

ANNA MILANIUK, JOANNA STEFANOWICZ

**CENTRALNY ŻYLNÝ CEWNIK NACZYNIOWY A RYZYKO  
ZAKAŻEŃ ODCEWNIKOWYCH W PEDIATRYCZNEJ GRUPIE  
PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH**

**CENTRAL VENOUS CATHETER AND THE RISK  
OF CATHETER-ASSOCIATED BLOODSTREAM INFECTIONS  
IN YOUNG ONCOLOGICAL PATIENTS**

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
kierownik: dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, prof. nadzw.

Implantowany centralny żylny cewnik naczyniowy w grupie pediatrycznych pacjentów onkologicznych jest czynnikiem wysoce predysponującym do wystąpienia pierwotnego zakażenia krwi. Celem pracy była analiza etiologii i czynników ryzyka zakażeń odcewnikowych krwi oraz częstości ich występowania w grupie pediatrycznych pacjentów onkologicznych leczonych z powodu guzów litych na Oddziale Chemioterapii Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii UCK w Gdańsku. U pacjentów z obniżoną odpornością oraz nieskuteczną ochroną naturalnych barier obronnych przed zakażeniem, zanieczyszczenie cewnika i jego kolonizacja sprzyjają rozwojowi ciężkich powikłań infekcyjnych. Sepsa odcewnikowa jest bezpośrednim stanem zagrożenia życia dla pacjenta i niekiedy wymaga usunięcia cewnika centralnego będącego źródłem bakteriemii.

**WSTĘP**

Centralny żylny cewnik naczyniowy w onkologii dziecięcej stanowi nieodzowny element pozwalający na bezpieczne przeprowadzenie kuracji chemicznej.

Centralne cewniki naczyniowe znajdują zastosowanie w leczeniu przewlekłe chorych od lat 70. XX wieku. Pierwszą grupą pacjentów, u których rozpoczęto implantację centralnych dostępów dożylnych stanowili pacjenci wymagający długotrwałego żywienia pozajelitowego. Następnie, z powodu relatywnie małej liczby związanej z nimi powikłań, stopniowo rozszerzano wskazania do ich stosowania. W onkologii centralny żylny cewnik naczyniowy po raz pierwszy zastosował Broviack w 1979 roku u pacjentów poddawanych przeszczepom szpiku kostnego [3, 17]. Od tego czasu wraz z postępowaniem medycyny stosowane są nowe rozwiązania mające na

celu zmniejszenie ryzyka rozwoju zakażeń odcewnikowych (impregnacja powierzchni antybiotykiem, antyseptykiem, heparyną, srebrem, platyną) i poprawę jakości życia chorych leczonych chemioterapią (systemy podskórne) [2, 8]. W grupie pacjentów przewlekle chorych a zwłaszcza w grupie pacjentów onkologicznych, powikłania pod postacią zakażeń krwi, których źródłem jest implantowany centralny żylny cewnik naczyniowy wiążą się z bezpośrednim stanem zagrożenia życia, wydłużeniem czasu pobytu w szpitalu oraz wzrostem kosztów leczenia [10, 17]. Okazuje się jednak, że na przestrzeni lat liczba tych zakażeń nie spada, a wręcz przeciwnie rośnie [11].

W onkologii dziecięcej najczęściej używane są dwa typy żylnych cewników centralnych: tunelizowane lub stałe podskórne porty naczyniowe [9, 10, 13, 15, 17]. Preferencje co do rodzaju cewnika wynikają z połączenia różnych czynników m.in. obejmujących warunki realizacji protokołu terapeutycznego. U pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie transplantacji komórek krwiotwórczych oraz zastosowanie megachemioterapii z wyboru implantowany jest cewnik tunelizowany. Podobnie u niemowląt i małych dzieci <4 r.ż. częściej ze względu na warunki anatomiczne zakładane są cewniki tunelizowane [11]. Biorąc pod uwagę efekt kosmetyczny i brak ograniczeń w codziennej aktywności chorych zastosowanie stałych podskórnych portów naczyniowych wydaje się być korzystniejszym rozwiązaniem [9].

#### Kryteria rozpoznania zakażeń odcewnikowych

Definicja dotycząca zakażeń łożyska naczyniowego opracowana przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (HAI – *Healthcare Associated Infection*, ECDC European Centre for Disease Prevention and Control, 2009) wyodrębnia laboratoryjnie potwierdzone zakażenie łożyska naczyniowego z uwzględnieniem źródła zakażenia – żylnego centralnego cewnika naczyniowego [2, 4].

Według ECDC definicja pierwotnego zakażenia krwi potwierdzonego laboratoryjnie pozwala na jego rozpoznanie przy obecności:

- jednego dodatniego posiewu krwi z obecnością uznanego patogenu lub
- stwierdzeniu co najmniej jednego z wymienionych objawów: gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$ , dreszcze lub hipotensja i dwóch dodatnich posiewów krwi, z których wyizolowano florę skóry (z dwóch niezależnych próbek krwi, zazwyczaj pobranych w ciągu 48 godzin).

Zakażenie związane z centralnym cewnikiem naczyniowym (CVC) definiuje się jako wyizolowanie z końcówki cewnika naczyniowego tego samego drobnoustroju lub ustąpienie objawów zakażenia w ciągu 48 godzin od usunięcia cewnika naczyniowego.

