

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

**INFIKOVANÝ ARTERIOVENÓZNÍ GRAFT
K HEMODIALÝZE,
VČASNÝ ZÁCHYT INFEKCE RADIONUKLIDOVÝMI
METODAMI**

Doktorská disertační práce

MUDr. Monika Medřická

Pracoviště: II. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Přednosta: prof. MUDr. Petr Bachleda, CSc.

Školitelka: MUDr. Jana Janečková, PhD.

Olomouc 2021

Děkuji svým školitelům, prof. MUDr. Petru Bachledovi, CSc. a MUDr. Janě Janečkové, PhD., za příkladné vedení po celou dobu studia a erudovanou konzultační činnost při vypracování disertační práce. Za pomoc při sběru dat a statistickém zpracování údajů děkuji Romaně Koblavské a Mgr. Janě Zapletalové, PhD. V neposlední řadě děkuji své rodině za vytrvalou podporu.

Jméno příjmení autorky: MUDr. Monika Medřická

Název disertační práce: Infikovaný arteriovenózní graft k hemodialýze, včasný záchyt infekce radionuklidovými metodami

Pracoviště: II. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Vedoucí disertační práce: MUDr. Jana Janečková, PhD.

Rok obhajoby disertační práce: 2021

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně a citovala všechny použité zdroje.

V Olomouci dne 3.3.2021

Monika Medřická

OBSAH

1 ÚVOD	9
2 CÍLE	10
3 TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1 CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN	11
3.2 HEMODIALÝZA A HEMODIALYZAČNÍ CÉVNÍ PŘÍSTUPY	12
3.3 ARTERIOVENÓZNÍ GRAFT	16
3.3.1 INDIKACE, POUŽITÍ	16
3.3.2 MATERIÁLY	17
3.3.3 UMÍSTĚNÍ ePTFE PROTÉZY	19
3.3.4 KOMPLIKACE	20
3.3.4.1 Krvácení	20
3.3.4.2 Stenóza a trombóza	20
3.3.4.3 Neinfekční tekutinové kolekce	21
3.3.4.4 Pseudovýdutě	22
3.3.4.5 Centrální žilní hypertenze	22
3.3.4.6 Hyperfunkční AV zkrat/arteriální steal syndrom/distální hypoperfúzní ischemický syndrom	23
3.3.4.7 Nervové dysfunkce	24
3.4 INFEKCE ARTERIOVENÓZNÍHO GRAFTU	24
3.4.1 INCIDENCE	25

3.4.2	PROJEVY	27
3.4.3	ETIOLOGIE INFEKCE A VZTAH UREMICKÉHO PACIENTA K INFEKCI	28
3.4.4	RIZIKOVÉ FAKTORY SPECIFICKÉ	30
3.4.5	MIKROBIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA	31
3.5.6	PREVENCE	33
3.4.7	DIAGNOSTIKA	34
3.4.7.1	Laboratorní metody	34
3.4.7.2	Zobrazovací metody	35
3.4.7.2.1	Ultrasonografie a dopplerovská ultrasonografie (DUS)	36
3.4.7.2.2	Pozitronová emisní tomografie s použitím 18F-fluorodeoxyglukózy (¹⁸ F-FDG PET) a ¹⁸ F-FDG PET/CT	36
3.4.7.2.3	Scintigrafie značenými leukocyty ^{99m} Tc-HMPAO (Hexamethyl Propylen Amin Oxim značený Techneciem) WBC (White Blood Cells) SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) a ^{99m} Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT	37
3.4.8	MOŽNOSTI LÉČBY	38
3.4.8.1	Léčba chirurgická	38
3.4.8.2	Léčba konzervativní	40
4	PRAKTICKÁ ČÁST	41
4.1	VĚDECKÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY	41
4.2	MATERIÁL A METODY	42
4.2.1	SOUBOR NEMOCNÝCH	42
4.2.2	POSTUP SLEDOVÁNÍ (MONITOROVACÍ FOLLOW-UP PROTOKOL)	43

4.2.3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE	43
4.2.4 VYHODNOCENÍ DAT	44
4.3 VÝSLEDKY	45
5 DISKUZE	65
6 ZÁVĚR	71
7 SOUHRN	74
8 SUMMARY	75
9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY A PRAMENŮ	76
10 OBRAZOVÁ DOKUMENTACE	89
11 SEZNAM TABULEK	96
12 SEZNAM GRAFŮ	98
13 SEZNAM ODBORNÝCH PUBLIKACÍ AUTORKY	99

SEZNAM ZKRATEK

APCs – antigen presenting cells

AVF – arteriovenózní fistule

AVG – arteriovenózní graft

CBAS – Carmeda® BioActive Surface

CKD – chronic kidney disease

CMS – Centers for Medicare & Medicaid Services

CRP – C-reaktivní protein

CVC – central venous catheter

DAMPs – damage associated molecular patterns, DAMPs

DUS – dopplerovský ultrazvuk

DRIL – distal revascularization and interval ligation

HD – hemodialýza

EBM – evidence based medicine

ePTFE – expandovaný polytetrafluoroethylen

ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate

ESRD – end-stage renal disease

FFBI – Fistula First Breakthrough Initiative

HIV – Human Immunodeficiency Virus

IMN – ischemická monomelická neuropatie

MBL – manose binding lecitine

MRSA – Methicilin resistantní *Staphylococcus aureus*

NK – natural killer

NKF – National Kidney Foundation

NPWT – negative-pressure wound therapy

NVAII – National Vascular Access Improvement Initiative

KDOQI – Kidney Disease Outcome Quality Initiative

PAI – proximalization of the arterial inflow

PAMPs – patogen associated molecular patterns

PCT – procalcitonin

PDL – pravidelná dialyzační léčba

PGE – parciální graftektomie

PMP – per million population

RCTs – randomized control trials

RUDI – revision using distal inflow

RRT – Renal Replacement Therapy

SGE – subtotální graftektomie

SPECT – Single-Photon Emission Computed Tomography

TGE – totální graftektomie

VAC – vacuum assisted closure

WBC – White Blood Cells

¹⁸F-FDG PET/CT – pozitronová emisní tomografie s použitím 18F-fluorodeoxyglukózy – Computed Tomography

^{99m}Tc-HMPAO – Hexamethyl Propylen Amin Oxim značený Techneciem

^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT - scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-HMPAO značených leukocytů

1 ÚVOD

Chronické ledvinné selhání lze řešit postupy, které nahrazují funkci vlastních ledvin. Označují se obecně jako náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT). Těmito postupy jsou hemodialýza, peritoneální dialýza a transplantace ledviny. Nejčastěji používanou metodou je hemodialýza (HD), která vyžaduje zajištění cévního přístupu. Cévní přístup umožňuje zavedení centrálního žilního katétru, založení autologní arteriovenózní spojky (fistuly, AVF) nebo použití arteriovenózního graftu (AVG). Použití cévní protézy, nejběžněji ePTFE (expandovaný polytetrafluoroethylen) protézy, je indikováno po selhání autologní arteriovenózní spojky, po vyčerpání povrchového žilního řečiště nebo není-li povrchové žilní řečiště k založení autologní arteriovenózní spojky vhodné. Použití umělé cévní protézy jako cévního přístupu k HD je často poslední možností, jak nemocnému zajistit kvalitní přístup k HD.

