογόνηση με υγρά θα πρέπει να ακολουθείται από διαδοχικές αξιολογήσεις των κλινικών και αιμοδυναμικών αποκρίσεων. Η επιλογή και ο χρόνος έναρξης των αντιβιοτικών είναι κρίσιμοι. Η χρήση αντιβιοτικών θα πρέπει να ξεκινά όσον το δυνατόν νωρίτερα, τουλάχιστον εντός 1 ώρας, ενώ εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης του αίματος που σχετίζεται με την κεντρική γραμμή, θα πρέπει να ληφθούν δύο σετ αιμοκαλλιιεργειών, η μία από μια περιφερική φλεβική περιοχή και η άλλη από τη θέση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, πριν από την έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας. Σε περίπτωση υπότασης ή δυσλειτουργίας οργάνων, ο καθετήρας θα πρέπει να αφαιρεθεί χωρίς καθυστέρηση και το άκρο θα πρέπει να σταλεί για καλλιέργεια [12].

Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστεί καλύτερα ο ρόλος των ερευνών επιπολασμού στην επιτήρηση λοιμώξεων όπως και ο ρόλος τους στην αντιμικροβιακή διαχείριση και τον εντοπισμό των πιο αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης και της θεραπείας των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για τις ιατρικές εγκαταστάσεις και ένα από τα πιο συχνά αποφεύξιμα αρνητικά αποτελέσματα των ασθενών, καθώς συμβάλλουν σημαντικά στα νοσοκομειακά έξοδα και στα ποσοστά θνησιμότητας. Η βάση των αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων στα νοσοκομεία μπορεί να είναι η επιτήρηση της αντοχής στα αντιβιοτικά σε συνδυασμό με την παρακολούθηση των μοτίβων συνταγογράφησης των ιατρών [11].

1.7 Επιπτώσεις σε ασθενείς και επαγγελματίες υγείας

Για την αποτελεσματική καταπολέμηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να είναι επιμελείς στην παρακολούθηση των ποσοστών μόλυνσης και στην εφαρμογή πρακτικών που βασίζονται σε στοιχεία για τη μείωση αυτών των ποσοστών. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκτενώς για τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης της νοσοκομειακής λοίμωξης κατά τη λήψη φροντίδας. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να αξιολογούν ορθά τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς για την ανάπτυξη ειδικής μόλυνσης και να είναι σε θέση να εντοπίζουν και να εφαρμόζουν τρόπους περιορισμού των παραγόντων κινδύνου [13].

Το προσωπικό κλινικής περίθαλψης και άλλοι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης αποτελούν τη πρώτη γραμμή άμυνας για την εφαρμογή των πρακτικών ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε καθημερινή βάση για την πρόληψη λοιμώξεων και τη μετάδοση μικροοργανισμών σε άλλους ασθενείς. Αν και η εκπαίδευση στην πρόληψη της έκθεσης σε παθογόνα που μεταδίδονται στο αίμα απαιτείται ετησίως, οι κλινικοί νοσηλευτές (εγγεγραμμένοι νοσηλευτές, εξουσιοδοτημένοι πρακτικοί νοσηλευτές και πιστοποιημένοι βοηθοί νοσηλευτών) όπως και το υπόλοιπο προσωπικό της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να λαμβάνει πρόσθετη εκπαίδευση ελέγχου λοιμώξεων και περιοδικές αξιολογήσεις ασηπτικής φροντίδας ως προγραμματισμένη δραστηριότητα για την ασφάλεια των ιδίων και των ασθενών [13].

1.8 Πρόγνωση-Πρόληψη

Σε παγκόσμιο επίπεδο ο επιπολασμός των ΗΑΙ ποικίλλει, με εκτιμήσεις 7% στις ανεπτυγμένες χώρες και 10% στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πολλά νοσοκομεία έχουν δημιουργήσει συστήματα παρακολούθησης και επιτήρησης λοιμώξεων, μαζί με ισχυρές στρατηγικές πρόληψης για τη μείωση του ποσοστού των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ο κίνδυνος για νοσοκομειακές λοιμώξεις εξαρτάται από τις

πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων στην εγκατάσταση, την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και τον επιπολασμό των διαφόρων παθογόνων παραγόντων εντός της κοινότητας. Η πρόληψη πρέπει να καθοδηγείται από τη μέτρηση δεικτών, όπως τα ποσοστά των νοσοκομειακών λοιμώξεων, οι δείκτες δομής, οι δείκτες διαδικασίας και οι έλεγχοι χρησιμοποιώντας λίστες ελέγχου για να πραγματοποιείται ορθή αξιολόγηση των διαδικασιών και του εξοπλισμού [14].

Η επιτήρηση των HAI αναφέρεται ως βασικό συστατικό των προγραμμάτων αποτελεσματικής πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων (Infection Prevention and Control-IPC) από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά την εμφάνιση των HAI. Παρά την υιοθέτηση ηλεκτρονικών αρχείων υγείας (Electronic Health Records-EHRs), η πλειονότητα των δραστηριοτήτων επιτήρησης εξακολουθεί να βασίζεται στη συμπλήρωση διαγραμμάτων παρακολούθησης ασθενών από το προσωπικό ελέγχου λοιμώξεων, μια διαδικασία που συχνά είναι επιρρεπής σε ανθρώπινο λάθος και σε χαμηλή αξιοπιστία [15].

Η επιτήρηση επιτρέπει στα νοσοκομεία και το ιατρικό προσωπικό να μετρούν την αποτελεσματικότητα των στρατηγικών που εφαρμόζονται για τη μείωση των ποσοστών μόλυνσης. Τα σχέδια επιτήρησης των υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να έχουν καθορισμένες σχέσεις με τα εσωτερικά συστήματα διαχείρισης ποιότητας και κινδύνου. Τα δεδομένα του ποσοστού μόλυνσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με θετικό τρόπο για τη βελτίωση της ποιότητας όπως και της ασφάλειας της υγειονομικής περίθαλψης. Η άμεση ανατροφοδότηση της ανάλυσης δεδομένων επιτήρησης αποτελεί μια αποδεδειγμένη στρατηγική για την πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγεία. Η βελτιωμένη υποδομή της τεχνολογίας πληροφοριών (Information Technology-IT) και η συνεχιζόμενη εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού, σε πολλά νοσοκομεία σήμερα ενισχύει σημαντικά την ανάπτυξη σύγχρονων συστημάτων αυτοματοποιημένης επιτήρησης (Automated Surveillance-AS) ώστε να ξεπεραστούν οι περιορισμοί της παραδοσιακής μεθοδολογίας επιτήρησης [15].

Κεφάλαιο 2

2.1 Ο καθετήρας - είδη καθετήρων

Οι ιατρικοί καθετήρες είναι σωλήνες που χρησιμοποιούνται στην υγειονομική περίθαλψη για την παροχή φαρμάκων, υγρών ή αερίων σε ασθενείς ή για την παροχέτευση σωματικών υγρών όπως τα ούρα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν συσκευές αγγειακής πρόσβασης, ενδοφλέβιοι καθετήρες, καθετήρες αναρρόφησης, ουροποιητικοί καθετήρες και θωρακικοί σωλήνες παροχέτευσης. Οι καθετήρες εισάγονται γενικά σε μια σωματική κοιλότητα ή αιμοφόρο αγγείο. Μπορεί να είναι λεπτοί, εύκαμπτοι πλαστικοί (PVC) σωλήνες που ονομάζονται μαλακοί και ανθεκτικοί καθετήρες, ή παχύτεροι και πιο άκαμπτοι καθετήρες που ονομάζονται σκληροί καθετήρες. Ένας καθετήρας που μπορεί να μείνει στο σώμα, είτε προσωρινά είτε μόνιμα, αναφέρεται ως μόνιμος καθετήρας. Η συσκευή αυτή χρησιμοποιείται για τη μεταφορά υγρών μέσα ή έξω από το σώμα [25].

Ένας καθετήρας ορίζεται αρχικά από τον τύπο του αγγείου που καθετηριάζει. Ο καθετηριασμός αφορά ή τη περιφερική φλέβα, στην οποία εισέρχονται ο περιφερικά Εισαγόμενος Κεντρικός Καθετήρας (Peripheral Inserted Central Catheter-PICC), όπου η υποκλείδια φλέβα αποτελεί το πιο συνηθισμένο σημείο εισαγωγής ή τη κεντρική φλέβα (όπως η μηριαία, η σφαγίτιδα και η υποκλείδιος). Επιπλέον, καθορίζεται όχι μόνο από τη προοριζόμενη διάρκεια ζωής του ίδιου του καθετήρα (μακρά ή βραχεία), αλλά και από το τρόπο εισαγωγής του καθετήρα από το δέρμα στο αγγείο· ως αποτέλεσμα, να διαχωρίζονται σε εμφυτεύσιμους (tunneled), σε εμφυτευμένους (ports) και σε μη εμφυτεύσιμους (nontunneled). Τέλος ο τύπος του καθετήρα καθορίζεται και από το μέγεθος και με βάση κάποια χαρακτηριστικά γνωρίσματα, όπως το εύρος και το μήκος του καθετήρα, τη παρουσία ή όχι cuff (ενδοτραχειακοί καθετήρες μιας χρήσης) και τον αριθμό των αυλών (μονού αυλού, 2αυλος ή 3αυλος κτλ.) [25].

2.2 Τι είναι οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας (CVC) είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες παρεμβάσεις σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ο CVC είναι ένας μακρύς, εύκαμπτος σωλήνας (καθετήρας) που εισάγεται σε μια μεγάλη, κεντρική φλέβα (συνήθως στην έσω σφαγίτιδα, υποκλείδια ή μηριαία) και προωθείται έως ότου ο τερματικός αυλός βρίσκεται εντός της κάτω κοίλης φλέβας, της άνω κοίλης φλέβας ή του δεξιού κόλπου. Η συσκευή αυτή και οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την τοποθέτησή του μέσω μιας φλέβας στο λαιμό, τη βουβωνική χώρα, το στήθος ή το χέρι είναι συνώνυμες με την κεντρική γραμμή (central line) ή την κεντρική φλεβική πρόσβαση (central venous access), για να δοθούν υγρά, αίμα ή φάρμακα ή για να γίνουν πιο γρήγορα ιατρικές εργαστηριακές εξετάσεις. Οι κεντρικοί

φλεβικοί καθετήρες είναι σημαντικοί για τη θεραπεία πολλών παθήσεων, ιδιαίτερα σε μονάδες εντατικής θεραπείας [1].

Ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας τοποθετείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό, στο χειρουργείο, στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ), στη μονάδα εντατικής θεραπείας, σε κλινικές ή ακόμη και στο κρεβάτι του ασθενούς που νοσηλεύεται στο σπίτι του. Οι λόγοι για την εισαγωγή ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα περιλαμβάνουν, εκτός από τους προαναφερθέντες, την ταχεία χορήγηση υγρών κατά τις περιόδους ανάνηψης, για αιμοκάθαρση, την παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης, τη χορήγηση αγγειοσυσταλτικών ή φλεβοσκληρωτικών φαρμάκων καθώς και τη χρήση καθετήρων μεγάλης οπής για τους σκοπούς της αιμοδιήθησης. Ορισμένα επίσης φάρμακα ή υγρά όπως το διάλυμα καλίου, τα ισχυρά αγγειοσυσταλτικά και τα φάρμακα χημειοθεραπείας θα πρέπει να χορηγούνται μέσω του κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Παρόλα αυτά, ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας είναι μια επεμβατική τεχνική και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σωστά για να ελαχιστοποιούνται οι τυχόν πιθανοί κίνδυνοι [1].

2.3 Είδη κεντρικών φλεβικών καθετήρων

Οι συσκευές κεντρικής φλεβικής πρόσβασης ταξινομούνται γενικά με βάση τη διάρκεια χρήσης του καθετήρα, λ.χ. το χρόνο παραμονής του στο σώμα του ασθενούς, (δηλαδή εάν η χρήση του θα είναι βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη, μακροπρόθεσμη), τη θέση του άκρου του καθετήρα (λ.χ. κεντρική, περιφερική), τη θέση εισαγωγής (λ.χ. σφαγίτιδα, βραχιόνιο), τον αριθμό των αυλών (δηλαδή, μονός, διπλός, τριπλός), καθώς και εάν ο καθετήρας έχει εμφυτευθεί ή όχι και σε ποιο βαθμό (π.χ. με σήραγγα, πλήρως εμφυτευμένο, δηλαδή, θύρα). Η επιλογή του είδους κεντρικού φλεβικού καθετήρα που θα τοποθετηθεί εξαρτάται από τον θεραπευτικό σκοπό της χρήσης. Σκοπός είναι να αυξηθούν τα οφέλη του CVC, διατηρώντας παράλληλα τους κινδύνους από λοιμώξεις στο χαμηλότερο δυνατόν επίπεδο [1].

2.4 Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με υποδόρια σήραγγα (Hickman)

Οι καθετήρες με σήραγγα περνούν κάτω από το δέρμα σε ξεχωριστό σημείο εξόδου. Αυτό βοηθά στη σταθεροποίησή τους καθιστώντας τους χρήσιμους για μακροχρόνια θεραπεία. Μπορούν να έχουν έναν ή περισσότερους αυλούς, έχουν μέγεθος ≥ 8 εκατοστά και εμφυτεύονται στην μηριαία ή υποκλείδιο φλέβα. Εμφανίζουν μικρό ποσοστό λοιμώξεων καθώς ο ασκός δεν επιτρέπει την είσοδο των μικροβίων στον κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Η γραμμή Hickman είναι ένας σωλήνας που τοποθετείται σε ένα από τα κύρια αιμοφόρα αγγεία που οδηγεί στην καρδιά. Χρησιμοποιείται για τη χορήγηση θεραπείας απευθείας στη φλέβα για μεγάλο χρονικό διάστημα—όπως χημειοθεραπεία, αντιβιοτικά, συμπληρώματα διατροφής, μεταγγίσεις αίματος ή για τη λήψη δειγμάτων αίματος για εξέταση. Συνήθως δεν υπάρχουν προβλήματα με την τοποθέτηση μιας γραμμής Hickman [26].

2.5 Κεντρικά εισαγόμενος Φλεβικός Καθετήρας CICC

Ο κεντρικά εισαγόμενος φλεβικός καθετήρας (Centrally Inserted Central Catheter-CICC) είναι μια συσκευή φλεβικής πρόσβασης που τελικά καταλήγει στην άνω κοίλη φλέβα (Superior vena cava-SVC) ή στον δεξιό κόλπο. Μπορεί να εισαχθεί κεντρικά και η ιδανική θέση του άκρου του CICC είναι η ένωση της άνω κοίλης φλέβας και του δεξιού κόλπου. Η χρήση του κεντρικά εισαγόμενου φλεβικού καθετήρα έχει συσχετιστεί με ποσοστά μολυσματικών, θρομβωτικών και μηχανικών επιπλοκών σε ποσοστά υψηλότερα του 15%, ενώ η εισαγωγή CICC στην έσω σφαγίτιδα φλέβα και στην υποκλείδια φλέβα μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή παρακέντηση, πνευμοθώρακα, αιμοθώρακα και αιμάτωμα. Η καθοδήγηση με υπερήχους έχει προταθεί ως το πρότυπο για την σωλήνωση της σφαγίτιδας φλέβας [27].

