

Použití a infekce centrálních venózních katetrů u hematologických pacientů: situace v České republice a na Slovensku a doporučení v jejich prevenci a diagnostice

Kabut T.¹, Weinbergerová B.¹, Kocmanová I.², Žák P.³, Zavřelová A.³, Kouba M.⁴, Drgoňa L.⁵, Navrátil M.⁶, Múdry P.⁷, Kýr M.⁷, Keslová P.⁸, Haber J.⁹, Mallátová N.¹⁰, Tanušková D.¹¹, Novák J.¹², Mayer J.¹, Ráčil Z.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno

²Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno, Brno

³IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Hradec Králové

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁵Národní onkologický ústav, Bratislava

⁶Klinika hematoonkologie, FN Ostrava, Ostrava

⁷Klinika dětské onkologie, FN Brno, Brno

⁸Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, Praha

⁹Klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

¹⁰Klinická hematologie, Nemocnice České Budějovice, České Budějovice

¹¹Transplantační jednotka kostnej drene – Klinika detskej hematológie a onkológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

¹²Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha
Za Českou leukemickou skupinu – pro život (CELL)

Transfúze Hematol. dnes, 24, 2018, No. 1, p. 27–36

SOUHRN

Centrální venózní katetry jsou u hematologických pacientů vyžadující intenzivní léčbu nebo podávání parenterální chemoterapie často využívaným přístupem pro zajištění žilního vstupu. Přes četné výhody centrálních venózních katetrů může být jejich používání spojeno s mnohými komplikacemi. Mezi nejzávažnější a nejčastější komplikace patří rozvoj katetrových infekcí, které zvyšují morbiditu a mortalitu pacientů.

Pod záštitou České leukemické skupiny – pro život (CELL) byla formou dotazníků provedena retrospektivní analýza používání centrálních žilních katetrů a výsledků mikrobiologického vyšetření těchto katetrů na hematologických centrech České a Slovenské republiky. V analýze byla hodnocena data ze 7 pracovišť dospělého věku a 4 pracovišť pediatrických za rok 2015. Celkově bylo na pracovištích zavedeno 3 195 centrálních venózních katetrů, kdy krátkodobé centrální venózní katetry byly používány 4krát častěji než dlouhodobé. Preferovaným podtypem krátkodobého katetru podle místa zavedení byly katetry zavedené cestou vena subclavia (49,7 %), ale mezi jednotlivými centry byly významné rozdíly dané především zvyklostí pracoviště. K mikrobiologickému vyšetření bylo odesláno průměrně 45 % extrahovaných katetrů, z dětských pracovišť byl zaslán k vyšetření významně vyšší podíl katetrů než z dospělých pracovišť (65,3 % vs. 33,5 %). Průměrně u 20 % z celkového počtu odeslaných katetrů k mikrobiologickému vyšetření byl prokázán pozitivní kultivační záchyt. Nejfrekventnějším kultivačním záchytem byly grampozitivní koky, zastoupené koaguláza negativními stafylokoky a dále *Staphylococcus aureus*. V případě eliminace koaguláza negativních stafylokoků převažovaly v mikrobiologických záchytech gramnegativní bakterie, především enterobakterie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*.

Při srovnání výsledků analýzy s daty ze světových prací a doporučení se situace na hematologických centrech v České a Slovenské republice významně neliší. I tak analýza ukázala mezi jednotlivými centry významné rozdíly a nezbytnost

důsledného dodržování platných mezinárodních doporučení pro prevenci a diagnostiku katetrových infekcí, jejichž souhrn v práci předkládáme.

KLÍČOVÁ SLOVA

katetrové infekce – centrální žilní katetry – infekce žilního proudu – hematologie

SUMMARY

Kabut T., Weinbergerová B., Kocmanová I., Žák P., Zavřelová A., Kouba M., Drgoňa L., Navrátil M., Múdry P., Kýr M., Keslová P., Haber J., Mallátová N., Tanušková D., Novák J., Mayer J., Ráčil Z.

Use of central venous catheters in haematological patients and associated infections: overview of the situation in the Czech and Slovak Republics and recommendations for prevention and diagnosis

Central venous catheters are routinely used as a venous access in haematological patients requiring intensive care or parenteral chemotherapy. Despite its many benefits, the use of central venous catheters can be associated with several complications. The most serious and most common complications are catheter related bloodstream infections that significantly increase morbidity and mortality of patients with haematological malignancy.

On behalf of the Czech leukaemia group for Life (CELL), a retrospective analysis of the use of central venous catheters and the results of microbiological examination of extracted central venous catheters at haematological centres in Czech Republic and Slovakia was performed. A short questionnaire was used for this purpose. Data from 2015 from 7 adult and 4 paediatric centres were evaluated. A total of 3195 central venous catheters were inserted in the centres involved, whereby short-term catheters were used 4 times more often than long-term catheters. The preferred subtype of short-term catheter according to the site of insertion were catheters inserted via the subclavian vein (49.7%), however there were significant differences between centres. On average – 45% of the extracted catheters were sent for microbiological examination. A significantly higher proportion of catheters were thus examined in paediatric centres compared to adult centres (65.3% vs. 33.5%). Positive culture results were found on average in 20 % catheters examined microbiologically. Most frequently, catheter tip cultures involved gram positive cocci, mostly coagulase negative staphylococci and *Staphylococcus aureus*. When coagulase negative staphylococci were excluded, gram negative bacteria namely *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*, were the most prevalent findings.

No significant differences were found in Czech and Slovak haematological centres when compare to international data and recommendations. Nevertheless, significant differences between individual centres were observed and thus we believe that more strict compliance with current international recommendations for the prevention and diagnosis of catheter related infections is required. These guidelines are also part of this manuscript.