Při použití AVG k hemodialýze se vyskytují dvě hlavní komplikace: stenózy a trombózy graftu a na dalším místě infekce AVG. Obecně platí, že infekce spojená s přístupem k HD je hlavní příčinou hospitalizace, morbidita a mortality nemocných v RRT [1,2].

Včasná diagnostika infekce s určením etiologického původce by měla umožnit stanovení cílené léčby ještě ve fázi subklinické infekce, před rozvojem zřejmých klinických příznaků a možných komplikací infekce AVG.

V současné době je v diagnostice infekcí cévních protéz v cévní chirurgii a infekčních onemocnění obecně v popředí hybridní vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT a v diagnostice bakteriálních infekcí cévních protéz se osvědčuje používání $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. V chirurgii cévních přístupů k HD je zatím využití radionukleárních metod na funkčním a k HD používaném AVG minimální.

V současné době není publikována ani jedna studie či kazuistika o použití této metody na funkčním a k HD používaném AVG.

2 CÍLE

Naším cílem bylo zhodnocení možností a přínosů ^{18}F -FDG PET/CT a scintigrafie pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO značených leukocytů ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT) v časné diagnostice AVG infekce a srovnání obou metod.

V hemodialyzačních programech jsme vytvořili monitorovací protokol AVG ve snaze prokázat, že po jeho zavedení může dojít k včasnější diagnostice a přesnější detekci infekce umělé cévní protězy k HD s možností konzervativní léčby a záchrany cévního přístupu.

V porovnání se srovnatelným vzorkem HD populace v minulých letech jsme zhodnotili v celkových počtech, zda došlo k poklesu incidence infekce AVG k hemodialýze.

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

Chronická renální insuficience (chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease, CKD) je onemocnění, kdy klesne funkce ledvin na takovou úroveň, že začne docházet k výrazným změnám složení extracelulární tekutiny. Současně s tím se projeví metabolické změny, které jsou podmíněné nedostatečnou exkreční schopností ledvin a změnami v metabolicko-endokrinní funkci ledvin. Nejčastěji probíhá asymptomaticky a je rozpoznáno až ve své konečné fázi – tzv. chronické selhání ledvin. Funkce ledvin je snížena natolik, že nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek, při dietních či lékových opatřeních a vyrovnaném metabolickém stavu organismu. Při renálním selhání vzniká komplexní metabolická porucha, jejímž klinickým korelátem je uremický syndrom. Dochází k retenci katabolitů, vodní a elektrolytové nerovnováze, metabolické acidóze a deficitu látek produkovaných v ledvinách. Jsou narušeny metabolické regulace.

Konečné stadium se označuje jako nezvratné renální selhání, v anglicky psané literatuře end-stage renal disease (ESRD). Nemocní jsou zařazeni do programu náhrady funkce ledvin, v anglicky psané literatuře renal replacement therapy (RRT), tedy do dialyzačně-transplantačního programu. Mezi metody náhrady funkce ledvin patří transplantace ledviny, hemodialýza a peritoneální dialýza. Nejvýhodnější možností léčby ESRD pro nemocného je transplantace ledviny, nejužívanější metodou je hemodialýza.

Počet pacientů vyžadujících program náhrady funkce ledvin každý rok stoupá. V České republice bylo léčeno pro nezvratné selhání funkce ledvin dialýzou k 31.12.2018 celkem 6990 nemocných, tj. 659 PMP (na 1 milion obyvatel) [3]. Meziroční nárůst se pro evropské země udává okolo 3,2–3,7 %, v USA jsou čísla vyšší, až 7,6 %. Incidence ESRD se udává 110–192 PMP v Evropě, více než 300 PMP v USA a více než 200 PMP v Japonsku. Prevalence ESRD se udává 500–850 PMP v Evropě, více než 1400 PMP v USA a kolem 1200 PMP v Japonsku [4]. Věková hranice nemocných s ESRD se celosvětově zvyšuje a vykazuje každoroční nárůst. Dle evropských registrů má již téměř polovina nemocných více než 65 let [5].

3.2 HEMODIALÝZA A HEMODIALYZAČNÍ CÉVNÍ PŘÍSTUPY

Principem hemodialýzy je oddělování látek o různé molekulové hmotnosti prostřednictvím difúze a filtrace přes semipermeabilní membránu. Těmito dvěma základními mechanismy dochází k odstraňování nahromaděných toxických látek a vody při porušené renální funkci. Difúze je pasivní transport látek přes polopropustnou membránu na základě koncentračního gradientu obou roztoků. Filtrací jsou přes membránu splavovány rozpuštěné látky spolu s rozpouštědlem na základě tlakového gradientu na membráně. Oba děje mohou probíhat oběma směry, tj. z krve do dialyzačního roztoku a obráceně. Pro opakované připojení nemocného na dialyzační přístroj je potřeba kvalitního cévního přístupu s dostatečným průtokem, minimálně 300 ml/min.

Prakticky použitelný dialyzační přístroj sestrojil nizozemský lékař Willem Kolff v období II. světové války [6]. Jejich další vývoj pokračoval do 60. let minulého století. Od počátku však byl řešen problém dlouhodobého přístupu do cévního řečiště, který umožní připojení dialyzačního přístroje. Opakované kanylace cévního svazku vedly k jeho vyčerpání a nemocní zmrárali na ztrátu cévních přístupů. Postupy ve vytvoření kvalitního hemodialyzačního cévního přístupu se v průběhu let pomalu zdokonalovaly.

Účinná dialýza vyžaduje krevní průtok v objemu nejméně 250-300 ml/min. Tento přístup do cévního řečiště nemocného musí být bezpečný a opakovatelný. K provedení hemodialýzy jsou možné tři přístupy: centrální žilní katétr, arteriovenózní fistula a arteriovenózní graft.

