

# Bakteriemi ved sentralvenøse katetere hos pasienter med akutt leukemi

MED3950 5. årsoppgave

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

*Student*

Siri Gulliksen Schüller, MK08

*Veiledere*

Tove Skjelbakken

Anders Vik

Tromsø, 3. juni 2013



## Sammendrag

**Bakgrunn.** Pasienter med malign hematologisk sykdom krever ofte innleggelse av sentralt venekateter i forbindelse med behandling. Denne pasientgruppen er spesielt utsatt for infeksjon, samtidig som de kan mangle klassiske symptomer på dette. Vi har undersøkt forekomst av bakteriemie, mikrobefunn og seponering av kateter blant pasienter med akutt leukemi i forhold til nøytropeni og operatør (overlege eller assistentlege) ved kateterinnleggelse.

**Materiale og metode.** Vi undersøkte forekomst av bakteriemie hos pasienter med akutt leukemi diagnostisert og behandlet mellom 2000 og 2011 ved Universitetssykehuset i Nord-Norge med innlagt sentralvenøst kateter. 43 pasienter hadde tunnelert sentralt venekateter (Hickman) og 58 hadde ikke-tunnelert sentralvenøst kateter (CVK). Hos 2 pasienter var katetertype ikke kjent.

**Resultater.** Vi fant 49 bakterieisolater og 40 bakteriemiepisoder hos 103 pasienter med akutt leukemi hvorav 101 (98 %) ble behandlet for mistenkt infeksjon. 49 av 101 kateter ble seponert på grunn av infeksjonsmistanke. I 67 % av tilfellene med bakterievekst, var det vekst av Gram-positive bakterier. Nøytropeni ved infeksjonsdato (OR = 2,97, 95 % KI 1,18 - 7,50) var assosiert med økt risiko for bakteriemie. Nøytropeni ved kateterinnleggelse (OR = 3,13, 95 % KI 1,35 - 7,25) og bruk av CVK (OR = 3,82, 95 % KI 1,64 - 8,92) var assosiert med økt risiko for seponering av kateteret. Operatør og ultralydveiledning ved kateterinnleggelse, pasientens respons av initial leukemibehandling eller tid i behandlingsforløpet mistenkt infeksjon oppstod under, var ikke av betydning for eventuell utvikling av bakteriemie eller kateterseponering. Ved 22 % av kateterinnleggelsene manglet det dokumentasjon om hvem som hadde utført prosedyren.

**Fortolkning.** I alt fikk 98 % av pasientene behandling for mistenkt infeksjon. Vi fant at nøytropeni ved infeksjonsdato var positivt assosiert med oppvekst i blodkultur. I 67 % av tilfellene med bakterievekst, var det vekst av Gram-positive bakterier. Nøytropeni ved kateterinnleggelse var assosiert med økt risiko for seponering av kateter i forbindelse med mistenkt infeksjon.

## Innholdsfortegnelse

Introduksjon	Side 6
Målsetting	Side 8
Metode	Side 9
Resultater	Side 11
<i>Bakteriemi</i>	Side 11
<i>Oppvekst fra kateter</i>	Side 11
<i>Katetertype og kateterinnleggelse</i>	Side 12
<i>Nøytropeni</i>	Side 12
<i>Antimikrobiell behandling</i>	Side 13
<i>Seponering av kateteret</i>	Side 14
Diskusjon	Side 15
<i>Nøytropeni</i>	Side 15
<i>Katetertype og kateterinnleggelse</i>	Side 15
<i>Mikrobemønster</i>	Side 16
<i>Antimikrobiell behandling</i>	Side 17
<i>Seponering</i>	Side 18
Konklusjon	Side 20
Tabeller	Side 21
Referanser	Side 26



## Introduksjon

Pasienter med malign hematologisk sykdom krever ofte innleggelse av sentralt venekateter i forbindelse med behandling. Denne pasientgruppen er spesielt utsatt for komplikasjoner på grunn av beinmargssvikt, nøytropeni, trombosetendens, kjemoterapi og immunosuppresjon, og dermed også infeksjoner i forbindelse med sentrale venekatetre. Nøytrofile granulocytter har en viktig rolle i bekjempelse av infeksjoner. Risiko for nøytropeniassosiert infeksjon er direkte proporsjonal med alvorlighetsgraden og varigheten av nøytropenien (1), mens feber uten bekreftet infeksjon ikke er relatert til leukocyttnivå (2). Disse pasientene kan mangle klassiske symptomer på lokal infeksjon som rødme, hevelse og varme. Forskning gjort for snart femti år siden (2), viste at leukemipasienter med nøytrofile granulocytter under  $0,1 \cdot 10^9/L$  vil utvikle alvorlig infeksjon i løpet av 1-4 uker etter nøytropeniens start. Pasienter med nøytrofile granulocytter mellom  $0,1-1 \cdot 10^9/L$  har mindre, men betydelig risiko for infeksjon. Dette er fremdeles tilfellet i dag (1).

### *Patogenese*

Kateterassosierte infeksjoner kan forårsakes av mikroorganismer som får tilgang via hud, kateter eller infusjonsløsninger. Kolonisering av innstikksstedet til kateteret av pasientens egen hudflora er en stor risikofaktor. Selv når det ikke er tegn til klinisk eller mikrobiologisk infeksjon hos pasienten, er nesten alle intravaskulære katetre kolonisert av mikroorganismer (3). I løpet av de første 24 timene etter kateterinnleggelse, dannes det biofilm på kateteroverflaten. Denne biofilmen virker å være en av de viktigste patogenetiske faktorene for utvikling av kateterrelaterte infeksjoner (3) på grunn av dannelse av en fysisk barriere som hindrer penetrering av antimikrobielle midler, redusert vekstrate i bakteriepopulasjonen, endret genuttrykk som innebærer uttrykk av resistensgener, såkalte persistente celler og endret kjemisk mikromiljø (4).

Kjemoterapibehandling hos leukemipasienter og behov for støttebehandling som blodprodukter og parenteral ernæring medfører ofte behov for multilumenkatetere (5). Infeksjonsrisikoen øker med multilumenkatetere, og seponering av kateteret på grunn av infeksjon kan øke risikoen for ny infeksjon i neste kateter (6, 7). Tid brukt under kateterinnleggelse (8, 9), antall manipulasjoner som blodprøvetaking og injeksjoner (9, 10), nøytropeni hos pasienten ved kateterinnleggelse eller senere (11), antall sykepleiere som er involvert i bruken av kateteret (12) og infeksjon andre steder i kroppen (4) har blitt identifisert som risikofaktorer for kateterrelaterte infeksjoner. Tunnelerte katetere gir mindre infeksjonsrisiko enn det ikke-tunnelerte katetere gir. Ultralydveiledet innleggelse reduserer komplikasjoner i forhold til bruk av anatomiske landemerker, i tillegg til at

det øker pasientkomforten og reduserer pasientens angst for prosedyren. Ultralydveiledning fører også til en reduksjon i prosedyretid, antall venepunksjoner og umiddelbare komplikasjoner, samt lavere hyppighet av svikt i den intravenøse tilgangen (13).