KEY WORDS

catheter-related infections – blood-stream infections – central venous catheters – haematology

ÚVOD

Centrální venózní katetry (CVK) jako způsob zajištění přístupu do centrální žíly jsou široce využívány u pacientů s maligními onemocněními a u kriticky nemocných. Nejčastějšími důvody zavedení CVK je nutnost podávání parenterální chemoterapie (v terénu periferní žilní insuficience či ambulantních kontinuálních několikadenních režimů) a potřeba intenzivní terapie (parenterální výživa, koncentrované roztoky, volumoterapie, podávání vazopresorů aj.) u nemocných v kritickém stavu. Častou indikací také bývají potřeby dočasné hemodialýzy či monitorování centrálního žilního tlaku. V neposlední řadě CVK snižují diskomfort pacientů plynoucí z četných venepunkcí, především v případě dlouhodobých katetrů, nebo jedná-li se o děti.

Přes tyto výhody je katetrizace centrální žíly spojena ve větší či menší míře s možnými komplikacemi. Mezi nejčastější komplikace patří (spolu s trombotickými)

infekce, které představují významný zdravotnický problém zvyšující morbiditu, mortalitu a celkové náklady na léčbu pacientů [1, 2, 3]. Infekce centrálních venózních katetrů zahrnují jak lokální infekce v místě zavedení katetru, tak především systémové infekce krevního řečiště s pozitivním kultivačním záchytem z CVK (*catheter related bloodstream infection*, CR-BSI) [3, 4]. V případě nemocných s hematologickou chorobou jsou pak zavedené CVK spolu s poškozeným gastrointestinálním traktem po chemoterapii nebo radioterapii nejčastější cestou přenosu infekcí krevního řečiště [1]. Na druhou stranu přítomnost agresivní hematologické malignity je prokázána jako významný rizikový faktor pro vznik závažných katetrových infekcí [5, 6, 7]. Přestože jsou četná světová doporučení dobře dostupná [1, 3], postupy v prevenci, diagnostice a léčbě infekcí centrálních venózních katetrů se místně nezdá odlišují podle zvyklostí konkrétních pracovišť. Za účelem

Tab. 1 Dotazníky

1. Počet hematologických lůžek včetně JIP a transplantačních jednotek na pracovišti?
2. Počet zavedených centrálních venózních katetrů?
3. Krátkodobé CVK – počet podle místa zavedení? Možnosti: v. subclavia – v. jugularis – v. femoralis – jiné
4. Dlouhodobé CVK – počet podle typu? Možnosti: PICC – centrální venózní port – jiné
5. Špičky CVK odeslané na kultivační vyšetření – počet?
6. Pozitivní kultivační záchyty ze špiček CVK* – počet?
7. Pozitivní kultivační záchyty ze špiček CVK* – první 3 nejčastější bakteriální záchyty ze špiček CVK?*
8. Odebrané hemokultury (HMK) – počet?
9. Pozitivní záchyty z HMK – počet?
10. Pozitivní záchyty z HMK – první 3 nejčastější bakteriální záchyty z HMK (mimo koaguláza negativních stafylokoků)?
11. Záchyty koaguláza negativních stafylokoků v HMK – počet?

*splněna mikrobiologická kritéria pro infekci katetru podle použité metody

**v případě nálezů koaguláza negativních stafylokoků mezi 3 nejčastějšími bakteriemi dodatečně doplněny další nejčastěji zastoupené bakterie

zjištění situace na hemato-onkologických centrech v České a Slovenské republice byla v rámci projektu České leukemické skupiny – pro život (Czech Leukemia Study Group – for Life; CELL) analyzována základní data týkající se zavedených CVK a s nimi spojených infekcí krevního řečiště, získaná data byla následně konfrontována s dostupnými doporučeními.

METODY

Formou krátkých dotazníků byla retrospektivně sbírána data celkem z 11 hemato-onkologických pracovišť České a Slovenské republiky za rok 2015, 7 analyzovaných center bylo zaměřeno na medicínu dospělého věku a 4 pracoviště byla pediatrická. Konkrétně byla centra dotazována na velikost pracoviště (počet lůžek), celkový počet zavedených CVK, celkový počet krátkodobých a dlouhodobých katetrů a počet jednotlivých katetrů podle místa nebo způsobu inzerce (v případě krátkodobých: lokalizace – vena subclavia, vena femoralis, vena jugularis a jiné; v případě dlouhodobých: lokalizace inzerce – centrální venózní port, periferně implantovaný centrální venózní katetr (PICC), Hickmanův katetr). Z mikrobiologických dat byly zjišťovány počty špiček CVK a hemokultur (HMK) odeslaných k mikrobiologickému vyšetření a procento pozitivních kultivačních záchytů z těchto materiálů. Dále byly sledovány 3 nejčastější bakteriální druhy v hemokulturách. Koaguláza negativní stafylokoky (SKN), které představují ve většině případů pouze kontaminaci během odběru krve, nebyly do této analýzy tří nejčastějších identifikovaných mikroorganismů zahrnovány. V případě pozitivních kultivačních záchytů ze špiček centrálních venózních katetrů byly opět

zjišťovány 3 nejčastější bakteriální záchyty. V centrech, kde mezi těmito nejčastějšími záchyty figurovaly SKN, byly ze stejných důvodů jako u analýzy hemokultur SKN vyřazeny a doplněny informace o následujícím nejčastěji identifikovaném kmeni bakterií. Konkrétní znění otázek v dotaznících zaslaných do center jsou uvedena v tabulce 1. Data byla získávána z lokálních zdrojů jednotlivých klinik (katetrizační deníky, mikrobiologické informační systémy, aj.) a vyplněna pracovníky zúčastněných pracovišť. Technika odběru hemokultur (odběr z CVK, periferního žilního katetru, punkcí periferní žíly) se lišila podle zvyklostí center, přičemž informace o podílu jednotlivých způsobů nebyly součástí dotazníku. Ze získaných dat byla následně provedena základní deskriptivní analýza.