Zásadním krokem bylo v roce 1960 vytvoření zevního zkratu pro hemodialýzu Američany W. Quintonem, D. Dillardem a B. H. Scribnerem, tzv. Scribnerova shuntu [7]. Jednalo se o externí arteriovenózní zkrat (shunt), kdy byla na předloktí spojena radiální tepna a cefalická žíla pomocí teflonových kanyl s jehlami na koncích, a po jejich rozpojení bylo možné napojit nemocného na dialyzační přístroj. Tato zásadní novinka umožnila nemocným pravidelné dialýzy a tím ovlivnila kvalitu jejich života. Přístup byl spojen s komplikacemi jako infekce, krvácení a aseptická kožní nekróza. Životnost Scribnerova shuntu byla omezená [8].

Shaldonův katétr je silný katétr se jedním nebo dvěma luminy určený ke kanylaci centrálního žilního systému v lokální anestézii. Zavádí se cestou jugulárních, subklaviálních

nebo femorálních žil. Známymi komplikacemi tohoto přístupu jsou stenózy a trombózy centrálního žilního řečiště. Je především využíván k potřebám akutní HD, ale při zajištění aseptických kautel je jeho využívání možné i v rádech měsíců. Při prokázání jeho infekce je nutné jej odstranit. V zavedení tohoto přístupu hrál významnou roli hradecký nefrolog Josef Erben. Po prvním použití cesty přes vena femoralis pro přístup k HD Stanley Shaldonem v roce 1961 upravil Erben tuto techniku použitím infraklavikulárního přístupu roku 1969 [9, 10].

Permanentní katétr (Quinton) jsou silné katétr většinou se dvěma luminy pro centrální žilní přístup, které jsou zaváděny cestou 5-10 cm dlouhého podkožního tunelu. Nejčastěji je kanylována subklaviální nebo vnitřní jugulární žíla a tunel je lokalizován v podkoží hrudníku. Výhodou oproti Shaldonovu katétu je odolnost proti infekci a snížené riziko dislokace katétu. Jejich zavádění je složitější a jeho použití je komplikováno stenózami, trombózami a zalomením katétu [11].

Centrální žilní katétr mají nezastupitelnou úlohu k zajištění přístupu k hemodialýze, jejich dlouhodobé využívání je spojeno s výše uvedenými komplikacemi. Je zřejmé, že byly hledány jiné přístupové cesty.

Průlomem v zajištění dlouhodobého přístupu k hemodialýze byl autologní arteriovenózní zkrat, který v roce 1966 založili J. Cimino a M. J. Brescia ve spolupráci s K. Appellem. Po založení side-to-side anastomózy radiální tepny a cefalické žíly u skupiny nemocných s ESRD došlo k arterializaci žíly a vytvoření kanylačního segmentu [12]. Lars Röhl pak publikoval v roce 1968 výsledky dnes již standardní endo-to-side anastomózy [13]. Autologní arteriovenózní spojka, fistula, shunt (AVF) zažila mohutný rozvoj a vznikla řada modifikací jak v typu anastomózy, tak především v lokalizaci spojky.

AVF představuje v dnešní době pro většinu nemocných nejvhodnější cévní přístup k HD, s nejmenším procentem komplikací a s nejlepší dlouhodobou průchodností. Obecně se očekává, že spojka bude mít dostatečný průtok nejméně 250-300 ml/min. AVF bude snadno kanylovatelná – bude palpovatelná, uložena v dostupné hloubce s dostatečně dlouhým punkčním segmentem. Zásadním faktorem zajišťujícím její dlouhodobou funkci je primární operační výkon. Je nezbytné dokonalé předoperační vyšetření nemocného včetně DUS a dle potřeby i pomocí jiných zobrazovacích metod. Na základě těchto nálezů musí být zvolena lokalizace a typ spojky. AVF vyžaduje včasné plánování a založení s předstihem jednoho až

tří měsíců, protože žíla se po naší AVF vyvíjí a rozšiřuje a dochází k její arterializaci. U AVF se doporučuje ji vytvořit co nejperiferněji na nedominantní končetině, při nevhodných podmínkách nebo při spotřebování periferních žil hledáme vhodné místo postupně proximálním směrem, od zápěstí k předloktí, v loketní jamce a na paži. Po maturaci spojky (arterializaci žíly) a následné kvalifikované péči o AVF lze očekávat její mnoholetou spolehlivou a nekomplikovanou funkci.

Zavedení podkožní AVF do praxe představovalo zásadní pokrok v historii cévního přístupu k hemodialýze. Brzy však bylo zřejmé, že ne všichni hemodialyzovaní nemocní mohou z tohoto přístupu profitovat. Někteří nemocní měli žilní řečiště hypoplastické, arteriální řečiště sklerotické, měli silné podkoží nebo došlo k vyčerpání podkožního žilního řečiště opakovanými kanylacemi. Pro tyto nemocné se hledaly jiné přístupové cesty pomocí interponátů. Jako první interponát byla na základě zkušeností z cévní chirurgie použita autologní vena saphena magna [14]. Funkčnost tohoto interponátu byla však zklamáním; časně nastoupily degenerativní změny, stenozy a trombózy. Následovalo období, kdy byly využívány heterologní cévní náhrady, např. bovinní karotidy. Tyto náhrady měly slušnou průchodnost, ale velký sklon k infekcím a rupturám s fatálním krvácením [15].

Další generaci arteriovenózních interponátů (graftů, AVG) k HD představují interponáty z expandovaného polytetrafluoroethylenu (ePTFE). O jejich využití k HD publikoval v r. 1973 Volder a v r. 1976 Baker [16, 17].

ePTFE protéza je vyráběna z teflonu, který je zpracován tepelně a tažně. Elektronopticky je zřejmá jeho struktura, která je tvořena uzly a jemnými vlákny. Tato struktura vytváří jeho charakteristickou porozitu, která umožňuje dobrou fixaci k okolním tkáním a současně snadné kanylování. Kanylace jsou nezbytné pro využití interponátu, ale jsou však příčinou jeho možného selhání, protože opakované kanylace vedou ke vzniku kanálů ve stěně protézy, které se vyplňují krví a následným prorůstáním kapilár. Na postkanylačních trombech vznikají v luminu polštářky neointimy [18].

Interponáty z ePTFE jsou snadno dostupné, jsou různé délky, různého kalibru, vnitřní plocha může být ošetřena vázaným heparinem. AVG může být lokalizována v různém tvaru na předloktí, paži, na stehně nebo v podkoží hrudníku jako kolární shunt. Jejich použití je indikováno nejen k vytvoření kanylačního segmentu, ale také k úpravám komplikací AVF jako jsou např. výdutě nebo hyperfunkční spojka.