2.6 Κεντρικός φλεβικός καθετήρας τύπου Port -A-Cath

Ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας Port-a-Cath αποτελεί μια συσκευή κεντρικής φλεβικής προσπέλασης που είναι αναγκαία σε όσους χορηγείται ενδοφλέβια φαρμακευτική θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα, όπως λ.χ. χορήγηση χημειοθεραπείας. Ο εμφυτεύσιμος φλεβικός καθετήρας Port-a-Cath αποτελείται από μια θύρα και ο καθετήρας τοποθετείται με μια μικρή χειρουργική επέμβαση στο στήθος, στη κοιλιακή χώρα ή στο άνω άκρο. Ο καθετήρας βοηθά στη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και φαρμάκων στο σώμα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη αίματος όταν χρειάζεται να γίνουν εξετάσεις αίματος. Η τοποθέτηση της θύρας στον καθετήρα προκαλεί λιγότερη φθορά στις φλέβες. Ωστόσο, παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα, όπως επιπλοκές (λ.χ. αιμάτωμα, λοιμώξεις, θρόμβωση), αυξημένο κόστος και κίνδυνο εξαγγείωσης [28].

2.7 Κεντρικός φλεβικός καθετήρας τύπου PICC

Ο Περιφερικά Εισαγόμενος Κεντρικός Καθετήρας (Peripheral Inserted Central Catheter-PICC) είναι μία συσκευή αγγειακής πρόσβασης (Vascular Access Device-VAD) η οποία αποτελεί μια εξαιρετική επιλογή για διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς προσφέρει στους κλινικούς ιατρούς όσο και στους νοσηλευτές μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για κεντρική πρόσβαση. Ωστόσο, οι φλεβικοί καθετήρες PICC πιστεύεται ότι είναι πιο θρομβογόνοι σε σύγκριση με τους κεντρικά εισαγόμενους φλεβικούς καθετήρες CICC, λόγω της εισαγωγής τους σε φλέβες που έχουν μικρότερο διάμετρο. Για τη φροντίδα των ασθενών συναντώνται επίσης και άλλα είδη φλεβικών καθετήρων, όπως οι ομφαλικοί καθετήρες, οι καθετήρες αιμοκάθαρσης και οι βαλβίδες εμφύτευσης [29].

2.8 Ενδείξεις εφαρμογής

Αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές και συσκευές πρόσβασης για πολλές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης ολικής παρεντερικής διατροφής, της αιμοκάθαρσης, της πλασμαφαίρεσης, της χορήγησης φαρμάκων και της αιμοδυναμικής παρακολούθησης και για τη διευκόλυνση περαιτέρω σύνθετων παρεμβάσεων όπως η τοποθέτηση διαφλεβίου βηματοδότη. Οι ενδείξεις για την κεντρική φλεβική πρόσβαση είναι ευρείες και συχνά είναι περιστασιακές. Πολύ σημαντική κρίνεται η έναρξη εξωσωματικών θεραπειών, όπως η αιμοκάθαρση, η πλασμαφαίρεση και η συνεχής θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης καθώς και η εξασφάλιση της δυνατότητας της αιμοδυναμικής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων και των κεντρικών φλεβικών πιέσεων [29, 30].

2.9 Αντενδείξεις εφαρμογής

Οι συχνές επιπλοκές της εισαγωγής του CVC περιλαμβάνουν τον τραυματισμό αρτηρίας ή/και τη δημιουργία του πνευμοθώρακα, επαναλαμβανόμενες προσπάθειες, αιμάτωμα και αιμορραγία. Καθώς οι αντενδείξεις για την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι αρκετές, διαχωρίζονται σε σχετικές και απόλυτες. Οι αντενδείξεις μπορεί να είναι συγκεκριμένες και να αφορούν ένα καθορισμένο σημείο ή σχετικές, οι οποίες μπορεί να παραβλεφθούν λόγω της επείγουσας ανάγκης της χρήσης του καθετήρα, καθώς απαιτείται προηγουμένως προσεκτική εξέταση της υποκείμενης παθολογίας και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς. Οι απόλυτες αντενδείξεις αναφέρονται στην ενεργή λοίμωξη του δέρματος ή των μαλακών ιστών, στην πιθανή θέση της κεντρικής γραμμής, όπως και στην ανατομική παραμόρφωση του σημείου που περιλαμβάνει εμφυτεύσιμο ή και μόνιμο υλικό, όπως καθετήρες αιμοκάθαρσης και βηματοδότες. Από την άλλη πλευρά, οι σχετικές αντενδείξεις αφορούν τη πήξη, παρόλο που η πραγματική συχνότητα της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας αγγίζει περίπου το 0,8%, την υιοθέτηση διαταραγμένου νυχτερινού ύπνου και την εμφάνιση της νοσηρής παχυσαρκίας. Επιπλέον, η θρομβοπενία φαίνεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών [30].

Οι συστάσεις που προτείνονται για τη διαχείριση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση αφορούν: α) τη χρήση εμποτισμού καθετήρα για την πρόληψη της Λοίμωξης της Κυκλοφορίας του Αίματος που σχετίζεται με τον Καθετήρα (CRBSI), β) τη χρήση καθοδήγησης υπερήχων σε πραγματικό χρόνο για εισαγωγή υποκλείδιας ή μηριαίας φλέβας, όπως και για την έσω σφαγίτιδα φλέβα, γ) τη χρήση καθοδήγησης με έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler (Complete Duplex Ultrasound-CDUS) σε πραγματικό χρόνο για τον κεντρικό φλεβικό καθετηριασμό για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, δ) τη μη χρήση ηπαρίνης για τη διατήρηση της βατότητας του καθετήρα CVC, ε) τη χρήση υπερήχου με σκιαγραφικό (Contrast Enhanced Ultrasound-CEUS) για την

επιβεβαίωση της τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ζ) τη χρήση υπερήχων δίπλα στο κρεβάτι μαζί με αναδεδυμένο ή μη αναδεδυμένο φυσιολογικό ορό για την επιβεβαίωση της θέσης του καθετήρα CVC, η) τη χρήση της υποκλείδιας θέσης για την εισαγωγή του CVC, θ) τη μη χρήση καθετήρων συνδεδεμένων με ηπαρίνη ή βαρφαρίνη για την πρόληψη της σχετιζόμενης με τον καθετήρα CVC για να αποφευχθεί επίσης η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε παιδιά (Deep Vein Thrombosis-DVT), ι) να επιτρέπεται εφαρμογή δεσμών κεντρικής γραμμής για τη μείωση του κινδύνου CRBSI στις μονάδες εντατικής θεραπείας ενηλίκων, παιδιατρικών και νεογνών, κ) τη χρήση δερματικής αντισηψίας με χλωρεξιδίνη καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής για τη μείωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα και λ) τον διαφορικό χρόνο θετικότητας (Differential Time to Positivity-DTP) των αιμοκαλλιιεργειών από CVC και περιφερική φλέβα διάρκειας 120 λεπτών καθώς μια DTP αιμοκαλλιιεργειών έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση του CRBSI [1].

Για το λόγο αυτό, η άσηπτη τεχνική και ο στείρος εξοπλισμός είναι ιδιαίτερα ζωτικής σημασίας για αυτή τη διαδικασία για τη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με τον καθετήρα. Η εκπαίδευση σχετικά με την τυποποιημένη τοποθέτηση καθετήρα, τη φροντίδα, τη συντήρηση και την πρόληψη της μόλυνσης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει δραστικά τη συχνότητα εμφάνισης CRBSI [31].

Κεφάλαιο 3

3.1 Τι είναι οι λοιμώξεις της αιματικής ροής

Οι λοιμώξεις της αιματικής ροής (Bloodstream Infections-BSI) αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και μια από τις περισσότερες σοβαρές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πολλές χώρες. Οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος ορίζονται ευρέως ως η παρουσία βιώσιμων μικροοργανισμών στο αίμα, που μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή στον ξενιστή και να αλλάξει τις κλινικές και αιμοδυναμικές ιδιότητες οδηγώντας σε νοσηρές συνέπειες. Η παρουσία μικροοργανισμών στην κυκλοφορία του αίματος θα μπορούσε να αποτελεί σημαντική απειλή για τα περισσότερα όργανα. Η BSI επηρεάζει περίπου 30 εκατομμύρια ανθρώπους κάθε χρόνο, οδηγώντας τουλάχιστον σε 6 εκατομμύρια θανάτους. Η έγκαιρη αναγνώριση του υπεύθυνου παθογόνου στα αρχικά στάδια της νόσου επιτρέπει στους κλινικούς γιατρούς να εφαρμόσουν την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία με τον πιο έγκαιρο τρόπο. Η ταχεία θεραπεία με το σωστό αντιβιοτικό όχι μόνο βελτιώνει τις πιθανότητες επιβίωσης του ασθενούς, αλλά μειώνει σημαντικά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και το σχετικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης [16].

Οι λοιμώξεις της αιματικής ροής σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα στα παιδιά, ιδιαίτερα στα νεογνά. Μια πρόσφατη ανασκόπηση για την παιδιατρική σήψη έδειξε ότι οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος αντιπροσώπευαν το 26,5% των παγκόσμιων επιβαρύνσεων ασθενειών που σχετίζονται με το BSI όπως και το 25% των θανάτων στα παιδιά σε ολόκληρο τον κόσμο. Μελέτες σχετικά με την παγκόσμια επιβάρυνση των βακτηριακών λοιμώξεων δείχνουν ότι περισσότεροι από 2 εκατομμύρια θάνατοι προκαλούνται εξαιτίας του BSI. Οι λοιμώξεις της αιματικής ροής όπως και η σήψη αποτελούν σοβαρές μολυσματικές ασθένειες που ορίζονται από την παρουσία βιώσιμων βακτηριακών ή μυκητιακών μικροοργανισμών στην κυκλοφορία του αίματος [16, 17].

Όπως αποδεικνύεται από τη θετικότητα μιας ή περισσότερων αιμοκαλλιιεργειών, προκαλούν μια φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζεται από αλλαγή της κλινικής, εργαστηριακής και των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Υπό αυτό το πρίσμα, η BSI και η σήψη αποτελούν επί της ουσίας δύο πλευρές του ίδιου φαινομένου, καθώς η σήψη είναι ένα μολυσματικό σύνδρομο που προκαλείται από μια μολυσματική ασθένεια, ενώ η BSI είναι μια σήψη που προκαλείται από βιώσιμους μικροοργανισμούς που κυκλοφορούν στο αίμα. Ωστόσο, το BSI μπορεί να προηγηθεί, να ακολουθηθεί ή να συνοδεύει μια λοιμώδη νόσο, όπως η ενδοκαρδίτιδα, η πνευμονία, η ουρολοίμωξη, η μηνιγγίτιδα και άλλες. Επιπλέον, είναι υπεύθυνη για την παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, το υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης και τη σημαντική θνησιμότητα από την οποία χαρακτηρίζεται [16, 17].

3.2 Αιτιολογία

Η λοίμωξη του αίματος αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παρά τη διαθεσιμότητα ισχυρής αντιμικροβιακής θεραπείας και την πρόοδο στην υποστηρικτική φροντίδα και τη διαχείριση της σήψης. Η BSI είναι μια σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που προκαλείται από την εισβολή μικροοργανισμών στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, οι λόγοι της θνησιμότητας μπορεί να είναι πολύ μεταβλητοί ανάλογα με τον τόπο απόκτησης (λ.χ. στο νοσοκομείο), το συγκεκριμένο πληθυσμό, την ανάπτυξη των παθογόνων, την αντοχή στα φάρμακα και τη γεωγραφική περιοχή. Οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος, οι οποίες περιλαμβάνουν βακτηριαιμίες όταν οι λοιμώξεις είναι βακτηριακές και μυκημίες όταν οι λοιμώξεις είναι μυκητιασικές, είναι λοιμώξεις που υπάρχουν στο ανθρώπινο αίμα [18, 19]

Η παρατεταμένη ρήξη δέρματος, η εκτεταμένη χρήση καθετήρων και η μεταμόσχευση μυελού των οστών συμπεριλαμβάνονται μεταξύ των παραγόντων που σχετίζονται με τη BSI. Συνδέεται σχεδόν πάντα με κακή έκβαση, ειδικά όταν η επαρκής αντιμικροβιακή θεραπεία και ο έλεγχος της πηγής καθυστερούν. Είναι προφανές ότι ο αιτιολογικός παράγοντας επηρεάζεται όχι μόνο από διάφορους παράγοντες, όπως την εστία της λοίμωξης και τις συννοσηρότητες, αλλά και την ανοσοανεπάρκεια, τη χρόνια νεφρική και ηπατική νόσο, τους κοινωνικοοικονομικούς και τους κλιματικούς παράγοντες. Το επίπεδο της οικονομικής ανάπτυξης μπορεί επίσης να επηρεάσει την αιτιολογική κατανομή μέσω της αλλαγής της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς οργανισμούς που σχετίζονται με την αστικοποίηση, την αλλαγή των γεωργικών πρακτικών και της κατανάλωσης τροφίμων, τον εμβολιασμό και τις συννοσηρότητες που σχετίζονται με αυξημένο πλούτο και βελτιωμένο προσδόκιμο ζωής. Κατά συνέπεια, τα δεδομένα για παράδειγμα που προέρχονται από τις τροπικές αναδυόμενες οικονομίες είναι σημαντικά για την κατανόηση και την ενημέρωση των παγκόσμιων τάσεων της αιτιολογίας της σοβαρής βακτηριακής νόσου [18, 19].

3.3 Επιδημιολογία

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος είναι ένα κοινό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα κυρίως στις μονάδες εντατικής θεραπείας των νοσοκομείων σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι κύριες εστίες των λοιμώξεων της αιματικής ροής είναι συχνότερα η κατώτερη αναπνευστική οδός, το αναπνευστικό σύστημα (40%) και το κυκλοφορικό σύστημα (19%) όσον αφορά το παιδικό πληθυσμό. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις που προκαλούνται από αυτά τα παθογόνα έχουν συνδεθεί με 15% έως 29% υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους ελέγχους περιπτώσεων (case controls). Τουλάχιστον το 30% των λοιμώξεων της αιματικής ροής που αποκτώνται από το νοσοκομείο οφείλονται σε gram-αρνητικά βακτήρια [20, 21].