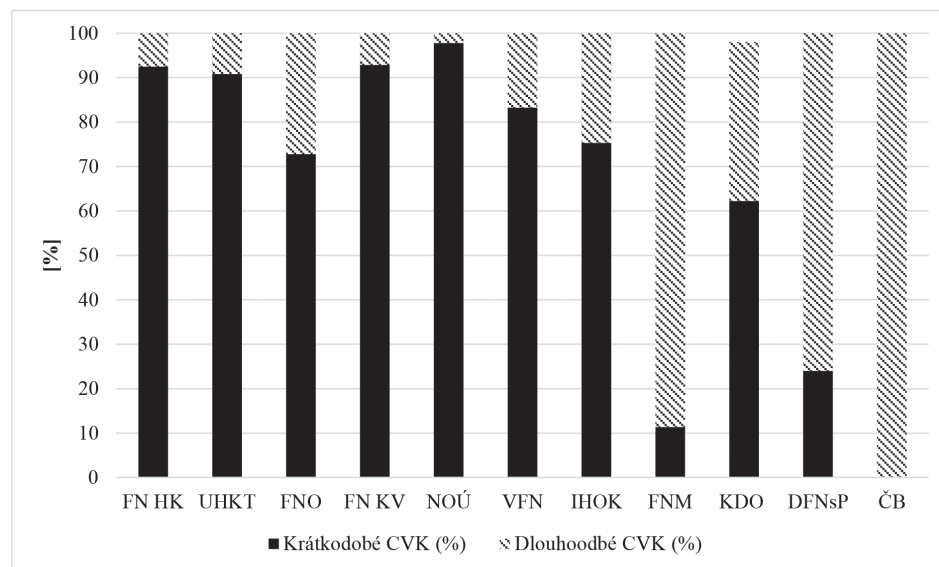
VÝSLEDKY

Krátkodobé versus dlouhodobé CVK

Souhrnně bylo v analyzovaných centrech v roce 2015 zavedeno celkem 3 195 centrálních žilních katetrů (medián počtu CVK na pracoviště byl 287 katetrů; rozmezí 10–700 katetrů), přičemž četnost zavádění CVK nebyla nijak závislá na počtu lůžek jednotlivých pracovišť. Medián počtu krátkodobých CVK (kCVK) u dospělých pacientů byl 359 (rozmezí 144–592 katetrů), respektive 48 dlouhodobých (dCVK) katetrů (rozmezí 8–173 katetrů). Pro pediatrická pracoviště pak medián počtu kCVK byl 16 katetrů (6–52 katetrů) a dCVK 24 katetrů (10–203 katetrů). Oproti pracovištím dospělého věku bylo pediatrickými pracovišti tedy preferováno používání dlouhodobých katetrů. V souhrnu za všechna pracoviště

Tab. 2. Počty centrálních venózních katetrů – rozdělení dle délky zavedení

Pracoviště	Počet pracovišť	Počet lůžek	Počet zavedených centrálních venózních katetrů	Krátkodobé	Dlouhodobé	Poměr krátkodobých/dlouhodobých
Dospělá centra	7	298	2850	2445	405	6:1
Pediatrická centra	4	122	345	84	261	1:3
Celkem	11	420	3195	2529	666	4:1



Graf 1. Poměr krátkodobých a dlouhodobých centrálních venózních katetrů
 IHOK – Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU, FN HK – IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové, UHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, NOÚ – Národní onkologický ústav Bratislava, FNO – Oddělení klinické hematologie FN Ostrava, KDO – Klinika dětské onkologie FN Brno, FN Motol – Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. FL a FN Motol Praha, VFN – Klinika hematologie Všeobecná fakultní nemocnice Praha, ČB – Klinická hematologie Nemocnice České Budějovice, DFNSP – Klinika dětské hematologie a onkologie Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava, FN KV – Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, CVK – centrální venózní katetr

(podle způsobu a místa zavedení) podobně nesourodá jako u kCVK, lze ale konstatovat výrazně frekventnější použití centrálních venózních portů na pracovištích dospělého věku a výhradní používání Hickmanova tunelizovaného katetru pediatrie (tab. 3).

Mikrobiologické vyšetření extrahovaných CVK

Průměrně 45 % (medián 28,3 %; min-max 7,1–93,8 %) špiček CVK ze všech zavedených CVK bylo odesláno na kulturační vyšetření, přičemž z pracovišť dospělého věku bylo vyšetřeno průměrně 33,5 % (medián 27,1 %; min-max 7,1–90,8 %) vs. 65,3% (medián 71,7 %; min-max 24,0–93,8 %) z center pediatrických. Analyzovaná centra lze podle důvodu indikace kulturačního

však byly krátkodobé katetry použity 4krát častěji než dlouhodobé (tab. 2). Preference jednotlivých pracovišť kCVK vs. dCVK jsou pak znázorněny v grafu 1.