W oparciu o ilościową ocenę wyhodowanych drobnoustrojów ECDC wyróżnia:

- miejscowe zakażenie związane z CVC (CRI 1 - CVC), bez dodatniego posiewu krwi – wzrost w ilościowym posiewie końcówki CVC  $10^3$  CFU/ml lub półilościowym posiewie końcówki CVC  $>15$  CFU oraz obecność ropy/naciek zapalnego w miejscu wprowadzenia cewnika lub na wysokości tunelu
- uogólnione zakażenie związane z CVC (CRI 2 - CVC), bez dodatniego posiewu krwi – wzrost w ilościowym posiewie końcówki CVC  $10^3$  CFU/ml lub w półilościowym posiewie końcówki CVC  $>15$  CFU oraz uzyskanie poprawy klinicznej w ciągu 48 godzin od usunięcia cewnika naczyniowego
- zakażenie łożyska naczyniowego związane z CVC potwierdzone mikrobiologicznie

(CRI 3 - CVC) – pierwotne zakażenie łożyska naczyniowego pojawiające się w ciągu 48 godzin od wprowadzenia lub usunięcia cewnika i dodatni posiew krwi ze wzrostem tego samego drobnoustroju przy równoczesnym stwierdzeniu:

- wzrostu w ilościowym posiewie końcówki CVC  $10^3$  CFU/ml lub półilościowym posiewie z końcówki CVC  $>15$  CFU
- wzrostu w ilościowym posiewie krwi pobranej przez cewnik pięciokrotnie większej liczby CFU drobnoustrojów w porównaniu z krwią pobraną z obwodu
- różnicy w czasie detekcji dodatnich próbek w automatycznym systemie przekraczającą 2 godziny (próbka pobrana poprzez cewnik jest wykazana jako dodatnia wcześniej niż próbka krwi z obwodu)
- izolacja z próbki krwi pobranej z obwodu tego samego drobnoustroju, co z ropy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zakażenia krwi związane z obecnością centralnej linii naczyniowej (*Central Line Associated Bloodstream Infection* – CLABSI), definiowane są również na podstawie kryteriów opracowanych przez amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Zakażeniom (Centers for Disease Control and Prevention – CDC).

W przypadku tej definicji rozpoznanie CLABSI polega na spełnieniu następujących warunków:

- obecność centralnego cewnika naczyniowego w ciągu co najmniej 48 godzin od czasu pojawienia się objawów sugerujących infekcję ogólnoustrojową
- potwierdzenie mikrobiologiczne zakażenia poprzez uzyskanie co najmniej jednego dodatniego wyniku posiewu krwi z cewnika drobnoustrojem patogennym
- potwierdzenie mikrobiologiczne zakażenia poprzez uzyskanie więcej niż jednego dodatniego posiewu krwi z cewnika drobnoustrojem uznawanym za komensalny i obecność towarzyszących objawów infekcji ogólnoustrojowej takich jak: gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$ , dreszcze, hipotensja
- u niemowląt  $< 1$  roku życia potwierdzenie mikrobiologiczne zakażenia poprzez uzyskanie więcej niż jednego dodatniego posiewu krwi z cewnika drobnoustrojem oportunistycznym i obecność towarzyszących objawów infekcji ogólnoustrojowej takich jak: gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$  lub hipotermia  $<37^{\circ}\text{C}$ , bezdechy, bradykardia
- brak związku prezentowanych objawów z innym źródłem infekcji (zakażenie pierwotne krwi).

Tabela I. Bakterie uznawane za komensalne [2]

Table I. Bacteria considered as commensal [2]

Corynebacterium spp. (z wyjątkiem <i>C. diphtheria</i> ), Bacillus spp. (z wyjątkiem <i>B. anthracis</i> ), Propionibacterium spp., coagulase-negative staphylococci (w tym <i>S. epidermidis</i> ), viridans group streptococci, Aerococcus spp., Micrococcus spp.
---

Algorytm rozpoznawania zakażeń odcewnikowych potwierdzonych mikrobiologicznie polega na pobraniu krwi do badania co najmniej dwukrotnie w tym samym dniu lub w dniach kolejnych, z co najmniej dwóch niezależnych miejsc (np. krew z obwodu + krew z końcówki cewnika, krew z dwóch różnych końcówek tego samego cewnika wieloświatłowego), aby uniknąć nadrozpoznawalności zakażeń florą skórną [2]. W tabeli I przedstawiono bakterie uznawane za komensalne.

Podejrzewając bakteriemie standardem jest uzyskanie materiału do badań pobranych na szczycie gorączki [2, 16, 17]. W przypadku onkologicznych pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza tych najmłodszych, często nie udaje się uzyskać do badania krwi z pobrania obwodowego [5, 6], stąd istotne jest pobranie krwi z niezależnych końcówek żylnego cewnika wieloświatłowego.

CDC wyodrębnia zakażenia krwi związane z przerwaniem bariery śluzówkowej przewodu pokarmowego (*Mucosal Barrier Injury Laboratory – Confirmed Bloodstream Infection*, MBI – LCBI). Ma to szczególne znaczenie u pacjentów po przebytej allotransplantacji szpiku oraz u pacjentów w głębokiej neutropenii w czasie stwierdzenia zakażenia [2].

