

مقایسه تجویز و انکومایسین داخل وریدی و داخل کاتتر در درمان عفونت کاتترهای دائمی همودیالیز و میزان حفظ و خروج کاتتر

دکتر علی اکبر بیگی^۱، *دکتر سحر خان سلطانی^۲، دکتر حسن مسعود پور^۳، افروز اسحاقیان^۴

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۷/۶/۴

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۷/۵/۱۳

تاریخ اعلام وصول: ۸۷/۴/۱۴

چکیده

سابقه و هدف: بیمارانی که از پرمکت جهت همودیالیز استفاده می کنند گاهاً دچار عفونت های وابسته به کاتتر می شوند که می تواند منجر به خروج کاتتر در این بیماران شود. این مطالعه جهت ارزیابی اثر وانکومایسین داخل کاتتر در مقایسه با آنتی بیوتیک وریدی در درمان این عفونت ها انجام شده است.

مواد و روش ها: این مطالعه تحقیقاتی روی ۶۷ بیمار دچار بیماری ESRD که با عفونت پرمکت در بیمارستان الزهرا اصفهان از سال ۸۴ الی ۸۶ بستری شدند انجام شده است. معیار خروج از مطالعه حساسیت به وانکومایسین بود، بیماران در ۲ گروه بررسی شدند. در گروه اول پس از اخذ کشت از لومنهای کاتتر، وانکومایسین به صورت انفوزیون از طریق کاتتر و لاک لومنها بدون هپارین، به همراه سفتریاکسون وریدی ۷ روز و ادامه درمان براساس جواب کشت انجام می شد. اگر کشت منفی بود، سفیکسیم خوراکی به بیمار تجویز می شد. در گروه دوم، وانکومایسین وریدی به همراه آمیکاسین وریدی تجویز می شد. در هر دو گروه اگر بعد از ۷۲ ساعت پاسخ به درمان کافی نبود کاتتر خارج می شد.

بیماران از نظر بهبودی علایم و میزان خروج کاتتر پیگیری شده، نتایج بدست آمده با Fisher's Exact Test با هم مقایسه شدند. **یافته ها:** خصوصیات فردی بیماران بین دو گروه تفاوتی نداشت، در بین ۲۸ بیمار گروه اول یک مورد خروج کاتتر و در ۳۹ بیمار گروه دوم، ۲۲ خروج کاتتر داشتیم. کاهش واضحی در خروج کاتتر در گروه اول رؤیت شد ($P < 0/001$). **بحث و نتیجه گیری:** تجویز وانکومایسین داخل کاتتر بسیار مؤثرتر از وانکومایسین وریدی است و زمان حفظ کاتتر را افزایش می دهد.

کلمات کلیدی: همودیالیز، پرمکت، روش antibiotic lock-in، ESRD

مقدمه

این مسئله فاکتور بسیار مهمی در موربیدیتی و مورتالیتی این گروه از بیماران است. (۲) ارگانایسم های گرم مثبت عامل اغلب عفونت های وابسته به کاتتر هستند که از بین آنها استافیلوکوک ۸۰-۴۰ درصد را به خود اختصاص داده و میزان باقی مانده اغلب ناشی از انتروکوک و باسیل های گرم مثبت هستند. (۳-۷، ۱۰) آنتی بیوتیک سیستمیک که به مدت ۲ تا ۳ هفته به این بیماران داده شود تنها در ۲۰ تا ۳۰

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتر سحر خان سلطانی می باشد که دکتر علی اکبر بیگی استاد راهنمای آن بوده اند. بیمارانی که از پرمکت (Permanent Cather) به جهت همودیالیز استفاده کردند گاهاً دچار عفونت کاتتر می شوند. عفونت مجرای کاتتر و باکتری می ناشی از آن اولین عامل برای خروج کاتتر هستند. (۱)

۱- استادیار، ایران و اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، فوق تخصص جراحی عروق
 ۲- دستیار جراحی عمومی، ایران و اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دفتر گروه جراحی بیمارستان الزهرا، (✉ نویسنده مسئول)،
 تلفن: ۰۹۱۲۲۰۶۱۳۳۷ آدرس الکترونیک: skhansoltani@yahoo.com
 ۳- دستیار جراحی عمومی، ایران و اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
 ۴- ایران و اصفهان، دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گروه قرار گرفته و بررسی شدند. در گروه اول که در بخش جراحی بستری بودند، از محتوای ۱/۵ سی سی موجود در مجرای هر لومن پرمکت، کشت ارسال می شد. سپس ۵۰۰ میلی گرم وانکومايسين را به صورت ترکیب با ۱۰۰ سی سی نرمال سالین ۰/۹٪ از طریق هر دو لومن کاتتر (۵۰ سی سی انفوزیون محلول فوق در هر لومن) هر ۴۸ ساعت (بعد هر دیالیز) به همراه ۱ گرم سفتریاکسون وریدی هر ۱۲ ساعت به مدت ۷ روز تجویز کرده و سپس براساس جواب کشت، آنتی بیوتیک خوراکی به مدت ۳ هفته به بیمار تجویز می شد. اگر کشت منفی بود، ۴۰۰ میلی گرم سفیکسیم روزانه به مدت سه هفته تجویز می شد.