Pohled na použití a indikace k založení AVG se různily v Evropě a v USA. Ve Spojených státech bylo až do roku 2005 preferováno použití umělých cévních protéz oproti autologní AVF a dle údajů společnosti Medicare bylo až 80% cévních přístupů k HD zajišťováno umělými cévními protézami [19]. Poté centra Medicare a Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid Services - CMS) založila iniciativu fistula-first, jejímž cílem bylo zvýšení využití autologních AVF u dialyzovaných pacientů. V roce 2005 společnost CMS uznala National Vascular Access Improvement Initiative (NVAII) jako průlomovou iniciativu a tento projekt se stal známý jako Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI). Prevalence AVF byla zvýšena [20].

Nový pohled na iniciativu fistula-first přinesla National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Tato společnost, která je celosvětově respektována se zabývá komplexní problematikou chronického onemocnění ledvin všech stádií a souvisejících komplikací. Poskytuje rady a pokyny pro klinické praxe podle evidence based medicine (EBM). Doporučení fistula-first bylo založeno na retrospektivních analýzách, které byly provedeny před více než 20 lety, kdy starší pacienti tvořili méně než 15% ESRD populace [21, 22].

Nyní dle evropských registrů má již téměř polovina nemocných více než 65 let [5] a u této starší populace se rigidní přístup fistula-first, jak jej známe, pomalu stává obsoletním a nejnovější KDOQI guidelines zdůrazňují individuální přístup k pacientům. Doporučují u každého nemocného tzv. Life-Plan, protokol, který zohledňuje potřeby a preference každého pacienta při výběru přístupu s jeho včasným plánováním, který zdůrazňuje, aby při plánování prvního přístupu šlo nejen o to, který přístup je první, ale o tom, „co bude dál“ [23].

Při indikování staršího pacienta k založení cévního přístupu je nutné komplexní posouzení nemocného, jeho biologických a chirurgických faktorů; v závěru pak může být typ cévního přístupu klíčovým faktorem ovlivňujícím přežití [24, 25, 26].

3.3 ARTERIOVENÓZNÍ GRAFT

3.3.1 INDIKACE, POUŽITÍ

Implantace alloplastického AVG má za úkol zajistit dostatečný krevní průtok, který umožní opakovanou hemodialýzu, dlouhodobou primární funkci, snadný přístup ke kanylačnímu segmentu s dobrým kosmetickým efektem a technicky dobře přístupné anastomózy (otázka ev. revizí).

Dle současných doporučení je použití ePTFE protézy jako kanylačního segmentu indikováno po selhání autologní AVF nebo po vyčerpání povrchového žilního řečiště. Založení AVG může být primárně indikováno v případě neuspokojivého předoperačního nálezu na povrchovém žilním řečišti při klinickém vyšetření či při vyšetření DUS, a také u nemocných starších, s delší očekávanou délkou života při hraničním DUS nálezu na žilním řečišti. Uvedené indikace jsou však z obecného hlediska zjednodušené, protože postavení AVG je v chirurgii cévních přístupů k hemodialýze mnohem širší:

- sekundární přístup při vyčerpání autologního žilního řečiště, kdy je AVG kanylačním segmentem
- AVG je přítokem do kanylovatelné žíly, když autologní artérie je nedostatečná
- AVG je přítokem do kanylovatelné žíly, která má typickou postanastomotickou stenózu a přítok je do žíly nad stenózu. Diskutabilní alternativou je endovaskulární léčba
- AVG může být náhradou pokročile aneurysmatické autologní žíly. Diskutabilní je plastika žilního segmentu
- u hyperfunkční AVF, která se projeví periferní ischemií nebo kardiálním přetížením, může AVG interponát redukovat průtok
- při uzávěrech centrálního žilního řečiště lze AVG použít k napojení na volný centrální žilní segment, ev. i na horní dutou žílu
- při úplném zániku žilního řečiště lze AVG použít jako arterio-arteriální přístup

Použití umělé cévní protézy je často poslední možností, jak nemocnému zajistit kvalitní cévní přístup k HD. Indikace a péče o AVG je spojena s pečlivým a podrobným předoperačním vyšetřením s multioborovou spoluprací. Nemocní jsou polymorbidní a často již u nich probíhá pravidelná dialyzační léčba. Standardní vyšetření by mělo zahrnovat klinické vyšetření horních končetin, vyšetření tepenného a žilního systému dané oblasti DUS a v případě nejasností je indikována flebografie k zobrazení žilního řečiště včetně centrálního žilního systému. Zásadní je zhodnocení jejich kardiálního nálezu, protože AVG může vést ke kardiálnímu přetížení a dále zhodnocení koagulačního stavu. Oběhovou stabilitu nemocného je třeba zvážit také z pohledu případné hypotenze, která je častou příčinou časně trombózy protézy. Zásadní je pak následná péče o nemocného, zajištění a monitorování vhodné terapie zajišťující průchodnost AVG, včetně léčby antiagregační, pravidelné kontroly klinické a pomocí DUS se zaměřením na průchodnost graftu a prevence komplikací [27].

U nemocných s předpokládanou kratší délkou života je vhodnější zavedení centrálního žilního katétru [28].

3.3.2 MATERIÁLY

Ideální materiál k založení AVG by měl být nepropustný, vysoce odolný vůči infekci a také vysoce odolný vůči trombotickým komplikacím. Měl by být snadno a rychle dostupný, nákladově efektivní a snadno implantovatelný, s jednoduchou manipulací. Od materiálu očekáváme rychlé vhojení interponátu a z toho plynoucí časnou použitelnost s minimálním postkanylačním krvácením a dlouhodobou kumulativní funkcí.

Největšího uplatnění v chirurgii cévních přístupů získal syntetický materiál expandovaný polytetrafluorethylen (ePTFE). Podle celosvětových doporučení je tento materiál upřednostňován před ostatními syntetickými a biologickými materiály [23].

Obecně o ePTFE platí, že ačkoliv se jedná o materiál vysoce porézní, je malý výskyt postkanylačního krvácení. Protézy jsou snadno dostupné v různých délkách, v průměrech 4 až 7mm. Nejčastěji je užíván průměr 6mm. Mohou být kónické nebo mít oblast předpokládané žilní anastomózy rozšířenou (cobra-head). Dalšími výhodami jsou snadná manipulace, flexibilita a rychlé vhojení. ePTFE materiál je inertní, většinou nedochází ke vzniku lokálních nebo celkových reakcí a nevyžaduje předsrážení. Pro použití v HD byly vyvinuty samotěsnící

protézy. Dalším přínosem ve vývoji ePTFE protéz je vazba heparinu na vnitřní plochu protézy (heparin surface). Výhodou je jejich brzká použitelnost k HD; doba první kanylace je dle typu protézy a výrobcem udávána již 24 hodin po výkonu (GORE Acuseal). Vzhledem k tomu, že nemalé procento pacientů vyžaduje přístup k HD urgentně, je dřívější použití protézy k první HD velmi výhodné. Lze tímto předejít zavedení dočasného centrálního žilního katétru se všemi jeho riziky. Provedené studie prokázaly realizovatelnost brzké kanylace AVG, se srovnatelnou dobou průchodnosti jako při standardním použití [29]. K dispozici jsou různé průměry, nejčastěji je užíván průměr 6 mm. Protézy nižších průměrů jsou více ohroženy trombotickými komplikacemi a přístup k nim je při HD horší. Naopak vyšší průměr může vést ke vzniku hyperfunkčního zkratu. Délka protézy se volí dle vzdálenosti anastomóz, vždy tak, aby protéza nebyla pod tahem, ale ani aby nedocházelo k jejímu zalamování. Příliš dlouhé interponáty jsou dle Hagen-Poiseuillova zákona spojeny s vyšším rizikem trombotických komplikací. Také u nemocných se sklonem k hypotenzi je lépe volit interponáty co nejkratší.