Τα δεδομένα ποικίλλουν για τις λοιμώξεις του αίματος στα παιδιά, μια και σύμφωνα με μελέτες το *E. coli* ήταν η αιτία της πρώιμης σήψης στα νεογνά σε ποσοστό 45%, ακολουθούμενο από τον στρεπτόκοκκο της ομάδας B σε ποσοστό 36%. Εξίσου σημαντική θέση καταλαμβάνουν τα Gram-θετικά βακτήρια, οι αρνητικοί στην κοαγουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS), ο *S. aureus* (21,7%) και ο *E. faecalis* σε ποσοστό 13%. Σε μελέτες που διεξήχθησαν στη Νοτιοανατολική Ασία, Κίνα, σημειώθηκε ίση κατανομή των Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών στην αιτιολογία των λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος σε ενήλικες καθώς τα Gram-θετικά παθογόνα κυριαρχούσαν στα παιδιά [22, 23].

Τα παραπάνω αποτελέσματα των μελετών επιβεβαιώνονται και σε άλλες επιστημονικές έρευνες που διεξήχθησαν σε χώρες όπως η Αυστραλία, η Ισλανδία, ο Καναδάς, η Σουηδία, η Δανία, η Φινλανδία, η Νέα Ζηλανδία και οι ΗΠΑ, όπου σύμφωνα με την επιδημιολογία και το προφίλ των παθογόνων μικροοργανισμών που προκαλούν λοιμώξεις της αιματικής ροής η αιτιολογία των λοιμώξεων της αιματικής ροής οφείλεται κυρίως στους οργανισμούς *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*. Σε αντίθεση με τις παραπάνω έρευνες, τα προφίλ παθογόνων ποικίλλουν στην Αφρική και την Ασία, καθώς η *Salmonella enterica* έχει ενοχοποιηθεί ως ένα από τα κύρια παθογόνα που προκαλούν BSI τόσο στις αφρικανικές όσο και στις ασιατικές χώρες [23].

Επιπροσθέτως, τα τρία πιο κοινά παθογόνα ήταν η *Klebsiella pneumoniae* (17,1%) , η *Escherichia coli* (16,4%) και ο *Staphylococcus aureus* (11,4%). Η επιδημιολογία των λοιμώξεων της αιματικής ροής επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως οι δημογραφικές αλλαγές, η εμφάνιση παθογόνων ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα, η πρόοδος της ιατρικής με αυξανόμενο αριθμό ανοσοκατεσταλμένων ασθενών όπως και η χρήση επεμβατικών συσκευών. Η συνεχής παρακολούθηση των τάσεων στη μικροβιολογία των παθογόνων BSI και των προτύπων ευαισθησίας τους στα αντιβιοτικά είναι επομένως σημαντική για την ανάπτυξη εμπειρικών στρατηγικών αντιβιοτικής θεραπείας και προγραμμάτων πρόληψης, όπως μέτρα ελέγχου λοιμώξεων ή προγράμματα εμβολιασμού [23, 21, 24].

Κεφάλαιο 4

4.1 Λοιμώξεις του αίματος που σχετίζονται με φλεβικό καθετήρα (CRBSI)

Ο κεντρικός φλεβικός καθετηριασμός χρησιμοποιείται συνήθως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης. Αυτός ο τύπος μόλυνσης συμβάλλει στη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και, κατά συνέπεια, στην αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μόλυνση και ο κίνδυνος αυξάνεται κάθε φορά που διαταράσσεται η σωστή λειτουργία του κλειστού συστήματος αίματος. Η εισαγωγή πρέπει να πραγματοποιείται υπό στείρες συνθήκες και, εάν είναι δυνατόν, σε ένα χειρουργείο. Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (HAI), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, των λοιμώξεων του χειρουργικού σημείου, των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος που σχετίζονται με τον καθετήρα και των λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με τον καθετήρα (CRBSI), παραμένουν ένα σημαντικό ζήτημα που απασχολεί τα υγειονομικά συστήματα πολλών χωρών. Οι πολυανθεκτικοί οργανισμοί (Multidrug-resistant organisms-MDRO) που προκαλούν CRBSI αντιπροσωπεύουν σημαντικό μερίδιο των HAI σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος με τα ποσοστά να κυμαίνονται μεταξύ 0,94% και 26,6% ανά 1000 ημέρες καθετήρα. Το γεγονός ότι το CRBSI αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών, τη διάρκεια παραμονής και το κόστος νοσηλείας των ασθενών δικαιολογεί απολύτως την εστίαση σε υγειονομικές πρακτικές που στοχεύουν στη μείωση των ποσοστών CRBSI [32].

Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη των CRBSI: Μέσω της εξωαυλικής εξάπλωσης των βακτηρίων στην επιφάνεια του καθετήρα που έχει πρόσβαση στη κυκλοφορία του αίματος ή μέσω της ενδοαυλικής εξάπλωσης βακτηρίων από τη μόλυνση των συνδετήρων χωρίς βελόνα (Needless Connectors-NCs). Η εξωαυλική μόλυνση είναι η πιο κοινή αιτιολογία και έχουν αναπτυχθεί πολλές παρεμβάσεις. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι CRBSI μπορεί να σχετίζονται συχνότερα με ενδοαυλική μόλυνση [33].

Η λοίμωξη του αίματος που σχετίζεται με φλεβικό καθετήρα (CRBSI) είναι η συχνότερη αιτία νοσοκομειακής βακτηριαιμίας. Η συχνότητα εμφάνισης CRBSI που προκύπτει από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες μπορεί να υπερβαίνει ακόμη και το ποσοστό του 10%. Το CRBSI έχει ποσοστό θνησιμότητας έως και 25% και αυξάνει σημαντικά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο όπως και το συνολικό κόστος θεραπείας. Σε κάθε χώρα υπάρχουν συγκεκριμένες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη του CRBSI. Η ανάγκη για κεντρικό φλεβικό καθετήρα πρέπει να επανεξετάζεται καθημερινά. Στα συνήθη συμπτώματα μόλυνσης περιλαμβάνεται η τοπική λοίμωξη, η οποία εκδηλώνεται με ερυθρότητα, πρήξιμο ή/και πόνο στο δέρμα γύρω από το ένθεμα, σχηματισμός

υγρού από το κανάλι εισαγωγής, όπως και συστηματική λοίμωξη κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει πυρετό και/ή ρίγη [33, 34].

Όπως έχει ήδη επισημανθεί, ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας που εισάγεται σε μια μεγάλη φλέβα με σκοπό να αποκτήσει άμεση πρόσβαση στο κεντρικό φλεβικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του περιφερειακού κεντρικού καθετήρα (PICC), χρησιμοποιείται συνήθως σε βαρέως πάσχοντες σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Ο CVC προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα για τη θεραπεία ασθενών στη ΜΕΘ. Ωστόσο, ο μόνιμος CVC έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει πολλές επιπλοκές, όπως λοίμωξη που σχετίζεται με τον καθετήρα (CRBSI), φλεβίτιδα, απόφραξη καθετήρα, και φλεβική θρόμβωση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το CRBSI σχετίζεται στενά με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών όπως και παρατεταμένη διάρκεια παραμονής (Length Of Stay-LOS) [34].

Η μόλυνση της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζεται με τον καθετήρα (CRBSI) εμφανίζεται όταν βακτήρια ή άλλα μικρόβια εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Οι επιφάνειες των καθετήρων προσελκύουν βακτήρια και άλλα μικρόβια, τα οποία τον αποικίζουν αυξάνοντας τη πιθανότητα ανάπτυξης βιοφίλμ. Τα βακτήρια μπορεί να προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή, όπως για παράδειγμα μια τοπική λοίμωξη που προκαλείται συνήθως από το βακτήριο *Staphylococcus aureus* ή την κοαγουλάση-αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι (CoNS), οι οποίοι εμφανίζονται στο δέρμα και μπορούν να εισαχθούν κατά την εισαγωγή, την ένεση ή την έγχυση. Τα βακτήρια μπορούν επίσης να προέρχονται από εξωτερικές πηγές, όπως το νοσοκομειακό προσωπικό ή τις ιατρικές συσκευές και να συνοδεύουν τον καθετήρα κατά την εισαγωγή ή να εισαχθούν μέσω του αίματος στον καθετήρα. Τα βακτήρια που σχηματίζουν βιοφίλμ είναι πολύ πιο ανθεκτικά στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και στα αντιβιοτικά. Προηγουμένως, τα θετικά κατά Gram βακτήρια (GPB) όπως ο *Staphylococcus aureus* είναι ένα κοινό παθογόνο που προκαλεί CRBSI. Σήμερα, ωστόσο, τα παθογόνα που προκαλούν το CRBSI τείνουν να αλλάζουν από Gram-θετικά βακτήρια σε Gram-αρνητικά βακτήρια (GNB) όπως το *Klebsiella pneumoniae* [33, 34].

4.2 Επιδημιολογία λοιμώξεων της αιματικής ροής που σχετίζονται με φλεβικό καθετήρα

Η κεντρική αγγειακή πρόσβαση είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς της ΜΕΘ και περίπου το 90% των λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος σχετίζεται με το CRBSI. Συνολικά, το CRBSI εμφανίζεται σε ποσοστό 3% επί των καθετηριασμών, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης μπορεί να φτάσει και το 16%. Αυτό αντιπροσωπεύει 2–30 επεισόδια ανά 1000 ημέρες καθετήρα. Το CRBSI θα μπορούσε επίσης να προέρχεται από έναν περιφερειακό ενδοφλέβιο καθετήρα (Peripheral Intravenous Line-PIL) ή από ενδοαρτηριακούς σωληνίσκους (σε περιπτώσεις οξείας και εντατικής θεραπείας), ωστόσο η περίπτωση αυτή παραμένει εξαιρετικά σπάνια. Οι καθετήρες πνευμονικής αρτηρίας - οι οποίοι συχνά διαθέτουν πολλαπλούς αυλούς, εφαρμόζονται από κεντρική φλέβα και κατευθύνονται με τη ροή του

αίματος μέσω της δεξιάς πλευράς της καρδιάς σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας - έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης CRBSI με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, ενώ οι καθετήρες αιμοκάθαρσης φαίνεται να έχουν πολύ υψηλότερο ποσοστό (29%). Οι καθετήρες αιμοκάθαρσης με σήραγγα είναι επιρρεπείς σε CRBSI. Περίπου το 40%-80% των CRBSI προκαλούνται από gram-θετικούς οργανισμούς. Συχνά εμφανίζεται σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη. Το 20%–30% των λοιμώξεων των CRBSI προκαλούνται από gram-αρνητικούς οργανισμούς [35, 36].

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση συχνότητα εμφάνισης CRBSI σε μονάδα εντατικής θεραπείας σχετικά ποικίλλει, καθώς στην Κίνα είναι 1,5/1000 ημέρες καθετήρα, όπως και στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία και την Ιταλία, αλλά πολύ χαμηλότερα σε σύγκριση με τα ποσοστά που αναφέρονται στο Ομάν της Ιορδανίας. Αυτό οφείλεται εν μέρει στους διαφορετικούς ορισμούς της επιτήρησης, των κριτηρίων διάγνωσης, των συνθηκών των ασθενών και των διαδικασιών του καθετηριασμού των χωρών σε τοπικό και εθνικό επίπεδο. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης του CRBSI έδειξε περιφερειακές διαφορές στην Κίνα. Η περιοχή που εμφάνισε τη χαμηλότερη επίπτωση ήταν η βορειοανατολική Κίνα ενώ η Ανατολική Κίνα ήταν η περιοχή που εκδήλωσε την υψηλότερη συχνότητα. Πολλές επιστημονικές μελέτες αναφέρουν ότι οι λοιμώξεις του αίματος που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη παρουσιάζουν κοινή εστία μόλυνσης και αυξημένο κόστος νοσηλίων. Έως και σήμερα, το CRBSI συνεχίζει να σημειώνει το μεγαλύτερο αντίκτυπο στην πρόγνωση και στην επιβάρυνση του κόστους των ασθενών. Μάλιστα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, εκτιμήθηκε ότι περίπου το 12,32% των ασθενών με CRBSI είναι καταδικασμένοι σε θάνατο. Το κόστος του CRBSI έχει εκτιμηθεί ότι είναι μεταξύ 69.332 \$ και 71.443 \$ σε τις ΗΠΑ ενώ αντίστοιχα το εύρος στην Ευρώπη είναι μεταξύ 13.585 € και 29.909 € [36, 37].

Μελέτες απέδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης και η πυκνότητα εμφάνισης του CRBSI ήταν υψηλότερες στη ΜΕΘ που νοσηλεύονταν ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα (6,63% και 3,52 ανά 1000 ημέρες CVC-ημέρες, αντίστοιχα), ενώ η πυκνότητα επίπτωσης της ΜΕΘ όπου νοσηλεύονταν ενήλικοι ασθενείς που έχρηζαν αυξημένη αιματολογική φροντίδα ήταν περίπου 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη συνολική πυκνότητα επίπτωσης σε άλλες μορφές μονάδων εντατικής θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της ανοσοκαταστολής στην οποία υποβάλλονταν οι ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης CRBSI στη ΜΕΘ με ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ήταν υψηλότερη από άλλες μορφές ΜΕΘ. Η συχνότητα εμφάνισης CRBSI στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ ήταν η δεύτερη υψηλότερη, ενώ η συχνότητα εμφάνισης CRBSI ανά 1000 ημέρες με χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα ήταν η δεύτερη χαμηλότερη. Ωστόσο, παραμένει προβληματική η αξιοποίηση των επιστημονικών δεδομένων του CRBSI που προκύπτουν από σύγχρονες επιστημονικές μελέτες καθώς ακόμη δεν έχει εγκριθεί η χρήση τους για την επιδημιολογική επιτήρηση των λοιμωδών νοσημάτων, λόγω προφανώς της πολύπλοκης διαδικασίας απόδειξης του καθετήρα ως πηγής μόλυνσης της

κυκλοφορίας του αίματος- κάτι που είναι πολύ σημαντικό για τη βελτίωση της ποιότητας της ιατρικής περίθαλψης και τη διασφάλιση της ασφάλειας των ασθενών [36].