لازم به ذکر است در این روش در انتهای تجویز وانکومايسين داخل کاتتر، لومن بدون تجویز هپارین، لاک می شد. در گروه دوم که در بخش نفرولوژی بستری بودند، آنتی بیوتیک داخل وریدی به صورت ۵۰۰ میلی گرم وانکومايسين هر ۴۸ ساعت (بعد از هر بار دیالیز) به همراه ۱۰۰-۱۵۰ میلی گرم آمیکاسین روزانه تجویز می شد. در هر دو گروه در صورتیکه پس از سه روز از شروع درمان بیمار بهبودی نداشت کاتتر خارج می شد.

موفقیت درمان قطع تب و بهبودی حال عمومی بیمار تا یک هفته پس از اتمام پروتکل درمانی بود و شکست درمان ادامه تب علی رغم درمان کامل محسوب می شد.

جمع آوری اطلاعات با SPSS ۱۵ انجام شد تفاوت بین دو گروه با استفاده از Fisher's Exact Test جهت تعیین اثر هر دو روش بر خروج کاتتر بررسی شد. Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

خصوصیات فردی بیماران (از جمله سن، جنس، زمان ورود کاتتر و دفعات دیالیز در هفته) در جدول ۱ نشان داده شده است. خصوصیات شخصی بیماران، ابتلا به دیابت ملیتوس و علت نارسایی کلیه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. در گروه اول کشت در ۵ بیمار مثبت بود و نتایج آن عبارتند از: استاف اورئوس حساس به آمپی سیلین و سفتریاکسون و سفوتاکسیم، استرپتوکوک آلفا همولیتیک حساس به آمیکاسین، کلبسیلا حساس به وانکومايسين - استاف کوآگولاز منفی حساس به وانکومايسين، سفالتوین، سفوتاکسیم، کلنیدامایسین و آسینتوباکتر حساس به

درصد موارد قادر به نجات کاتتر و عدم خروج آن می باشد. (۷، ۸) راهنمای درمانی NKF-DOQI برای کاتتر عروقی عنوان می کند در باکتری های وابسته به کاتتر یا بدون علائم و نشانه های سیستمیک عفونت درمان اولیه باید با آنتی بیوتیک وریدی موثر بر ارگانیزم های مسئول که اغلب استاف و استرپ می باشند انجام شود. درمان قطعی باید براساس ارگانیزم جدا شده از بدن صورت گیرد، در این روش در صورتی که بیمار کماکان بعد از ۳۶ ساعت علامت دار باقی بماند، کاتتر باید خارج شود. همچنین کاتتر در کلیه بیمارانی که از لحاظ حال عمومی و علائم حیاتی وضعیت مطلوبی ندارند، باید خارج شود. براساس گزارش های مطالعات قبلی پس از مصرف آنتی بیوتیک باکتریسیدال و ایجاد سطح مناسب پلاسمایی از آن دارو در بیماری که حال عمومی خوب داشته و بدون علامت باشد، در صورتیکه که مبتلا به عفونت محل خروج کاتتر یا تونل مجرای کاتتر نباشد می توان ادامه درمان را با تعویض کاتتر در همان محل قبلی به همراه مصرف آنتی بیوتیک سیستمیک حداقل به مدت سه هفته انجام داد. مصرف آنتی بیوتیک سیستمیک بدون خروج کاتتر قادر به ریشه کنی عفونت به طور کامل نبوده است. انتشار وانکومايسين از پلاسما به داخل کاتتر ناچیز بوده است توصیه شده در بیماران همودیالیزی با کاتترهای عروق مرکزی در حال درمان باکتری می با آنتی بیوتیک سیستمیک، تکنیک آنتی بیوتیک لاک (Antibiotic Locked-in) بعد از هر بار دیالیز هم به درمان اضافه شود. (۱۰-۱۴) این مطالعه جهت ارزیابی مقایسه اثر وانکومايسين داخل کاتتر با تجویز داخل وریدی آن صورت گرفته است.