Místo zavedení CVK a podtypy CVK

Z jednotlivých kCVK rozdělených podle místa jejich inserce (souhrnně ze všech center) byl v polovině případů katetr zaváděn cestou *vena subclavia* (49,7 %). Krátkodobé katetry zavedené cestou *vena femoralis* (33,1 %), respektive cestou *vena jugularis* (17,2 %) tvoří druhou polovinu zavedených kCVK. U pediatrických pacientů pak ještě více dominují kCVK zavedené cestou *v. subclavia* (tab. 3). Mezi jednotlivými pracovišti se preference podtypů kCVK ovšem významně liší, neboť rozptyl v užívání kCVK cestou *vena subclavia* je 0,0–86,7 % ze všech zaváděných kCVK, respektive 0,6–62,0 % pro kCVK cestou *vena femoralis* a 0,0–60,1 % pro kCVK cestou *vena jugularis*. V případě dCVK je preference jednotlivých podtypů

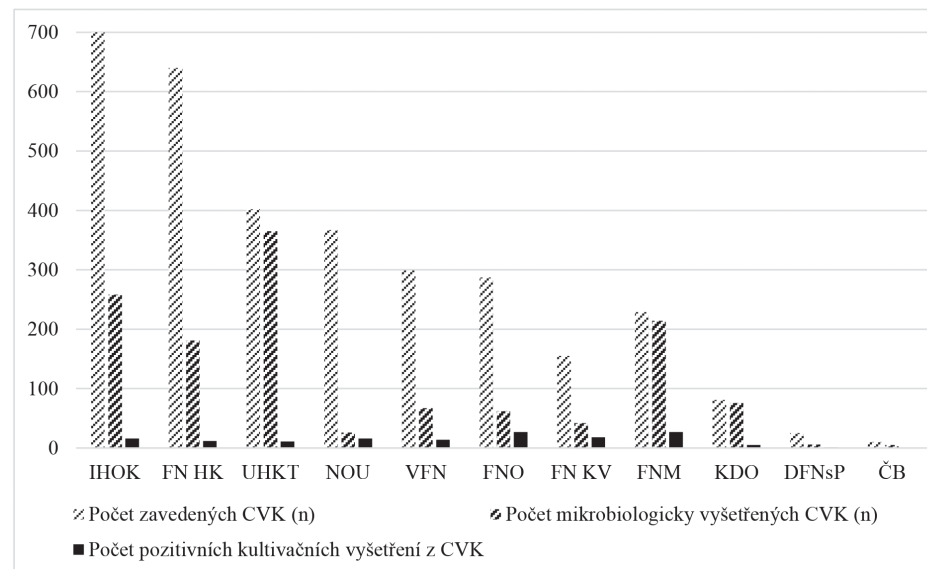
ho vyšetřování extrahovaných katetrů rozdělit do dvou skupin. V první skupině centra odesílala k mikrobiologickému vyšetření extrahované katetry především při známkách infekce, což se týká především center medicíny dospělého věku. U druhé skupiny byly vyšetřovány téměř všechny extrahované katetry i bez současných známek infekce. Druhý postup byl preferován ve dvou největších dětských centrech (Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol Praha a Klinika dětské onkologie FN Brno) a z dospělých pracovišť u Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha (UHKT). Data týkající se četnosti vyšetřování CVK a celkových počtů zavedených a vyšetřených CVK jsou shrnuta v tabulce 4 a grafu 2.

Z katetrů zaslaných k mikrobiologickému vyšetření byl pozitivní kulturační záchyt zaznamenán v průměru u 20,0 % (medián 11,5 %; min-max 0,0–61 %) vyšetřených CVK. Průměrný pozitivní záchyt byl pro pracoviště

CENTRÁLNÍ VENÓZNÍ KATETRY U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Tab. 3. Podtypy centrálních venózních katetrů

Centrum		Krátkodobé centrální venózní katetry			Dlouhodobé centrální venózní katetry		
		Subclavia (%)	Jugularis (%)	Femoralis (%)	PICC (%)	Port (%)	Hickman (%)
Dospělá centra	FN HK	86,7	0,3	13,0	0,0	100	0,0
	FNO	54,0	23,0	23,0	74,4	25,6	0,0
	NOÚ	39,3	60,1	0,6	100	0,0	0,0
	UHKT	38,9	3,3	57,8	100	0,0	0,0
	FN KV	37,5	24,3	38,2	0,0	100	0,0
	IHOK	35,1	2,9	62,0	57,8	42,2	0,0
	VFN	20,9	40,1	39,0	100	0,0	0,0
	Celkem	49,1	17,5	33,4	62,5	37,5	0,0
Pediatriká centra	FN Motol	73,1	11,5	15,4	1,0	22,7	76,3
	DFNsP	0,0	50,0	50,0	0,0	21,1	78,9
	ČB	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	KDO	71,2	1,9	26,9	0,0	48,3	51,7
	Celkem	66,7	8,3	25,0	17,6	7,7	74,7
Celkem		49,7	17,2	33,1	44,9	25,8	29,3



Graf 2. Přehled kultivace centrálních venózních katetrů
 IHOK – Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU, FN HK – IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové, UHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, NOÚ – Národní onkologický ústav Bratislava, FNO – Oddělení klinické hematologie FN Ostrava, KDO – Klinika dětské onkologie FN Brno, FN Motol – Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. FL a FN Motol Praha, VFN – Klinika hematologie Všeobecná fakultní nemocnice Praha, ČB – Klinická hematologie Nemocnice České Budějovice, DFNsP – Klinika dětské hematologie a onkologie Dětská fakultní nemocnice s poliklinikou Bratislava, FN KV – Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, CVK – centrální venózní katetry

dospělého věku u 26,4 % vyšetřených (medián 20,9 %) CVK. Na pediatrikách pracovištích byl průměrný pozitivní záchyt nižší a činil 8,7 % (medián 9,0 %) vyšetřených CVK, ovšem, jak zmíněno výše, procento vyšetřo-

vaných katetrů zde bylo vyšší. Absolutní množství pozitivních záchytů u srovnatelných center se pak výrazně neliší, jak ilustruje graf 2, kde jsou zobrazeny počty zavedených katetrů, počty mikrobiologicky vyšetřených katetrů a počty katetrů s pozitivním kultivačním záchytem. Ve všech analyzovaných centrech byl nejčastějším kultivačním nálezem koaguláza negativní stafylokok, který však s větší pravděpodobností představuje kontaminaci katetru než skutečného původce infekce. Informace o konkrétních počtech vy- kultivovaných kmenů nebyla součástí dotazníků, a není tak pro analýzu k dispozici. Celková množství pozitivních záchytů byla nicméně ve všech centrech všeobecně