Je několik firem, které vyrábí cévní protézy indikované k použití jako AVG; modely se mění, často úplně z trhu zmizí a jsou nahrazeny novějšími modely. V dnešní době převažuje používání modelu firmy GORE – Acuseal, což je třívrstvá protéza skládající se z abluminální expandované vrstvy polytetrafluoroethylenu (ePTFE), elastomické vrstvy a luminální ePTFE vrstvy s heparinovým povrchem CBAS® (Carmeda® BioActive Surface) (W. L. Gore & Associates).

Nevýhodu ePTFE graftů představují jejich stenózy a trombózy, které jsou nejčastěji lokalizovány na venózní anastomóze AVG a dále sklon k infekčním komplikacím. Ošetření stenóz a trombóz může být chirurgické, endovaskulární nebo hybridní [30, 31]. Srovnání průchodností mezi AVG a AVF hodnotila prospektivní observační studie zahrnující přes 900 HD pacientů, kdy dvouletá kumulativní incidence primární průchodnosti byla 57% u pacientů s AVF a 36,4% u pacientů s AVG. Srovnání ukazuje 1,4 násobné riziko ztráty průchodnosti a 1,5 násobné zvýšení mortality u pacientů s AVG proti AVF [32]. Mezi nevýhody patří riziko infekce u ePTFE graftů, které je oproti autologní AVF až desetinásobně vyšší [33].

3.3.3 UMÍSTĚNÍ ePTFE PROTÉZY

Implantace AVG nepředstavuje technický problém; zásadní je však rozvaha o jeho uložení. AVG musí mít nejenom dostatečný průtok, ale musí splňovat minimální kosmetické požadavky, musí být dobře přístupný a v případě jeho komplikací musí být snadno reparabilní. Implantaci musí provádět cévní chirurg zkušený v problematice cévních náhrad a znalý problematiky materiálů a typů jednotlivých cévních náhrad, protože vývoj AVG k HD je velmi pohyblivý. Kromě kvality materiálu se musí brát v úvahu také cena AVG.

Pro dlouhodobou dobrou funkci je třeba také zvážit průsvit protézy. Nejběžnější průměr je 6 mm, 8 mm protéza je indikována u nemocných se silným podkožím. Průsvity pod 6 mm jsou obtížně kanylovatelné, 8 mm průsvity ohrožují nemocného vysokým průtokem. Vlastní anastomózy jsou nejčastěji typu end-to-side. U žilní je třeba akceptovat nutnost, že žíla musí mít kalibr nad 3 mm, jinak vznikne záhy stenóza a uzávěr na podkladě intimální hyperplazie. Obě anastomózy by měly být od sebe vzdáleny, při nedodržení tohoto pravidla dochází ke vzniku vazivového plastronu, který komplikuje případné revize. Za delikátní část implantace AVG se považuje tvorba podkožního tunelu. Je nutné použít tunelizátor instrumentaria. Při jeho nedostupnosti se používají různé improvizace, které vedou ke zhmoždění podkoží. Důsledkem je zhoršené vhojení protézy, krvácení kolem ní a vznik perigraft seromů.

Nejvýhodnější lokalizací pro uložení AVG je volární strana předloktí. V loop poloze (smyčka) jsou obě anastomózy těsně pod loketním ohbím a je maximálně využita délka jako kanylační segment graftu. Tato poloha umožňuje snadné revize graftu. Není využitelná u nemocných se štíhlým předloktím. Uložení AVG na předloktí v přímém průběhu, kdy je arteriální anastomóza na radiální artérii, je vhodné jako sekundární přístup, kdy je arteriální artérie po předchozí AVF hypertrofická s vysokým průtokem a AVG ji spojuje s vhodnou žilou.

Nejčastější je použití protézy jakožto kanylačního segmentu uložení protézy na paži v přímém průběhu. Distálně na brachiální artérii je lokalizována tepenná anastomóza, která by měla být vzhledem k průměru protézy co nejkratší. Žilní anastomóza je lokalizována proximálně na cefalické, bazilické nebo brachiální žíle; její délka odvisí od kalibru žíly, měla by být minimálně 15-20 mm. Obě anastomózy jsou typu konec protézy ku straně cévy. Méně často je indikováno našití žilní anastomózy do vyšší etáže např. na axilární žílu nebo uložení

protézy v extraanatomické lokalizaci. Lokalizace protézy do oblasti tříselné je pak určena specifické skupině nemocných, kdy všechny ostatní možnosti byly vyčerpány [34, 35].

3.3.4 KOMPLIKACE

3.3.4.1 Krvácení

Časné krvácení po implantaci AVG je většinou z místa anastomózy nebo z podkožního tunelu kolem protézy. Příčinou je chybná chirurgická technika, i když je třeba brát v úvahu, že krvácení může být u nemocných v konečné fázi renálního selhávání způsobeno poruchou funkce destiček. Tento stav se nazývá dysfunkční hemostáza. V laboratorních hodnotách vidíme prodloužené časy krvácivosti, zatímco ostatní koagulační parametry i počet destiček jsou v normě. U správně předoperačně připraveného nemocného by se neměla vyskytnout [36]. Tato komplikace vyžaduje bezprostřední revizi a ošetření zdroje krvácení. Ponechaný hematoma způsobuje útlak protézy s rizikem trombózy nebo se může infikovat.

Pozdní komplikací je pak krvácení z vpichů po dialýze, které se může komplikovat vznikem hematomu s rizikem infekce či vytvořením pseudovýdutě. Tato komplikace se vykytuje u dlouho používaných interponátů, kde jejich stěna poškozena (natržena) opakovanými vpichy. Krvácení z vpichů je také projevem zvyšováním tlaku v protéze při stenóze žilní anastomózy nebo při stenóze centrálního žilního traktu.