مواد و روش ها

مطالعه ما به صورت Clinical trial انجام شده و جمعاً ۶۷ بیمار شامل ۳۷ مرد و ۳۰ زن در مطالعه شرکت کردند. بیماران همگی دچار ESRD بوده و نیاز به همودیالیز داشتند. همگی بیمارانی بودند که دچار عفونت پرمکت شده و در بیمارستان فوق تخصصی الزهرا اصفهان در بخش های جراحی عروق و نفرولوژی در سالهای ۸۴ تا ۸۶ بستری شده بودند. بیمارانی که حساسیت به وانکومايسين داشتند و در صورتی که فایل اطلاعات هریک از بیماران ناقص بود، از طرح خارج می شدند. بیماران بر حسب بستری در بخش جراحی عروق یا نفرولوژی در دو

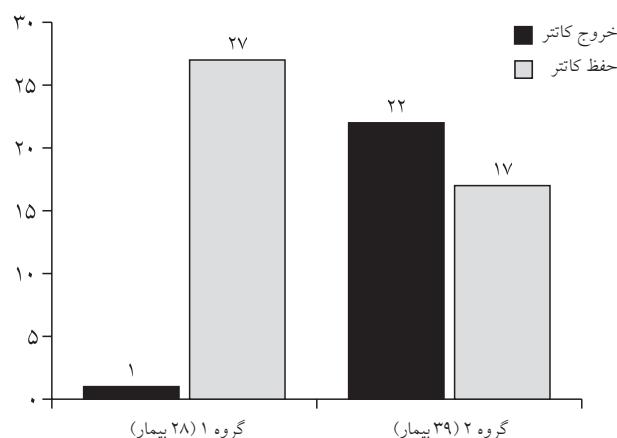
جدول ۱ - خصوصیات فردی بیماران تحت مطالعه (n=۶۷)

خصوصیات فردی	گروه ۱ (انحراف معیار ± میانگین)	گروه ۲ (انحراف معیار ± میانگین)
سن	۵۴ ± ۱۶	۵۱ ± ۱۷
جنس (مرد/زن)	۱۴/۱۴	۱۶/۲۳
زمان ورود کاتتر قبل عفونت (ماه)	۸ ± ۵	۶ ± ۷
تعداد دفعات دیالیز در هفته	۲/۵ ± ۰/۵	۲/۵ ± ۰/۵
طول درمان با آنتی بیوتیک	۶/۸ ± ۰/۵	۷/۸ ± ۰/۶

* گروه ۱: تجویز آنتی بیوتیک داخل کاتتر
 * گروه ۲: تجویز آنتی بیوتیک داخل وریدی
 *** SD = Standard deviation

آمیگاسین.

در بین ۲۸ بیمار گروه ۱ تنها یک مورد خروج کاتتر و در بین ۳۹ بیمار گروه دو، ۲۲ خروج کاتتر وجود داشت. کاهش واضحی در خروج کاتتر در گروه اول با $P < ۰/۰۰۱$ وجود داشت. (نمودار ۱)



نمودار ۱- تعداد افرادی که کاتترشان حفظ شده در مقایسه با خروج کاتتر در هر دو گروه ($P < ۰/۰۰۱$)

بحث و نتیجه گیری

در این روش، تجویز داخل کاتتر وانکومایسین بر تجویز داخل وریدی ارجح بود تمام مطالعات *in-vivo*، *ex-vivo* و *in-vitro* همگی دال بر این نکته هستند که علی‌رغم غلظت کافی وانکومایسین در پلاسما مقادیر مطلوبی به داخل لومن‌های پرمکت دو لومنه همودیالیز نمی‌رسد. شواهدی به نفع سد فیبرینی یا سلولی در نوک کاتترها که مانع ورود وانکومایسین به داخل لومن‌ها باشند

وجود نداشت و غلظت کافی وانکومایسین فقط در ۴ سانتی‌متر انتهایی کاتتر وجود داشت در حالی که سایر قسمتهای کاتتر آغشته به وانکومایسین نبودند. از آنجا که کاتترهای همودیالیز دایمی اغلب سه بار در هفته استفاده می‌شوند، این دفعات منجر به پخش شدن باکتری به داخل لومن کاتتر در موارد عفونت کاتتر می‌شود. کمبود غلظت مناسب وانکومایسین داخل لومن باعث پوشش ناکافی آنتی بیوتیکی ضد باکتری داخل لومنی می‌شود که پر از باکتری است. (۱۰) در گزارشات قبلی استفاده از روش آنتی بیوتیک لاک به همراه آنتی بیوتیک سیستمیک قادر به رفع باکتری ناشی از عفونت کاتتر و حفظ کاتتر در حدود نیمی از بیماران می‌شد. همچنین این روش مزیت‌هایی نیز به روش تعویض کاتتر در عفونت پرمکت دارد. (۱۵)