Tab. 4. Kultivace centrálních venózních katetrů

Pracoviště		Preferovaný krátkodobý CVK	Počet vyšetřených CVK (% ze všech zavedených)	Pozitivní záchyt z CVK (% z vyšetřených)	Počet vyšetřených HMK (n)	Pozitivní záchyt z HMK (% z vyšetřených)	SKN (% z pozitivních záchytů)
Dospělá centra	FN HK	subclavia	28,3	6,6	1160	16,2	40,4
	FNO	subclavia	21,6	43,6	1299	17,9	48,3
	NOŮ	jugularis	7,1	61,5	1090	24,0	ND
	UHKT	femoralis	90,8	3,0	3270	18,4	53,2
	FN KV	femoralis/subclavia	27,1	42,9	525	20,6	57,4
	IHOK	femoralis	36,9	6,2	4932	21,9	47,8
	VFN	jugularis	22,4	20,9	655	18,2	73,1
	Celkem		35,1	11,4	12931	20,0	52,9
Pediatrická centra	FN Motol	subclavia	93,4	11,5	2383	10,3	61,6
	DFNsP	jugularis/femoralis	24,0	16,7	252	11,1	75,0
	ČB	není	50,0	0,0	30	10,0	0,0
	KDO	subclavia	93,8	6,6	2231	6,3	41,4
	Celkem		87,2	15,9	4896	8,5	55,2
Celkem			40,8	12,4	17827	16,8	53,2

CVK – centrální venózní katetr
HMK – hemokultura
SKN – koaguláza negativní stafylokoky

následovaný enterokoky. V souhrnu po vyřazení SKN převládají ale gramnegativní bakterie nad grampozitivními. Gramnegativní bakterie se po vyřazení SKN jako nejčastější vykultivované agens objevily v 6 analyzovaných centrech a ve dvou centrech s největším počtem zavedených CVK (Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno; IHOK a IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové; FN HK) byly také na druhém místě. Mezi gramnegativními bakteriemi dominovala *Pseudomonas aeruginosa* (PSAE), vyskytující se právě ve 3 největších hematologických centrech dospělého věku (FN HK, IHOK, UHKT), dále pak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a další. Žádný z těchto jednotlivých patogenů se ale neobjevoval častěji než samotný *Staphylococcus aureus* (STAU).

Kultivační výsledky hemokultur

Pro srovnání byla také analyzována frekvence mikrobiologických záchytů z hemokultur v roce 2015, kterou shrnuje tabulka 5. Na pracovištích dospělého věku bylo 19,6 % ze všech vyšetřených hemokultur pozitivních, u pediatrických pacientů bylo procento pozitivních nálezů pouze u 9,4 %. Průměrně 49,8 % z těchto záchytů byly SKN s jen malým rozdílem mezi dospělými a dětskými pacienty (53,4 % vs. 44,4 %).

Nálezy koaguláza negativních stafylokoků i zde ve vysoké míře představují kontaminaci při odběru HMK.

Při srovnání výsledků kultivačních nálezů HMK oproti CVK byla dominantním nálezem v jednotlivých centrech *Escherichia coli* (7 z 11 center) a enterokoky (6 z 11 center), naopak PSAE a STAU byly prokazovány v poměrně menší míře (1 z 11; respektive 2 z 11 center) v kontrastu k nálezům z kultivací špiček CVK.

DISKUSE

Preference podtypů CVK podle délky zavedení

Zastoupení podtypů katetrů podle délky jejich zavedení na jednotlivých pracovištích je poměrně různorodá. Tato různorodost je pravděpodobně dána jednak klinickými zvyklostmi pracoviště, ale také například jejich technickým zázemím. Přesto lze v této analýze sledovat rozdílný trend u center s dospělými pacienty, kde jsou především využívány krátkodobé katetry, oproti pediatrickým centrům s jasnou preferencí katetrů dlouhodobých. Výjimku v nízkém zastoupení dlouhodobých katetrů na pracovištích medicíny dospělého věku tvoří 2 centra (Klinika hematonekologie FN Ostrava – FNO a IHOK), viz graf 1, kde dCVK tvoří téměř 30 % zavedených CVK. Tato odlišnost je vedle

lokálních zvyklostí pracoviště dána technickou dostupností a zkušeností se zaváděním konkrétních podtypů dlouhodobých CVK na jednotlivých sledovaných odděleních. V případě IHOK lze předpokládat i vliv zastoupení nemocných se solidními tumory, kde jsou dlouhodobé CVK častěji využívány z důvodu častého ambulantního podávání chemoterapie (včetně kontinuálního podání v domácím prostředí) a celkově dlouhého trvání léčby. Snaha minimalizovat zatížení dětských pacientů opakovanými venepunkcemi a opakovaným zaváděním krátkodobějších žilních vstupů bude hlavní příčinou preference dlouhodobých žilních vstupů na pediatrických pracovištích.

Riziko rozvoje katetrových infekcí s ohledem právě na typ katetru podle délky zavedení bylo v několika menších studiích na dospělých i dětských pacientech nejnižší v případě plně implantovaných dlouhodobých CVK, následováno tunelizovanými dlouhodobými katetry a netunelizovanými krátkodobými katetry [8]. Jasná doporučení v tomto směru pro pacienty s hematologic-

kou malignitou či analýzy na větších souborech pacientů chybí. V praxi je pak nutné vzít v potaz například i úroveň předpokládané péče o dlouhodobý CVK (např. domácí péče/ošetřování pacientem a celková compliance) [8] nebo celkovou délku neutropenie u pacienta jako významný rizikový faktor [8, 9, 10].