V praxi platí, že nemocní s ESRD s klinicky významným rizikem krvácení by měli být včas odhaleni, diagnostikováni a zaléčeni nefrologem před elektivním chirurgickým výkonem nebo jinou invazivní procedurou. Sledování stavu protézy vyžaduje komplexní přístup nejen celého odborného personálu, ale i nemocného.

3.3.4.2 Stenóza a trombóza

Příčinou časné trombózy AVG jsou oběhová nestabilita nemocného či taktické a technické chyby při operaci. Další příčinou může být zevní útlak hematomem. Oběhová nestabilita a současný útlak hematomem mohou být příčinou uzávěru AVG během jeho

používání. Mnohem častější trombotickou komplikací AVG jsou jeho pozdní uzávěry. Nefyziologické tlakové a průtokové poměry v AVG vedou téměř pravidelně k progredující stenóze v oblasti venózní anastomózy. Porušená hemodynamika vyvolává nefyziologický tok a je podkladem pro vznik myointimální hyperplazie s následným trombotickým uzávěrem.

Primární průchodnost AVG je 32,8%, asistovaná průchodnost 44,7% a sekundární průchodnost 47,6% dle studie Bachledy et al. [30]. Výsledky nejnovější multicentrické retrospektivní kohortové studie Voorzaata et al. uvádějí primární průchodnost AVG 45%, asistovanou průchodnost 65% a sekundární průchodnost 90% [37].

Neuspokojivá dlouhodobá funkce AVG vyvolává řadu otázek jak zabránit vzniku a jak řešit stenózu venózní anastomózy. Proces intimální hyperplazie je na buněčné a molekulární úrovni znám, ale v současné době neznáme žádnou látku nebo postup, který by dokázal jejímu vzniku zabránit. Faktorů je zřejmě mnoho, ale za ovlivnitelný se považuje porucha hemodynamiky na žilní anastomóze. Prevence je spojena se snahou změnit geometrii anastomózy nebo v ovlivnění procesu myointimální hyperplazie lokální medikamentózní terapií [38, 39]. Stenóza protézy může také vzniknout v místě opakovaných kanylací, kdy místem vpichů vrůstají do protézy kapiláry a vytváří podmínky pro vznik intimální hyperplazie v protéze [40].

AVG v celém svém průběhu včetně anastomóz a centrálního výtokového traktu vyžaduje trvalou monitoraci jak fyzikálním sledováním, tak pomocí DUS; veškerá stenotická místa je třeba zavčas identifikovat a ošetřit.

V terapii dnes dominují endovaskulární metody jako perkutánní transluminální angioplastika, stent a stentgraft [41, 42]. Při trombóze graftu jsou dnes preferovány hybridní výkony, i když dle zvyku pracoviště lze použít metody čistě chirurgické nebo čistě endovaskulární [30, 43].

3.3.4.3 Neinfekční tekutinové kolekce

Do těchto komplikací řadíme hematom, serom/perigraft reakci a lymfatické komplikace. Hematomy jsou důsledkem opakovaných kanylací při HD; diferencíálně-diagnosticky je zcela zásadní odlišit infekci, absces či pseudovýduť. Drobný hematom lze

ošetřit kompresí, větší punkcí. Serom či také perigraft reakce se vyskytuje výlučně kolem ePTFE protéz (především dříve používané GORE – Diastat), vzniká transudací sterilní tekutiny podobné séru a graft je v různém rozsahu obklopen fibrózní pseudomembránou. Etiologie vzniku je nejasná. Projevem jsou kožní zánětlivé změny, útlak a snížený průtok AVG. Komplikace často skončila vyjmutím graftu [44, 45]. Ohraničená lymfatická kolekce, lymfatická sekrece či lymfedém vznikají v důsledku poranění lymfatických cév při nešetrné preparaci či při tunelizaci protézy podkožím. Malou kolekci je možno sledovat, v případě sekrece je zapotřebí chirurgická revize. Lymfedém je možno po vyloučení žilní hypertenze léčit konzervativně, obvykle se vstřebá po dnech či týdnech elevace končetiny. Každá intervence směřující k vyřešení komplikací je bohužel zároveň rizikovým faktorem pro vznik infekce AVG [46].

3.3.4.4 Pseudovýdutě

U AVG se vyskytují pouze nepravé výdutě. Pseudovýdutě v průběhu protézy – kanyláčnického segmentu vznikají po kanylacích při HD jako následek opakovaných vpichů, nedokonalé komprese místa vpichu a následného krvácení z protézy či při špatné technice kanylací na krátkém úseku protézy vedoucí k oslabení její stěny. Klinický nálezní pulzující rezistence je prvním projevem pseudovýdutě, diagnóza je potvrzena DUS nálezem výdutě. Dělí se dle lokalizace a dle etiologie, což pak určuje léčebný postup. Malé pseudovýdutě je možno sledovat, větší jsou léčeny chirurgicky. Je možné i endovaskulární ošetření [47]. Je-li pseudovýdutě lokalizována v anastomóze, je vysoké riziko jejího krvácení a vždy vyžaduje chirurgickou léčbu. Nejčastější příčinou anastomotických pseudovýdutí je infekce, léčba pak odpovídá léčbě rozvinuté infekce [36]. Důležitá je edukace personálu dialýzy a také samých nemocných, aby byli schopni závčas rozpoznat tuto komplikaci a minimalizovat rizika z ní plynoucí [48].

3.3.4.5 Centrální žilní hypertenze

Příčinou jsou stenózy a uzávěry centrálního výtokového traktu. HD populace je z tohoto hlediska velmi riziková, u většiny lze v anamnéze zjistit kanylace centrálního žilního

systému z důvodu zavedení centrálního žilního katétru, defibrilátoru, kardiostimulátoru či dočasného dialyzačního katétru. Před založením cévního přístupu je zásadní odebrání podrobné anamnézy, fyzikální vyšetření nemocného a při nejasných nálezech DUS a ev. flebografie. Nepoznané stenózy žilního traktu po založení cévního přístupu pod vlivem změněného krevního toku velmi rychle progredují a dochází ke klinickým projevům centrální žilní hypertenze [36]. Klinický nález je pestrý; často je výrazný otok horní končetiny a vyskytují se další příznaky svědčící pro žilní insuficienci, jako jsou pigmentace, indurace, ulcerace prstů. Při dialýze se prokazují vysoké žilní tlaky a recirkulace. Interponát je v otoku k HD špatně přístupný. Riziko uzávěru AVG je vysoké. Diagnostika je pomocí fistulografie zobrazením výtokového traktu. Stenózu lze ošetřit endovaskulárně pomocí angioplastiky s možností zavedení stentu. Dlouhodobé výsledky však nejsou přesvědčivé. Chirurgické možnosti léčby jsou indikovány spíše při uzávěrech a zahrnují bypass uzavřeného místa či zrušení AVG [43, 49, 50].

3.3.4.6 Hyperfunkční AV zkrat/arteriální steal syndrom/distální hypoperfúzní ischemický syndrom

Založení každého AV cévního přístupu snižuje prokrvení periferie. Ischémie periferie bývá zřetelnější u nemocných s aterosklerotickým postižením tepen u diabetiků a u kuřáků. V literatuře používaný výraz steal syndrom vychází z komplikací AVF a vyjadřuje vliv nasávání krve z periferie končetiny. Výraz steal je v této souvislosti především používán v americkém písemnictví. V souvislosti s AVG není příliš vhodný, protože většina AVG má přítok v oblasti lokte z brachiální artérie, kde není podíl nasávání prokazatelný, jedná se hyperfunkční zkrat. Prevencí vzniku hyperfunkce AVG je krátká arteriální anastomóza, menší průsvit protézy nebo tvar protézy. Projevy ischemie mohou být mírného stupně, kdy jsou přítomny pocity chladu a necitlivosti, které se vyskytují jen při HD. Obvykle nevyžadují léčbu, mohou spontánně vymizet. Těžký stupeň ischemie se projevuje trvalou bolestí, může dojít až k trofickým změnám, nekrotizacím. Projevy komplikace mohou být časně nebo pozdní; okamžitě po založení spojky nebo se příznaky rozvíjejí po několik týdnů, obvykle však do jednoho měsíce [51]. Při měření DUS není vlastní hodnota průtoku směrodatná, zásadní je klinický nález [52, 53]. Diagnóza komplikace není obtížná, v objektivním nálezu chybí periferní pulzace, které se při kompresi protézy obnoví. Tento test však nemusí být průkazný

u nemocných se sklerotickým periferním řečištěm. Přínosné je doplnění DUS a hlavně angiografického vyšetření. K možnostem léčby patří banding, kdy větší šanci na úspěch mají vysokopřítokové spojky, často je však komplikován trombózou. Mezi metody revaskularizační patří DRIL (distal revascularization and interval ligation), RUDI (revision using distal inflow) a PAI (proximalization of the arterial inflow) [54]. Poslední možností je zrušení spojky, což sice řeší problém, ale nemocný ztrácí přístup k HD [33].

3.3.4.7 Nervové dysfunkce

Periferní nervové dysfunkce jsou u nemocných v konečné fázi renálního selhávání velmi časté, proto může být obtížné určení míry závislosti na cévním přístupu. Vzácnou, avšak potenciálně devastující komplikací je ischemická monomelická neuropatie (IMN), která se vyznačuje unilaterální dysfunkcí periferních nervů současně s absencí arteriální nedostatečnosti. Projevuje se senzomotorickým deficitem všech tří nervů předloktí, subjektivně jsou přítomny bolesti, parestázie, necitlivost. Obvykle je výraznější senzorické postižení než objektivní nález, což může ztížit již tak obtížnou diagnostiku [55]. Jsou-li však přítomny příznaky IMN, měla by následovat okamžitá léčba, ať už je či není přítomen hemodynamicky výnamný steal. Chirurgická léčba je stejná jako v případě hyperfunkční spojky, i zde může mít její zpoždění fatální následky pro nemocného [56, 57]. Někdy bývá dáván do souvislosti se založením AVG na předloktí syndrom periferní nervové komprese neboli entrapment syndrom [58].

3.4 INFEKCE ARTERIOVENÓZNÍHO GRAFTU

Infekce AVG je život ohrožující komplikace. Pacient, který má založený AVG, má velmi pravděpodobně vyčerpané další možnosti napojení na dialyzační přístroj. V této situaci je ohrožen nejen ztrátou dialyzačního přístupu, ale také na životě. V literatuře je uváděna jako druhá nejčastější příčina ztráty dialyzačního přístupu po trombóze AVG. Také patří k druhé nejčastější příčině úmrtí pacientů s CKD [59, 60]. Mortalita je uváděna kolem 5% pacientů

hospitalizovaných pro infekci AVG [61]. Postihuje nejčastěji AVG do jednoho, případně druhého roku od založení [62].

3.4.1 INCIDENCE

Výskyt infekce u ePTFE graftů je oproti autologní AVF je 5-10 vyšší [33, 63, 64]. Incidence infekce AVG se pohybuje od 1 do 40 % (viz. tabulka 1). Velké rozdíly v celkových počtech hodnocených AVG i v množstvích studií jsou dány lokalitou, několikanásobně vyšší čísla nemocných s AVG ve Spojených státech amerických jdou navrub tamní dřívější hemodialyzační politiky, kdy až do roku 2005 bylo jako cévní přístup primárně indikováno založení AVG. V Evropě i jinde ve světě jsou pak počty nemocných menší. Incidenci infekce AVG uvádíme v tabulce 1, kde jsou observační studie z jednotlivých center a RCTs (randomized control trials) v tabulce 2 (volně podle Kingsmore, 2020 [65]). Výsledná procenta však nelze jednoduše porovnávat, neboť se jedná někde o vysoce vyselektované kazuistiky s variabilním sledováním a někde o RCTs se závěry, které jsou založené spíše na sledování průchodností než infekcí, často vykazované pomocí několika různých metod.

Prospektivní kanadská studie udává relativní riziko infekce AVG 2,5 na 1000 dialyzačních procedur. Relativní riziko infekce autologních AVF byla ve stejné studii vyhodnoceno na hodnotu 0,2 [66].

Tabulka 1. Incidence infekce arteriovenózního graftu - single-center případové studie (case studies)

Autor, rok	Počet AVG	Incidence infekce
Ryan, 2004	1441	3,5 %
Ram, 2010	219	17 - 19 %
Harish, 2011	1309	9 - 14 %
Bachleda, 2012	53	28,3 %
Antoniou, 2009	15	18 %
Schild, 2008	702	9,5 %
Allemang, 2014	265	9 %
Harlander-Locke, 2014	17	6 %
Lioupi, 2011	48	6 %
Scarritt, 2014	78	6 %
Wijeyaratne, 2011	17	18 %
Karatepe, 2013	24	4 %
Peng, 2003	163	26,1 %
Akoh, 2010	80	17 %
Nikeghbalian, 2006	21	19 %
Salimi, 2008	80	6 %
Chia, 1999	90	21 %
Raju, 1987	600	35 %
Maytham, 2015	52	16 %
Desai, 2019	266	1,2 %
Chiang, 2014	45 a 19	20 % a 40 %
Glickman, 2016	138	11 %
Tozzi, 2016	60	3 %
Wang, 1996	61 a 48	1 %/y a 2,3 %/y
Kakkos, 2008	76	6,6 %
Berard, 2015	46	2 %
Mistry, 2013	12	8 %