4.3 Παράγοντες κινδύνου

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί για την ανάπτυξη του CRBSI. Αυτοί μπορεί να σχετίζονται με τον καθετήρα (τύπος καθετήρα, θέση εισαγωγής, διάρκεια χρήσης καθετήρα), με τον ασθενή (νεότερη ηλικία, ανοσοανεπάρκεια, προηγούμενη βακτηριαιμία) με την ανάπτυξη του CRBSI του τρέχοντος καθετήρα, ή λόγω υψηλής φερριτίνης, του χαμηλού επιπέδου αλβουμίνης, του *Staphylococcus aureus* και της νεαρότερης ηλικίας. Από την άλλη πλευρά, το σημείο πρόσβασης, η χρήση περιχειρίδων, η συχνότητα φροντίδας στο σημείο εξόδου, ο τύπος διαλύματος και ο τύπος του απολυμαντικού που χρησιμοποιήθηκε στον καθετήρα φαίνεται ότι δεν είχαν κάποια αξιολογή επίδραση στο ποσοστό μόλυνσης. Το CRBSI σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο θνησιμότητας, ο οποίος επηρεάζεται από συννοσηρότητες των ασθενών [38].

Τα ποσοστά της Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (Total Parental Nutrition-TPN) όπως και οι συνεχείς προσπάθειες τοποθέτησης καθετήρα βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CRBSI κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Εκτός από τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα για μετάγγιση αίματος ή χρήση ενδοφλέβιων φαρμάκων, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η νεφρική υποαιμάτωση, η νεφροπάθεια που προκαλείται από φάρμακα και η υπερτασική νεφρική νόσος συσχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη CRBSI. Συνεπώς, οι παράγοντες κινδύνου CRBSI σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, του παρόχου ή της συσκευής. Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς που αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης περιλαμβάνουν την ανοσοκαταστολή που σχετίζεται με αιματολογικό καρκίνο, την ουδετεροπενία (αιματολογική διαταραχή), τον υποσιτισμό, την παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, τα σοβαρά εγκαύματα, τον δείκτη μάζας σώματος (το βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα) πάνω από 40 κιλά, και η προωρότητα στα βρέφη. Άλλοι λόγοι αύξησης κινδύνου ανάπτυξης του CRBSI αφορούν την εισαγωγή του καθετήρα υπό συνθήκες έκτακτης ανάγκης, την ελλιπή τήρηση της τεχνικής στείρας εισαγωγής, τους πολλαπλούς χειρισμούς του καθετήρα, τη χαμηλή αναλογία νοσηλευτή-ασθενούς και την αποτυχία αφαίρεσης περιττών καθετήρων. Τέλος, τα χαρακτηριστικά της συσκευής που σχετίζονται με τον κίνδυνο περιλαμβάνουν το υλικό που χρησιμοποιείται για την κατασκευή του καθετήρα, τη θέση εισαγωγής, τον αριθμό των αυλών και την ένδειξη χρήσης (π.χ. αιμοκάθαρση ή καθετήρες πνευμονικής αρτηρίας). Τοπικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η κακή προσωπική υγιεινή, το αποφρακτικό διαφανές επίθεμα, η υγρασία γύρω από το σημείο εξόδου, ο αποικισμός των ρινικών κοιλοτήτων με *Staphylococcus aureus* (Σταφυλόκοκκος χρυσίζων) και οι συνεχόμενες λοιμώξεις υποστηρίζουν το ρόλο του βακτηριακού αποικισμού στην παθογένεση του CRBSI [39, 40].

4.4 Παθογένεση λοιμώξεων της αιματικής ροής με φλεβικό καθετήρα

Η παθογένεση λοιμώξεων της αιματικής ροής με φλεβικό καθετήρα αφορά άμεσα τον αποικισμό. Αμέσως μετά την εισαγωγή του φλεβικού καθετήρα, οι επιφάνειες του CVC επικαλύπτονται με πρωτεΐνες πλάσματος οι οποίες είναι ιδιαίτερα ινώδης. Τα βακτήρια μεταναστεύουν από το δέρμα κατά μήκος της διαδρομής του καθετήρα και/ή από τις πλήμνες του καθετήρα κάτω από τον/τους αυλό(ους) και ενσωματώνονται σε αυτό το πρωτεϊνικό περίβλημα. Ορισμένοι οργανισμοί έχουν συγκεκριμένες θέσεις δέσμευσης για τις πρωτεΐνες που αποτελούν το περίβλημα. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται αποικισμός. Μελέτες που χρησιμοποιούν ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν δείξει ότι αυτό συμβαίνει επί της ουσίας εντός ωρών από την εισαγωγή. Για πολλά χρόνια, πιστευόταν ότι μόνο το εξωτερικό του καθετήρα υπόκειται σε αποικισμό, παρόλα αυτά, νεότερες μέθοδοι καλλιέργειας καθετήρα έδειξαν ότι ο ενδοαυλικός αποικισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός [41]

Ορισμένοι οργανισμοί όπως οι σταφυλόκοκκοι και η *Candida* εκκρίνουν ένα στρώμα βιοφίλμ ή «λάσπη» που τους παρέχει προστασία έναντι των αντιμικροβιακών παραγόντων. Είναι πιθανό να υπάρχει χρόνος καθυστέρησης 3-4 ημερών μετά την εισαγωγή, κατά τον οποίο ο κίνδυνος ανάπτυξης CRBSI είναι χαμηλός. Ωστόσο, φαίνεται ότι η βακτηριαιμία είναι πιο πιθανή όταν επιτευχθεί ο οριακός αριθμός βακτηρίων ή μυκήτων, μια και υπάρχει σχέση μεταξύ του αριθμού των οργανισμών που απομονώνονται από την επιφάνεια του καθετήρα και της εμφάνισης CRBSI. Η παρουσία προσκολλημένου θρόμβου (η συχνότητα του οποίου μπορεί να υπερβαίνει το 30%), αυξάνει τον κίνδυνο CRBSI. Επιπλέον, εάν ο ίδιος ο θρόμβος μολυνθεί (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα), τότε είναι πιθανή μια πιο σοβαρή ασθένεια που είναι πιο ανθεκτική στη θεραπεία [41].

Η κατανόηση της παθογένεσης του CRBSI είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών που στοχεύουν τις οδούς εισόδου των παθογόνων. Πιστεύεται ότι υπάρχουν κατά τη στιγμή της εισαγωγής. Μόλυνση στο σημείο εισαγωγής μπορεί επίσης να συμβεί όταν η πυκνότητα του μικροοργανισμού του δέρματος αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου κάτω από τον επίδεσμο του καθετήρα, εάν η περιοχή δεν απολυμαίνεται συχνά. Δεύτερον, η ενδοαυλική μόλυνση μπορεί να συμβεί όταν γίνεται χειρισμός της πλήμνης του καθετήρα. Τα παθογόνα αποκτούν πρόσβαση στην ενδοαυλική επιφάνεια της συσκευής, όπου προσκολλώνται και ενσωματώνονται σε βιοφίλμ (σύνολο μικροοργανισμών σε μια μήτρα εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών), που επιτρέπει τη συνεχή μόλυνση και την αιματογενή διάδοση. Αυτή η μόλυνση συνήθως συμβαίνει σε περισσότερες από 7 ημέρες μετά την εισαγωγή του καθετήρα και σχετίζεται με τη φροντίδα και τη συντήρηση του καθετήρα, καθώς και με τον αριθμό των φορών που γίνεται χειρισμός ή πρόσβαση στον καθετήρα [40, 41].

Επιπροσθέτως, οι καθετήρες είναι δυνατόν να μολύνονται αιματογενώς από μια δευτερογενή λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος που αναπτύσσεται από άλλη εστία μόλυνσης (π.χ. πνευμονία ή λοίμωξη

του ουροποιητικού συστήματος). Τα βακτήρια κολλάνε στο βιοφίλμ που σχηματίζεται και προσκολλώνται στον εσωτερικό αυλό του καθετήρα. Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις, το μολυσμένο έγχυμα λερώνει τον καθετήρα (δηλαδή σε εστίες με μολυσμένες ενέσιμες εξάψεις). Για το λόγο αυτό, κρίνεται απαραίτητο η γνώση της παθογένεσης του CRBSI να πρέπει να συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη στρατηγικών για την πρόληψη [41].

4.5 Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι βακτηριακές λοιμώξεις είναι ασθένειες που μπορούν να επηρεάσουν το δέρμα, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, το αίμα και άλλα μέρη του ανθρώπινου σώματος. Οι βακτηριακές λοιμώξεις έχουν μεγάλο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Η ασθένεια μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος και να προκληθεί από τον ίδιο τον οργανισμό ή από την ανταπόκριση του οργανισμού στην παρουσία του. Τα βακτήρια μεταδίδονται στον άνθρωπο μέσω του αέρα, του νερού, της τροφής ή ζωντανών φορέων. Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης της βακτηριακής λοίμωξης είναι η επαφή, ο αέρας και τα σταγονίδια/εκκρίσεις ενός ήδη μολυσμένου ατόμου. Οι βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούν τις περισσότερες περιπτώσεις σήψης. Η σήψη μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα άλλων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων ιογενών λοιμώξεων, όπως ο SARS-CoV-2, η γρίπη, ή μυκητιασικές λοιμώξεις. Οι περισσότεροι άνθρωποι που αναπτύσσουν σήψη έχουν τουλάχιστον μία υποκείμενη ιατρική πάθηση, όπως χρόνια πνευμονοπάθεια ή εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα [42].

Τα προληπτικά μέτρα έχουν δραματικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Τέτοια μέτρα περιλαμβάνουν θεραπεία με νερό, ανοσοποίηση ζώων και ανθρώπων, μέτρα προσωπικής υγιεινής και ασφαλέστερες πρακτικές σεξ. Οι βακτηριακές λοιμώξεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με αντιβιοτικά. Υπάρχουν δύο είδη αντιβιοτικών: τα βακτηριοκτόνα και τα βακτηριοστατικά. Τα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά σκοτώνουν τα βακτήρια, ενώ αυτά που είναι βακτηριοστατικά κάνουν τα βακτήρια στατικά (επιβραδύνουν την ανάπτυξή τους). Τα στατικά αντιβιοτικά μπορούν να λειτουργήσουν τέλεια· αρκεί απλά να επιτευχθεί η καταστολή της ανάπτυξης των βακτηρίων λόγω του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Η βακτηριακή αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι μια αυξανόμενη ανησυχία που επιβάλλει τη συνετή χρήση τους. Τα βακτήρια δεν είναι ορατά με το ανθρώπινο μάτι. Παραμένει ωστόσο εντυπωσιακό το γεγονός ότι έχουμε περίπου 10 φορές περισσότερα βακτηριακά κύτταρα στο σώμα μας από ότι έχουμε ανθρώπινα κύτταρα, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Ερευνών Ανθρώπινου Γονιδιώματος (National Human Genome Research Institute-NHGRI). Αλλά μόνο λιγότερο από 1% διαφορετικών τύπων βακτηρίων μπορεί να κάνει τους ανθρώπους να αρρωστήσουν με βακτηριακές λοιμώξεις [41, 42].

4.6 Διάγνωση του CRBSI

Η διάγνωση του CRBSI θεωρείται οριστική όταν δύο δείγματα αίματος, ένα από τον αυλό του CVC και ένα από μια περιφερειακή περιοχή, αναπτύσσουν το ίδιο οργανισμό με σημαντικό διαφορικό χρόνο θετικοποίησης (DTP). Εναλλακτικά, εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί καλλιέργεια περιφερικού αίματος, τότε η διάγνωση μπορεί να γίνει όταν δύο ή περισσότεροι αυλοί ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι θετικοί για τον ίδιο οργανισμό. Η ύπαρξη του CRBSI θεωρείται δεδομένη όταν ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας είναι στη θέση του και υπάρχει τουλάχιστον μία θετική καλλιέργεια αίματος που αναπτύσσει ένα παθογόνο από οποιοδήποτε σημείο, στο πλαίσιο των κλινικών σημείων λοίμωξης χωρίς άλλη εμφανή πηγή για αυτήν τη μόλυνση [41].

Η πιθανότητα μόλυνσης της καλλιέργειας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό μιας πορείας θεραπείας. Μια μεμονωμένη καλλιέργεια αίματος από οποιοδήποτε σημείο που αναπτύσσει μια κοινή δερματική μολυσματική ουσία πιθανότατα αντιπροσωπεύει μια μολυσμένη καλλιέργεια αίματος. Εάν η αρχική μεμονωμένη θετική καλλιέργεια αίματος αναπτύσσει αρνητικούς στην κοαгуλάση σταφυλόκοκκους ή άλλους κοινούς μολυντές του δέρματος σε ασθενή με κλινική υποψία λοίμωξης, τότε θα πρέπει να ληφθούν πρόσθετες καλλιέργειες αίματος από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα και την περιφερική περιοχή για να αποκλειστεί η μόλυνση [40, 42].

Περιστασιακά, καλλιέργειες αίματος θετικές με χλωρίδα του δέρματος μπορεί να αντιπροσωπεύουν πραγματική μόλυνση. Σε περίπτωση πολλαπλών θετικών αιμοκαλλιιεργειών από διαφορετικές τοποθεσίες, με την ανάπτυξη του ίδιου οργανισμού, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα μιας πραγματικής μόλυνσης, ακόμη κι αν ο οργανισμός θεωρείται κατά τα άλλα ως συμπαθητικός οργανισμός (κοινός μολυντής του δέρματος). Για παράδειγμα, εάν σε μια καλλιέργεια αίματος από τον καθετήρα και την περιφερική περιοχή αναπτύσσονται σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαгуλάση, στο πλαίσιο κλινικών συμπτωμάτων που συνάδουν με πιθανή CRBSI, η θεραπεία για μια λοίμωξη είναι δικαιολογημένη. Επιπλέον, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών (κυρίως του νεογνικού πληθυσμού) όταν οι κλινικοί λόγοι δεν επιτρέπουν τη λήψη πολλαπλών αιμοκαλλιιεργειών πριν από την έναρξη των αντιβιοτικών [42].

Ο αρνητικός στην κοαгуλάση σταφυλόκοκκος είναι μια συχνή αιτία CRBSI σε παιδιατρικούς ασθενείς, οπότε μια μεμονωμένη θετική καλλιέργεια μπορεί να αντιπροσωπεύει μια αληθινή λοίμωξη. Επιπλέον, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ακόμη και μια μόνο θετική καλλιέργεια αίματος με έναν οργανισμό που θεωρείται ως χλωρίδα του δέρματος μπορεί να αντιπροσωπεύει πραγματική μόλυνση, για το λόγο αυτό ο προσδιορισμός της μολυσμένης καλλιέργειας αίματος θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά [41].

4.7 Διάγνωση χωρίς απόσυρση καθετήρα (συντηρητική διάγνωση)

Επειδή στόχος της καλλιέργειας αίματος είναι η ανίχνευση της πραγματικής βακτηριαμίας και η αποφυγή μόλυνσης που οδηγεί σε περιττή θεραπεία, για το λόγο αυτό απαιτείται μια σωστή διαγνωστική μεθοδολογία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν υπάρχει υποψία βακτηριαμίας σχετιζόμενης με τον καθετήρα, επειδή οι συνήθεις αιτιολογικοί παράγοντες είναι επίσης οι πιο συχνοί μολυσματικοί παράγοντες [43].