Preference podtypů CVK dle místa zavedení

Podobně jako v předchozím případě, je volba místa zavedení CVK ovlivněna především individuální zvyklostí konkrétního pracoviště a místně se také výrazně liší. Přestože v naší analýze nejsou centra s preferencí femorálních katetrů jednoznačně spojena s frekventnějšími kultivačními záchyty ze špiček CVK, podle mezinárodních dat tyto katetry bývají spojeny s vyšším rizikem kolonizace a rozvoje CR-BSI [2, 9, 11]. Výsledky srovnání přístupů cestou jugulární nebo podklíčkové žíly jsou podle světových studií různé, a nelze tak jednoznačně prokázat výhodu přístupu cestou *vena subclavia* [9, 11, 12, 13]. Stejně tak podle doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) a dalších

organizací nelze jednoznačně doporučit konkrétní místo zavedení CVK, ovšem přístup cestou *vena femoralis* by neměl být využíván, pokud nejsou kontraindikace k zavedení CVK cestou *vena subclavia* nebo *jugularis* [3, 13]. Vzhledem k těmto doporučením může být překvapivé poměrně vysoké zastoupení přístupu přes *vena femoralis* na pracovištích s vysoce rizikovými pacienty (IHOK, UHKT, FNO). Částečně lze předpokládat možné vyšší zastoupení hluboce trombocytopenických pacientů v této skupině, a tím i častější nutnost kanylace cestou *vena femoralis*. Tomuto vysvětlení se ovšem vymykají data z Interní hematologické kliniky v Hradci Králové, kde je zastoupení pacientů podobné jako ve zmíněných třech centrech, ale zároveň zde jasně převažuje preference žilního vstupu cestou podklíčkové žíly. V každém případě je však nutné brát ohled při volbě místa zavedení CVK na další možná rizika spojená s kanylací (krvácení, trombóza, pneumotorax) [2].

Tab. 5. Kultivační záchyty z centrálních venózních katetrů a hemokultur

Pracoviště 1.		Nejčastější záchyt z centrálních venózních katetrů		Nejčastější záchyt z hemokultur	
		2.	1.	2.	
Dospělá pracoviště	FN HK	PSAE	EC	EC	ENT
	FNO	EC	STAU	EC	STAU
	NOÚ	ND	ND	PSAE	ENT
	UHKT	STAU, PSAE, KLPN, ENT, STMA	0	ENT	STRA
	FN KV	EB, STAU, <i>Micrococcus sp.</i>	0	EC	ENT
	IHOK	PSAE	KLPN	EC	KLPN
	VFN	STAU	ENT	EC	ENT
Pediatrická pracoviště	FN Motol	ENT, STAU	0	EC	ENT
	DFNsP	0	0	<i>E. meningoseptica</i>	EC
	ČB	0	0	STRA	0
	KDO	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	0	STRA	STAU

IHOK – Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU, FN HK – IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové, UHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, NOÚ – Národní onkologický ústav Bratislava, FNO – Oddělení klinické hematologie FN Ostrava KDO – Klinika dětské onkologie FN Brno, FN Motol – Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol Praha, VFN – Klinika hematologie Všeobecná fakultní nemocnice Praha, ČB – Klinická hematologie Nemocnice České Budějovice, DFNsP – Klinika dětské hematologie a onkologie Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava, FN KV – Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady PSAE – *Pseudomonas aeruginosa*, EC – *E. coli*, STAU – *Staphylococcus aureus*, KLPN – *Klebsiella pneumoniae*, ENT – enterokoky, STMA – *Stenotrophomonas maltophilia*, EB – enterobakterie

Zavádění a péče o CVK

Při zavádění CVK je nezbytné důsledně dodržování sterilních podmínek a bariérových opatření (rukavice, pláště), k přípravě místa inserce by měly být použity alkoholové chlorhexidinové

prostředky [3] (polyvidone – jodové soluce nebo 70% propanolol jsou ovšem bezpečnou alternativou v případě kontraindikací [9, 13]). Naproti tomu užití impregnovaných CVK (antiseptický/antibiotický povlak) a antibiotického zámku není plošně doporučeno. V některých pracích je sice jejich užití spojeno s nižším výskytem kolonizací a infekcí CVK, může ale zároveň vést ke vzniku antibiotických rezistencí. Doporučena není ani systémová antibiotická profylaxe během zavádění a používání katetrů [3, 9, 13]. Stejně tak není v rámci prevence CR-BSI doporučována ani rutinní výměna delší dobu zavedených CVK bez známek infekce, která naopak zatěžuje pacienta rizikem plynoucím z nové kanylace [3, 13].

Etiologická agens

Dominantními patogeny způsobující infekce CVK jsou podle dat ze světových prací bakterie ze skupiny grampozitivních koků tvořící asi 60–70 % ze všech záchtů, přičemž 30–50 % záchtů tvoří SKN, jejichž role jako patogena CR-BSI je ale nejistá. Mezi ostatní grampozitivní bakterie způsobující katetrové infekce patří *Staphylococcus aureus* a enterokoky [3, 4, 7, 14]. Gramnegativní bakterie tvoří zhruba 20–25 % patogenů (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp.) a kmeny rodu *Candida* tvoří asi 9 % případů infekcí CVK [3, 4, 7]. Při srovnání mikrobiologických záchtů ze špiček CVK v našem souboru výskyt jednotlivých patogenů víceméně odpovídá těmto datům. Absence kvasinek v námi analyzovaném souboru snad může být vysvětlena jednak relativně malými počty mikrobiologických záchtů a dále i použitím antimykotické profylaxe u neutropenických pacientů. Srovnání je ovšem pouze orientační, jelikož dotaz na konkrétní počet vykultivovaných kmenů nebyl součástí dotazníků. Zároveň námi analyzovaná data sice obsahují informaci o výsledku kulturačního vyšetření CVK, nikoliv však podrobnější data například o přítomnosti klinických příznaků katetrové infekce. Nelze tak zcela odlišit infekci od pouhé kontaminace katetru.