Kryteria rozpoznania MBI – LCBI to:

- wyizolowanie w co najmniej jednym posiewie krwi drobnoustroju stanowiącego florę przewodu pokarmowego: *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Veilonella* spp., *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*) lub wyizolowanie paciorkowców z grupy *Streptococcus viridans*
- pacjent po przeszczepie allogenicznym szpiku kostnego (rok po przeszczepie), u którego rozpoznano III lub IV stopnia chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi w przewodzie pokarmowym lub u którego występowała biegunka w ciągu 7 dni poprzedzających stwierdzenie zakażenia krwi lub
- pacjent u którego stwierdzono neutropenię lub leukopenię  $< 500/\text{mm}^3$  w ciągu 3 dni przed i 3 dni po potwierdzeniu mikrobiologicznym zakażenia krwi

W trakcie leczenia onkologicznego w okresach głębokiej mielosupresji obserwowane są niekiedy objawy sugerujące rozwój infekcji ogólnoustrojowej pod postacią gorączki bez uchwytanego źródła tzw. *febris of unknown origin* (FUO). Status immunologiczny chorego związany z ubogą reprezentacją układu białokrwinkowego wśród parametrów hematologicznych (Gran  $< 0,5$  G/l) i obecność implantowanego centralnego żylnego cewnika naczyniowego sprzyjają rozwojowi zakażeń odcewnikowych [8, 11, 12]. Rozróżnienie FUO od bakteriemii odcewnikowej na podstawie samych objawów klinicznych jest trudne [2]. Niemniej jednak uważa się, że w przypadku rozsiewu bakterii z końcówek centralnego cewnika naczyniowego podczas uruchomienia cewnika wysokiej gorączce towarzyszą dreszcze, hipotensja i tachykardia [11]. Rodzaj stosowanej w okresach supresji szpiku kostnego empirycznej antybiotykoterapii ma wpływ na powstanie mechanizmów oporności drobnoustrojów chorobotwórczych na zastosowane leczenie [7, 16].

## CEL PRACY

Celem pracy była próba oceny częstości występowania oraz analiza etiologii i czynników ryzyka zakażeń odcewnikowych krwi w grupie pediatrycznych pacjentów onkologicznych leczonych z powodów guzów litych.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w grupie pediatrycznych pacjentów Oddziału Chemioterapii Onkologicznej Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Uwzględniono zakażenia odnotowane w dwuletnim przedziale czasowym obejmującym lata 2005-2007, dotyczące pacjentów nowego budynku oddziału, z nowo rozpoznaną chorobą nowotworową bądź wznową choroby nowotworowej. Przyjęto kryteria rozpoznania zakażenia odcewnikowego CDC. Analizę oparto o dane uzyskane z Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej UCK w Gdańsku – potwierdzone mikrobiologicznie dodatnie posiewy krwi pobranej z końcówek tunelizowanego żylnego cewnika centralnego bądź z końcówki cewnika i krwi obwodowej.

Obowiązującym standardem postępowania stosowanym przez Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej UCK w Gdańsku w przypadku podejrzenia zakażenia jest wykonanie posiewu krwi w automatycznych systemach BacTAlert (bioMerieux), umożliwiających wykrywalność drobnoustrojów w możliwie najkrótszym czasie, uwzględniającym okres pięciodniowej inkubacji. W przypadku uzyskania dodatniej detekcji przeprowadzany jest posiew na podłożach standardowych (zgodnie z wstępną oceną mikroskopową dodatniej próbki). Identyfikacja drobnoustrojów odbywa się w automatycznym systemie VITEK (bioMerieux), natomiast oznaczanie lekooporności w systemie VITEK lub metodą dyfuzyjno-krażkową. Posiew końcówki cewnika

Tabela II. Zakażenia CVC u pacjentów Oddziału w latach 2005-2007

Table II. CVC infections In patients from the Department between 2005-2007

Rozpoznania złośliwych guzów litych Type of malignant tumour	Liczba pacjentów z danym rozpoznaniem Number of patients with malignant tumour	Liczba zakażeń CVC wśród pacjentów Oddziału w latach 2005-2007 Number of CVC infection in patients from Department between 2005-2007
Guzy OUN	21	5 (24%)
Neuroblastoma	14	3 (21%)
Guzy zarodkowe	11	0
Rhabdomyosarcoma	10	4 (40%)
Guz Wilmsa	9	4 (44%)
Osteosarcoma	5	2 (40%)
Guzy wątroby	3	0
Mięsak Ewinga	2	2
Retinoblastoma	1	1
Desmoplastic sarcoma	1	1
Łącznie	77	22

o długości 5 cm po jego usunięciu odbywa się metodą tłoczoną na płytkę krwawą z podłożem Columbia z dodatkiem 5% krwi baraniej (wg Maki), okres inkubacji wynosi 18-24 godzin.

## WYNIKI

W danym okresie czasu pod opieką oddziału znajdowało się 77 dzieci z implantowanym tunelizowanym żylnym cewnikiem centralnym leczonych z powodu złośliwych guzów litych. Zakażenie odcewnikowe stwierdzono u 22 pacjentów, w tym u ponad połowy z rozpoznaniem nowotworu w IV stopniu zaawansowania klinicznego, co wiązało się z bardziej agresywnym i dłuższym czasem leczenia onkologicznego, a zatem z możliwością wystąpienia powikłań mielosupresyjnych. W tabeli II przedstawiono liczbę dzieci z danym rozpoznaniem oraz liczbę zakażeń CVC w analizowanym okresie.

Średnia wieku pacjentów w momencie rozpoznania zakażenia wynosiła 8 lat 6 miesięcy (zakres wieku: 2 miesiące – 16 lat). Wyliczony średni wskaźnik zakażeń odcewnikowych (liczba zakażeń odcewnikowych/ilość cewnikodni  $\times 1000$ ) wynosił 2,64, mediana 1,12 – 7,35.