سفوتاکسیم - هپارین لاک (۱۶)، تیکوپلانیل - آنتی بیوتیک لاک، آمپی سیلین (۱۸)، وانکومایسین و جنتامایسین (۱۹)، جنتامایسین و سترات آنتی بیوتیک لاک (۲۰)، تری‌سیترازول و جنتامایسین آنتی بیوتیک لاک (۱۳)، همگی منجر به کاهش واضح در بروز باکتری می‌وابسته به کاتتر شده‌اند.

به نظر می‌رسد روش آنتی بیوتیک لاک به همراه آنتی بیوتیک سیستمیک جهت درمان باکتری ناشی از عفونت کاتتر مؤثر است خصوصاً در موارد درگیری با استاف کوآگولاز منفی و گرم منفی‌ها باکتری ناشی از عفونت استاف اورئوس میزان بالایی از شکست درمانی داشته است. (۲۱)

در مطالعه‌ای که اخیراً روی ۱۱۳ بیمار دارای پرمکت انجام شده و عفونت کاتتر ناشی از استاف اورئوس با پروتکل استاندارد

هپارین است. این مطالعه محدودیت‌هایی دارد از جمله این که نوع آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در دو گروه یک و دو متفاوت بوده و فقط وانکومايسين در دو گروه مشترک می‌باشد. ولی براساس اثر مشابه داروهای دو گروه روی ارگانيسم‌های مختلف نتایج مشابهی را انتظار داریم. هپارین به همراه وانکومايسين تجویز نشد چون مصرف هر دو دارو با هم منجر به ایجاد رسوباتی در کاتتر می‌شد که این مسئله با روش درمانی NKF-DOQI همخوانی نداشت. (۹)

نتیجه بزرگ این مطالعه این است که تنها با تغییر بسیار کوچکی در روش تجویز آنتی‌بیوتیک در عفونت پرمکت درمان بسیار موفقیت‌آمیزی در بیماران خواهیم داشت. در این تغییر هزینه درمانی اضافه نشده ولی حفظ کاتتر به میزان زیادی افزایش می‌یابد. مقایسه این روش با سایر متدهای آنتی‌بیوتیک لاک نتایج مشابه و حتی بهتری به علت عدم استفاده از هپارین داشت. مطالعات بیشتری در همین راستا پیشنهاد می‌شود از جمله مقایسه تجویز وانکومايسين از طریق کاتتر (بدون مصرف هپارین) با متد آنتی‌بیوتیک لاک (با مصرف هپارین).

آنتی‌بیوتیک لاک درمان شده بوده است، کاتتر در ۶۷ بیمار یعنی ۵۹٪ به علت تب مقاوم (در ۴۰ نفر) و عود باکتری می (در ۲۷ نفر) خارج شد. بهبود کلینیکی در ۴۶ بیمار (۴۱٪) حاصل شد. عارضه شدید باکتری می ناشی از کاتتر در ۹/۷٪ کل بیماران (۱۱ نفر از ۱۱۳ بیمار) حاصل شد و عوارض جدی در ۲۵٪ بیماران (۱۰ نفر از ۴۰ بیمار) با تب مقاوم رؤیت شد. ولی فقط در ۱/۴٪ درصد از کل سایر بیماران (۱ نفر از ۷۳ بیمار، $P < 0/001$) بروز کرد. آنها نتیجه گرفتند که روش معمول درمان به صورت آنتی‌بیوتیک لاک، جهت بیمارانی با باکتری می وابسته به کاتتر ناشی از استاف اورئوس مناسب نیست. عوارض جدی بیشتر در بیماران دچار تب مقاوم بروز می‌کند. (۲۲)

تا کنون روشی که با استفاده از وانکومايسين داخل کاتتر به تنهایی عفونت پرمکت را درمان کرده باشند انجام نشده است. این مطالعه نشان می‌دهد، تجویز وانکومايسين از طریق پرمکت مؤثرتر از تجویز داخل وریدی آن می‌باشد و عمر مفید کاتتر را افزایش می‌دهد. این اولین تجربه موفق استفاده از وانکومايسين داخل کاتتر بدون