Η λήψη αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας άσηπτη μεθοδολογία σκοπεύοντας στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης σε λιγότερο από 3% όλων των σετ καλλιέργειας αίματος που θεωρείται το αποδεκτό εύρος. Η φλεβοκέντηση πρέπει να γίνεται μετά την απολύμανση του δέρματος. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα απολυμαντικά είναι προϊόντα με βάση το αλκοόλ, τη χλωρεξιδίνη και το ιώδιο. Ο χρόνος συλλογής της καλλιέργειας αίματος μπορεί να διαφέρει, ωστόσο τα δείγματα θα πρέπει να λαμβάνονται, εάν είναι δυνατόν, πριν από τη θεραπεία με αντιβιοτικά. Σε ασθενείς με υποψία CRBSI, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο σετ αιμοκαλλιιεργειών, η μία από μια περιφερική φλέβα και η άλλη από την πλήμνη του καθετήρα. Για φλεβικούς καθετήρες πολλαπλού αυλού, αρκετές μελέτες προτείνουν ότι οι καλλιέργειες αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται από όλους τους αυλούς (ίδιος όγκος αίματος από κάθε αυλό) για να τεθεί η διάγνωση του CRBSI. Η παράλειψη της καλλιέργειας δειγμάτων από έναν ή περισσότερους αυλούς σχετίζεται με την αποτυχία ανίχνευσης σημαντικού αριθμού επεισοδίων CRBSI [43].

Η ανίχνευση του πραγματικού χρόνου μέχρι τη απόδειξης της θετικότητας κάθε καλλιέργειας αίματος θεωρείται κρίσιμη για τη διάγνωση του CRBSI. Τυχόν ύπαρξη υποψίας για CRBSI, η ανίχνευση του ίδιου μικροοργανισμού σε καλλιέργειες αίματος που ελήφθησαν μέσω περιφερικής φλεβοκέντησης και του ύποπτου καθετήρα αξιολογούνται ως μέσο διάγνωσης CRBSI χωρίς αφαίρεση καθετήρα. Αν και τα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιούν δοκιμές αντιμικροβιακής ευαισθησίας και βιοχημικής ταυτοποίησης για να καθορίσουν την ταυτότητα χωρίς τη χρήση μοριακών τεχνικών, καθώς φαίνεται να είναι ο πιο πρακτικός τρόπος σύγκρισης απομονωμένων στελεχών, η πιθανότητα πολυκλωνικής εστίας μόλυνσης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη, μια και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυκλωνικές εστίες λοιμώξεων είναι πιθανώς πιο συχνές σε σύγκριση με προηγούμενες επιστημονικές θεωρίες. Ο αριθμός των αιμοκαλλιιεργειών που απαιτούνται είναι παρόμοιος με τις συμβατικές καλλιέργειες αίματος. Για τη διάγνωση του CRBSI, αρκετοί μελετητές έχουν αποδείξει ότι για την καλλιέργεια αίματος με ενδοαγγειακό καθετήρα ένας διαφορικός αριθμός αποικιών που είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος από την καλλιέργεια περιφερικής φλέβας είναι ενδεικτικός του CRBSI [43].

Οι συντηρητικές μέθοδοι για τη διάγνωση του CRBSI περιλαμβάνουν τις επιφανειακές καλλιέργειες του δέρματος γύρω από το σημείο εισαγωγής και τις πλήμνες του καθετήρα όπως και τη χρώση Gram

με τη δοκιμή κυτταροσπίνης λευκοκυττάρων πορτοκαλί ακριδίνης (Cridine Orange Leukocyte Cytospin-AOLC). Οι περισσότερες μοριακές τεχνικές για τη διάγνωση του CRBSI χωρίς απόσυρση του καθετήρα εκτελούνται απευθείας σε δείγματα αίματος που λαμβάνονται μέσω καθετήρων. Αν και οι τεχνικές άμεσης μοριακής ανίχνευσης για την ανίχνευση μικροοργανισμών στο αίμα και σε άλλα δείγματα αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της διαχείρισης και του αποτελέσματος των ασθενών με τον εξορθολογισμό της διάγνωσης του CRBSI, εξακολουθούν να μην μπορούν να αντικαταστήσουν την παραδοσιακή καλλιέργεια και για το λόγο αυτό παραμένουν ακριβές και χρονοβόρες [43].

4.8 Διάγνωση τοπικών σημείων μόλυνσης με (υποψία) μόλυνσης στο σημείο εισαγωγής

Οι λοιμώξεις στο σημείο εισαγωγής χαρακτηρίζονται από σημεία φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης, του ερυθήματος, της ζέστης και του πόνου ή ευαισθησίας εντός 2cm της θέσης εισαγωγής του καθετήρα. Επίσης, μπορεί να σχετίζονται με άλλα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό ή πυώδη έκκριση από το σημείο εισαγωγής, με ή χωρίς συνοδό λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος. Μια μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη της θέσης εισαγωγής ορίζεται ως εξίδρωμα με θετική καλλιέργεια στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα. Η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία της τοπικής φλεγμονής για τη διάγνωση του CRBSI φαίνεται να είναι πολύ χαμηλή. Όταν υπάρχει υποψία μόλυνσης του καθετήρα και εξίδρωμα στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα, το εξίδρωμα θα πρέπει να σταλεί για χρώση κατά Gram, καλλιέργεια ρουτίνας και πρόσθετη καλλιέργεια για μύκητες, όπως υποδεικνύεται κατά την αξιολόγηση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθούν και καλλιέργειες αίματος [44].

Ελλείπει τοπικών σημείων μόλυνσης, τα αποτελέσματα αρκετών μελετών υποδηλώνουν ότι οι ημιποσοτικές καλλιέργειες επιχρισμάτων δέρματος που λαμβάνονται από το σημείο εισαγωγής και οι επιφανειακές καλλιέργειες από την εσωτερική επιφάνεια των κόμβων του καθετήρα μπορεί να είναι χρήσιμες για τον ενδεχόμενο αποκλεισμό αποικισμού και τη μόλυνση του καθετήρα. Ο συνδυασμός μιας ημιποσοτικής καλλιέργειας της υποδόριας οδού με μια καλλιέργεια επιχρίσματος πλήρους βελτιώνει την ειδικότητα και τις θετικές προγνωστικές τιμές. Λοίμωξη που σχετίζεται με το VAD θα πρέπει να δημιουργεί υποψία εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία τοπικής λοίμωξης, όπως πόνο ή ερύθημα στο σημείο της εμφύτευσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, απαιτείται καλλιέργεια πυώδους υγρού ή/και νεκρωτικού ιστού που περιβάλλει τη θύρα. Θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί καλλιέργεια αίματος από περιφερικές φλέβες προκειμένου να αποκλειστεί η CRBSI [43, 44].

4.9 Θεραπεία CRBSI και εκπαίδευση ασθενών

Η εκπαίδευση των ασθενών όπως και του νοσηλευτικού προσωπικού τόσο για τους κινδύνους της μακροχρόνιας χρήσης καθετήρα όσο και για τη βέλτιστη φροντίδα αυτού κρίνονται απαραίτητα για τη μείωση του CRBSI. Τα καθιερωμένα πρωτόκολλα για τεχνικές στείρας εισαγωγής, συμπεριλαμβανομένης της υγιεινής των χεριών και την αυστηρή τήρηση των καθολικών κανόνων ασηψίας κατά το χειρισμό των καθετήρων αποδεικνύονται επίσης ζωτικής σημασίας για την προστασία και την ασφάλεια των ασθενών και του προσωπικού. Η προσοχή στη σωστή φροντίδα στο σημείο εξόδου του καθετήρα, η απολύμανση της πλήμνης με τη χρήση συνιστώμενων αντισηπτικών παραγόντων και η χρήση συνιστώμενων τοπικών αλοιφών κατά τις αλλαγές επιδέσμου στο σημείο εξόδου αποτελούν επίσης σημαντικές βασικές παρεμβάσεις. Πριν από την εφαρμογή οποιουδήποτε προϊόντος στον καθετήρα, είναι απαραίτητος πρωτίτως ο έλεγχος του κατασκευαστή ώστε να εξασφαλιστεί ότι η επιλεγμένη αλοιφή δεν θα αλληλεπιδράσει με το υλικό του καθετήρα [38, 44].

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και/ή συμπτώματα σχετικά με το CRBSI και έχουν ληφθεί καλλιέργειες αίματος, τότε θα πρέπει να ξεκινήσει η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία εν αναμονή των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας. Η εμπειρική θεραπεία συνήθως εξαρτάται από το κλινικό σενάριο και την τοπική επιδημιολογία. Πολλοί CRBSI προκαλούνται από θετικούς κατά Gram οργανισμούς, επομένως η εμπειρική κάλυψη για θετικούς κατά Gram οργανισμούς θα πρέπει να ξεκινήσει μετά τη λήψη των καλλιεργειών. Εάν ο ασθενής έχει αλλεργία ή δυσανεξία στη βανκομυκίνη, θα πρέπει να συζητηθούν εναλλακτικοί παράγοντες μεταξύ της ομάδας κλινικής περίθαλψης και της ομάδας αντιμικροβιακής διαχείρισης [38].

Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μετά τη λήψη των αιμοκαλλιεργειών. Η οριστική αντιμικροβιακή θεραπεία είναι ανάγκη να προσαρμόζεται στον εντοπισμένο οργανισμό και στις ευαισθησίες αυτού του οργανισμού. Επίσης, η προτιμώμενη αντιμετώπιση του επιβεβαιωμένου CRBSI περιλαμβάνει αφαίρεση του κεντρικού αγγειακού καθετήρα στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις μπορεί να συνιστάται η διάσωση του καθετήρα. Εκτός εάν υπάρχει επείγουσα ανάγκη για κεντρική αγγειακή πρόσβαση, οπότε η τοποθέτηση νέου κεντρικού αγγειακού καθετήρα θα πρέπει να καθυστερήσει έως τουλάχιστον 48 ώρες μετά τις πρώτες αρνητικές αιμοκαλλιέργειες κατά τη θεραπεία οποιασδήποτε βακτηριαμίας, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαμίας που σχετίζεται με τον CVC [38].

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για λοιμώδεις νόσους στις ακόλουθες καταστάσεις που σχετίζονται με CRBSI, όπως οι θετικές καλλιέργειες για *S. aureus* ή *Candida* είδη, η επίμονη βακτηριαμία με οποιονδήποτε οργανισμό μετά από 72 ώρες κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας, η επιμονή του σηπτικού σοκ, η παρουσία μιας ενδοαγγειακής προσθετικής συσκευής (π.χ. προσθετική καρδιακή

βαλβίδα, καρδιαγγειακή εμφυτεύσιμη ηλεκτρονική συσκευή), ή η ανάπτυξη οποιασδήποτε επιπλοκής (π.χ. ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, πυώδης θρομβοφλεβίτιδα). Η εμπειρική αντιμυκητιακή θεραπεία θα πρέπει να προστίθεται σε ασθενείς με ανεξήγητο πυρετό ή άλλα σημεία λοίμωξης και που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για επεμβατική καντιντίαση [38].

Η προτιμώμενη αντιμετώπιση ενός επιβεβαιωμένου CRBSI περιλαμβάνει αφαίρεση του κεντρικού αγγειακού καθετήρα στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες η αφαίρεση του μολυσμένου καθετήρα μπορεί να μην είναι δυνατή. Αυτές είναι συνήθως περιπτώσεις στις οποίες είτε (α) η αντικατάσταση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε άλλη θέση δεν είναι δυνατή (π.χ. πολλαπλές περιοχές θρόμβωσης ή στένωσης ή λόγω περιορισμένων ευκαιριών πρόσβασης) είτε (β) η αφαίρεση του καθετήρα ενέχει απαγορευτικό κίνδυνο. Για το λόγο αυτό τα οφέλη της διάσωσης ενδέχεται να υπερτερούν των κινδύνων της αφαίρεσης [38, 43].

Ωστόσο, όταν εμφανίζονται οι *S. aureus*, *P. aeruginosa*, μύκητες ή μυκοβακτήρια, τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας με τους καθετήρες που έχουν μείνει στη θέση τους αρκετά συχνά παραμένουν υψηλά, ενώ σε εκείνους τους καθετήρες που δεν παραμένουν υπάρχει υψηλή συχνότητα επιπλοκών που προέρχονται από τη μόλυνση. Η αφαίρεση του καθετήρα συνιστάται ανεπιφύλακτα σε αυτές τις περιπτώσεις, καθώς ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη διάσωση είναι αρκετά υψηλός. Τα είδη *Bacillus*, *Micrococcus* και *Cutibacterium* είναι επίσης δύσκολο να εξαλειφθούν και συνιστάται ανεπιφύλακτα η αφαίρεσή τους [38].

Κεφάλαιο 5

5.1 Σταφυλόκοκκοι

Από το ελληνικό staphyle (τσαμπί σταφύλι) και Kokkos (κόκκος-μούρο), *Staphylococcus* είναι ένα γένος θετικών κατά Gram σφαιρικών βακτηρίων που συνήθως προκαλούν χειρουργικές και δερματικές λοιμώξεις, αναπνευστικές παθήσεις και τροφικές δηλητηριάσεις. Το 1880, ο Σκωτσέζος χειρουργός Sir Alexander Ogston περιέγραψε για πρώτη φορά τους σταφυλόκοκκους σε πύον βάσης ενός χειρουργικού αποστήματος σε μια άρθρωση του γόνατος: «οι μάζες έμοιαζαν με τσαμπία σταφύλια». Το 1884, ο Γερμανός γιατρός Friedrich Julius Rosenbach διαφοροποίησε τα βακτήρια με βάση το χρώμα των αποικιών τους: *S. aureus* (από το λατινικό *aurum*, χρυσός) και *S. albus* (Λατινικά σημαίνει λευκό). Το *albus* μετονομάστηκε αργότερα σε *S. epidermidis* λόγω της πανταχού παρουσίας του στο ανθρώπινο δέρμα. Τα είδη του σταφυλόκοκκου ξεπερνούν σήμερα τα τουλάχιστον 30 είδη. Είναι ευρέως διαδεδομένα στη φύση και μπορούν να βρεθούν στο δέρμα και στους βλεννογόνους (ρινοφάρυγγα και γαστρεντερικό σωλήνα) διαφόρων ζώων και πτηνών [45].