Dwukrotnie przebyte zakażenie odcewnikowe podczas leczenia onkologicznego stwierdzono tylko u dwóch pacjentów. Tylko u 1/3 dzieci zakażenie rozpoznawano podczas hospitalizacji,

Tabela III. Wskaźnik cewnikodni a rodzaj zakażenia

Table III. Catheter-related bloodstream infection rate vs. type of infection

Rodzaj zakażenia Type of infection	Liczba pacjentów Number of patients	Średni wskaźnik cewnikodni The average rate of catheter-related bloodstream infection
Ambulatoryjne	15	2,03
Szpitalne	7	3,76
Łącznie	22	2,64

Tabela IV. Czynniki ryzyka zakażeń odcewnikowych w badanym materiale

Table IV. Risk factors for CVC in investigated material

Czynniki ryzyka zakażeń Risk factors for CVC	Liczba pacjentów odcewnikowych Number of patients
przebyty zabieg chirurgiczny	21
radioterapia	11
żywienie pozajelitowe	3
przebyty przeszczep szpiku neutropenia	3
III st.	3
IV st.	7

mediana długości pobytu w szpitalu wynosiła 35 dni, zakres 3-90 dni. W przeważającej liczbie zakażenia stwierdzano u pacjentów pozostających pod opieką ambulatoryjną (tabela III).

W połowie przypadków rozpoznano zakażenie na podstawie dodatniej hodowli krwi pobranej z dwóch niezależnych końcówek żylnego cewnika centralnego, u 6 pacjentów uzyskano dodatni posiew krwi pobranej z końcówki cewnika i krwi obwodowej, u dwóch chorych do badania pobrano tylko krew obwodową. Wyniki hodowli potwierdziły wzrost tego samego drobnoustroju w badanych dwóch niezależnych materiałach.

U prawie wszystkich chorych manifestacją zakażenia był wzrost temperatury ciała  $>38^{\circ}\text{C}$ , występowanie innych objawów tj. hipotensji, dreszczy było niemożliwe do ustalenia w oparciu o analizowane retrospektywnie historie choroby (brak danych w dokumentacji). Opierając się na wynikach badań laboratoryjnych u większości dzieci obserwowano wzrost wykładników stanu zapalnego (białko CRP, zakres: 7,8-307,39 mg/l), a w połowie przypadków stwierdzono towarzyszącą głęboką mielosupresję (w IV stopniu agranulocytozy stosowano G-CSF).

Inne uwzględnione czynniki ryzyka, takie jak: przebyty zabieg operacyjny, stosowana radioterapia, wdrożone żywienie pozajelitowe, stan po autotransplantacji szpiku kostnego, przedstawiono w tabeli IV.

Dominującym patogenem, zarówno w grupie zakażeń ambulatoryjnych jak i szpitalnych, były bakterie Gram (+), tabela V. Skuteczną antybiotykoterapią, zgodną z oznaczonym antybiogramem, uzyskano poprawę kliniczną w większości analizowanych zakażeń. Tylko w dwóch przypadkach tj. zakażenia o etiologii *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* usunięto centralny cewnik naczyniowy z powodu braku zadowalającego efektu leczenia. Czynniki etiologiczne zakażeń CVC przedstawiono w tabeli V.

Tabela V. Zakażenia CVC – etiologia

Table V. Etiology of CVC infections

	Zakażenie szpitalne Hospital – acquired infection	Zakażenie ambulatoryjne Ambulatory infection
Bakterie Gram +	Staphylococcus aureus - 2	Staphylococcus epidermidis - 6
	Staphylococcus epidermidis - 2	Lactobacillus sp.- 3
	Lactobacillus sp.	Micrococcus sp.- 2
		Streptococcus viridans
		Streptococcus oralis *
		Enterococcus faecium
		Enterobacter cloacae
Bakterie Gram –	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa
Inne:	Candida albicans	

\*zakażenie współistniejące *S.oralis*, *S.epidermidis*

Tabela VI. Zakażenie MBI – LCBI i czynniki ryzyka

Table VI. MBI – LCBI and risk factors

Rozpoznanie – guz lity	Etiologia	Poziom granulocytów < 500/mm <sup>3</sup>	Czas trwania agranulocytozy i stosowanie G-CSF
Type of malignant tumour	Etiology	ANC (absolute neutrophilic count) < 500/mm <sup>3</sup>	Duration of agranulocytosis and treatment with G-CSF
RMS IV st.	Candida albicans	Tak	agranulocytoza – 3 dni, stosowano G-CSF
Osteosarcoma	Enterobacter cloacae	Tak	agranulocytoza – 9 dni, stosowano G-CSF

Dwa spośród wszystkich stwierdzonych zakażeń spełniały kryteria rozpoznania zakażeń MBI – LCBI, dotyczyły one pacjentów z mielosupresją, u których wyizolowano w posiewie krwi bakterie stanowiące florę przewodu pokarmowego. Krótką ich charakterystykę przedstawiono w tabeli VI.

Analizę wrażliwości poszczególnych bakterii na antybiotyki przedstawiono w tabeli VII.