Diagnostika katetrových infekcí

Při rozvoji febrilií je na prvním místě před zahájením antibiotické terapie doporučen odběr párových vzorků hemokultury (z CVK a periferní žíly) a vyšetření diferenciálního času mezi pozitivitou HMK z periferní krve a CVK (DTTP) [1, 3, 9, 13]. Vzorky k tomuto vyšetření musí být odebrány ve stejný čas a ve stejném množství (≥ 20 ml) [9], místo odběru hemokultury by mělo být důkladně dezinfikováno k zabránění kontaminace vzorku [3]. V případě CVK s větším počtem lumen je doporučován odběr separátních vzorků ze všech lumen katetru [3, 9, 13]. Tato

metoda pak může zabránit zbytečnému vytažení CVK a ušetřit pacienty rizik spojených se zavedením nového CVK [1, 9], především například při těžké trombocytopenii, absenci jiného vhodného místa žilního vstupu nebo v případě dlouhodobého CVK, kde vytažení a nové zavádění bývá technicky komplikovanější ve srovnání s krátkodobými CVK. Po vytažení CVK u pacienta s podezřením na katetrovou sepsi by měla být jeho špička mikrobiologicky vyšetřena. Rutinní mikrobiologické vyšetření všech špiček CVK po vytažení bez známek infekce ovšem není doporučeno [3, 9, 13]. Pokud srovnáme centra v naší analýze, která odesílají ke kulturačnímu vyšetření veškeré extrahované špičky CVK (vyšetřováno 90,8–93,8 % z extrahovaných CVK) s centry vyšetřujícími jen část CVK, extrahovaných většinou při známkách infekce (vyšetřováno 7,1–36,9 % z extrahovaných CVK), lze vidět v obou těchto skupinách poměrně malé množství pozitivních kultur špiček CVK nehledě na procento vyšetřených špiček. Pravděpodobně lze tedy usuzovat, že rutinní vyšetření veškerých extrahovaných katetrů bez známek infekce by nevedlo ke zlepšení diagnostiky katetrových infekcí, což je v souladu se světovými doporučeními.

Cílem této původní práce je analýza celkové situace souhrnně na hematologických pracovištích České a Slovenské republiky a zároveň také srovnání jednotlivých analyzovaných pracovišť. Je však nutné poznamenat, že tato analýza má své limity a možné nedostatky. Retrospektivní charakter studie limituje možnosti souhrnné analýzy všech center, neboť nejsou jednoznačně stanoveny parametry analyzovaného souboru. Mezi jednotlivými centry tak mohou být odlišnosti jednak v charakteru samotných center (léčené diagnózy, velikost centra aj.) a dále například v metodice zavádění a ošetřování CVK nebo ve způsobu odběru a technice kultur odebraných hemokultur. Forma dotazníku může být spojena s rizikem nepřesností při sběru dat. I přes tyto nedostatky analýza přináší základní přehled v regionální situaci v dané problematice a může pomoci v řešení konkrétních problémů a případných nedostatků v prevenci a způsobu diagnostiky katetrových infekcí.

ZÁVĚR

Naše analýza organizovaná skupinou CELL mapující používání centrálních venózních katetrů a katetrové infekce u hematologických pacientů v České a Slovenské republice je v současnosti největší dostupnou analýzou na toto téma v české literatuře. Přestože používání CVK a postupy v prevenci infekcí centrálních žilních katetrů jsou v analyzovaných centrech optimalizovány a výsledky analýzy víceméně

CENTRÁLNÍ VENÓZNÍ KATETRY U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Tab. 6. Infekce centrálních žilních katetrů – souhrn doporučení (upraveno podle doporučení IDSA, ESMO, AGIHO)

Prevence
Dostatečně zkušený a edukovaný lékařský a sesterský personál pomáhá snižovat incidenci katetrových infekcí.
Přísné dodržování hygienických standardů, aseptický přístup včetně bariérových pomůcek pomáhají předcházet vzniku infekčních komplikací.
Alkoholové chlorhexidinové prostředky (eventuálně polyvidone – jodové soluce nebo 70% propanolol) k dezinfekci místa zavedení.
Nelze jednoznačně doporučit preferované místo zavedení CVK, ale CVK by neměl být zaveden cestou vena femoralis, pokud nejsou kontraindikace (např. trombocytopenie) k jiným místům inserce CVK.
Systémové podávání antibiotik během zavádění nebo následně v rámci prevence není doporučeno.
Impregance katetrů a užití antibiotického zámku není rutinně doporučeno.
Preventivní frekventní výměna CVK nevede k snížení incidence katetrových infekcí.
Diagnostika
Odběr párových vzorků (aerobní a anaerobní zvláště z katetru a z periferní žíly) je doporučen k mikrobiologickému vyšetření při rozvoji febrilií.
V případě CVK s větším počtem lumen vhodné provést odběry z každého lumen zvláště.
Vyšetření DTPP je vhodnou metodou k rutinní diagnostice infekcí CVK a může předcházet zbytečné extrakci CVK.
Semikvantitativní mikrobiologické vyšetření extrahovaného katetru při známkách infekce je doporučeno.
Rutinní mikrobiologické vyšetření veškerých extrahovaných CVK (bez známek infekce) není doporučeno.

IDSA – Infectious Diseases Society of America, ESMO – European Society for Medical, AGIHO – Infection Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology

odpovídají světovým datům, lze najít lokální rozdíly mezi jednotlivými pracovišti. Tyto rozdíly jsou dány vedle zvyklostí konkrétních pracovišť, také i technickou dostupností a zkušeností pracoviště. Nadále je tedy třeba věnovat prevenci katetrových infekcí důslednou pozornost a postupovat v souladu se světovými doporučeními v této problematice. Nejvýznamnější body v diagnostice a prevenci katetrových infekcí, vycházející z doporučení Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Medical Oncology (ESMO), Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) a dalších, jsou shrnuty v tabulce 6.