Ο σταφυλόκοκκος μπορεί να προκαλέσει πολλές μορφές μόλυνσης. Οι σταφυλόκοκκοι είναι gram-θετικοί αερόβιοι οργανισμοί. Ο *Staphylococcus aureus* είναι ο πιο παθογόνος. Συνήθως προκαλεί δερματικές λοιμώξεις και μερικές φορές πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα, μαστίτιδα και οστεομυελίτιδα. Επιπροσθέτως, μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες άμεσα μέσω μόλυνσης ή έμμεσα μέσω προϊόντων που παράγουν, όπως οι τοξίνες που ευθύνονται για την τροφική δηλητηρίαση και το τοξικό σοκ. Μέχρι και σήμερα παραμένει ανθεκτικό στα φάρμακα, και ιδιαίτερα στη μεθικιλίνη, το στέλεχος του *Staphylococcus aureus* που ονομάζεται MRSA (σταφυλόκοκκος χρυσίζων). Οι σταφυλόκοκκοι είναι οι κύριοι ένοχοι των νοσοκομειακών επίκτητων λοιμώξεων συνεχίζοντας να προκαλούν χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο. Τα πολύ μικρά παιδιά και οι ηλικιωμένοι ή άρρωστοι ασθενείς σε νοσοκομεία και γηροκομεία είναι ιδιαίτερα ευπαθή στη λοίμωξη MRSA, η οποία είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί λόγω της αντοχής της στα περισσότερα αντιβιοτικά. Οι σταφυλόκοκκοι μπορούν να συμπεριφέρονται ως ευκαιριακά παθογόνα υπό ορισμένες συνθήκες και να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις. Τα βακτήρια του σταφυλόκοκκου, ως εξωκυτταρικά βακτήρια, είναι πολύ ανθεκτικά και έτσι μπορούν να επιβιώσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε διάφορες επιφάνειες [45].

5.2 Γενικά χαρακτηριστικά και δομή των σταφυλόκοκκων

Οι σταφυλόκοκκοι είναι gram-θετικοί κόκκοι διατεταγμένοι σε δέσμη (τρόπος που μοιάζει με σταφύλι). Το όνομα του γένους, *Staphylococcus*, προέρχεται από τον ελληνικό όρο staphyle, που σημαίνει «τσαμπία σταφύλια». Σε επιχρίσματα με χρώση gram, εμφανίζονται ως θετικά κατά gram σφαιρικά κύτταρα (0,5 έως 1,5 μm) διατεταγμένα μεμονωμένα, σε ζεύγη και σε ομάδες. Αν και οι σταφυλόκοκκοι

μπορούν να αναγνωριστούν με τη βοήθεια των μικροσκοπίων, μερικές φορές η μικροσκοπία από μόνη της δεν μπορεί να διαφοροποιήσει τους σταφυλόκοκκους από άλλους θετικούς κατά Gram κόκκους. Ως εκ τούτου, η δοκιμή καταλάσης θα πρέπει να γίνει για να διαφοροποιηθούν οι σταφυλόκοκκοι από άλλους θετικούς κατά Gram κόκκους. Η χρήση της βιοχημικής αυτής δοκιμής αποσκοπεί στον εντοπισμό οργανισμών που παράγουν το ένζυμο, την καταλάση, το οποίο αποτοξινώνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου διασπώντας το σε νερό και αέριο οξυγόνο. Οι σταφυλόκοκκοι είναι θετικοί στην καταλάση, ενώ αποτελούν και μέλη της νεοσυσταθείσας οικογένειας *Staphylococcaceae* [45, 46].

Μοιάζουν με ορισμένα μέλη της οικογένειας *Micrococcaceae* όπως το γένος *Micrococcus*. Οι μικροκόκκοι είναι κόκκοι που παράγουν καταλάση, αρνητικοί στην κοαγουλάση, θετικοί κατά Gram που βρίσκονται στο περιβάλλον και ως μέλη της χλωρίδας του δέρματος. Συχνά ανακτώνται με σταφυλόκοκκους και μπορούν να διαφοροποιηθούν εύκολα με βάση δοκιμές όπως η δοκιμή τροποποιημένης οξειδάσης, η παραγωγή αναερόβιου οξέος από τη γλυκόζη, η αντοχή στη βακιτρακίνη (0,04 μονάδες) και η δοκιμή λυσοσταφίνης. Μερικοί μικροκόκκοι έχουν την τάση να παράγουν μια κίτρινη χρωστική ουσία. Άλλοι gram-θετικοί κόκκοι που περιστασιακά ανακτώνται με σταφυλόκοκκους περιλαμβάνουν τον *Rothia mucilaginosa*, τον *Aerococcus* και τον *Alloiococcus otitis*. Οι σταφυλόκοκκοι είναι μη κινητικοί, δεν σχηματίζουν σπόρια, είναι αερόβιοι ή προαιρετικά αναερόβιοι εκτός από τον *S. saccharolyticus*, που είναι υποχρεωτικά αναερόβιο. Οι αποικίες οι οποίες παράγονται μετά από 18 έως 24 ώρες επώασης είναι μεσαίου μεγέθους (4 έως 8 mm) και φαίνονται κρεμ, λευκό ή σπάνια ανοιχτό χρυσό και με "βουτυρόχρωμη όψη". Τα σπάνια στελέχη σταφυλόκοκκων απαιτούν διοξείδιο του άνθρακα, αιμίνη ή μεναδιόνη για ανάπτυξη. Οι σταφυλόκοκκοι είναι υπεύθυνοι για αρκετούς πυώδεις τύπους λοιμώξεων. Αυτοί οι οργανισμοί είναι φυσιολογικοί κάτοικοι του δέρματος και των βλεννογόνων των ανθρώπων [46].

Τα είδη σταφυλόκοκκου διαφοροποιούνται αρχικά με τη δοκιμή κοαγουλάσης. Ένα θετικό τεστ είναι ένας θρόμβος που σχηματίζεται στο πλάσμα λόγω της παραγωγής του ενζύμου κοαγουλάση. Οι σταφυλόκοκκοι που παράγουν κοαγουλάση (θετικοί στην κοαγουλάση) είναι ο *Staphylococcus aureus* και ο *Staphylococcus intermedius*. Ο *Staphylococcus lugdunensis* όπως και ο *Staphylococcus schleiferi* επίσης μπορούν περιστασιακά να μπερδευτούν με σταφυλόκοκκους θετικούς στην κοαγουλάση λόγω της εμφάνισής τους σε μορφή συστάδων. Οι σταφυλόκοκκοι που δεν παράγουν κοαγουλάση αναφέρονται ως ConNS (αρνητικούς στην κοαγουλάση σταφυλόκοκκους Coagulase αρνητικός σταφυλόκοκκος). Τα περισσότερα κλινικά σημαντικά είδη σε αυτήν την ομάδα είναι ο *Staphylococcus epidermidis* και ο *Staphylococcus saprophyticus*. Οι *Staphylococcus haemolyticus* και *Staphylococcus lugdunensis* είναι περιστασιακά απομονωμένα στελέχη και μπορεί να είναι σημαντικά παθογόνα. *Staphylococcus epidermidis* είναι γνωστό ότι προκαλεί διάφορες λοιμώξεις που αποκτήθηκαν εξαιτίας της υγειονομικής περίθαλψης ή των νοσοκομειακών λοιμώξεων, ενώ ο

Staphylococcus saprophyticus σχετίζεται κυρίως με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Urinary Tract Infections), κυρίως σε έφηβα κορίτσια και νεαρές γυναίκες [46, 47].

Η δομή και η χημική σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των σταφυλόκοκκων είναι παρόμοια με αυτή άλλων θετικών κατά Gram βακτηρίων. Αποτελείται από ένα παχύ (συνήθως 60–80 nm), μάλλον ομοιογενές και όχι πολύ πυκνό σε ηλεκτρόνια στρώμα. Αποτελείται από πεπτιδογλυκάνη, τεϊχοϊκό οξύ και πρωτεΐνη A. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της πεπτιδογλυκάνης των σταφυλόκοκκων είναι η εμφάνιση διαπεπτιδικών γεφυρών πλούσιων σε γλυκίνη. Διαπεπτιδικές γέφυρες πεντα- και εξαγλυκίνης βρίσκονται στα μισά περίπου σταφυλοκοκκικά είδη (τύπος πεπτιδογλυκάνης: Lys-Gly5–6). Τα τεϊχοϊκά οξέα του σταφυλοκοκκικού κυτταρικού τοιχώματος είναι υδατοδιαλυτά πολυμερή που περιέχουν επαναλαμβανόμενες ομάδες φωσφοδιεστέρα που συνδέονται ομοιοπολικά με την πεπτιδογλυκάνη. Αποτελούνται από σάκχαρα πολυόλης (γλυκερόλη και ριβιτόλη) και/ή N-ακετυλαμινο σάκχαρα. Οι περισσότεροι σταφυλόκοκκοι περιέχουν γλυκερίνη ή τεϊχοϊκά οξέα ριβιτόλης. Σημαντικές πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος του σταφυλόκοκκου εκτός της πρωτεΐνης A είναι οι τέσσερις κύριες πενικιλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες (penicillin-binding proteins-PBPs), η κοαγκουλάση και οι μικροβιακές επιφανειακές συνιστώσες που αναγνωρίζουν οικογένειες μορίων συγκολλητικής μήτρας, οι οποίες ανήκουν στην ομάδα των MRCRAMMS (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) και είναι συνδεδεμένες στο κυτταρικό τοίχωμα [47].

5.3 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του σταφυλόκοκκου, με βάση το domain (τομέας), ανήκει στα βακτήρια όπου ως μονοκύτταροι προκαρυώτες είναι ευρέως διανεμημένοι σε κάθε είδους περιβάλλοντος. Υπάρχουν ως παράσιτα ή ως ελεύθεροι ζωντανό οργανισμοί ενώ ορισμένα από τα είδη αυτά είναι ευεργετικά για τον ανθρώπινο οργανισμό. Σχετίζεται με το φύλο (phylum) Firmicutes, το οποίο αποτελείται από πολλά θετικά κατά Gram βακτήρια καθώς μόλις λίγα είναι τα είδη που παρουσιάζουν αρνητικές κατά Gram ιδιότητες. Παράγουν επίσης ανενεργά σπόρια (ορισμένα είδη) που επιβιώνουν από διάφορες περιβαλλοντικές πιέσεις. Αναφορικά με τη κατηγορία (class) ανήκει στους Bacilli, μια και αποτελείται από Gram-θετικά βακτήρια με χαμηλό G+C - λιγότερο από 50 τοις εκατό γουανίνης και κυτοσίνης στο DNA τους. Ενώ η πλειοψηφία των ειδών έχουν εμφάνιση σε σχήμα ράβδου, το σχήμα τους μπορεί να κυμαίνεται από διακλαδιζόμενες λεπτές νηματώδεις ράβδους έως κοκκοβάκιλλους ανάλογα με το είδος. Όσον αφορά τη σειρά (order), ο σταφυλόκοκκος ανήκει στους Bacillales καθώς αποτελείται από θετικά κατά Gram βακτήρια. Στην πλειονότητα των αντιπροσωπευτικών γενών, η πλειοψηφία των ειδών έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχηματίζει ενδοσπόρια. Αναφορικά με την οικογένεια (family), ο σταφυλόκοκκος αποτελεί μέλος της οικογένειας Staphylococcaceae που είναι θετικά κατά Gram βακτήρια. Εντοπίζονται συνήθως στο δέρμα, το έντερο, το αναπνευστικό σύστημα και τη στοματική κοιλότητα και είναι ικανά

να προκαλέσουν πυώδεις βλάβες και σηψαιμία υπό ορισμένες συνθήκες. Όσον αφορά το γένος (genus) ανήκει στον *Staphylococcus* [46, 47].

Ταξονομικά, το γένος *Staphylococcus* ανήκει στην οικογένεια των βακτηρίων *Staphylococcaceae*, η οποία περιλαμβάνει πέντε λιγότερο γνωστά γένη, τα ακόλουθα *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Macrococcus*, *Nosocomiicoccus* και *Salinicoccus*. Οι σταφυλόκοκκοι που συνδέονται συχνότερα με την ανθρώπινη μόλυνση είναι ο *S. aureus*, ο *S. epidermidis* και ο *S. saprophyticus*. Οι αποικίες τους, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι αδιαφανείς και μπορεί να είναι λευκές ή κρεμ και περιστασιακά κίτρινες ή πορτοκαλί. Η βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξης είναι μεταξύ 30°C και 37°C. Έχουν ζυμωτικό μεταβολισμό και είναι προαιρετικά αναερόβια με εξαίρεση τα *S. saccharolyticus* και *S. aureus* subsp. *anaerobius*, τα οποία αρχικά αναπτύσσονται αναερόβια αλλά μπορεί να γίνουν πιο αεροανεκτικά στην υποκαλλιέργεια [47].

Τα είδη σταφυλόκοκκου είναι συνήθως θετικά στην καταλάση και είναι επίσης αρνητικά στην οξειδάση με εξαίρεση την ομάδα *S. sciuri* (*S. sciuri*, *S. lentus* και *S. vitulinus*), *S. fleuretti* και την ομάδα *Macrococcus* στην οποία έχει αποδοθεί ο *S. caseolyticus*. Αυτός είναι επίσης ένας παράγοντας διάκρισης από το γένος των στρεπτόκοκκων, οι οποίοι είναι αρνητικοί στην καταλάση και έχουν διαφορετική σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος από τους σταφυλόκοκκους. Κάποια είδη παρουσιάζουν ευαισθησία ως προς τη λύση από λυσοσταφίνη αλλά όχι όμως από λυσοζύμη, ενώ μπορούν να αναπτυχθούν σε χλωριούχο νάτριο 6,5% [47].

5.4 Coagulase- Αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι (CoNS)

Η σημασία του CoNS στη λοιμώδη ιατρική έγινε εμφανής στα τέλη της δεκαετίας του 1970 μετά από μια σειρά επιστημονικών άρθρων σχετικά με την απομόνωση αυτών των βακτηρίων από διαγνωστικά τεκμηριωμένες λοιμώξεις στον άνθρωπο. Οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (CoNS) είναι μια ετερογενής ομάδα αερόβιων θετικών κατά Gram κόκκων, που συνήθως απομονώνονται από το ανθρώπινο δέρμα ως φυσιολογική χλωρίδα και πρόσφατα αναγνωρίζονται ως σημαντική αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος. Τα CoNS ευθύνονται για το 12%-80% της θνησιμότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς καθώς το 16% της νοσηρότητας έχει συσχετιστεί με βακτηριαιμία CoNS. Η πολυανθεκτική φύση των διαφορετικών ειδών CoNS επιδεινώνει περαιτέρω την κατάσταση, περιορίζοντας πολλές φορές τις επιλογές θεραπείας για τα διαδεδομένα είδη CoNS [48].