## DYSKUSJA

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa wiadomo, że większe ryzyko zakażeń odcewnikowych dotyczy implantowanych tunelizowanych żylnych cewników centralnych niż stałych podskórnych portów naczyniowych [13]. W przypadku tunelizowanych zewnętrznych cewników częściej zakażenia stwierdza się u pacjentów posiadających cewniki wieloświatłowe [13]. W grupie pediatrycznych pacjentów onkologicznych przeważają zakażenia u chorych z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego w porównaniu do tych z guzem litym [8, 12]. Nie stwierdzono różnic w etiologii zakażeń w przypadku rozpoznania onkologicznego [1].

Natomiast zasadniczo różnią się liczbą zakażeń i rodzajem wyhodowanego drobnoustroju chorzy pozostający pod opieką ambulatoryjną i pacjenci przebywający w szpitalu [1, 10, 14]. Jest to zgodne z uzyskanymi przez nas wynikami.

Zakażenie szpitalne, czyli takie, którego objawy rozwijają się powyżej 48 godzin od przyjęcia lub do 48 godzin po wypisie chorego, wiąże się z narażeniem pacjenta na wielolekooporne drobnoustroje bytujące w środowisku oddziału/szpitala [1].

Stwierdzenie patogenów alarmowych: Methicyllin – Resistant *S. aureus* (MRSA), Vancomycin – Resistant Enterococcus (VRE), Extended – Spectrum Beta – Lactamases (ESBL) zwiększa ryzyko niepowodzenia w leczeniu i konieczności usunięcia cewnika będącego źródłem infekcji [7, 16].

Tabela VII. Zakażenia CVC – antybiogram

Table VII. CVC infection vs. antibiogram

Drobnoustroj	Zakażenie	P	O	AA	PP	AK	AS	Cl	C2	C3	C4	E	K	D	AM	M	I	CP	W	T	T/S	L	S-F	A-B	F	IT
S. epidermidis	A	O	O	O	O	O		O	O			O	O	W				W	W	W	O					
	A	O	O	O	O	O		O	O			O	O	O					W	W	O					
	A	O	O	O	O	O	O	O	O			O	O						W	W	W	W				
szczep I	A	O	O	O	O	O		O	O			O	O	O					W	W	W					
szczep II	A	O	O	O	O	W		W	W			O	O	W					W	W	W					
	A	O	O	O	O	O	O	O	O			O	O						W	W	W	O				
	A Usunięcie kateteru!	O	O	O				O	O			O	O						W	W	W	O				
	A	O	O	O		O		O	O			O	O						W	W						
	H	O	O	O	O	O	O	O	O			O	O	W					O	W	W	O				
	H	O	O	O	O	O		O	O			O	O						O	W	W	O				
Streptococcus oralis	A	W		W		W		W	W			W	W						W	W						
Streptococcus viridans	A	W		W		W		W	W			O	O					SW	W	W	O					
S. aureus	H	O	W	O	O	W		W	W			W	W	W				W	W	W	W					
	H	O	W	W	W	W		W	W			W	W	W					W	W	W	W				
Micrococcus sp.	A	W		W		W		W	W			W	W						W	W	W	W				
	A	W		W		W		W											W	W						
E faecium	A			W	W	W													W	W	W					
Lactobacillus sp.	A	W		W		W		W	W			W	W							O	O	W				
	A	W		W		W						O	O						W	O	O					
	A	W		W		W		W	W			O	O						W	O	O	O				
	H	W		W		W		W	W			O	O						W	O	O					
P. aeruginosa	A Usunięcie kateteru!				W										W	W	W	W								
Klebsiella pneumoniae	H				W		W	W							W			W			W					
Enterobacter cloacae	A									W	W					W	W	W								
Candida albicans	H																					W	W	W	W	

Tabela VII – objaśnienia:

zakażenie: A – ambulatoryjne / ambulatory infection, H – szpitalne / hospital – acquired infection

Antybiogram / Antibiogram:

P – penicylina, O – oksacylina, A/A – amoksycylina/ampicylina, PP – piperacylina, A/K – amoksylicyna + kw.klawulonowy, A/S – ampicylina + sulbactam, C1 – cefazolina, C2 – cefuroksym, C3 – cefepim, C4 – ceftazydyna, E – erytromycyna, K – klindamycyna, D – doksylicyna, M – meronem, IM – imipenem, CP – ciprofloksacyna, W – wankomycyna, T – teikoplanina, T/S – kotrimoksazol, L – linezolid, 5-F – 5-fluorocytozyna, A-B – amfoterycyna B, F – flukonazol, IT – itrakonazol, AM – amikacyna

Porównując liczbę dni przypadających na pozostawanie pacjenta w opiece ambulatoryjnej do liczby dni w hospitalizacjach podczas realizacji całego protokołu terapeutycznego okazuje się, że czas przebywania pacjenta poza szpitalem jest 10-krotnie dłuższy od czasu spędzonego na oddziale [14]. Z tego powodu infekcje odcewnikowe przeważają w grupie pacjentów ambulatoryjnych, zwłaszcza w okresie: neutropenii, pierwszych 100 dni od dokonanego przeszczepu komórek krwiotwórczych, pierwszego miesiąca od założenia centralnego cewnika naczyniowego oraz u tych chorych, u których w wywiadzie stwierdzono zakażenie związane z obecnością centralnej linii naczyniowej [14].

Tabela VIII. Etiologia zakażenia CVC [11, 15]

Table VIII. Etiology of CVC infections

Zakażenie szpitalne Hospital – acquired infection	Zakażenie ambulatoryjne Ambulatory infection
Gram +	
Enterococcus faecium S. aureus S. viridans Staphylococcus koagulazo – ujemny	Staphylococcus koagulazo – ujemny, S. viridans, S. pneumoniae, S. aureus, Microrococcus, Bacillus spp., Enterococcus
Gram –	
Enterobacter cloacae E. coli Klebsiella pneumoniae	Enterobacteriaceae spp. (Klebsiella spp., E. coli, Enterobacter spp., Proteus), Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., S.maltophilia
Inne drobnoustroje	
Grzyby z rodzaju Candida spp.	Grzyby z rodzaju Candida spp.

Pacjent podczas hospitalizacji jest narażony na większe ryzyko rozwoju zakażenia odcewnikowego związane z manipulacją przy cewniku. Wykorzystanie linii centralnej do przeprowadzania procedur medycznych w warunkach szpitalnych takich jak: transfuzje krwi i jej składników oraz preparatów krwiopochodnych, żywienie pozajelitowe, podaż leków, pobieranie krwi do badań laboratoryjnych wiąże się z intensywnością użycia cewnika [1]. Obsługą cewników centralnych podczas hospitalizacji pacjenta w oddziale zajmuje się wykwalifikowany personel medyczny. Przestrzeganie zasad aseptyki podczas procedury obsługi cewnika i pielęgnacja miejsca wkłucia odgrywa dużą rolę w zapobieganiu zakażeniom odcewnikowym.

U pacjenta pozostającego w stanie stabilnym w opiece ambulatoryjnej cewnik centralny nie podlega tak częstym manipulacjom. Migracja flory bakteryjnej skóry wzdłuż powierzchni zewnętrznej cewnika stanowi jeden z głównych mechanizmów zakażeń ambulatoryjnych. Stąd również istotną rolę w profilaktyce odgrywa wiedza rodziców na temat zasad pielęgnacji dziecka z dożylnym cewnikiem centralnym podczas jego pobytu w domu.

Według piśmiennictwa w zakażeniach stwierdzanych u chorych pozostających w opiece ambulatoryjnej stwierdza się częstszy udział bakterii Gram ujemnych [14]. W etiologii zakażeń szpitalnych dominuje grupa bakterii Gram dodatnich (58%), a wśród nich połowę stanowią zakażenia MRSA (46%) [1, 10, 16]. Najczęstsze czynniki etiologiczne zakażeń CVC przedstawiono w tabeli VIII.

W obydwu prezentowanych przez nas grupach pacjentów z zakażeniami ambulatoryjnymi, jak i szpitalnymi, jako czynnik etiologiczny dominowały bakterie Gram dodatnie.

Zgodnie z danymi z literatury, zarówno, w jednej, jak i w drugiej grupie pacjentów, zdarzają się zakażenia więcej niż jednym drobnoustrojem chorobotwórczym [1, 10, 14, 16]. Uzyskanie dodatniego posiewu krwi z wyizolowaniem danego gatunku bakterii może wiązać się ze spodziewanym ryzykiem rozwoju bakteriemii. W tabeli IX przedstawiono zależność między rodzajem drobnoustroju a ryzykiem bakteriemii [11].

Tabela IX. Rodzaj drobnoustroju a ryzyko bakteriemii [11]

Table IX. Types of microorganisms and risk of bacteriemia

Wysokie ryzyko bakteriemii High risk of bacteriemia	Niskie ryzyko bakteriemii Low risk of bacteriemia
Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Streptococcus mitis, viridans group Streptococcus sanguis, viridans group Acinetobacter Iwoffii Acinetobacter baumannii Enterobacter aerogenes Escherichia coli Klebsiella oxytoca Pseudomonas putida Salmonella Serratia liquifaciens	koagulazo-ujemne Staphylococcus Bacillus Enterobacter faecalis Corynebacterium Stomatococcus mucilaginosus Staphylococcus unspecified Micrococcus

Dane dotyczące zakażeń odcewnikowych u pacjentów Oddziału Chemioterapii Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii UCK w Gdańsku pokazują jak dużym problemem są zakażenia pierwotne krwi związane z obecnością żylnego centralnego cewnika naczyniowego na oddziałach onkologii dziecięcej. W badanej grupie pacjentów z guzami litymi dotyczyły aż 22/77 (28%) chorych. Liczbę zakażeń w poszczególnych rozpoznaniach przedstawiono w tabeli II.

Analizując dostępny materiał kliniczny należy podkreślić, iż dużą trudność sprawiła właściwa klasyfikacja zakażeń w oparciu o dostępne w piśmiennictwie definicje. Europejskie kryteria zakażeń wg ECDC opierają się na porównaniu ilościowych i półilościowych wyników posiewów krwi pobranej z obwodu, cewnika centralnego lub posiewu końcówki cewnika po jego usunięciu [4]. W pracy zatem uwzględniono kryteria amerykańskie zakażeń odcewnikowych opracowane przez CDC. W oparciu o dostępny materiał tylko one umożliwiały analizę dostępnych danych klinicznych.

Definicja CLABSI (*Central Line Associated Bloodstream Infection*) obejmuje równocześnie występowanie objawów klinicznych wskazujących na zakażenie ogólnoustrojowe i etiologię zakażeń ze szczególnym zwróceniem uwagi na wyizolowanie w hodowli drobnoustrojów mogących świadczyć o postronnym nadkażeniu florą skórną. Istotne jest uzyskanie dodatniego wyniku posiewu w dwóch niezależnych materiałach pobranych do badania. W przypadku grupy pediatrycznych pacjentów onkologicznych uzyskanie krwi z pobrania z żyły obwodowej ze zrozumiałych względów często nie miało miejsca, dużo łatwiejszą i bezbolesną procedurą było pobranie krwi z dwóch końcówek centralnego cewnika tunelizowanego.

Podobnie jak w piśmiennictwie w grupie naszych pacjentów wyraźną przewagę stanowiły zakażenia ambulatoryjne. Dotyczyły one chorych pozostających w leczeniu ambulatoryjnym, przebywających w domu w przerwie regeneracyjnej pomiędzy kolejnymi cyklami chemioterapii. Powikłania mielosupresyjne pod postacią leukopenii i agranulocytozy w III i IV stopniu towarzyszyły ponad połowie zakażeń, a w dwóch przypadkach etiologia zakażenia stanowiąca florę przewodu pokarmowego pozwalała na zakwalifikowanie zakażenia jako MBI-LCBI wyodrębnionego przez CDC. Ocena wrażliwości poszczególnych drobnoustrojów na stosowane antybiotyki nie wykazała patogenów alarmowych MRSA, VRE, ESBL. Wszystkie zakażenia były leczone zgodnie z antybiogramem i mykogramem w przypadku zakażenia grzybiczego (*Candida*). Celowana antybiotykoterapia trwająca >5 dni i ustąpienie objawów klinicznych zakażenia potwierdzały skuteczność leczenia. Tylko w dwóch przypadkach zakażeń (etiologia *S. epidermidis* i *P. aeruginosa*) w związku z niepowodzeniem w leczeniu usunięto centralny cewnik naczyniowy.

Pacjenci onkologiczni stanowią szczególną grupę chorych narażonych na szereg czynników sprzyjających rozwojowi powikłań infekcyjnych. Badania własne wykazały, że zakażenia CVC częściej występują u pacjentów po zabiegach operacyjnych, po radioterapii oraz u chorych w neutropenii III stopnia i w agranulocytozie. U gorączkującego pacjenta onkologicznego obligatoryjnie pobierany jest materiał do badań mikrobiologicznych (w tym krew z centralnego żylnego cewnika naczyniowego i/lub obwodu) celem wykluczenia bądź potwierdzenia potencjalnego źródła infekcji. W oczekiwaniu na wyniki pobranych posiewów zwłaszcza u tych chorych, u których w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono towarzyszące powikłania mielosupresyjne i wyraźny wzrost wykładników stanu zapalnego stosowana jest szerokospektralna antybiotykoterapia. Często dodatkowe objawy pod postacią dreszczy, hipotensji skojarzone z uruchomieniem cewnika nasuwają podejrzenie pierwotnego zakażenia krwi związanego z obecnością żylnego centralnego cewnika naczyniowego.

Mając na uwadze zdecydowanie częstszą etiologię Gram+ zakażeń odcewnikowych, w oczekiwaniu na wynik posiewu krwi, do leczenia włączany jest empirycznie antybiotyk glikopeptydowy (wankomycyna/teikoplanina).

Rozpoznanie zakażenia wg CDC to wykluczenie innego (poza odcewnikowym) źródła infekcji oraz wzrost w pobranym materiale drobnoustrojów uznanych za patogenne lub komensalne. W przypadku etiologii komensalnej zakażeń należy uzyskać co najmniej dwa dodatnie posiewy, w których wyhodowano tę samą bakterię u pacjenta prezentującego objawy kliniczne infekcji ogólnoustrojowej.

Stosując się do zasad opracowanych przez CDC okazuje się, że nie każde rozpoznane na oddziale zakażenie odcewnikowe spełnia wymienione kryteria. Najczęściej niespójność w definicji dotyczy wymaganej do postawienia rozpoznania liczby dodatnich posiewów (jeden dodatni w przypadku drobnoustroju uznanego za patogenny, ale dwa lub więcej dodatnie w przypadku drobnoustrojów uznanych za komensalne) oraz pobrania krwi z dwóch niezależnych miejsc (dwie końcówki żylnego cewnika centralnego, a w przypadku cewnika jednoświatłowego dodatkowo pobranie próbki krwi obwodowej). Różnica w czasie detekcji dodatnich próbek w automatycznym systemie przekraczająca dwie godziny (próbka pobrana poprzez cewnik jest wykazana jako dodatnia wcześniej niż próbka krwi z obwodu) wskazuje na zakażenie łożyska naczyniowego związane z CVC.

Zastosowanie algorytmu postępowania w przypadku podejrzenia zakażenia pierwotnego krwi związanego z obecnością centralnego żylnego cewnika naczyniowego powinno ułatwić właściwe postawienie rozpoznania zgodnie z przyjętą nomenklaturą. Należy uwzględnić możliwość postronnego nadkażenia zewnętrznych końcówek cewnika bakteriami komensalnymi.