LITERATURA

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–93.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):e162–193.
- Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v152–168.
- Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 1:S1–64.
- Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011;78(1):26–30.
- Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):118–123.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1103–1110.
- Adler A, Yaniv I, Steinberg R, et al. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect* 2006;62(3):358–365.
- Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014;25(5):936–947.
- Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, et al. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunnelled central venous catheters. *Cancer* 1995;75(6):1367–1375.
- Parianti J-J, Mongardon N, Mégarbane B, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med* 2015;373(13):1220–1229.
- Alhubail R, Hassan N. Effect of insertion route on risk of central line-associated bloodstream infection in critically ill patients. *Critical Care* 2015;19(Suppl 1):76–76.
- Wolf H., Leithäuser M, Maschmeyer G, et al. Central venous catheter-related infections (CRI) in hematology and oncology. [online]. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, leden 2012. [Cit. 9.8.2017]. Dostupné z: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines>

KABUT T. et al.

14. Shah H, Bosch W, Thompson K, et al. Intravascular catheter-related bloodstream infection. *Neurohospitalist* 2013; 3(3): 144–151.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

TK – hlavní autor

BW, IK, PŽ, AŽ, MK, LD, MN, PM, MK, PK, JH, NM, DT, JN, JM – spoluautor a revize

ZR – spoluautor a finální kontrola

Prohlášení o konfliktu zájmů

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou

farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Doručeno do redakce dne 5. 9. 2017.

Přijato po recenzi dne 9. 10. 2017.

MUDr. Tomáš Kabut

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20
62500 Brno
e-mail: Kabut.Tomas@fnbrno.cz

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

Brentuximab vedotín plus AVD zlepšuje modifikované prežívání bez progresie (PFS) v porovnaní s ABVD v prvolíniovej liečbe III. alebo IV. štádia Hodgkinovho lymfómu

Liečba pokročilých štádií Hodgkinovho lymfómu (HL) v posledných dekádach významne a priaznivo ovplyvnila osud pacientov s touto diagnózou. Napriek pokroku v liečbe asi 30 % pacientov s pokročilou chorobou relabuje po prvolíniovej liečbe alebo je refraktérnych. Najčastejším chemoterapeutickým režimom používaným v tejto indikácii je kombinácia ABVD (doxorubicín, bleomycín, vinblastín a dakarbazín). Brentuximab vedotín (Bv, konjugát protilátky proti CD30 antigénu a cytostatika monometylauristatínu) sa používa v liečbe pacientov s relabovaným/refraktérnym HL po zlyhaní autológnej transplantácie alebo ako konsolidácia po transplantácii u rizikových pacientov. Na základe výsledkov štúdie fázy I sa potvrdil priaznivý efekt Bv v kombinácii s AVD v prvolíniovej liečbe. Tieto výsledky viedli k otvoreniu veľkej randomizovanej medzinárodnej štúdie fázy III, ktorá porovnávala režim Bv+AVD s klasickým ABVD (ECHELON-1).

Tisícristotridsaťštyri pacientov s mediánom veku 36 rokov s novo diagnostikovaným HL v štádiu III./IV bolo randomizovaných v pomere 1 : 1 do ramena s „klasickým“ ABVD (670 pacientov) alebo ramena Bv + AVD (664 pacientov). Primárnym cieľom štúdie bol modifikovaný PFS na základe hodnotenia nezávislej komisie.

Výsledky: 2 ročný modifikovaný PFS pre pacientov v ramene Bv + AVD bol 82,1 % (95%CI, 78,7–85,0); pre pacientov v ramene ABVD bol 77,2 % (73,7–80,4)). HR pre progresiu, smrť alebo modifikovanú progresiu bolo štatisticky významné v prospech experimentálnej liečby (95%CI, 0,60–0,98; p = 0,03). Profil toxicity zodpovedal nežiadu-

cim účinkom jednotlivých liekov: najčastejšími nežiaducimi účinkami bola neutropénia – 58 % v Bv + AVD ramene verus 45 % v ABVD ramene a febrilná neutropénia 19,8 % (Bv + AVD) verus 8 % (ABVD). Periférna neuropatia bola častejšia počas liečby Bv + AVD (67 %) než pri podávaní ABVD (43 %), pľúcna toxicita G3 bola pozorovaná častejšie v ramene ABVD (3 %) než v ramene Bv + AVD (1 %). Režim Bv + AVD preukázal svoju účinnosť – významné zlepšenie 2 ročného prežívania bez progresie v porovnaní so štandardnou liečbou režimom ABVD, s 23% redukciiu rizika progresie, smrti alebo potreby následnej protinádorovej liečby, pričom toxicita experimentálneho režimu bola zvládnuteľná. Autori štúdie poznamenali dôležitosť prezentovaných výsledkov aj s ohľadom na populáciu starších pacientov s pokročilým ochorením, kde sú štandardné režimy menej účinné.

LITERATURA:

- Connors JM. et al. Brentuximab Vedotin Plus Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine (A+AVD) As Frontline Therapy Demonstrates Superior Modified Progression-Free Survival Versus ABVD in Patients with Previously Untreated Stage III or IV Hodgkin Lymphoma (HL): The Phase 3 Echelon-1 Study. Plenary Scientific Session #6. ASH 59th Annual Meeting and Exposition, Atlanta, GA.
- Connors JM. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 10. DOI: 10.1056/NEJMoa1708984. [Epub ahead of print]

Pripravil doc. MUDr. Luboš Drgoňa.