Et bredt spekter av mikrober kan føre til kateterrelaterte infeksjoner. På 1970-tallet var 70 % av infeksjonene forårsaket av Gram-negative bakterier, mens 70 % av infeksjonene var forårsaket av Gram-positive bakterier på 90-tallet (14). Nyere publikasjoner fra Norge har undersøkt mikrobepespekter og resistensforhold ved maligne blodsykdommer og vist at Gram-positive og Gram-negative bakterier forekommer med like stor hyppighet, og forårsaker hver i underkant av 50 % av infeksjonene (14, 15). De hyppigst forekommende bakteriene er *Escherichia coli*, koagulasenegative stafylokokker, alfa-hemolytiske streptokokker, *Klebsiella species*, *Enterococcus species* og *Staphylococcus aureus* (3, 14-18). Hos én tredel av alle nøytropene pasienter kan patogenet som forårsaker infeksjonen påvises i den initiale delen av infeksjonsfasen, mens det i 20-30 % av tilfellene kan bli identifisert på et senere tidspunkt (17). Dersom patogenet identifiseres etter mer enn fem dager, kan sopp påvises i 30-40 % av alle mikrobiologiske dokumenterte infeksjoner (17).

#### *Behandling ved mistenkt kateterrelatert bakteriemi*

Nøytropene pasienter med feber og inneliggende sentralvenøst kateter skal undersøkes på samme måte som andre pasienter med feber uten kjent årsak. Dette inkluderer blant annet klinisk undersøkelse, mikrobiologisk testing og røntgen thorax. Andre diagnostiske tiltak må vurderes ut fra pasientens sykehistorie og kliniske funn. Antibiotikabehandling ved feber hos nøytropene pasienter er empirisk. Behandling startes etter første febrile episode, og skal dekke et bredt spektrum av Gram-positive og Gram-negative bakterier, inkludert stafylokokker og *Pseudomonas species* (16). Hos nøytropene pasienter skal antimykotisk behandling startes etter tre til fire dager dersom det ikke har vært tilstrekkelig respons på innledende antibiotikabehandling.

Antibiotikabehandlingen bør fortsette minst to uker etter at første sterile blodkultur var tatt (16). En norsk studie har undersøkt mikrobepespekteret ved bakteriemi ved maligne blodsykdommer, og konkluderte med at Penicillin G (benzylpenicillin) og aminoglykosid kan anvendes som førstelinjehandling (15), forutsatt at behandlingen justeres ved utilfredsstillende klinisk respons.

## **Målsetting**

Vi ønsket å undersøke forekomst av bakteriemi og mikrobefunn hos voksne pasienter med akutt leukemi. Dette ville vi se på i forhold til pasientens remisjonsstatus etter initial leukemibehandling, tidspunkt i leukemibehandlingen mistenkt infeksjon har oppstått under, operatør (overlege eller assistentlege) og ultralydveiledning ved kateterinnleggelse og pasientens nøythropene status ved kateterinnleggelse og oppstart av antibiotikabehandling (infeksjonsdato). Vi ønsket også å se på forhold som førte til økt risiko for seponering av kateteret i forbindelse med mistenkt kateterrelatert infeksjon.



## Metode

### *Pasienter*

Undersøkelsen omfattet pasienter diagnostisert og behandlet for akutt leukemi, og som hadde fått innlagt sentralvenøst kateter i tidsperioden 2000 til 2011 ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. På basis av den regionale delen av Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer («Leukemiregisteret»), ble det opprettet et lokalt register med informasjon om sentralvenøse kateter. 112 pasienter var registrert i registeret i perioden. To av pasientene hadde lymfoblastisk lymfom og ble ekskludert. Syv av pasientene ble ekskludert da det ikke fantes informasjon om innlagt sentralvenøst kateter. Endelig antall pasienter med akutt leukemi og kateter inkludert i studien, var 103.

Informasjon om kjønn, diagnosedato og remisjonsstatus etter initial leukemibehandling forelå fra Leukemiregisteret. Det ble i tillegg registrert informasjon om innleggingsdato for kateter, type kateter, operatør (overlege eller assistentlege) og ultralydveiledning ved kateterinnleggelse, eventuell dato for oppstart av antibiotikabehandling (infeksjonsdato), nøytrofile granulocytter ved kateterinnleggelse og infeksjonsdato, oppvekst i perifer og sentral blodkultur og kateterspiss, varighet av antibiotikabehandling og eventuell dato for seponering av kateter. Denne informasjonen ble hentet fra elektronisk pasientjournal (DIPS). Pasientene hadde enten tunnelert sentralvenøst kateter (Hickman-kateter) eller ikke-tunnelert kateter (CVK). I teksten videre brukes begrepene Hickman-kateter og CVK for de to typene kateter. Pasientene ble fulgt opp fra kateterinnleggelse til avsluttet antibiotikabehandling eller eventuell seponering av kateteret. I flere tilfeller manglet det én eller flere variabler.

### *Studiedesign og statistisk analyse*

All data ble innsamlet retrospektivt og registrert manuelt i SPSS versjon 21. Sammenlikning av variabler i forbindelse med utvikling av bakteriemi og seponering av kateter ble gjort ved hjelp av  $X^2$ -test og logistisk regresjon. T-test ble brukt for å undersøke sammenheng mellom grupper innad i utvalget. Resultater med  $p < 0,05$  ble regnet som statistisk signifikant.

### *Bakteriemiepisoder og blodkulturer*

Bakteriemi ble definert som oppvekst i blodkultur i forbindelse med klinisk infeksjonsmistanke. Det ble rutinemessig dyrket blodkulturer hos pasienter med feber eller andre kliniske tegn på infeksjon, som rødme, hevelse, smerte eller purulent eksudat ved innstikksstedet til kateteret.

Oppvekst av flere mikrober i samme eller påfølgende blodkulturer ble definert som polymikrobiell infeksjon. Kateterrelatert infeksjon ble definert som oppvekst av samme organisme både i blodkultur og fra kateterkultur eller kateterspiss. Infeksjonsdato ble definert som dato for oppstart av antibiotikabehandling. Antibiotikabehandling i antall dager ble målt fra behandlingsstart til seponert behandling eller seponert kateter.

Vi valgte å kun inkludere første bakteriemiepisode hos pasienter med inneliggende sentralvenøst kateter, da tidligere kolonisering og antibiotikabehandling kan være av betydning for senere bakteriemiepisoder (6, 7).

### *Nøytropeni*

Nøytropeni ble definert som nøytrofile granulocytter under  $0,5 \cdot 10^9/L$  eller grav leukopeni uten tellbare nøytrofile granulocytter med maskinell differensialtelling.

### *Etikk*

I forbindelse med oppgaven ble det opprettet et lokalt kvalitetsregister for akutt leukemi som en del av Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer ved Ullevål sykehus.

Godkjenning for det nasjonale registeret foreligger fra Regional etisk komité. Personvernombudet ved Universitetssykehuset i Nord-Norge har godkjent dette underprosjektet.

## Resultater

Det var 49 kvinner og 54 menn i materialet. Etter initial leukemibehandling var 68 i remisjon, 34 pasienter var ikke i remisjon og for 1 pasient var remisjonsstatus ukjent.

### *Bakteriemi*

101 (98 %) av 103 pasienter fikk antibiotikabehandling for mistenkt infeksjon. 93 av episodene oppstod under første induksjonskur, mens 1 oppstod under senere induksjonskur og 7 under konsolideringskur. Av de 2 pasientene som ikke ble behandlet for infeksjon, hadde én innlagt Hickman-kateter og én innlagt CVK.

Det ble påvist 49 mikrobiologiske isolater fra 40 bakteriemiepisoder. Det var 31 monomikrobielle infeksjoner, mens 9 var polymikrobielle. Alle de polymikrobielle bakteriemiepisodene hadde oppvekst av kun to forskjellige mikrober. Hos de gjenværende 61 pasientene som ble antibiotikabehandlet var det enten ikke dyrket blodkultur eller ikke oppvekst i blodkultur.

Tabell 1 viser mikrobevekst i blodkultur. Gram-positive bakterier ble funnet hyppigere (67 %) enn Gram-negative bakterier (31 %). Det var kun ett tilfelle av fungemi (2 %). Koagulasenegative stafylokokker utgjorde nesten 40 % (n = 13) av de Gram-positive bakteriene, hvorav *Staphylococcus epidermidis* var hyppigst forekommende (n = 11). Av de Gram-negative bakteriene var det hyppigst oppvekst av *Pseudomonas aeruginosa* (n = 5), *Escherichia coli* (n = 4) og *Klebsiella pneumoniae* (n = 3). De monomikrobielle bakteriemiepisodene var i 77 % av tilfellene forårsaket av Gram-positive bakterier.

Nøytropeni ved infeksjonsdato var assosiert med økt risiko for utvikling av bakteriemi (odds ratio/OR = 2,97, 95 % konfidensintervall/KI 1,18 - 7,50). Operatør, ultralydveiledning og nøytropeni ved kateterinnleggelse, katetertype, remisjonsstatus etter initial leukemibehandling og tidspunkt i behandlingsforløpet for oppstart av antibiotikabehandling var ikke av statistisk signifikant betydning for bakteriemiutvikling. Se tabell 2 for utfyllende detaljer.

### *Oppvekst fra kateter*

Det var oppvekst fra kateterspiss eller blodkultur fra kateter hos 17 av de 64 pasientene der det ble dyrket. I de resterende 37 tilfellene var det enten ikke var dyrket eller informasjon manglet i journal. Hyppigst isolerte mikrober var *Staphylococcus epidermidis* (n = 9) og *Staphylococcus aureus* (n = 5) (tabell 3). Tilsammen var det 7 pasienter som hadde oppvekst av samme mikrobe

både i perifer blodkultur og fra kateterkultur eller kateterspiss, og dermed ble definert som katetterrelaterte bakteriemiepisoder. 4 av disse hadde oppvekst av *Staphylococcus aureus*, mens 3 hadde oppvekst av *Staphylococcus epidemidis*. I 5 tilfeller var det kun oppvekst på kateterspiss eller kateterkultur og ikke i perifer blodkultur. 4 av disse hadde oppvekst av *Staphylococcus epidermidis*, mens én hadde oppvekst av *Staphylococcus aureus*.

#### *Katetertype og kateterinnleggelse*

Av de 103 innlagte sentralvenøse kateterene, var 58 CVK, 43 Hickman-kateter og 2 ukjent. 29 var innlagt av overlege, 51 av assistentlege og 23 av ukjent operatør. Ultralyd var dokumentert brukt ved 18 av innleggelsene, mens det enten ikke var brukt eller ukjent i de resterende 85 innleggelsene. Blant pasientene som ble antibiotikabehandlet, var 29 av kateterene innlagt av overlege, 50 av assistentlege og 22 av ukjent operatør.

Av de 40 bakteriemiepisodene med oppvekst i blodkultur var det informasjon om operatør i 31 av tilfellene. 12 katetere var innlagt av overlege, mens 19 var innlagt av assistentlege. Kateterene som var innlagt av overlege, hadde oppvekst av 8 Gram-positive og 7 Gram-negative blodkulturer. Kateterene som var innlagt av assistentlege, hadde oppvekst av 15 Gram-positive og 7 Gram-negative blodkulturer, samt 1 sopp. Det var ingen forskjell i risiko for utvikling av mistenkt infeksjon (OR = 1,02, 95 % KI 0,98 - 1,06) eller bakteriemi (OR = 0,72, 95 % KI 0,33 - 1,60) mellom overleger og assistentleger.

#### *Nøytropeni*

Pasientenes nøytropene status ble registrert ved kateterinnleggelse og ved infeksjonsdato (tabell 4). Ved kateterinnleggelse var 38 av 103 pasienter nøytropene, mens 67 av 101 pasienter var nøytropene ved infeksjonsdato. 89 % av pasientene som var nøytropene ved kateterinnleggelse var også nøytropene ved infeksjonsdato. Det tok i snitt 5,4 dager (standardavvik/STA 10,9) fra kateterinnleggelse til oppstart antibiotika blant de nøytropene ved kateterinnleggelse, mens det blant de ikke-nøytropene i snitt tok 11,8 dager (STA 27,4). Negative tider skyldes at flere av pasientene stod på antibiotikabehandling før kateterinnleggelse. Det var ingen signifikant forskjell i tid til behandlingsstart ( $p = 0,17$ ) mellom de to gruppene.

80 % (32 av 40) av bakteriemiepisodene var hos pasienter som var nøytropene ved infeksjonsdato, og 48 % (32 av 67) av de som var nøytropene ved infeksjonsdato hadde oppvekst i blodkultur. Nøytropeni ved infeksjonsdato var assosiert med oppvekst i blodkultur (OR = 2,97, 95 % KI 1,18 - 7,50), mens nøytropeni ved kateterinnleggelse ikke var assosiert med oppvekst i blodkultur ved

senere mistenkt infeksjon (OR = 2,07, 95 % KI 0,40 - 10,82). 81 % (25 av 31) av monomikrobielle bakteriemier og 78 % (7 av 9) av polymikrobielle bakteriemier oppstod hos pasienter som var nøytropene ved infeksjonsdato. Nøytropeni ved infeksjonsdato var ikke av betydning for antall mikrober som ble funnet i blodkultur ( $p = 0,85$ ).

### *Antimikrobiell behandling*

Tabell 5 viser medikamenter brukt i behandling av mistenkt kateterrelatert infeksjon. Av de 101 pasientene som fikk antibiotikabehandling, fikk bare 6 pasienter monoterapi, mens 4 pasienter fikk opptil åtte ulike antibakterielle midler. Oversikt over antall antibakterielle midler er vist i tabell 6. Gjennomsnittlig varighet av antibiotikabehandling var 22,7 dager (95 % KI 19,9 - 25,6), med en variasjon mellom 2 og 82 dager. 66 pasienter ble behandlet med benzylpenicillin i kombinasjon med aminoglykosid (gentamicin, tobramicin, netilmicin). 57 pasienter ble behandlet med karbapenemer (meropenem). 36 pasienter ble behandlet med både benzylpenicillin, aminoglykosid og karbapenem. Tid fra kateterinnleggelse til oppstart av antibiotikabehandling i utvalget totalt, var i snitt 9,4 (95 % KI 4,9 - 13,9) dager, og varierte fra -9 til 198 dager. Blant bakteriemiepisodene, var tid fra kateterinnleggelse til behandlingstart i snitt 7,6 dager (95 % KI 4,2 - 10,9). 15 av kateterinnleggelsene ble utført mens pasienten allerede stod på antibiotikabehandling.

Totalt ble hver pasient i snitt behandlet med 3,8 antibakterielle midler (95 % KI 3,5 - 4,1) med gjennomsnittlig behandlingsvarighet var på 26 (variasjonsbredde 2 - 82) dager. 61 av 101 pasienter behandlet med ett eller flere andre antivirale eller antimykotiske medikamenter i tillegg til antibiotika (95 % KI 0,7 - 1,0). 60 ble behandlet med antimykotiske midler, mens 7 ble behandlet med antivirale midler. De som fikk påvist bakteremi ble i snitt behandlet med 4,7 (95 % KI 4,2 - 5,2) ulike antibakterielle midler. Blant episodene med oppvekst av koagulasenegative stafylokokker, ble de i snitt behandlet med 4,2 (95 % KI 3,6 - 4,8) forskjellige antibiotika og gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 21 (9 - 41) dager.

Det var en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene med bakteriami og resten av utvalget når det gjaldt antall antibakterielle midler som ble brukt ( $p < 0,001$ ); flere antibiotika ble brukt hos pasientene med oppvekst i blodkultur, med en gjennomsnittlig forskjell på 1,5 (95 % KI 0,82 - 2,08). Med hensyn til andre antimikrobielle midler var det ingen signifikant forskjell mellom gruppen med bakteriami og uten bakteremi påvist ( $p = 0,12$ ).

### *Seponering av kateteret*

Seponering av kateteret under pågående antimikrobiell behandling ble gjort hos 49 av pasientene, mens det ble beholdt hos 52. Seponering skjedde i snitt 12,0 dager (95 % KI 8,5 - 15,4) etter oppstart av antibiotikabehandling, med en variasjon fra 0-71 dager. Ved bakteriemi ble 26 (65 %) av kateterene seponert i snitt 10,9 (95 % KI 7,3 - 14,5) dager etter oppstart av antibiotikabehandling. Det var ingen statistisk signifikant forskjell fra pasientene uten oppvekst i blodkultur med tanke på tid med antibiotikabehandling før seponering av kateter ( $p = 0,51$ ).

Nøytropeni ved kateterinnleggelse var assosiert med økt risiko for fjerning av kateteret (OR = 3,13, 95 % KI 1,35 - 7,25). Bruk av CVK i forhold til Hickman-kateter var også assosiert med økt risiko for seponering (OR = 3,82, 96 % KI 1,64 - 8,92). Bruk av ultralyd ved kateterinnleggelse var grensesignifikant assosiert med økt risiko for fjerning av kateter (OR = 2,84, 95 % KI 0,96 - 8,43). Det var ingen forskjell i risiko for seponering av kateter når overlege la inn kateteret i forhold til assistentlege, ved nøytropeni ved infeksjonsdato, ved remisjon av leukemi etter induksjonsbehandling eller ved oppstart av antibiotikabehandling under første induksjonskur i forhold til senere. Se tabell 2 for utfyllende detaljer.

Kateteret ble seponert i 26 (65 %) av bakteriemiepisodene og i 8 (62 %) av tilfellene med vekst av koagulasenegative stafylokokker. Det ble seponert i halvparten av polymikrobielle infeksjoner og 71 % av monomikrobielle infeksjoner. I alle tilfeller av monomikrobiell infeksjon med *Staphylococcus aureus* ( $n = 3$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 3$ ) og *Enterococcus species* ( $n = 5$ ) ble kateteret seponert, mens det ble seponert i 7 av 9 tilfeller av monomikrobiell infeksjon med *Staphylococcus epidermidis*.

## Diskusjon

### *Nøytropeni*

Flertallet av nøytropene pasienter har ikke vekst av mikrober i blodkulturer. Vi hadde dyrkningssvar i 40 % av mistenkte bakteriemiepisoder, noe som er i samsvar med tidligere publiserte artikler (14, 17, 19). I vårt materiale var nøytropeni ved infeksjonsdato den eneste faktoren som var positivt assosiert med utvikling av bakteriemi (tre ganger økt risiko), og kan være et uttrykk for redusert immunforsvar hos pasienten. Nøytropeni ved kateterinnleggelse var også assosiert med tre ganger økt risiko for seponering av kateteret i forhold til ikke-nøytropene pasienter. Dette er også vist i tidligere studier (11) hos nøytropene voksne. I vårt materiale fant vi ingen signifikant assosiasjon mellom nøytropeni ved kateterinnleggelse og utvikling av bakteriemi. Dette er i motsetning til en annen studie som inkluderte nøytropene voksne pasienter (11).

### *Katetertype og kateterinnleggelse*

Ved 23 av 103 (22 %) kateterinnleggelser fantes det ikke informasjon om operatør i pasientens journal. I flere tilfeller måtte informasjon om innleggesdato og katetertype innhentes fra sykepleierdokumentasjon da fullstendig operasjonsbeskrivelse ikke var tilgjengelig. Dette kan blant annet ha ført til at bruk av ultralydveiledning underestimeres i materialet, da innleggesprosedyre og eventuell bruk av ultralyd ikke har blitt dokumentert. Mangel på dokumentasjon er ikke bare av betydning for vår studie, men også for avdelingens prosedyrer og ikke minst pasientenes sikkerhet. Ved et mindretall av kateterinnleggesene kan manglende operasjonsbeskrive skyldes at kateteret ble innlagt på et annet sykehus før pasienten ble overflyttet til Universitetssykehuset, Nord-Norge.

Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom operatør ved kateterinnleggelse og senere utvikling av bakteriemi eller seponering av kateteret i forbindelse med mistenkt infeksjon. Tidligere publikasjoner har vist at klinikere som har utført mer enn 50 kateterinnleggelser har halvparten så mange komplikasjoner relatert til kateteret enn klinikere som har innlagt færre enn 50 sentralvenøse kateter (20). Manglende reproduksjon av disse funnene i vårt materiale kan forklares av et lite utvalg med til dels manglende data, men det kan også skyldes klinisk dårlige pasienter.

### *Mikrobemønster*

Sammenliknet med artikler fra Norge (14, 15), viste vårt materiale høyere forekomst av bakteriemiepisoder forårsaket av Gram-positive bakterier. I vårt materiale var 67 % av episodene forårsaket av Gram-positive bakterier og 31 % forårsaket av Gram-negative. To publikasjoner fra syv sykehus i Norge publisert i 2005 og 2008 (14, 15) har funnet en tilnærmet lik fordeling av Gram-positive og Gram-negative bakterier. Vårt mikrobemønster likner på den fordelingen mellom Gram-positive og Gram-negative bakterier som ble funnet på 90-tallet (14). Fungemi var bare påvist i 1 (2 %) tilfelle, noe som også er i samsvar med tidligere publikasjoner (14, 15, 19).

En svakhet i vår studie var å bestemme hvorvidt en mistenkt infeksjon faktisk var en kateterrelatert infeksjon. Det finnes ingen enkel metode som er pålitelig for å påvise en kateterrelatert infeksjon og som kan gjennomføres uten at kateteret fjernes. Hvis man sammenlikner tid til oppvekst i perifer blodkultur og blodkultur tatt fra det sentrale venekateteret, kan dette brukes til å differensiere kateterrelaterte bakteriemier fra bakteriemier med annet infeksjonsfokus (21-24). Mangel på kliniske symptomer og oppvekst i blodkultur gjør derimot diagnostisering vanskelig. I klinisk praksis arbeider man ofte ut fra mistanke heller enn konkrete definisjoner (16) og bruk av retningslinjer er sentralt i diagnostisering og behandling av pasienter.

Kun 7 (6,9 %) av pasientene som ble behandlet for mistenkt infeksjon hadde, i følge vår definisjon, en kateterrelatert bakteriemie (oppvekst av samme organisme både i blodkultur og fra kateterkultur eller kateterspiss). Denne definisjonen brukes også av Infectious Diseases Working Party (AGIHO) og German Society of Hematology and Oncology (DGHO) i retningslinjene for sentralvenøse kateterrelaterte infeksjoner i hematologi og onkologi fra 2008 (16). Det understrekes at denne definisjonen kan føre til en overestimering av kateterrelaterte infeksjoner sammenliknet med DNA-undersøkelser av isolatene. Centers for Disease Control and Prevention of nosocomial infections (25) opererer igjen med en annen definisjon på kateterrelaterte bakteriemier. I følge denne er oppvekst av en hudkontaminant i minst én blodkultur hos en pasient med inneliggende intravaskulært kateter nok til å diagnostisere en kateterrelatert infeksjon. Hvis vi bruker denne definisjonen, hadde 18 (17,8 %) av pasientene som ble behandlet for mistenkt infeksjon en kateterrelatert infeksjon. Blant ulempene med å bruke denne definisjonen, er at selv pasienter med inneliggende sentralvenøst kateter kan ha andre fokus for infeksjon og dermed også bakteriemie, noe som kan føre til en overestimering av kateterrelaterte infeksjoner. Ved å bruke definisjonen vi har valgt å bruke, er det mindre sjans for overrepresentasjon, nettopp fordi samme mikrobe er isolert både fra perifer blodkultur og fra kateteret. På en annen side er det en risiko for at antall mistenkte



infeksjoner som skyldes mikrobetilgang via kateteret underrepresentertes da mikrobiologisk dyrkning gav resultater i mindre enn halvparten av tilfellene.

Koagulasenegative stafylokokker kan føre til alvorlige infeksjoner hos immunsupprimerte pasienter. Disse stafylokokkene er ofte resistente mot mange antibiotika (26) og biofilmproduksjon er den viktigste virulensfaktoren. Bakterier som lever i biofilm har en iboende høyere resistens mot antibiotika enn de samme bakteriene i planktonisk form (27, 28). I vårt materiale var det oppvekst av koagulasenegative stafylokokker i 13 bakteriemiepisoder. 11 av dem var forårsaket av *Staphylococcus epidermidis*, som er den ledende årsaken til infeksjoner i forbindelse med intravaskulære enheter (4). Det var ingen forskjell i antall antimikrobielle midler brukt eller behandlingsvarighet mellom gruppen med oppvekst av koagulasenegative stafylokokker og utvalget totalt. Andelen seponerte kateter var den samme blant denne gruppen og bakteriemiepisodene.

#### *Antimikrobiell behandling*

2/3 av pasientene ble behandlet med benzylpenicillin og aminoglykosid, mens litt over halvparten ble behandlet med karbapenem. 1/3 ble behandlet med både benzylpenicillin, aminoglykosid og karbapenem. På grunn av innsamlingsmetoden vår var det ikke klart hvor mange pasienter som ble satt på benzylpenicillin og aminoglykosid i kombinasjon, og karbapenem, som empirisk behandling, og dette var heller ikke en målsetting for oppgaven.

15 av pasientene som ble behandlet for mistenkt infeksjon stod på antibiotikabehandling allerede før kateterinnleggelse. Vi har valgt å beholde disse som en del av utvalget, til tross for at de kan ses på som en feilkilde, da de utgjør en stor del av det totale antall pasienter. Eksempelvis kan det å inkludere pasientene i studien gjøre det vanskeligere å tolke data som tid til oppstart og behandlingstid med antibiotika. Det medfører også en økt sjanse for at disse pasientene har et annet infeksjonsfokus enn det sentralvenøst kateteret, selv om også infeksjon andre steder i kroppen er en risikofaktor for kateterrelatert infeksjon (4). På en annen side kan mikrobevekst, især fra kateterkultur eller -spiss, pasientens nøytropene status, kateterinnleggelse og eventuell seponering av kateteret i forbindelse med infeksjon sammenliknes med resten av utvalget.

I en oversiktsartikkel fra 2008 (29) konkluderte man, basert på fem norske studier, at benzylpenicillin og aminoglykosid i kombinasjon er effektiv og sikker initial empirisk behandling ved febril nøyropeni. Det forutsettes da at behandlingen justeres ved utilfredsstillende klinisk respons. Hos oss ble hver pasient i snitt behandlet med fire forskjellige antibiotika, samt ett annet antimikrobielt middel, noe som viser at antimikrobiell behandling ble justert hos de fleste

pasientene. Det faglige grunnlaget for dette ble ikke vurdert i denne oppgaven, men dette viser at pasienter som behandles for akutt leukemi blir eksponert for mange ulike typer antibiotika som kan være forbundet med økt risiko for resistensutvikling. Vi fant en signifikant forskjell i antall antibakterielle midler brukt i behandlingen mellom bakteriemiene og resten av utvalget, der flere midler ble brukt hos pasientene med oppvekst i perifer blodkultur. Dette kan forklares av funn av mikrober som ikke var sensitive for den empiriske antibiotikabehandlingen, og dermed medførte endring i behandlingsregimet. I deler av perioden vi innhentet data fra, var det også en karbapenemstudie pågående der pasienter ble randomisert til enten behandling med benzylpenicillin og aminoglykosid i kombinasjon eller monoterapi med meropenem. Dette kan ha ført til økt bruk av meropenem i vårt materiale.

### *Seponering*

Seponering av kateteret er nødvendig dersom *Staphylococcus aureus* er isolert i blodkultur (16). Forsøk på å bevare kateteret har ikke mer enn 20 % sjanse for å lykkes, og fører ofte til komplikasjoner som endokarditt og osteomyelitt (30, 31). I vårt materiale var det tilsammen oppvekst av *Staphylococcus aureus* i blodkultur i 5 tilfeller (3 monomikrobielle og 2 polymikrobielle), og kateteret ble seponert i alle tilfeller. Også i alle tilfeller med oppvekst av gule stafylokokker på kateterspiss eller kateterkultur, ble kateteret seponert.

Det er anbefalt at man forsøker å beholde kateteret hos klinisk stabile pasienter der det er oppvekst av koagulasenegative stafylokokker, *Corynebacterium jeikeium*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Bacillus species*, da disse mikrobene, med tilstrekkelig behandling, er assosiert med en lav risiko for sekundære komplikasjoner (16). I vårt materiale ble kateteret seponert i 3 av 5 bakteriemiepisoder med *Pseudomonas aeruginosa* og 8 av 11 med *Staphylococcus epidermidis*, mens kateteret ble bevart ved vekst av *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1) og *Staphylococcus capitis* (n = 1) (tabell 1). At kateteret ble seponert i over halvparten av tilfellene der det kan være mulig å beholde kateteret, kan være et uttrykk for at våre pasienter var klinisk dårligere enn andre pasientutvalg, men kan også skyldes ulike tradisjoner i forbindelse med fjerning av katetre ved infeksjon.

Det var flere parametre vi ønsket å undersøke om hadde en sammenheng med seponering av kateteret. Basert på vårt materiale, var ikke operatør ved innleggelse, nøytropeni ved infeksjonsdato, respons av initial leukemibehandling, del av behandlingen infeksjonen har oppstått under, bruk av ultralyd under innleggelse eller polymikrobiell infeksjon påvist i blodkultur av

betydning. Derimot har pasienter med nøytrofile granulocytter under  $0,5 \cdot 10^9/L$  ved kateterinnleggelse 3 ganger økt risiko for seponering av kateteret, og pasienter med innlagt CVK i forhold til Hickman-kateter 4 ganger økt risiko for seponering av kateteret i forbindelse med mistenkt infeksjon. Innleggelse av Hickman-kateter medfører større logistiske utfordringer enn innleggelse av CVK, noe som kan ha medvirket til at Hickman-katetre i større grad beholdes.

En svakhet ved vårt materiale, var at nesten alle pasientene (101 av 103) i utvalget ble behandlet for mistenkt infeksjon mens de hadde inneliggende sentralvenøst kateter. Dette vanskeliggjør det å finne faktorer som har beskyttende verdi mot kateterrelatert infeksjon hos pasienter med akutt leukemi. Nettopp fordi mikrobiologisk diagnostikk er vanskelig hos nøytropene pasienter, vil det å generalisere funn ved de dokumenterte bakteriemiepisodene innebære en mulighet for å trekke feilaktige konklusjoner. Et alternativ til å se på protektive faktorer for infeksjon, kan være å se på faktorer som har betydning for seponering av kateter i forbindelse med mistenkt infeksjon.

En annen svakhet, er at utvalget vårt er så lite at det er vanskelig å generalisere funnene våre. Det lave antallet pasienter medfører også at den statistiske styrken blir lav med tanke på påvisning av forskjeller mellom ulike grupper (type II-feil). Det lave antallet øker også risikoen for at påviste assosiasjoner beror på tilfeldigheter (type I-feil). Eksempelvis er bruk av UL ved kateterinnleggelse sett på i en studie med 3951 langtidskatetere (13) der man konkluderte med at ultralydveiledet kateterinnleggelse reduserte komplikasjoner i forbindelse med kateteret. Man understreket der også at videre studier ville være nødvendig for å undersøke nærmere om pasienter med akutt leukemi skal ses på som en separat kategori basert på den høye infeksjonsinsidensen i denne gruppen. At ultralydveiledet innleggelse skal øke risikoen for seponering av kateteret i forbindelse med infeksjon hos leukemipasienter, slik vårt materiale kan tyde på, er usikkert, både på grunn av lite utvalg og fordi fullstendig operasjonsbeskrivelse i flere tilfeller ikke var tilstede i pasientens journal. Mulig har flere av kateterinnleggelsene i vårt materiale i utgangspunktet vært vanskeligere innleggelser på grunn av underliggende sykdom, noe som kan ha ført til at ultralyd har blitt tatt i bruk for å redusere komplikasjoner og lette prosedyren, og derfor heller et uttrykk for høyere sannsynlighet for komplikasjoner.

## Konklusjon

Mistanke om kateterrelaterte infeksjoner hos pasienter med inneliggende sentralvenøst kateter er en hyppig årsak til oppstart av antibiotikabehandling og seponering av kateter hos pasienter med akutt leukemi. I dette materialet fikk 101 av 103 pasienter behandling for mistenkt infeksjon.

Bakterievekst i perifer blodkultur ble påvist i 40 % av mistenkte infeksjoner. I 67 % av tilfellene med bakterievekst, var det vekst av Gram-positive bakterier. Nøytropeni ved infeksjonsdato var positivt assosiert med oppvekst i blodkultur, mens nøytropeni ved kateterinnleggelse var assosiert med økt risiko for seponering av kateter i forbindelse med mistenkt infeksjon. Nesten halvparten av kateterene ble seponert på grunn av infeksjon, og seponering skjedde i snitt etter 12 dager, dog med en betydelig spredning. Hickman-kateter ble bevart i større grad enn CVK. Operatør og ultralydveiledning ved kateterinnleggelse, pasientens respons av initial leukemibehandling eller tid i behandlingsforløpet mistenkt infeksjon har opptått under var ikke av betydning for eventuell utvikling av bakteriemi eller seponering av kateteret.

## Tabeller

**Tabell 1** Mikrobevekst i perifer blodkultur ved monomikrobiell og polymikrobiell bakteriemi hos pasienter med akutt leukemi, Universitetssykehuset i Nord-Norge 2000-2011. Antall seponerte kateter ved bakteriemi er også vist.

Mikrobe	Monomikrobiell		Polymikrobiell		Totalt antall isolater	
	Oppvekst	Seponert	Oppvekst	Seponert	Oppvekst	Seponert
<b>Gram-positive bakterier</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>23</b>
Staphylococcus aureus	3	3	2	2	5	5
Staphylococcus epidermidis	9	7	2	1	11	8
Staphylococcus haemolyticus	1	-	-	-	1	-
Staphylococcus capitis	1	-	-	-	1	-
Streptococcus pneumoniae	-	-	1	-	1	-
Streptococcus viridans	-	-	1	-	1	-
Streptococcus mitis	1	1	-	-	1	1
Betahemolytiske streptokokker	-	-	1	1	1	1
Enterococcus species	5	5	2	2	7	7
Enterococcus faecalis	1	1	1	1	2	2
Enterococcus faecium	1	1	1	1	2	2
Corynebacterium accolens	2	-	-	-	2	-
Micrococcus species	2	1	-	-	2	1
<b>Gram-negative bakterier</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>7</b>
Escherichia coli	2	1	2	1	4	2
Pseudomonas aeruginosa	3	3	2	-	5	3
Pseudomonas hydrophila	1	1	-	-	1	1
Enterobacter species	1	-	-	-	1	-
Stenotrophomonas maltophilia	-	-	1	-	1	-
Klebsiella pneumoniae	-	-	3	1	3	1
<b>Sopp</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
Candida albicans	-	-	1	-	1	-
<b>Totalt</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>49</b>	<b>30</b>

**Tabell 2** Faktorer med risiko for utvikling av bakteriemi og for seponering av kateter ved mistenkt kateterrelatert infeksjon hos pasienter med akutt leukemi. Tabellen viser odds ratio (OR), 95 % konfidensintervall (95 % KI) og p-verdi.

	Bakteriemiutvikling			Seponering av kateter		
	OR	95 % KI	p	OR	95 % KI	p
Kjønn (mann/kvinne)	0,72	0,33 - 1,60	0,43	0,65	0,30 - 1,42	0,28
Operatør (overlege/ass.lege)	1,19	0,47 - 3,02	0,72	0,53	0,21 - 1,36	0,18
Katetertype (CVK/Hickman)	1,10	0,49 - 2,50	0,80	3,82	1,64 - 8,92	0,002
UL-veiledning (ja/nei)	0,87	0,29 - 2,55	0,79	2,84	0,96 - 8,43	0,06
Respons av initial leukemibehandling (remisjon/ikke-remisjon)	1,90	0,79 - 4,57	0,15	0,70	0,30 - 1,61	0,40
Infeksjonstidspunkt i behandlingen (første induksjonskur/senere)	2,07	0,40 - 10,82	0,39	0,94	0,22 - 3,97	0,93
Nøytropeni ved kateterinnleggelse (ja/nei)	1,48	0,65 - 3,35	0,35	3,13	1,35 - 7,25	0,008
Nøytropeni ved infeksjonsdato (ja/nei)	2,97	1,18 - 7,50	0,02	1,88	0,81 - 4,35	0,14
Mikrobeantall (mono-/polymikrobiell)	a)	a)	a)	3,06	0,66 - 14,06	0,15

a) Ikke aktuelt for bakteriemiutvikling

**Tabell 3** Mikrobefunn i kateterkultur og på kateterspiss hos pasienter med akutt leukemi. Tabellen viser antall isolater, antall seponerte kateter ved oppvekst og antall påviste kateterrelaterte infeksjoner (oppvekst av samme mikrobe i perifer blodkultur og kateterkultur/kateterspiss)

Mikrobe	Isolater		Seponerte kateter		Kateterrelaterte infeksjoner	
	n	%	n	%	n	%
<u>Gram-positive</u>	15	88	11	100	7	100
Staphylococcus aureus	5	29	5	45	4	57
Staphylococcus epidermidis	9	53	6	55	3	43
Enterococcus species	1	6	0	0	0	0
<u>Gram-negative</u>	1	6	0	0	0	0
Enterobacter species	1	6	0	0	0	0
<u>Sopp</u>	1	6	0	0	0	0
Candida albicans	1	6	0	0	0	0
<b>Totalt</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

**Tabell 4** Antall pasienter med nøytropeni (nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \cdot 10^9/L$  eller grav leukopeni uten tellbare nøytrofile granulocytter ved maskinell differensialtelling) ved kateterinnleggelse og ved oppstart av antibiotikabehandling (infeksjonsdato)

		Ved infeksjonsdato		
		Ja	Nei	Totalt
<b>Ved kateterinnleggelse</b>	Ja	34	4	38
	Nei	33	30	63
Totalt		67	34	101

**Tabell 5** Oversikt over antall pasienter som ble behandlet med forskjellige antimikrobielle midler i forbindelse med mistenkt kateterrelatert infeksjon

Antibakterielle midler	Antall pasienter	Andre antimikrobielle midler	Antall pasienter
Betalaktamasefølsomme penicilliner	70	<u>Antimykotiske midler</u>	74
<i>Benzylpenicillin</i>	69	Fluconazol	59
<i>Fenoksymetylpenicillin</i>	1	Amfotericin B	1
Betalaktamasestabile penicilliner	19	Caspofungin	3
Bredspektrede penicilliner	19	Vorikanozol	8
<i>Amokisicillin</i>	3	Nystatin	3
<i>Ampicillin</i>	4	<u>Antivirale midler</u>	7
<i>Piperacillin-tazobaktam</i>	12	Aciklovir	7
Cefalosporiner	32		
<i>Cefotaksim</i>	12		
<i>Ceftazidim</i>	18		
<i>Ceftriaksone</i>	1		
<i>Cefuroksim</i>	1		
Karbapenemer (Meropenem)	58		
Tetracykliner og glykylcykliner	1		
Makrolider	2		
Aminoglykosider	89		
<i>Gentamicin</i>	50		
<i>Tobramicin</i>	19		
<i>Netilmicin</i>	20		
Karbohydratantibiotika	35		
<i>Klindamycin</i>	8		
<i>Vancomycin</i>	27		
Oxazolidoner	7		
Sulfonamider og trimetoprim	11		
Kinoloner	24		
Nitromidazoler	17		
Andre antibakterielle midler	1		
<i>Rifampicin</i>	1		



**Tabell 6** Oversikt over antall forskjellige antimikrobielle midler brukt i behandling av pasienter med mistenkt kateterrelatert infeksjon

<b>Antibiotika (n)</b>	<b>Pasienter (n)</b>	<b>Andre antimikrobielle midler (n)</b>	<b>Pasienter (n)</b>
<b>1</b>	6	<b>0</b>	40
<b>2</b>	20	<b>1</b>	43
<b>3</b>	21	<b>2</b>	16
<b>4</b>	20	<b>3</b>	2
<b>5</b>	20		
<b>6</b>	6		
<b>7</b>	4		
<b>8</b>	4		

## Bibliografi

1. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clinical cornerstone*. 2006;8 Suppl 5:S5-11. Epub 2007/03/24.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40. Epub 1966/02/01.
3. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet*. 1998;351(9106):893-8. Epub 1998/04/03.
4. McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. Staphylococcus epidermidis device-related infections: pathogenesis and clinical management. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2008;60(12):1551-71. Epub 2008/11/13.
5. Handrup MM, Moller JK, Frydenberg M, Schroder H. Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2010;55(2):309-13. Epub 2010/06/29.
6. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(4):648-54. Epub 2005/01/29.
7. Flynn PM, Willis B, Gaur AH, Shenep JL. Catheter design influences recurrence of catheter-related bloodstream infection in children with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3520-5. Epub 2003/09/16.
8. Hampton AA, Sherertz RJ. Vascular-access infections in hospitalized patients. *The Surgical clinics of North America*. 1988;68(1):57-71. Epub 1988/02/01.
9. Moro ML, Vigano EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 1994;15(4 Pt 1):253-64. Epub 1994/04/01.
10. Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Majka JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *The American journal of medicine*. 1982;73(5):695-9. Epub 1982/11/01.
11. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H, Lameris JS, Kluytmans JA, Behrendt MD, et al. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating

- theater versus insertion in the radiology suite. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1304. Epub 1999/11/24.
12. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 1996;17(3):150-8. Epub 1996/03/01.
  13. Peris A, Zagli G, Bonizzoli M, Cianchi G, Ciapetti M, Spina R, et al. Implantation of 3951 long-term central venous catheters: performances, risk analysis, and patient comfort after ultrasound-guidance introduction. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(5):1194-201. Epub 2010/09/11.
  14. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(6-7):455-64. Epub 2005/07/14.
  15. Jens Hammerstrøm ALR, Frode Width Gran Bakteriemi ved maligne blodsykdommer. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;15(128):1655-9.
  16. Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, Salwender H, Klein U, Chaberny I, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2008;87(11):863-76. Epub 2008/07/17.
  17. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Annals of hematology*. 2003;82 Suppl 2:S105-17. Epub 2003/09/19.
  18. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Critical care medicine*. 2002;30(11):2462-7. Epub 2002/11/21.
  19. Penack O, Rempf P, Eisenblatter M, Stroux A, Wagner J, Thiel E, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(11):1870-4. Epub 2007/09/07.

20. Sznajder JI, Zveibil FR, Bitterman H, Weiner P, Bursztein S. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Archives of internal medicine*. 1986;146(2):259-61. Epub 1986/02/01.
21. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Lakhal A, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2005;35(4):397-401. Epub 2005/01/11.
22. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S. Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(1):274-8. Epub 2001/01/04.
23. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet*. 1999;354(9184):1071-7. Epub 1999/10/06.
24. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(1):105-9. Epub 1998/02/12.
25. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*. 1988;16(3):128-40. Epub 1988/06/01.
26. Hildegunn Granslo KWG, Elizabeth Aarag Fredgeim, Trond Flægstad, Claus Klingenberg. Biofilm og antibiotikaresistens hos koagulasenegative stafylokokker. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;23(128):2746-9.
27. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends in microbiology*. 2005;13(1):34-40. Epub 2005/01/11.
28. Cerca N, Martins S, Cerca F, Jefferson KK, Pier GB, Oliveira R, et al. Comparative assessment of antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci in biofilm versus planktonic culture as assessed by bacterial enumeration or rapid XTT colorimetry. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(2):331-6. Epub 2005/06/28.
29. Dag Torfoss EAH, Harald Holte, Stein Kvaløy. Penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;23(128):2738-40.
30. Dugdale DC, Ramsey PG. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. *The American journal of medicine*. 1990;89(2):137-41. Epub 1990/08/01.

31. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Annals of internal medicine*. 1997;127(4):275-80. Epub 1997/08/15.