Οι αρνητικοί σταφυλόκοκκοι στην κοαγκουλάση (CoNS) είναι φυσιολογικοί συγγενείς παράγοντες του δέρματος, των πρόσθιων ρινών και των ακουστικών σωλήνων του ανθρώπου. Εδώ και πολλές δεκαετίες θεωρούνταν μη παθογόνα και σπάνια αναφέρονταν ότι προκαλούσε σοβαρές λοιμώξεις. Ωστόσο, ως

αποτέλεσμα του συνδυασμού της αυξημένης χρήσης ενδοαγγειακών συσκευών και της αύξησης του αριθμού των νοσηλευόμενων ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, το ConNS έχει αναδειχθεί ως κύρια αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος. Είναι ευκαιριακά παθογόνα που δεν διαθέτουν πολλούς από τους παράγοντες λοιμογόνου δράσης που σχετίζονται με το *S. aureus*. Υπάρχουν περισσότερα από 30 είδη ConNS. Η ταξινόμηση αυτών των σταφυλόκοκκων αρνητικών στην κοαγκουλάση (CoNS) εμπίπτει σε ομάδες που βασίζονται σε αλληλουχίες rRNA 16s [47].

Το ConNS διαθέτει πολλές διαφορετικές στρατηγικές τόσο για την πρόκληση μόλυνσης όσο και για την επιβίωση στον ξενιστή. Σε σύγκριση με το *S. aureus*, αυτή η ομάδα βακτηρίων μπορεί μεν να εμφανίζει χαμηλότερο παθογόνο δυναμικό, αλλά είναι λιγότερα γνωστή για τους μηχανισμούς λοιμογόνου δράσης ConNS. Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ικανότητα του ConNS να παράγει μια ποικιλία εξωκυτταρικών ενζύμων, όπως πρωτεάσες, ελαστάσες, εστεράσες, λιπάσες και φωσφολιπάσες, καθώς και την παραγωγή τοξινών, όπως οικογένειες αιμολυσινών, εντεροτοξινών, αποφολιδωτικών τοξινών, ακόμη και TSST-1 (τοξίνη-1 με σύνδρομο τοξικού σοκ). Τα ένζυμα και οι τοξίνες που παρουσιάζονται παίζουν κρίσιμους ρόλους σε ορισμένες από τις επιδράσεις των σταφυλόκοκκων στους οργανισμούς ξενιστές, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων λοιμογόνου δράσης στην καταστροφή των ιστών και επιπλέον ως παράγοντες εξάπλωσης που διευκολύνουν την εισβολή σε κοντινούς ιστούς [47].

Γενικά, τα είδη ConNS δεν διαθέτουν τους καθοριστικούς παράγοντες λοιμογόνου δράσης που είναι υπεύθυνοι για την επιθετικότητα, αλλά έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται, να εισβάλλουν και να επιμένουν. Επιπλέον, μια κρίσιμη ιδιότητα CoNS είναι η ικανότητα αποικισμού των επιφανειών των ιατρικών συσκευών με το σχηματισμό μιας τρισδιάστατης δομημένης μήτρας που αποτελείται από βακτήρια και εξωκυτταρικά βιοπολυμερή-βιοφίλμ. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι βιομεμβράνες μπορεί να σχηματιστούν σε αβιοτικές επιφάνειες ιατροτεχνολογικών προϊόντων ή σε βιοτικές επιφάνειες, όπως ξένο υλικό επικαλυμμένο με παράγοντα ξενιστή ή ιστό ξενιστή. Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με το βιοφίλμ είναι εξαιρετικά δύσκολο να εξαλειφθούν επειδή μέσα στο βιοφίλμ, τα βακτήρια προστατεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς, την αντιβιοτική θεραπεία και τις ικανότητες σχηματισμού βιοφίλμ. Είναι πολύ σημαντικό να επεκταθούν τέτοιες μελέτες και να συμπεριλάβουν μεγαλύτερο αριθμό απομονώσεων και ειδών, αν και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η οριζόντια μεταφορά γονιδίου είναι υπεύθυνη για τη μετάδοση του παράγοντα λοιμογόνου δράσης μεταξύ των ειδών, όπως και ο μεταβολισμός αλλά και η παρουσία στοιχείων της αλληλουχίας εισαγωγής (Insertin Sequence-IS) [42].

5.5 Επιδημιολογία των CoNS

Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες που έλαβαν χώρα τα τελευταία χρόνια, το συνολικό ποσοστό του CoNS αυξήθηκε μεταξύ 2010 και 2016 και σταθεροποιήθηκε μεταξύ 2017 και 2021. Η αύξηση του

ConS προϋπήρχε των βελτιώσεων στις διαδικασίες εργαστηριακής αναφοράς των νοσοκομείων, με το έτος 2016 να αντιπροσωπεύει το πρώτο πλήρες έτος ενισχυμένης υποχρεωτικής αναφοράς. Ο εντοπισμός του ConNS σε επίπεδο είδους αυξήθηκε ικανοποιητικά τα τελευταία 6 χρόνια, με σημαντικές επιπτώσεις για την επιδημιολογική επιτήρηση και τις συστάσεις θεραπείας με αντιβιοτικά. Τα βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και ένα σημαντικό ποσοστό αυτής της επιβάρυνσης εμφανίζεται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά τη γέννηση. Η παρακολούθηση των τάσεων στην επιδημιολογία του ConNS θα οδηγήσει στην ανάπτυξη μελετών παρατήρησης και κλινικής παρέμβασης σε πραγματικό χρόνο. Περαιτέρω μελέτες που συνδέουν εργαστηριακά δεδομένα με κλινικά δεδομένα και δεδομένα έκβασης θα επιτρέψουν πιο ενημερωμένες αποφάσεις σχετικά με την κλινική διαχείριση και πιο στοχευμένα μέτρα επιτήρησης και παρέμβασης [43, 49].

Το παθογόνο δυναμικό των CoNS έγκειται στην ικανότητά τους να αποικίζουν βιολικά και να προκαλούν μολύνσεις ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Τα CoNS είναι η κύρια αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος και ευθύνονται για το 30% αυτών των λοιμώξεων, καθώς οφείλονται κυρίως σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και σε ενδοαγγειακούς καθετήρες. Ομοίως, τα CoNS αποτελούν τη κύρια αιτία διαφόρων άλλων λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση ιατρικών συσκευών, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών μοσχευμάτων, των παρακαμπτηρίων εγκεφαλονωτιαίου υγρού, των προσθετικών αρθρώσεων και των τεχνητών καρδιακών βαλβίδων. Καθώς η χρήση τέτοιου είδους συσκευών έχει αυξηθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, η συχνότητα μόλυνσης λόγω CoNS έχει αυξηθεί παράλληλα αρκετά [49, 43].

5.6 Παράγοντες παθογένειας των CoNS

Η παθογένεση του ConNS καθορίζεται από την εκτεταμένη ικανότητά τους να αναπτύσσουν βιομεμβράνες σε αβιοτικές ή βιοτικές επιφάνειες, η οποία μεσολαβείται από διάφορους περιττούς πρωτεϊνικούς και πολυσακχαριτικούς παράγοντες και το εξωκυτταρικό DNA (eDNA). Απαιτείται βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν το σχηματισμό βιοφίλμ για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών κατά των χρόνιων λοιμώξεων που σχετίζονται με ξένο σώμα (foreign body-related infections-FBRIs) [50].

Παρόλο που ένας μεγάλος αριθμός βακτηρίων σταφυλόκοκκου συμβιώνουν σε διάφορα σημεία του ανθρώπινου σώματος, μπορούν να προκαλέσουν διάφορες λοιμώξεις, μερικές από τις οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες εάν δεν αντιμετωπιστούν. Ανάλογα με τις υπάρχουσες συνθήκες, οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι αποτέλεσμα μηχανικής παραβίασης των φραγμών του δέρματος/βλεννογόνου ή ως αποτέλεσμα των τοξινών που παράγονται από τα βακτήρια. Η παθογένεση αυτών των βακτηρίων είναι πολυπαραγοντική, και περιλαμβάνει την προσκόλληση στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα και τις

αβιοτικές επιφάνειες, το σχηματισμό βιοφίλμ και την ικανότητα εισβολής και καταστροφής ανθρώπινων κυττάρων. Η ταυτοποίηση των ειδών των ConNS είναι απαραίτητη για τον καθορισμό των επιδημιολογικών τάσεων, για την επιβεβαίωση των αποτυχιών της προτεινόμενης θεραπείας όπως και για τον προσδιορισμό της αιτίας συγκεκριμένων λοιμώξεων στην κοινότητα. Η κατανόηση των μηχανισμών παθογένεσης θα βοηθήσει στην ανάπτυξη των κατάλληλων μέτρων πρόληψης και ελέγχου [50].

Ο σχηματισμός βιοφίλμ πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των λοιμώξεων που προκαλούνται από ConNS. Ένα υψηλό ποσοστό (76%) των ειδών ConNS που απομονώθηκαν σε αυτήν την αναφορά ήταν θετικό για παραγωγή λάσπης. Παραγωγή λάσπης παρατηρήθηκε στο 93,7% των απομονώσεων *S. Epidermidis* [43, 50].

Κεφάλαιο 6

6.1 Συνιστώμενη κατευθυνόμενη θεραπεία και βέλτιστη διάρκεια θεραπείας για το CRBSI που οφείλεται στο (CoNS)

Η χρήση των κλοξακιλλίνης ή της κεφαζολίνης αποτελούν τη προτεινόμενη θεραπεία για επεισόδια CRBSI που προκαλούνται από CoNS ευαίσθητα στη μεθικιλίνη. Για τις περιπτώσεις CoNS που παραμένουν ανθεκτικές στη μεθικιλίνη, η χρήση γλυκοπεπτιδίου είναι η θεραπεία εκλογής για κατευθυνόμενη θεραπεία. Η τεϊκοπλανίνη (γλυκοπεπτιδίο με βακτηριοκτόνο πρωτίστως δράση) συνιστάται στην περίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη βανκομυκίνη. Παρόλα αυτά, η βέλτιστη κατώτατη συγκέντρωση βανκομυκίνης για τη θεραπεία του CoNS που οφείλεται στο CRBSI παραμένει ένα ανεπίλυτο ζήτημα. Παρά τη χαμηλή μολυσματικότητα του CoNS σε μερικές περιπτώσεις ασθενών, οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν απόσυρση καθετήρα και τουλάχιστον χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας 5-7 ημερών [51].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, σύμφωνα με τη γνώμη των ειδικών (επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων C-III), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο απόσυρσης του καθετήρα χωρίς την έναρξη οποιασδήποτε ειδικής θεραπείας. Με τα ποσοστά ίασης να αγγίζουν περίπου το 100%, αυτή η στρατηγική μπορεί να εφαρμοστεί σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και δεν έχουν προσθετικά άλλα υλικά εκτός από τον καθετήρα [51].

Ωστόσο, άλλες μελέτες επισημαίνουν ότι για ασθενείς χωρίς ενδαγγειακό εμφύτευμα ή ορθοπεδικό υλικό και μη επιπλεγμένη CRBSI λόγω CoNS που υποβάλλονται σε αφαίρεση καθετήρα με ταχεία κάθαρση της βακτηριαιμίας, προτιμάται η συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία για 5 έως 7 ημέρες. Ενώ αντιθέτως σε ασθενείς με ενδαγγειακό εμφύτευμα ή ορθοπεδικό υλικό προτιμούμε τη συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία για 14 τουλάχιστον ημέρες. Σε ασθενείς με CRBSI, όταν υπάρχει επίμονη βακτηριαιμία ή σοβαρή σήψη παρά την αφαίρεση του CVC και τη συστηματική αντιβιοτική θεραπεία, συνιστάται αξιολόγηση για επιπλεγμένη λοίμωξη (ενδοκαρδίτιδα, πυώδης θρομβοφλεβίτιδα και μεταστατική λοίμωξη) μετά την αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Σε περιπτώσεις με τέτοιες επιπλοκές, έχει προταθεί παράταση της διάρκειας της αντιβιοτικής θεραπείας πέραν των 7-14 ημερών. Επιπλεγμένες λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε ποσοστό άνω του 27% των ασθενών με CRBSI λόγω του *Staphylococcus aureus* [52, 51].

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η ενδοκαρδίτιδα και η μεταστατική λοίμωξη εμφανίστηκαν σε ποσοστό 13% των ασθενών με CRBSI λόγω *S. aureus*. Για το λόγο αυτό, με βάση τα χαμηλά ποσοστά επιπλοκών αποδεικνύεται ότι η βραχυπρόθεσμη αντιβιοτική θεραπεία ≤ 7 ημέρες μετά την αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα μπορεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στο Gram-αρνητικό CRBSI [52].

Συμπεράσματα

Οι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση (CoNS) είναι από τα πιο συχνά ανακτημένα βακτήρια στην κλινική φροντίδα ρουτίνας. Η συχνότητά τους έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες παράλληλα με την πρόοδο της ιατρικής, ειδικά όσον αφορά τη χρήση συσκευών ξένων σωμάτων. Πολλά νέα είδη έχουν περιγραφεί τα τελευταία χρόνια, ενώ οι κλινικές πληροφορίες για τα περισσότερα από αυτά τα είδη είναι ακόμα αραιές. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη διαφορές μεταξύ των ειδών που καθιστούν ορισμένα είδη πιο μολυσματικά από άλλα. Οι διακριτοί πληθυσμοί στους οποίους οι λοιμώξεις CoNS παίζουν εξέχοντα ρόλο είναι τα πρόωρα νεογνά, οι ασθενείς με εμφυτευμένες ιατρικές συσκευές, οι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια και εκείνοι με άλλες σχετικές συννοσηρότητες. Λόγω της ιδιότητας του CoNS να αποικίζει το ανθρώπινο δέρμα, η μόλυνση των καλλιιεργειών αίματος ή άλλων δειγμάτων εμφανίζεται συχνά. Ως εκ τούτου, το κύριο διαγνωστικό εμπόδιο είναι να εντοπιστούν σωστά οι περιπτώσεις στις οποίες το CoNS είναι αιτιολογικοί παράγοντες και όχι μολυσματικοί παράγοντες. Ωστόσο, ούτε τα φαινοτυπικά ούτε τα γενετικά εργαλεία είναι σε θέση μέχρι και σήμερα να δώσουν μια ικανοποιητική λύση σε αυτό το πρόβλημα. Ένα άλλο δίλημμα των CoNS στην κλινική πρακτική σχετίζεται με το εκτεταμένο προφίλ αντοχής τους στα αντιμικροβιακά, ειδικά σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, οι πραγματικές λοιμώξεις που προκαλούνται από CoNS απαιτούν συχνότερα τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων δεύτερης γραμμής. Όπως προαναφέρθηκε, η συνήθης προσέγγιση στο CRBSI συνίσταται στην απόσυρση του καθετήρα και τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας. Η ύπαρξη τοπικών σημείων μόλυνσης είναι το απόλυτο κριτήριο για την αφαίρεση της συσκευής, αν και οι υποτροπιάζουσες βακτηριαιμίες και οι μεταστατικές λοιμώξεις είναι συχνές. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ληφθεί υπόψη η κατακράτηση του καθετήρα, ειδικά όταν η πηγή της μόλυνσης είναι ένας μόνιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας [52].