References

- Suhocki P, Conlon P, Knelson M, Harland R, Schwab SJ. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: Thrombolytic and mechanical correction of HD catheters malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996;28:379-86.
- US Renal Data System: VI. Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1995;26:S85-S94.
- Cheesbrough JS, Finch RG, Burden RP. A prospective study of the mechanisms of infection associated with hemodialysis catheters. *J Infect Dis* 1986;154(4):579-589.
- Dryden M, Samson A, Ludlam H et al. Infective complications associated with the use of Quinton permcath for long term central vascular access in hemodialysis. *J Hosp Infect* 1991;19(4):257-62.
- Swartz R, Messana J, Boyer C et al. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1719-25.
- Almirall J, Gonzalez J, Rello J et al. Infections of hemodialysis catheters: incidence and mechanisms. *Am J Nephrol* 1989;9(6):454-59.
- Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127(4): 275-80.
- Moss A, Vasilakis C, Holley J, et al. Use of a silicon dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;16(3):211-15.
- Available at :http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqiupva_v.html. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis Adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular.
- Bastani B, Minton J, Islam S. Insufficient penetration of systemic vancomycin into the Perm Cath lumen. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1035-37.
- Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(3):231-4.
- Chang JM, Tsai JC, Hwang SJ, et al. Treatment of PermCath-related sepsis in uremic patients. *Kaohsiung J Med Sci* 1997;13(3):155-61.
- Pervez A, Ahmed M, Ram S, et al. Antibiotic lock technique for prevention of cuffed tunnel catheter associated bacteremia. *J Vasc Access* 2002;3(3):108-13.
- Allon M. Saving infected catheters: why and how. *Blood Purif* 2005;23(1):23-8.

- 16- Krishna Sami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002;61(3):1136-42.
- 17- Saxena AK, Panhotra BR. The impact of catheter-restricted filling with cefotaxime and heparin on the lifespan of temporary hemodialysis catheters: a case controlled study. *J Nephrol* 2005;18(6):755-63.
- 18- Cuntz D, Michaud L, Guimber D, Husson MO, Gottrand F, Turck D. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(2):104-8.
- 19- Elwood RL, Spencer SE. Successful clearance of catheter-related bloodstream infection by antibiotic lock therapy using ampicillin. *Ann Pharmacother* 2006;40(2):347-50.
- 20- Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS. Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using vancomycin and gentamycin. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18(2):239-47.
- 21- Dogra GK, Herson H, Hutchison B, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamycin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(8):2133-9.
- 22- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1172-80.
- 23- Maya ID, Carlton D, Estrada E, et al. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):289-95.

Archive of SID

The comparison of intraluminal with intravenous administration of vancomycin in permanent haemodialysis catheter infection on the rate of its treatment and catheter removal

Beigi AA; MD¹, Khansoltani S; MD², Masoudpour H; MD³, Es-haghian A⁴.

Received: 14 Jul 2008

Accepted: 25 Aug 2008

Abstract

Background: Patients who use Permcath permanent catheter as the vascular access for hemodialysis are occasionally confronted with catheter-related infections. Permcath infections can lead to catheter removal in Haemodialysis patients. Successful use of a 'locked-in' antibiotic has decreased catheter infections. This study evaluates the impact of the intraluminal vancomycin in comparison with intravenous antibiotic administration.

Material & Methods: This experimental nonrandomized controlled study included 67 end stage renal disease patients enrolled for HD from 2005 to 2007 at our hospitals. The patient was studied in to 2 groups. In the first group (intervention group), vancomycin was injected via each lumen of permcath, with IV Ceftriaxone for 7 days, and then oral antibiotics was administered according to the culture fore three weeks. If the culture was negative, Cefixime was administered. In the second group intravenous Vancomycin + intravenous Amikacin prescribed. In both groups, if the patients had it enough response after 72 hours, permcath was removed. Our endpoint is to assessment of catheter removal.

Results: Patients characteristics didn't differ between 2 groups. Of 28 patients in group 1, 1 catheter removal, and of 39 patients in group2, 22 catheter removals were done. There is a significant reduction of catheter removal in the first group ($p < 0.001$).

Conclusions: This study has shown that administration of Vancomycin via permcath is more effective than intravenous, and increase life time of catheter.

Keywords: end-stage renal disease (ESRD), haemodialysis (HD), Permcath

1- Assistant Professor, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- (*Corresponding Author), Resident, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran.

Email: skhansotani@yahoo.com Tel: 09122061737

3- Resident, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran.

4- Student of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran.