

# L'INFEZIONE DELL'ACCESSO VASCOLARE NELL'EMODIALIZZATO

**Giuliano Brunori**

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

## Vascular access infection in patients on hemodialysis

*Infection is a serious complication of catheter use and is associated with high complication and mortality rates. Gram-positive cocci (in particular Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci) are the leading cause of bloodstream infections. Due to the increasing prevalence of drug-resistant bacteria the management of these infections can be difficult. Preservation of the catheter can be obtained in case of infection due to coagulase-negative staphylococci, using a combination of antibiotic lock therapy and systemic antibiotic treatment. Catheter preservation is rarely possible in cases of Staphylococcus aureus bloodstream infection because of frequent relapse and the risk of endocarditis, osteomyelitis and septic arthritis.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

## KEY WORDS:

Vascular access,  
Central venous  
catheter,  
Bacteremia

## PAROLE CHIAVE:

Accesso vasco-  
lare,  
Catetere venoso  
centrale,  
Sepsi

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuliano Brunori  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Santa Chiara  
Largo Medaglie d'Oro 9  
38100 Trento  
e-mail: giuliano.brunori@apss.tn.it

## PREMESSA

L'emodialisi è associata ad un alto rischio di morbidità e mortalità. Gli episodi infettivi, e in particolare quelli correlati all'accesso vascolare, contribuiscono in maniera importante a questo rischio. L'identificazione dei determinanti delle infezioni correlate all'accesso vascolare è stato il soggetto di numerose pubblicazioni presenti nella letteratura. Il bisogno di una revisione della letteratura finalizzata a comprendere le cause delle infezioni e le strategie da attuarsi per ridurre questo rischio saranno parte fondamentale di questo articolo. In particolare, si confronteranno le varie definizioni d'infezione nei pazienti in emodialisi; successivamente verrà descritta l'epidemiologia delle infezioni correlate all'accesso dialitico, con riferimento anche all'incidenza e al tipo di patogeni interessati (microbiologia dell'infezione); infine saranno discussi i noti e vari fattori di rischio che favoriscono la comparsa dell'infezione e le strategie terapeutiche utilizzate in questi anni.

## EVIDENZA DEL PROBLEMA

I pazienti dializzati presentano, in media, almeno 2 ricoveri all'anno (1). Le infezioni sono responsabili di non meno del 20% di queste ospedalizzazioni. Non va dimenticato che l'incidenza d'infezioni nella popolazione in dialisi è molto maggiore di quella osservata nella popolazione generale. Infatti, la mortalità per anno correlata all'infezione nei dializzati è del 43% rispetto ad una mortalità del 20% nella popolazione generale (2). Da questi dati si evince come il 25% delle ospedalizzazioni correlate ad episodi infettivi e il 6% di tutte le ospedalizzazioni siano causate da infezioni correlate al trattamento dialitico. Le infezioni correlate al trattamento dialitico (accesso vascolare o peritonite) sono le maggiori fonti d'infezione (24% degli episodi infettivi) seguite dalle infezioni a partenza dall'arto inferiore, al di sotto del ginocchio, che contano per il 19% (3).

I dati disponibili, ottenuti dall'USRDS, evidenziano che nell'arco di 10 anni le ospedalizzazioni correlate a infezioni accesso-correlate sono più che raddoppiate: nel 1993 si aveva un'incidenza di ospedalizzazioni

di 63.1 episodi/1,000 pazienti-anno, nel 2004 era di 135 episodi/1,000 pazienti-anno, e questo aumento era principalmente dovuto all'uso sempre più estensivo di cateteri venosi centrali (CVC) (1). I dati del DOPPS III evidenziano, purtroppo, che anche a livello italiano l'utilizzo dei CVC è andato progressivamente aumentando, dal 6% nel 1990 al 23.8% nel 2010 (4).

L'accesso dialitico preferito dovrebbe essere la fistola artero-venosa (AVF) e, a seguire, la protesi vascolare, in quanto presentano un minor rischio d'infezione rispetto al CVC. Il maggior rischio per il CVC di evento avverso comprende le infezioni, la trombosi endoluminale, l'occlusione di vene centrali, la ridotta sopravvivenza dell'accesso, e infine un ridotto flusso efficace che può determinare una minor efficienza dialitica (5, 6).

### DEFINIZIONE D'INFEZIONE ACCESSO-CORRELATA

L'uso di un CVC può causare un'infezione dell'*exit site*, del tunnel sottocutaneo, o una batteriemia e in alcuni casi la contemporanea presenza di tutti e 3 i tipi d'infezione. Tuttavia, sebbene siano state proposte almeno 3 definizioni standard d'infezione, molti autori riportano nei vari lavori una propria definizione. Per una maggior standardizzazione si dovrebbe invece far riferimento alle definizioni del *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Work Group*, del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* di Atlanta) e del *Public Health Agency of Canada* (4, lavoro di Lafrance).

Nelle linee guida per l'accesso vascolare, il KDOQI ha proposto alcune definizioni mediate dalle definizioni delle linee guida CDC (7). In particolare, la CDC ha definito 2 set di linee guida: una per le batteriemie confermate da laboratorio per le infezioni nosocomiali e una per le infezioni correlate al catetere (8, 9). Nonostante queste linee guida specifiche, molti autori utilizzano una variante delle CDC per definire le batteriemie catetere-correlate; inoltre le CDC non definiscono le infezioni dell'*exit site*. Le linee guida canadesi, invece, definiscono in maniera molto precisa le infezioni catetere-correlate, ma questo ne limita molto l'uso quotidiano (10). In particolare, risulta in molti casi difficile l'applicazione delle emocolture con confronto della crescita batterica nel sangue prelevato dal catetere rispetto alla crescita da sangue periferico, ma questa pratica di laboratorio non è generalmente utilizzata. Infatti, in uno studio prospettico sull'utilizzo della chiusura del catetere con antibiotico, la coltura di sangue periferico fu possibile solo nel 61% dei pazienti in cui era sospettata una batteriemia catetere-correlata (11). Un tentativo di definizione è stato proposto da Viale e colleghi, in un lavoro del 2004 che ha interessato 11 centri italiani in uno studio multicentrico finalizzato a

valutare l'incidenza d'infezioni accesso-correlate nella popolazione italiana (12). Infine, non va dimenticato che spesso l'incidenza d'infezioni catetere-correlate riportata in letteratura include sia l'infezione dell'emergenza, sia del tunnel e del catetere. Considerata la ricaduta in termini clinici, numerosi studi riportano tutte e 3 le incidenze. In alcuni studi riportanti sia l'incidenza combinata che singola, l'incidenza di batteriemia variava dal 33% al 61% degli eventi osservati (13, 14).

### PATOGENESI DELLE INFEZIONI IN DIALISI

Il rischio d'infezione nella popolazione in dialisi è causato, almeno in parte, dal compromesso stato immunitario dovuto alla disfunzione uremia-correlata dei neutrofili, cui contribuiscono l'accumulo di tossine uremiche/soluti, il sovraccarico di ferro, la malnutrizione, l'iperparatiroidismo, e l'alterato metabolismo glucidico (15). L'emodialisi di per sé ha un rischio infettivo: inadeguato trattamento dell'acqua, inappropriate manipolazioni del personale, ripetute interruzioni dell'integrità della cute (infissione aghi per dialisi). Poiché i batteri aderiscono più facilmente al materiale sintetico, è da attendersi una maggior incidenza d'infezioni nei pazienti portatori di CVC e protesi, rispetto ai pazienti che dializzano con fistola artero-venosa con vasi nativi.

La permanente interruzione della cute, dovuta alla presenza del catetere, facilita l'infezione attraverso 4 vie: (i) colonizzazione dell'emergenza, seguita dalla migrazione dei batteri attraverso il tunnel fino alla punta del catetere; (ii) contaminazione del lume del catetere mediante la contaminazione dell'*hub*; (iii) batteriemia da sovrapposizione di altra infezione; (iv) contaminazione del lume del catetere secondaria all'uso di infusato non sterile (15). La contaminazione può inoltre essere dovuta anche a fattori locali, quali scarsa igiene personale, macerazione dell'*exit site*, qualità della cura dell'emergenza (intervallo di sostituzione della medicazione, ecc.), e manovre di connessione al catetere (16).

### FREQUENZA DELLE INFEZIONI ACCESSO-CORRELATE

La frequenza delle infezioni accesso-correlate riportate in letteratura varia sulla base della definizione dell'evento, della durata del *follow-up* e delle caratteristiche della popolazione presa in esame. Ci sono studi in cui viene riportata l'incidenza per sessioni dialitiche, altri per giorni-paziente. Al fine di facilitare il confronto fra i dati della letteratura, è possibile convertire la frequenza per sessioni dialitiche in frequenza giorni-paziente basandosi su una media di 3 sedute

dialitiche la settimana. La frequenza delle batteriemie, riportata in letteratura, varia da 1 a 5.5/1,000 giornicatetere nei pazienti con CVC tunnelizzato, e da 0.04 a 0.55/1,000 giorni-paziente per pazienti con fistola artero-venosa o protesi vascolare (17-20).

A causa dell'eterogeneità dei vari studi pubblicati, sia nei metodi utilizzati per la definizione d'infezione, sia nella pratica del centro e nelle caratteristiche della popolazione studiata, il confronto sull'incidenza d'infezioni per lo stesso tipo di accesso vascolare per dialisi dev'essere effettuato sempre con una certa attenzione.

### CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE DELLE INFEZIONI DELL'ACCESSO DIALITICO

La flora cutanea è prevalentemente composta da organismi Gram-positivi, e questo spiega perché la maggioranza degli isolati colturali sia da Gram-positivi. Lo *Staphylococcus aureus* è presente nel 2%-69% degli isolati colturali, mentre la frequenza di altri Gram-positivi varia dal 19% al 62% in pazienti dializzati con batteriemia CVC-correlata (21-23). Le infezioni da Gram-negativi sono meno frequenti, ma non sono comunque rare, in quanto possono essere trovate in meno dell'1% fino al 43% degli isolati colturali. Sebbene la maggior parte delle infezioni da Gram-negativi presenti le stesse modalità di trasmissione delle infezioni da Gram-positivi, in un non indifferente numero di casi sono dovute a problematiche legate al dializzatore o a contaminazioni dell'impianto dell'acqua (24, 25). Per quanto possibile, invece, un'infezione da Gram-negativi a partenza dall'intestino non è ritenuta essere causa di batteriemia accesso-correlata (26).

### STAPHYLOCOCCUS AUREUS

L'infezione da *Staphylococcus aureus* è associata ad una maggior incidenza di complicanze e ad un esito più sfavorevole rispetto alle batteriemie correlate ad altri patogeni (27). In uno studio osservazionale in pazienti in emodialisi con CVC come accesso dialitico, l'incidenza di batteriemia *Staphylococcus aureus*-correlata era associata ad un incremento di 4 volte del fallimento del trattamento, specialmente quando si era tentato un salvataggio conservativo del catetere (28). Nello stesso studio, l'infezione da *Staphylococcus aureus* si associava ad una maggior incidenza di complicanze e di ospedalizzazioni. Le complicanze, sia come infezioni metastatiche (osteomielite, endocardite, ascessi epidurali e artrite settica), che come evento morte si presentavano nel 13%-44% dei pazienti con batteriemia *Staphylococcus aureus*-correlata (28). In particolare, per quanto riguarda la presenza di vege-

tazioni valvolari in corso di batteriemia da *Staphylococcus aureus*, va ricordato che l'ecocardiogramma transtoracico può risultare falsamente negativo, per cui nel sospetto di vegetazioni valvolari va sempre eseguito un ecocardiogramma transesofageo (29).

### STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE

I lavori che hanno esaminato la meticillino-resistenza (MRSA) in corso d'infezione da *Staphylococcus aureus* in pazienti con batteriemie catetere-correlate, hanno riportato un'incidenza variabile dal 7% al 63% di tutte le infezioni riportate (30-32). La grande variabilità è da imputare al fatto che i profili di resistenza variano enormemente da centro a centro (33). Sebbene le infezioni MRSA storicamente ricorressero solo nei pazienti ospedalizzati, attualmente ricorrono anche fra la popolazione non ospedalizzata (34, 35). Il rischio principale di questa resistenza è l'uso intensivo di antibiotici nella popolazione generale. Gli esiti nei pazienti con batteriemia MRSA o MSSA (meticillino-sensibile) catetere-correlata non sono stati riportati in letteratura. Tuttavia in uno studio che ha valutato l'infezione da MRSA esclusa la polmonite, è stata riportata, a 90 giorni, una mortalità superiore del 70% rispetto ai pazienti con infezione da MSSA (36).

### ENTEROCOCCO VANCOMICINA-RESISTENTE

La presenza di *Enterococchi* vancomicina-resistenti è in incremento nella popolazione in dialisi, in particolar modo negli USA, e varia dallo 0% al 14%. La percentuale di centri che hanno riportato almeno un paziente con *Enterococco* vancomicina-resistente è aumentata dal 12% nel 1995 al 30% nel 2002; dati degli anni successivi non sono invece disponibili (33, 37, 38). La trasmissione da paziente a paziente, seguita dalla selezione di ceppi resistenti dovuti all'uso di antibiotici (vancomicina e cefalosporine della terza generazione) è ritenuta la principale causa dell'aumento di ceppi resistenti (33, 38, 39). Tuttavia, l'associazione fra colonizzazione e un'infezione clinicamente significativa non è stata ancora dimostrata, in quanto gli studi finora condotti sono risultati sottopesati, o non hanno utilizzato corretti metodi di aggiustamento (40-42).

### FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLE BATTERIEMIE ACCESSO-CORRELATE

Nell'analisi dell'accesso vascolare responsabile di un episodio infettivo correlato, è evidente che il rischio

è maggiore per i cateteri temporanei, e diminuisce con il seguente andamento: CVC temporaneo, CVC tunnelizzato, protesi e fistola artero-venosa (FAV). Il rischio relativo aggiustato tra i vari tipi di accesso è stato riportato in soli 2 studi. Hoen e colleghi hanno condotto uno dei primi lavori su questo argomento nella popolazione in dialisi (43). I dati riportati mostrano un rischio 7 volte maggiore nei pazienti con CVC rispetto a quelli con FAV, e un rischio del 29% maggiore per i pazienti che utilizzano un accesso protesico rispetto a quelli che utilizzano una FAV.

Un secondo studio prospettico di coorte ha riportato risultati contraddittori, utilizzando 2 diversi metodi di analisi dei dati (44). Con lo studio di coorte, Taylor e colleghi hanno riportato, utilizzando come popolazione di riferimento quella dializzata con FAV, un rischio non significativo per l'uso di protesi, un aumento di 8 volte nei pazienti con CVC tunnelizzato, e un aumento di 10 volte nei pazienti con CVC temporaneo. Utilizzando il disegno caso-controllo, con gli stessi dati, hanno riportato un maggior rischio nella popolazione che utilizzava CVC tunnelizzato rispetto alla popolazione con CVC temporaneo. Va rilevato come spesso il CVC temporaneo ha un utilizzo temporale più breve, mentre il CVC tunnelizzato è, spesso, l'ultimo accesso disponibile, per cui il tempo di utilizzo è significativamente superiore. Pertanto, non può essere escluso che il minor tempo d'uso possa aver determinato questo risultato.

## POSIZIONE DEL CATETERE E PRECEDENTI EPISODI DI BATTERIEMIA

Il sito d'inserzione del catetere riveste un ruolo importante nell'incidenza d'infezioni. Per quanto riguarda i cateteri temporanei, l'inserzione in vena femorale è gravata dal maggior rischio infettivo, seguito dall'inserimento nella vena giugulare interna e infine dalla vena succlavia (45, 46). Sebbene l'uso della vena succlavia sia quello che garantisce il minor rischio d'infezione, è preferito l'uso della vena giugulare interna in quanto gravata da un minor rischio di stenosi del vaso catetere-correlata (47, 48). In un unico studio che ha confrontato l'incidenza di batteriemie in pazienti con CVC in vena femorale a pazienti con CVC in vena giugulare, non si è trovata alcuna significativa differenza. La maggior frequenza di sostituzioni a carico del CVC temporaneo in vena femorale con conseguente utilizzo più breve può in parte spiegare questo sorprendente risultato (49).

Precedenti episodi di batteriemia sono considerati un maggior rischio per la ricorrenza di episodi infettivi. Tre studi prospettici di coorte, utilizzando la *crude analysis* o l'analisi corretta per l'età, hanno evidenzia-

to come il rischio di batteriemia catetere-correlata sia aumentata in questa popolazione (50-52). Nel lavoro di Hoen, un solo episodio di batteriemia non è risultato significativo per il rischio di batteriemia, mentre lo è risultato quando nella storia del paziente si avevano avuti almeno 2 o più episodi (43).

## PREVENZIONE DELLE BATTERIEMIE ACCESSO-CORRELATE E RISVOLTI ETICI

Le infezioni catetere-correlate determinano un'aumentata morbilità e mortalità nei pazienti dializzati che utilizzano un CVC come accesso dialitico. Nel corso degli anni sono state proposte diverse opzioni per ridurre questo rischio, in particolar modo l'uso di soluzioni contenenti antibiotici per ridurre la comparsa di *biofilm* e, di conseguenza, l'incidenza di infezioni (53-55).

In 9 studi condotti nella popolazione dializzata con CVC cuffiato e tunnelizzato, l'incidenza di batteriemie è risultata di 3 episodi/1,000 giorni-catetere. La comparsa di batteriemia variava da 37 a 365 giorni dall'inserzione, con una mediana di 146 giorni. I pazienti erano randomizzati a *lock* del CVC con eparina o antibiotico. In tutti gli studi si è riscontrata una maggior incidenza nella popolazione randomizzata a eparina, e in 7 di questi studi la differenza è risultata significativa (56).

Una metanalisi per sottogruppi, in cui è stata valutata la soluzione utilizzata, ha mostrato nei 5 studi in cui è stata confrontata eparina vs antibiotico ed eparina e nei 3 studi in cui è stato utilizzato antibiotico e citrato vs eparina, una significativa riduzione dell'incidenza di batteriemie catetere-correlate. Lo studio in cui è stato confrontato antibiotico e EDTA vs eparina non ha invece mostrato alcuna significatività (56). L'utilizzo sistematico di antibiotico nella *lock solution* ha sollevato 2 importanti quesiti riguardanti: (i) la possibilità di favorire la comparsa di antibiotico resistenza e (ii) gli effetti indesiderati degli antibiotici (come ad esempio gli aminoglicosidi). In particolare questi effetti vanno sempre valutati prima di un utilizzo sistematico e intensivo di questo tipo di *lock* per il CVC tunnelizzato. Va tuttavia ricordato che nelle metanalisi che hanno valutato il rischio di resistenza non si è avuta alcuna evidenza di questo rischio (57).

L'utilizzo del citrato nella *lock solution* può invece ridurre la comparsa di batteriemie per l'effetto antimicrobico intrinseco del citrato stesso. Il rischio d'importanti effetti collaterali dovuti all'utilizzo di citrato ad alta concentrazione (40%), ha indotto l'uso di soluzioni a minor concentrazione (4%), anche in associazione con taurolidina all'1.35%, e gentamicina e/o minociclina (53, 58, 59).

L'uso della mupirocina per decolonizzare il naso dei portatori di *Staphylococcus aureus* rimane controverso, nonostante alcuni apparenti benefici a breve termine. Alcune pubblicazioni hanno riportato nei pazienti trattati una diminuzione delle batteriemie *Staphylococcus aureus*-correlate fino a 4 volte rispetto a pazienti non trattati (60). Tuttavia, la rapida ricolonizzazione da *Staphylococcus aureus*, come la comparsa di resistenza alla mupirocina è stata riportata in altre pubblicazioni (61). L'uso di applicazioni topiche con altri prodotti, che hanno mostrato un beneficio, comprende lo iodopovidone, il Polysporin e il miele medicale (62-64).

L'uso del CVC per il trattamento dialitico espone quindi il paziente ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità. Nel corso di questi anni un sempre maggior numero di pazienti utilizza il CVC, e questo può essere dovuto all'invecchiamento della popolazione, alla presenza di numerose comorbidità, o ad un ridotto patrimonio vascolare presente all'inizio del trattamento dialitico. Da parte del nefrologo, al momento dell'inizio della terapia sostitutiva, andrebbe sempre illustrato al paziente il rischio-beneficio nell'uso del CVC, e questo dovrebbe diventare per tutti quanti lavorano nei centri dialisi un obbligo etico (65).

## RIASSUNTO

*L'emodialisi è associata ad un alto rischio di morbidità e mortalità. Gli episodi infettivi, e in particolare quelli correlati all'accesso vascolare, contribuiscono in maniera importante a questo rischio e rendono conto di almeno il 15% degli episodi di ospedalizzazione nella popolazione in trattamento sostitutivo. La fistola con vasi nativi o l'accesso dialitico protesico hanno un ridot-*

*to rischio infettivo rispetto al catetere (sia temporaneo che tunnellizzato), ma un numero sempre maggiore di pazienti utilizza come accesso dialitico il catetere. I cocci gram positivi sono fra i principali responsabili delle batteriemie, e in particolare lo sono lo stafilococco aureo e i ceppi coagulasi-negativi. Il trattamento di queste batterie può risultare difficile, anche per la comparsa di ceppi resistenti, sia meticillino che vancocina resistenti. Nel caso di ceppi farmaco sensibili il catetere può essere salvato utilizzando sia la lock therapy che il trattamento sistemico, mentre in caso di infezione farmaco-resistente il salvataggio del catetere è altamente impossibile, e spesso si accompagna a complicanze quali endocardite, osteomielite, artrite settica. Il corretto uso della terapia antibiotica, l'attivazione e l'implementazione di procedure atte a ridurre il rischio infettivo, l'uso di pomate topiche sull'emergenza del catetere possono contribuire a ridurre in maniera significativa il rischio di batterie catetere correlate. Infine, considerato l'elevato rischio di morbidità e mortalità, il nefrologo deve sentirsi eticamente obbligato ad esporre al paziente e ai familiari i rischi potenziali legati all'uso del catetere, e a ridurre il ricorso al catetere attraverso l'utilizzo di accessi vascolari con vasi nativi o protesici.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System: USRDS 2007 Annual data Report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2007.
2. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual data Report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2006.
3. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1747-53.
4. 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study: Hemodialysis Data 1999-2010. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, Mi. [http://www.dopps.org/annualreport/html/mVAUType\\_c\\_mostrec2010.htm](http://www.dopps.org/annualreport/html/mVAUType_c_mostrec2010.htm)
5. Elseviers MM, van Waelegem JP. Identifying vascular access complications among ESRD patients in Europe. A prospective, multicenter study. *Nephrol News Issues* 2003; 17: 61-99.
6. Roberts TL, Obrador GT, St Peter WL, et al. Relationship among catheter insertions, vascular access infections, and anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2429-36.
7. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: S248-S73.
8. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; 39: S1-S4.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definition for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
10. Public Health Agency of Canada: Preventing infections associated with indwelling intravascular access device. *Can*

- Commun Dis Rep 1997; 23: S1-32.
11. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteremia with an antibiotic lock protocol: effect of bacteria pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1237-44.
  12. Viale PL, Brunori G, Petrosillo N, et al. Access site-related infection in dialysis: the ASTRID project: a multicenter prospective Italian study. *J Nephrol* 2004; 17: 223-7.
  13. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, et al. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 549-55.
  14. Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3659-66.
  15. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney Intern* 2005; 67: 2508-19.
  16. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, et al. A prospective study of infections in hemodialysis patients: patient hygiene and other risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 534-41.
  17. Patel PR, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of bloodstream infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 566-77.
  18. Al-Solaiman Y, Estrada E, Allon M. The spectrum of infections in catheter-dependent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2247-52.
  19. Betjes MG. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 257-65.
  20. Troidle L, Finkelstein FO. Catheter-related bacteremia in hemodialysis patients: the role of the central venous catheter in prevention and therapy. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 827-33.
  21. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 256-66.
  22. Fitzgerald SF, O'Gorman J, Morris-Downes MM, et al. A 12-year review of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in haemodialysis patients: more work to be done. *J Hosp Infect* 2011; 79: 218-21.
  23. Beathard GA, Urban A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. *Semin Dial* 2008; 21: 528-38.
  24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreaks of gram-negative bacterial bloodstream infection traced to probable contamination of dialysis machines. Canada, 1995; United States 1997; and Israel 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 55-9.
  25. Wang SA, Levine RB, Carson LA, et al. An outbreak of gram-negative bacterial in hemodialysis patients traced to hemodialysis machines waste drain port. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 746-51.
  26. Saad TF. Central venous dialysis catheters: catheter-associated infection. *Semin Dial* 2001; 14: 446-51.
  27. Sexton DJ. Vascular access infections in patients undergoing dialysis with special emphasis on the role and treatment of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 731-42.
  28. Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H, et al. Tunnelled haemodialysis catheter bacteraemia: risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1024-31.
  29. Marr KA, Kong L, Fowler VG, et al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1684-9.
  30. Wu HS, Kuo SC, Chen LY, et al. Comparison between patients under hemodialysis with community-onset bacteremia caused by community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Microbiol Immunol Infect* 2012; in press.
  31. Fitzgibbons LN, Puls DL, Mackay K, Forrest GN. Management of gram-positive coccid bacteremia and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 624-40.
  32. Fluck R, Wilson J, Tomson CR. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 12: epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia amongst patients receiving dialysis for established renal failure in England in 2008: a joint report from the UK Renal Registry and the Health Protection Agency. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c261-70.
  33. Berns JS. Infection with antimicrobial resistant micro-organism in dialysis patients. *Semin Dial* 2003; 16: 30-7.
  34. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: s165-70.
  35. Kleven MR, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 763-71.
  36. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 273-9.
  37. Finelli L, Miller JT, Tokars JJ, et al. National surveillance of dialysis-associated disease in the United States. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
  38. Tokars JJ, Gehr T, Jarvis WR, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in patients at seven hemodialysis centers. *Kidney Intern* 2001; 60: 1511-6.
  39. Barbosa D, Lima L, Silber S, et al. Evaluation of the prevalence and risk factors for colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 337-43.
  40. Atta MG, Eustace JA, Song X, et al. Outpatient vancomycin use and vancomycin-resistant enterococcal colonization in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 718-24.
  41. Fishbane S, Cunha BA, Mittal SK, et al. Vancomycin-resistant enterococci in hemodialysis patients is related to intravenous vancomycin use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 461-2.
  42. Roghmann MC, Fink JC, Polish L, et al. Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 254-7.
  43. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
  44. Taylor G, Gravel D, Johnston L, et al. Prospective surveillance for primary bloodstream infections occurring in Canadian hemodialysis units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 716-20.
  45. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunneled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunneled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 670-7.
  46. Kairaitis LK, Gottlieb T. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1710-4.
  47. Little MA, O'Riordan A, Lucey B, et al. A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2194-200.
  48. Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, et al. Prospective evaluation of a Dacron cuffed hemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 166-9.
  49. Maya ID, Allon M. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheter: Comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney Intern* 2005; 68: 2886-9.
  50. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 275-80.

51. Jean G, Charra B, Chazot C, et al. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron* 2002; 91: 399-405.
52. Taylor G, Gravel D, Johnston L, et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2004; 32: 155-60.
53. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, Fluck RJ. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Intern* 2004; 66: 801-5.
54. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1666-72.
55. Jones SM, Ravani P, Hemmelgarn BR, et al. Morphometric and biological characterization of biofilm in tunneled hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 449-55.
56. Snaterse M, Rüger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2010; 75: 1-11.
57. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 233-41.
58. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1060-8.
59. Moran J, Sun S, Khababa I, et al. A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 102-7.
60. Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiff H. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. *Eur J Med Res* 2007; 12: 284-8.
61. Peña C, Fernández-Sabe N, Domínguez MA, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect* 2004; 58: 20-7.
62. Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, et al. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1456-62.
63. Lok CE, Stanley KE, Hux JE, et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 169-79.
64. Levin A, Mason AJ, Jindal KK, et al. Prevention of hemodialysis subclavian vein catheter infections by topical povidone-iodine. *Kidney Int* 1991; 40: 934-8.
65. Rehman R, Schmidt RJ, Moss AH, et al. Ethical and legal obligation to avoid long-term tunneled catheter access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 456-60.