## WNIOSKI

Przedstawiona analiza danych pozwala na sformułowanie następujących wniosków:

1. zakażenia odcewnikowe krwi należą do jednych z najczęstszych powikłań leczenia onkologicznego,
2. zakażenia odcewnikowe u pacjentów z guzami litymi dotyczą przede wszystkim dzieci leczonych z powodu: nerczaka zarodkowego, mięsaków tkanek miękkich i mięsaka kościopochodnego,
3. najczęstszymi drobnoustrojami powodującymi zakażenie są bakterie Gram dodatnie,
4. najważniejszymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi zakażenia odcewnikowego są: przebyty zabieg operacyjny, radioterapia, neutropenia oraz częstotliwość wykorzystania i właściwa pielęgnacja żylnego cewnika centralnego,
5. konieczne jest opracowanie standardu postępowania diagnostycznego u gorączkującego pediatrycznego pacjenta onkologicznego posiadającego centralny żylny cewnik naczyniowy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Allen R. C., Holdsworth M. T., Johnson C. A., Chavez C. M., Heideman R. L., Overturf G., Lemon D., Hunt W. C., Winter S. S.: Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 51, 1, 53. – 2. Bloodstream infection event

- (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection) [Dokument elektroniczny] [www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc\\_clabscurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf) [dostęp 26.05.2015].
- 3. Broviac J. W., Cole J. J., Scribner B. H.: A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973, 136, 4, 602.
- 4. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI) [Dokument elektroniczny]. [www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf](http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazen-szpitalnych.pdf). [dostęp 26.05.2015].
- 5. Franklin J. A., Gaur A. H., Shenep J. L., Hu X. J., Flynn P. M.: In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004, 23, 7, 614.
- 6. Gaur A. H., Flynn P. M., Heine D. J., Giannini M. A., Shenep J. L., Hayden R. T.: Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005, 24, 5, 445.
- 7. Gudiol C., Bodro M., Simonetti A., Tubau F., González-Barca E., Císnal M., Domingo-Domenech E., Jiménez L., Carratalà J.: Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, 19, 5, 474.
- 8. Hentrich M., Schalk E., Schmidt-Hieber M., Chaberny I., Mousset S., Buchheidt D., Ruhnke M., Penack O., Salwender H., Wolf H. H., Christopeit M., Neumann S., Maschmeyer G., Karthaus M.: 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.
- 9. Jarosz J., Krzakowski M., Dworzański K., Czech I., Filipczyk-Cisarz E., Głogowska I., Góraj E., Gózdź S., Jagiełło-Gruszczyk A., Kasalik G., Komorowski A., Kosiński B., Leś J., Mańkowski P., Matuszewska K., Misiak M., Młynarski R., Rajchert Ł., Rolski J., Rubach M., Sielkowska-Magoń M., Sierko E., Sobańska D., Sobolewski B., Tujakowski J., Wojtukiewicz M.: Wszczepialne systemy dostępu naczyniowego o długotrwałym zastosowaniu („porty”). *Onkol. Prakt. Klin.* 2006, 2, 1, 40.
- 10. Kelly M., Conway M., Wirth K., Potter-Bynoe G., Billett A. L., Sandora T. J.: Moving CLABSI prevention beyond the intensive care unit: risk factors in pediatric oncology patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2011, 32, 11, 1079.
11. Kelly M. J., Vivier P. M., Panken T. M., Schwartz C. L.: Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr. Blood Cancer* 2010, 54, 1, 83.
- 12. Newman N., Issa A., Greenberg D., Kapelushnik J., Cohen Z., Leibovitz E.: Central venous catheter-associated bloodstream infections. *Pediatr. Blood Cancer* 2012, 59, 2, 410.
- 13. Orgel E., Ji L., Pastor W., Schore R. J.: Infectious morbidity by catheter type in neutropenic children with cancer. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014, 33, 3, 263.
- 14. Rinke M. L., Milstone A. M., Chen A. R., Mirski K., Bundy D. G., Colantuoni E., Pehar M., Herpst C., Miller M. R.: Ambulatory pediatric oncology CLABSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr. Blood Cancer* 2013, 60, 11, 1882.
- 15. Roebuck D. J.: Radiologia zabiegowa w pediatrii. W: *Ultrasonografia w pediatrii*. Ed. R. de Bruyn, red. wyd. I pol. A. P. Wiczorek. Wrocław : Elsevier Urban & Partner, 2011, 385-405.
- 16. Srinivasan A., Seifried S., Zhu L., Srivastava K., Flynn P. M., Bankowski M. J., Shenep J. L., Hayden R. T.: *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatric patients with cancer. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010, 29, 2, 172.
- 17. Yip C., Rotstein C.: Hickman catheter-related infections in patients with cancer. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1998, 10, 3, 181.

A. Milaniuk, J. Stefanowicz

## CENTRAL VENOUS CATHETER AND THE RISK OF CATHETER-ASSOCIATED BLOODSTREAM INFECTION IN YOUNG ONCOLOGICAL PATIENTS

### Summary

Central venous catheter plays a significant role in pediatric oncology, allowing safe administration of chemotherapy. When it comes to oncological patients, complications such as bloodstream infections, caused by implanted central catheter, are linked with a direct threat to the life of a patient, longer hospitalization

and higher costs of treatment. Over the years, the number of bloodstream infections has been growing despite medical advances and the introduction of new medical solutions, aimed at reducing the risk of catheter-associated infections and improving the quality of life of those who receive chemotherapy treatment.

The aim of this work is to evaluate risk factors of catheter-associated infections as well as the etiology of microorganisms and their sensitivity to specific treatment in patients from the University Clinical Center in Gdańsk, Clinic of Pediatrics, Hematology and Oncology, Department of Oncological Chemotherapy. The analysis was based on data obtained from the Clinical Microbiology Laboratory of the University Clinical Center in Gdańsk – it included microbiologically confirmed positive blood cultures, collected from central catheter tips or from catheter tips and peripheral blood.

Adres: lek. Anna Milaniuk  
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
e-mail: a.milaniuk@gumed.edu.pl