Εφόσον η συχνότητα εμφάνισης CRBSI που προκύπτει από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες όπως και το ποσοστό θνησιμότητας σε πολλές χώρες συνεχίζουν να σημειώνουν πολύ υψηλές τιμές, η συστηματική έκδοση και επικαιροποίηση ενημερωτικού υλικού και εξειδικευμένων οδηγιών για το προσωπικό των νοσοκομείων αποτελεί ζήτημα πρώτιστης σημασίας για όλα τα εθνικά συστήματα υγείας. Η άρτια εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, η παροχή της υγειονομικής περίθαλψης όπως και η προώθηση επιστημονικών ερευνών που θα στοχεύουν στην ορθή διαχείριση του CRBSI εξαιτίας των CoNS θα πρέπει να ενισχυθούν σημαντικά, εφόσον συνεχίζει να αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσοκομειακής βακτηριαιμίας απειλώντας σημαντικά τη προστασία της δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Zhang Z, Brusasco C, Anile A, Corradi F, Mariyaselvam M, Young P, Almog Y, Du B, Yu X, Zhu H, Zhang M, Cao Y, Hong Y; on behalf of the Asian Society of Emergency and Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of central venous catheter for critically ill patients. *J Emerg Crit Care Med* 2018;2:53. <https://jeccm.amegroups.org/article/view/4357/4969>
2. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018 Nov 15;11:2321-2333. doi: 10.2147/IDR.S177247. PMID: 30532565; PMCID: PMC6245375.
3. Khan, H A, Baig F K, Mehboob, R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Biomedicine.* 2017 May; 7(5):478-482. doi:10.1016/j.apjtb.2017.01.019
4. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, Wilson LE, Kainer MA, Lynfield R, Greissman S, Ray SM, Beldavs Z, Gross C, Bamberg W, Sievers M, Concannon C, Buhr N, Warnke L, Maloney M, Ocampo V, Brooks J, Oyewumi T, Sharmin S, Richards K, Rainbow J, Samper M, Hancock EB, Leaptrot D, Scalise E, Badrun F, Phelps R, Edwards JR; Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med.* 2018 Nov 1;379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoA1801550. PMID: 30380384; PMCID: PMC7978499.
5. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Nov;37(11):1288-1301. doi: 10.1017/ice.2016.174. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573805; PMCID: PMC6857725.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections (2023). <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections>
7. Nimer NA. Nosocomial Infection and Antibiotic-Resistant Threat in the Middle East. *Infect Drug Resist.* 2022 Feb 25;15:631-639. doi: 10.2147/IDR.S351755. PMID: 35241915; PMCID: PMC8887909.
8. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016 Oct 18;13(10):e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150. PMID: 27755545; PMCID: PMC5068791.

9. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1;60(11):1690-9. doi: 10.1093/cid/civ095. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25676799.
10. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital-Acquired Infections. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/>
11. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2068-77. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13644-6. PMID: 12814731.
12. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Central Line Catheters and Associated Complications: A Review. *Cureus*. 2019 May 22;11(5):e4717. doi: 10.7759/cureus.4717. PMID: 31355077; PMCID: PMC6650175.
13. Suksatan W, Jasim SA, Widjaja G, Jalil AT, Chupradit S, Ansari MJ, Mustafa YF, Hammoodi HA, Mohammadi MJ. Assessment effects and risk of nosocomial infection and needle sticks injuries among patents and health care worker. *Toxicol Rep*. 2022 Mar 2;9:284-292. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.02.013. PMID: 35273903; PMCID: PMC8904184.
14. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020 Apr 3;29(155):200068. doi: 10.1183/16000617.0068-2020. PMID: 32248146; PMCID: PMC7134482.
15. Verberk JDM, Aghdassi SJS, Abbas M, Nauc  r P, Gubbels S, Maldonado N, Palacios-Baena ZR, Johansson AF, Gastmeier P, Behnke M, van Rooden SM, van Mourik MSM. Automated surveillance systems for healthcare-associated infections: results from a European survey and experiences from real-life utilization. *J Hosp Infect*. 2022 Apr;122:35-43. doi: 10.1016/j.jhin.2021.12.021. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35031393.
16. Health direct. Catheter problems (2022). <https://www.healthdirect.gov.au/catheter-problems>
17. University Hospitals Coventry and Warwickshire (NHS). Day Surgery Unit (Vascular Access Team) Day Surgery- Everything I need to know about having a Hickman line (2022). <https://www.uhcw.nhs.uk/download/clientfiles/files/Patient%20Information%20Leaflets/Clinical%20Support%20Services/Anaesthetics/Day%20Surgery%20-%20Everything%20I%20need%20to%20know%20about%20having%20a%20Hickman%20Line.pdf>
18. Hoffman T, Du Plessis M, Prekupec MP, Gielecki J, Zurada A, Tubbs RS, Loukas M. Ultrasound-guided central venous catheterization: A review of the relevant anatomy, technique,

- complications, and anatomical variations. *Clin Anat.* 2017 Mar;30(2):237-250. doi: 10.1002/ca.22768. Epub 2017 Feb 6. PMID: 27521991
19. Chopra V, Cochran A, Collings K A. Central venous access: Device and site selection in adults. (2023). <https://www.uptodate.com/contents/central-venous-access-device-and-site-selection-in-adults>
 20. Gonzalez R, Cassaro S. Percutaneous Central Catheter. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459338/>
 21. Hall DP, Lone NI, Watson DM, Stanworth SJ, Walsh TS; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) Investigators. Factors associated with prophylactic plasma transfusion before vascular catheterization in non-bleeding critically ill adults with prolonged prothrombin time: a case-control study. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109(6):919-27. doi: 10.1093/bja/aes337. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23025970
 22. Takano S, Shimizu N, Tokuyasu N, Sakamoto T, Honjo S, Ashida K, Saito H, Fujiwara Y. Comparative Study of Complications in CV Catheter Insertion for Pediatric Patients: Real-time Ultrasound-guided Versus Venography-guided Approach. *Yonago Acta Med.* 2018 Feb 5;60(4):234-240. doi: 10.24563/yam.2017.12.004. PMID: 29434493; PMCID: PMC5803160
 23. Maharath A, Ahmed MS. Bacterial Etiology of Bloodstream Infections and Antimicrobial Resistance Patterns from a Tertiary Care Hospital in Malé, Maldives. *Int J Microbiol.* 2021 Oct 18;2021:3088202. doi: 10.1155/2021/3088202. PMID: 34707660; PMCID: PMC8545585
 24. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence.* 2016 Apr 2;7(3):248-51. doi: 10.1080/21505594.2016.1152440. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890622; PMCID: PMC4871637
 25. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):4-11. doi: 10.4161/viru.27372. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382.
 26. Lyu ZY, Zhen JH, Meng QY, Zhou W, An JY, Dong F. Bacterial Etiology and Antimicrobial Resistance Pattern of Pediatric Bloodstream Infections in Beijing, 2015-2019. *Infect Drug Resist.* 2023 Sep 25;16:6297-6308. doi: 10.2147/IDR.S426000. PMID: 37780532; PMCID: PMC10540788.
 27. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 May

- 15;191(10):1147-57. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 15;193(2):223-4. PMID: 25734408; PMCID: PMC4451622.
28. Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Aslanian P, Bagshaw SM, Carignan A, Charbonney E, Coburn B, Cook DJ, Detsky ME, Dodek P, Hall R, Kumar A, Lamontagne F, Lauzier F, Marshall JC, Martin CM, McIntyre L, Muscedere J, Reynolds S, Sligl W, Stelfox HT, Wilcox ME, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group. 7 versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials*. 2018 Feb 17;19(1):111. doi: 10.1186/s13063-018-2474-1. PMID: 29452598; PMCID: PMC5816399.
 29. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015 May;166(5):1193-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.009. PMID: 25919728; PMCID: PMC4413005.
 30. Kolesnichenko SI, Lavrinenko AV, Akhmaltdinova LL. Bloodstream Infection Etiology among Children and Adults. *Int J Microbiol*. 2021 Mar 1;2021:6657134. doi: 10.1155/2021/6657134. PMID: 33727928; PMCID: PMC7939735.
 31. Schönebeck, F., Schmitz, R.P.H., Reißner, F. et al. The epidemiology of bloodstream infections and antimicrobial susceptibility patterns in Thuringia, Germany: a five-year prospective, state-wide surveillance study (AlertsNet). *Antimicrob Resist Infect Control* 10, 132 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00997-6>
 32. Varela, A., Vala, P., Dykyy, M. et al. Central venous catheter-related bloodstream infection - prevention, records and auditing. *ICMx* 3 (Suppl 1), A887 (2015). <https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A887>
 33. Akbıyık A, Kaya S, Aksun M. Determination of microbial contamination on the outer surface of needleless connectors before and after disinfection. *Intensive Crit Care Nurs*. 2023 Aug;77:103414. doi: 10.1016/j.iccn.2023.103414. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36801154.32
 34. Hankins R, Majorant O D, Rupp M E, Cavalieri R J, Paul D, Fey P D, Lyden E, Cawcutt K A. Microbial colonization of intravascular catheter connectors in hospitalized patients. *American Journal of Infection Control*. 2019 Dec; 47(12):1489-1492
 35. Farrington CA, Allon M. Management of the Hemodialysis Patient with Catheter-Related Bloodstream Infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Apr 5;14(4):611-613. doi: 10.2215/CJN.13171118. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30837242; PMCID: PMC6450352.
 36. Rabensteiner J, Theiler G, Duettmann W, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Valentin T, Leitner E, Luxner J, Grisold A, Valentin A, Neumeister P, Krause R. Detection of central venous catheter-related bloodstream infections in haematooncological patients. *Eur J Clin Invest*. 2015 Aug;45(8):824-32. doi: 10.1111/eci.12477. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26058473.

37. Zhang Y, Wang Y, Sheng Z, Wang Q, Shi D, Xu S, Ai Y, Chen E, Xu Y. Incidence Rate, Pathogens and Economic Burden of Catheter-Related Bloodstream Infection: A Single-Center, Retrospective Case-Control Study. *Infect Drug Resist.* 2023 Jun 5;16:3551-3560. doi: 10.2147/IDR.S406681. PMID: 37305736; PMCID: PMC10256568.
38. Bakkaloğlu S A. Central venous catheter-related bloodstream infections in children on maintenance haemodialysis: Prevention and treatment. *Marzo - Junio 2023 | An. nefrol. pediátr.* 2023; 1(6): 165-172
39. Ahn HM, Kim JS, Park MG, Hwang J, Kim WY, Seo DW. Incidence and short-term outcomes of central line-related bloodstream infection in patients admitted to the emergency department: a single-center retrospective study. *Sci Rep.* 2023 Mar 8;13(1):3867. doi: 10.1038/s41598-023-31100-1. PMID: 36890192; PMCID: PMC9995448.
40. O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1121-1131. doi: 10.1056/NEJMra2213296. PMID: 37733310.
41. Fletcher S. Catheter-related bloodstream infection. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 5, Issue 5, October 2005, Page 175,* <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki046>
42. Doron S, Gorbach SL. Bacterial Infections: Overview. *International Encyclopedia of Public Health.* 2008:273–82. doi: 10.1016/B978-012373960-5.00596-7. Epub 2008 Aug 26. PMCID: PMC7149789.
43. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, Domínguez MÁ, Esteban J, Fernández-Hidalgo N, Fernández Sampedro M, Fortún J, Guembe M, Lorente L, Paño JR, Ramírez P, Salavert M, Sánchez M, Vallés J. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018 Jan-Feb;42(1):5-36. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.09.012. PMID: 29406956.
44. Biendo M, Mammeri H, Pluquet E, Guillon H, Rousseau F, Canarelli B, Belmekki M, Eb F. Value of Xpert MRSA/SA blood culture assay on the Gene Xpert® Dx System for rapid detection of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in patients with staphylococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Feb;75(2):139-43. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.005. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23273338. 43
45. Licitra G. Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerg Infect Dis.* 2013 Sep;19(9):1553. doi: 10.3201/eid1909.ET1909. PMCID: PMC3810938.

46. Sato A, Yamaguchi T, Hamada M, Ono D, Sonoda S, Oshiro T, Nagashima M, Kato K, Okazumi S, Katoh R, Ishii Y, Tateda K. Morphological and Biological Characteristics of *Staphylococcus aureus* Biofilm Formed in the Presence of Plasma. *Microb Drug Resist*. 2019 Jun;25(5):668-676. doi: 10.1089/mdr.2019.0068. Epub 2019 May 17. PMID: 31099708; PMCID: PMC6555173.
47. Götz F, Bannerman T, Schleifer KH. The Genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. *The Prokaryotes*. 2006:5–75. doi: 10.1007/0-387-30744-3_1. PMCID: PMC7120318.
48. Gautam V, Sethuraman N, Kaur R, Sachdev S, Marwaha N, Ray P. Changing epidemiology of coagulase-negative staphylococci in normal flora of skin. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:277-8.
49. Paranthaman K, Wilson A, Verlander N, Rooney G, Macdonald N, Nsonwu O, Hope R, Fleming P, Hatcher J, Ogundipe E, Ratnaraja N, Wan Y, Pichon B, Westrop SJ, Brown CS, Demirjian A. Trends in coagulase-negative staphylococci (CoNS), England, 2010-2021. *Access Microbiol*. 2023 Jun 19;5(6):acmi000491.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000491.v3. PMID: 37424540; PMCID: PMC10323795.
50. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct;27(4):870-926. doi: 10.1128/CMR.00109-13. PMID: 25278577; PMCID: PMC4187637.
51. Badia-Cebada L, Carmezim J, Pérez-Rodríguez MT, Bereciartua E, López LE, Montenegro MR, Pomar V, Andrés M, Petkova E, Sopena N, Lora-Tamayo J, Monsálvez V, Ramirez-Hidalgo MF, Gómez-Zorrilla S, Boix L, Meije Y, Jiménez E, Gasch O. Randomized Clinical Trial of the Need for Antibiotic Treatment for Low-Risk Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Coagulase-Negative Staphylococci. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 1;12(5):839. doi: 10.3390/antibiotics12050839. PMID: 37237744; PMCID: PMC10215141.
52. Michels R, Last K, Becker SL, Papan C. Update on Coagulase-Negative Staphylococci-What the Clinician Should Know. *Microorganisms*. 2021 Apr 14;9(4):830. doi: 10.3390/microorganisms9040830. PMID: 33919781; PMCID: PMC8070739.