

Využití taurolidinu v prevenci a léčbě katéetrových infekcí

Jakub Víšek¹, Lenka Ryšková², Alena Macháčová², Martina Maříková³, Vladimír Blaha¹

¹III. interní gerontometabolická klinika, FNHK a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

²Ústav klinické mikrobiologie, FN a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Hradec Králové

Žilní katétr se používá k celé řadě léčebných procedur. Nebezpečnou komplikací implantovaného katétru s potenciálně velmi závažnými následky je katéetrová infekce. V prevenci a léčbě těchto infekcí se uplatňují antimikrobiální zámky. Taurolidin [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methan] je derivát aminokyseliny taurinu. Tato látka postupně nahrazuje dříve používané antimikrobiální zámky s etanolem nebo antibiotiky. Má široké antimikrobiální účinky. Mechanismem účinku je vazba hydroxymethylové skupiny na buněčnou stěnu mikroorganismu, čímž dojde k jejímu ireverzibilnímu poškození. Preventivní použití taurolidinu je spojeno s čtyřnásobnou redukcí rizika vzniku katéetrové infekce. Vzhledem k minimu nežádoucích účinků, širokému antimikrobiálnímu spektru a absenci rezistencí se stává postupně zlatým standardem v prevenci i léčbě katéetrových infekcí.

Klíčová slova: taurolidin, žilní katétr, katéetrová infekce, antimikrobiální zámek.

Use of taurolidine in the prevention and treatment of catheter infections

The venous catheter is used for a variety of medical procedures. A dangerous complication of an implanted catheter with potentially very serious consequences is a catheter infection. Antimicrobial locks are used in the prevention and treatment of these infections. Taurolidine [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methane] is a derivative of the amino acid taurine. This substance replaces previously used antimicrobial locks with ethanol or antibiotics. It has broad antimicrobial effects. The mechanism of action is the binding of the hydroxymethyl group to the cell wall of the microorganism, which leads to its irreversible damage. The preventive use of taurolidine is associated with a fourfold reduction in the risk of catheter infection. Due to the minimal side effects, wide antimicrobial spectrum and the absence of resistance, it is gradually becoming the gold standard in the prevention and treatment of catheter infections.

Key words: taurolidine, venous catheter, catheter infection, antimicrobial lock.

Úvod

Cévní přístup je esenciální pro celou řadu léčebných procedur, podávání léčiv či výživy. Infekce katétru jsou jednou z nejzávažnějších komplikací zavedeného žilního vstupu. Zatímco u periferních cévních vstupů jsou důsledky infekce obvykle relativně banální, v případě centrálních žilních vstupů mohou být dopady infekce i fatální. Počty dnů, po které je zaveden katétr, jsou vyjadřovány v jednotce katétr/den. V literatuře se udává,

že ve Spojených státech je počet těchto katétru/dnů jen na jednotkách intenzivní péče 15 milionů ročně. Z celkového výskytu 250 tisíc katéetrových infekcí (CRBSI – catheter-related bloodstream infection) se jich na jednotkách intenzivní péče vyskytuje 80 tisíc ročně (1). 85 % primárních bakteriemií je asociováno se zavedeným katétre. Incidence CRBSI se liší dle typu použitého katétru. Zatímco u periferních žilních katétru je výskyt CRBSI cca 0,5 epizod na tisíc katétru/dní, u midline katétru

cca 0,2 epizod a 2,7 epizod u centrálních katétru (2). Tyto infekce jsou bohužel provázeny významným nárůstem mortality a nemalým navýšením finančních nákladů (3). Udává se, že výdaje spojené s léčbou nemocných s katéetrovou infekcí dosahují částky desítek tisíc amerických dolarů na jednu epizodu (4). Zlepšení péče o katétry a s tím spojenou redukcí výskytu katéetrových infekcí by proto mělo vést ke snížení mortality, snížení finančních nákladů vynaložených na léčbu a zkráče-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jakub Víšek, Ph.D., visekjak@fnhk.cz

III. interní gerontometabolická klinika, FNHK a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):108-110

Článek přijat redakcí: 24. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2022

ní doby pobytu v nemocnici. Katétrové zámky (antibiotics-lock therapy ALT) se používají v léčbě i prevenci katétrových infekcí. Zejména ALT s tauroloidinem se postupně stávají zlatým standardem v prevenci i léčbě katétrových infekcí. Tyto zámky postupně nahrazují dříve používané zátky s citrátem či heparinem. U katétrů sloužících k podávání výživy se již v minulosti přestaly používat zámky s heparinem vzhledem k možnému vyššímu riziku infekce. Oproti těmto roztokům má tauroloidin výhodu antimikrobiálního účinku a navíc ho lze kombinovat např. se zmiňovaným heparinem, což má výhodu v udržení průchodnosti katétru.

Katétrové infekce

Katétrové infekce jsou diskutovány zejména u centrálních katétrů. Někdy se proto používá spíše název CLABSI (central line associated bloodstream infection). Tyto infekce jsou definovány jako klinické projevy bakteriémie, jejíž původ vychází ze zavedeného intravenózního katétru. Pro diagnózu CLABSI je nezbytný totožný kultivační nález (včetně antibiotické citlivosti) z periferní hemokultury a kultivace z extrahovaného katétru, případně periferní hemokultury a hemokultury odebrané přímo z katétru. Proto je doporučován odběr hemokultury z periferie ale současně i hemokultury odebrané ze zavedeného katétru. Diagnózu katétrové infekce podporuje nález stejného agens v obou hemokulturách s tím, že hemokultura odebraná z katétru dosáhla pozitivitu minimálně o 2 hodiny dříve než hemokultura odebraná z periferní žíly (5).

Patofyziologie

Povrch katétru může být kontaminován extraluminární cestou, a to migrací mikroorganismů z kůže, anebo intraluminárně, a to jeho přímou kontaminací v souvislosti s jeho používáním (např. rukama personálu či použitím infikovaných pomůcek a infuzních roztoků). V menším počtu případů je katétr infikován hematogenní cestou při infekci z jiné lokalizace. Mikroorganismy se vyskytují na povrchu katétru buď ve volné formě (planktonické), anebo biofilmu. Z biofilmu se mohou zároveň mikroorganismy uvolňovat a kolonizovat nové struktury hematogenním rozsevem. Biofilm je mikrobiální společenství, které je spojené s povrchem katétru a je uloženo v extracelu-

lární matrix částečně produkovanou samotnými mikroorganismy. Ke vzniku biofilmu může dojít již po 24 hodinách od zavedení katétru. Výsledkem kolonizace katétru pak může být vznik bakteriémie či katétrové sepse se všemi svými důsledky na morbiditu a mortalitu. V nejlehčích případech je možné katétr ponechat in situ a pokusit se jeho povrch sterilizovat za použití antimikrobiálních zámků. Použití antibiotik v tomto případě nemusí být efektivní vzhledem k nejistému průniku do biofilmu. V těžších případech je nutné katétr odstranit a nasadit systémová antibiotika. Každopádně opakované katétrové infekce mohou vést k vyčerpání cévních přístupů, což např. u pacientů se selháním střeva může být fatální. A proto je zcela nezbytné dbát na prevenci katétrových infekcí.

Prevence

Nejdůležitější v prevenci CLABSI je správná péče o zavedený katétr po celou dobu jeho životnosti. Zároveň před zavedením cévního přístupu bychom vždy měli zvážit jeho benefity a rizika. Pokud je implantace nezbytná, musíme uvážit vhodný typ katétru a místo pro jeho zavedení (6). V případě nutnosti dlouhodobějšího přístupu je vhodné preferovat tunelizované a periferně zaváděné vstupy, čímž se snižuje riziko lokálních mechanických komplikací (např. pneumothorax) i riziko infekčních komplikací (7). Vždy je nezbytné zavedení katétru za přísně aseptických podmínek a optimálně pod ultrazvukovou kontrolou. Jestliže má nemocný anamnézu opakovaných katétrových infekcí, je vhodné preventivní použití antimikrobiálních zámků (8).

Tauroloidin

Tauroloidin [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methan] je derivát aminokyseliny taurinu. V medicíně se používá od roku 1970, nejdříve v indikaci terapie bakteriální peritonitidy. Tauroloidin je považován za látku bezpečnou v používaných dávkách netoxickou, na kterou dosud nebyla zjištěna bakteriální rezistence (8, 9). Tato látka má široké antimikrobiální a antimykotické účinky. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, včetně kmenů rezistentních k meticilinu a vankomycinu, proti mykobakteriím a některým klinicky relevantním houbám.

Tauroloidin má pravděpodobně i imunomodulační účinky a protinádorové účinky (10). Inhibuje TNF (Tumor necrosis factor) a IL-1 (interleukin 1) (11). Antineoplastický efekt je způsoben urychlením apoptózy, inhibicí angioneogenezy, snížením rizika vzniku metastatických postižení, a to pravděpodobně vlivem snížení přilnavosti cirkulujících nádorových buněk, inhibicí prozánětlivých cytokinů (inhibuje TNF a IL-1) a stimulací protinádorové imunitní regulace. Další použití tauroloidinu je v prevenci vzniku katétrových infekcí. Antimikrobiální zámek s tauroloidinem není nezbytné z katétru odsávat. Po jeho aplikaci se v lidském těle rychle metabolizuje přes taurultam a methylol taurinamid na taurin, oxid uhličitý a vodu. Mechanismem účinku je vazba hydroxymetylové skupiny na buněčnou stěnu, čímž dojde k jejímu ireverzibilnímu poškození. Dále pak ovlivňuje schopnost adherence bakterií k lidským epiteliálním buňkám. Tauroloidin tak působí preventivně na vznik biofilmu uvnitř katétru (12). Nově je tauroloidin studován i pro antivirové účinky. Výsledky ukazují, že tauroloidin může signifikantně inhibovat růst influenza virů a koronavirů. Výzkum je zaměřen i na prevenci poškození plic výše uvedenými viry (13).

Nežádoucí účinky

Použití tauroloidinu bylo posuzováno i s ohledem na bezpečnost a nežádoucí účinky, a to s příznivými výsledky. V minulosti byla testována i dávka 20 g tauroloidinu za den bez nálezu nežádoucích účinků (14). Potenciálně hepatotoxické účinky byly zaznamenány experimentálně u vysoko dávkovaného tauroloidinu (290 mg/kg hmotnosti) (15). Aktuálně na trhu dostupné přípravky používají výrazně menší dávku tauroloidinu (1,35–2 %) než výše uvedená práce a lze tedy označit jeho užití za bezpečné. Při používání tauroloidinu zatím nebyly zjištěny žádné zásadní nežádoucí účinky. Evidovány jsou pouze některé drobné nespecifické obtíže jako nauzea či erytém v obličeji.

Data o efektivitě

Tauroloidin se používá jako antimikrobiální zámek v prevenci i v léčbě katétrových infekcí. Zatím nebyla zaznamenána rezistence k tauroloidinu, je účinný a efektivní na grampozitivní i gramnegativní bakterie

a mykotické mikroorganismy. Na základě současných doporučení je vhodné použití těchto zámků zejména u pacientů s recidivujícími katétrovými infekcemi (16). Na základě dat z českého registru REDNUP (registru domácí nutriční podpory) v posledních letech klesá výskyt katétrových infekcí v ČR (v r. 2013 0,81 katétrových sepsí za rok na 1000 katétru/dnů oproti 0,1 katétrových sepsí za rok na 1000 katétru/dnů v roce 2021). Tyto příznivé výsledky zřejmě souvisí se zavedením tauroloidinu. Pokud je tauroloidin použit preventivně, dokáže snížit riziko katétrové infekce zhruba čtyřikrát (17). S tím je spojena i nižší mortalita a snížení finančních nákladů. Tauroloidin je efektivní nejen u dospělých pacientů, ale i u pediatrických nemocných, u kterých podobně redukuje incidenci výskytu katétrových infekcí o 77 % (18). Složení

Tab. 1. Přehled složení zámků s tauroloidinem

Obchodní název	Taurolidin	Heparin	Citát	Urokináza	Výrobce
TauroLock™	1,35 %	-	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ HEP100	1,35 %	100 IU/ml	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ HEP500	1,35 %	500 IU/ml	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ U25 000	1,35 %	-	4 %	25 000 IU	TAUROPHARM GMBH
NutriLock™	2 %	-	-	-	TAUROPHARM GMBH
TauroSept®	2 %	-	-	-	Geistlich Pharma AG

dostupných přípravků s tauroloidinem ukazuje tabulka č. 1.

Závěr

Žilní katétry jsou nezbytné k podávání intravenózní medikace, výživy a k celé řadě léčebných procedur. Zavedení katétru by vždy měla předcházet kritická úvaha, zda je implantace katétru nezbytná. Pokud je za-

vedení katétru nezbytné, je velmi důležité o něj náležitě pečovat a předcházet tak vzniku katétrové infekce. Naštěstí dnes máme k dispozici velmi účinné antimikrobiální zámkové katétry s tauroloidinem, jejichž použití má minimum nežádoucích účinků a je efektivní v prevenci a léčbě katétrových infekcí.

Podpořeno MZ ČR – RVO
(FN HK, 00179906).

LITERATURA

- Yoshida T, Silva AEB, Simões LLP, Guimarães RA. Incidence of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: Evaluation of Bundle Prevention in Two Intensive Care Units in Central Brazil. *ScientificWorldJournal*. 2019;1025032.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159-1171.
- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122:160-166.
- Cai Y, Zhu M, Sun W, Cao X, Wu H. Study on the cost attributable to central venous catheter-related bloodstream infection and its influencing factors in a tertiary hospital in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):198.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1079.
- Christensen LD, Holst M, Bech LF, Drustup L, Nygaard L, Skallerup A, Rasmussen HH, Vinter-Jensen L. Comparison of

- complications associated with peripherally inserted central catheters and Hickman™ catheters in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. Six-year follow up study. *Clin Nutr*. 2016;35(4):912-917.
- Ruiz-Giardin J, Ochoa Chamorro I, Velázquez Ríos L et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infect Dis*. 2019;19:841.
- Olthoff ED, Versleijen MW, Huisman-de Waal G, Feuth T, Kievit W, Wanten GJ. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS One*. 2014;9(11):e111216.
- Gong L, Greenberg HE, Perhach JL, Waldman SA, Kraft WK. The pharmacokinetics of taurolidine metabolites in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(6):697-703.
- Swift L, Zhang C, Kovalchuk O, Boklan J, Trippett T, Narendran A. Dual functionality of the antimicrobial agent taurolidine which demonstrates effective anti-tumor properties in pediatric neuroblastoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(3):690-699.
- Braumann C, Gutt CN, Scheele J, et al. Taurolidine reduces the tumor stimulating cytokine interleukin-1beta in patients with resectable gastrointestinal cancer: a multicentre prospective randomized trial. *World J Surg Onc*. 2009;7:32.
- Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. Taurolidine lock so-

- lutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(11):e79417.
- Morales-Borges RH. Taurine as Anticancer and Antiviral: Case Report and Prospective Update. *Global Journal of Cancer Case Reports*. 2020;1(2):1-14.
- Blenkharn JJ. Prevention of septic complications associated with TPN. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(4):436-437.
- Fahrner R, Möller A, Press AT, Kortgen A, Kiehnopf M, Rauchfuss F, Settmacher U, Mosig AS. Short-term treatment with taurolidine is associated with liver injury. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):61.
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, Lichota M, Mühlebach S, Van Gossum A, Wanten G, Wheatley C, Bischoff SC. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1645-1666.
- Wouters Y, Theilla M, Singer P, Tribler S, Jeppesen PB, Pironi L, Vinter-Jensen L, Rasmussen HH, Rahman F, Wanten GJA. Randomised clinical trial: 2% taurolidine versus 0.9% saline locking in patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(4):410-422.
- Sun Y, Wan G, Liang L. Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231110.