Tabulka 2. Incidence infekce arteriovenózního graftu - randomized control trials

Autor, rok	Počet AVG	Incidence infekce
Rooijens, 2005	84	1/84, 0.13/y
Keuter, 2008	51	6 early, 15 %
Morosetti, 2011	27	0
Davoudi, 2013	30	17 %
Dammers, 2003	52 a 57	0.12/py a 0.03/py
Ko, 2009	47 a 42	4 a 5 %
Kennealey, 2011	26 a 27	0.1 py a 0.13 py
Shemesh, 2015	80 a 80	3,8 a 3,8 %
Glickman, 2001	71 a 71	5,6 a 5,6 %

3.4.2 PROJEVY

Většina infekcí je spojena nebo přímo způsobena kanylací AVG při dialýze. Začíná se šířit od místa vpichu. Může pokračovat jako malý podkožní absces, který lze vyřešit ATB terapií a drenáží, případně incizí. Tento malý lokalizovaný zánět však bývá výjimečný.

V případě časných stádií infekce je klinická manifestace minimální a objeví-li se příznaky, pak jsou nespecifické. V laboratorních hodnotách mohou být zvýšeny známky akutního zánětu, výsledky hemokultur jsou negativní [67]. Subklinické infekce jsou často přehlíženy a nediodnostikovány [60].

Častěji se vyskytuje proteplení, erytém, lokální citlivost až bolestivost, otok či zatvrdnutí v průběhu celého graftu přecházejí do okolí. Je-li stav komplikován vznikem abscesu, v případě jeho samovolné drenáže může dojít až k obnažení protézy. Postižení celé protézy, kdy je lůžko graftu vyplněno hnisem a protéza v něm „plave“, se nazývá tunelová infekce (viz. obrazová dokumentace, obrázky 1, 2, 3). Jde o velmi závažný stav, jehož prvním projevem může být krvácení z anastomózy [68].

Celkové příznaky jako horečka a sepsa jsou důsledkem bakteriémie. Ačkoliv příčinou tzv. „bloodstream infection“ jsou z dialyzačních přístupů na prvním místě dialyzační katetry, je třeba mít na zřeteli nebezpečí hematogenního rozsevu infekčního materiálu i u infikovaných AVG a vzniku metastatických infekcí jako endokarditida, osteomyelitida či

embolizace do plic, včetně sepse s multiorgánovým selháním s fatálními následky [69]. Chybění výše uvedených příznaků a symptomů nevylučuje možnost klinicky němé infekce graftu, obzvláště v případech jinak nevysvětlitelné sepse, laboratorních známek zánětu či horečky neznámého původu [70] (viz. obrazová dokumentace, obrázek 4).

3.4.3 ETIOLOGIE INFEKCE A VZTAH UREMICKÉHO PACIENTA K INFEKCI

Nemocní v konečné fázi renálního selhávání mají zvýšený sklon k infekcím. Infekce je druhou nejčastější příčinou selhání funkce cévního přístupu a je častou komplikací vyžadující hospitalizaci. U HD populace jsou infekce druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kardiovaskulárních chorobách [71]. Etiologie infekce je u této skupiny nemocných multifaktoriální.

Důvodem častých infekcí u HD populace nejsou „jen“ opakované vstupy do cévního řečiště. Bylo zjištěno, že konečné stadium renálního selhávání je spojeno s aktivací imunitního systému ve smyslu systémového zánětu, oxidativního stresu a imunitního deficitu. Systémový zánět a oxidativní stres jsou hlavními mediátory aterosklerózy a arteriosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění, kachexie a anémie. Imunitní deficit je příčinou zvýšení incidence mikrobiálních infekcí, jejichž průběh je u této populace často velmi závažný [72].

CKD je s imunitním systémem velmi úzce spjata. Renální selhání vede k uvolňování tzv. alarminů, tj. molekulárních struktur typických pro povrch buněk jak vlastních (damage associated molecular patterns, DAMPs) tak patogenních (patogen associated molecular patterns, PAMPs), a dalších zánětlivých faktorů do krevního oběhu, což u nemocných zvyšuje morbiditu a mortalitu. Imunitní systém je u ESRD nemocných ovlivňován proteinurií, podvýživou, přetížením železem, hladinou vitamínu D, chronickým zánětem, dialyzačním procesem a narušením rovnováhy mezi produkcí volných radikálů a antioxidantů a uremických toxinů. Proteinurií ztrácí nemocný velké množství imunitních faktorů, jako jsou adaptorové proteiny a protilátky. CKD snižuje proliferaci buněk kostní dřeně, což vede ke snížení počtu imunitních buněk a vzniku anémie. V důsledku krevních převodů dochází k přetížení organismu železem, které pak narušuje fagocytární aktivitu a schopnosti makrofágů a neutrofilů, vyčerpání CD4⁺ T-lymfocytů a nárůst CD8⁺CD28⁻ T-lymfocytů. Další komplikací zvýšených hladin železa je růst zánětlivých makrofágů M1, které prohlubují

lokální zánět, oxidativní stres a zpomalují reparační mechanismy. Vše pak zhoršuje aterosklerotické postižení a progresi CKD. Také změny hladin vitamínu D a parathormonu vedou k dysfunkci imunitních buněk. Zvýšené hladiny parathormonu zvyšují koncentrace cytosolického vápníku, a spolu pak snižují fagocytární schopnosti polymorfonukleárních, proliferaci B-lymfocytů a produkci protilátek. Dochází k inhibici receptoru pro vitamín D již v časných stádiích ledvinného onemocnění. Vitamín D působí jako silný imunomodulátor přes potlačení produkce cytokinů Th-1 a zánětlivých makrofágů. Na dysfunkci polymorfonukleárních, T-lymfocytů a monocytů se podílí kromě samotného dialyzačního procesu také uremické toxiny. Bylo prokázáno, že urémie může u ESRD nemocných změnit funkci získaného i vrozeného imunitního systému [73]. Urémie snižuje funkci antigen prezentujících buněk (antigen presenting cells, APCs) a počet NK (natural killer) buněk. U HD pacientů jsou sniženy sérové hladiny MBL (manose binding lectine), mají úbytek dendritických APC buněk, snížený počet B-lymfocytů a je omezená kapacita produkovat protilátky. Sniženou expresí antiapoptotické molekuly Bcl-2, deficitem IL-7 a nárůstem exprese IL-2 receptorů je sniženo množství naivních T-lymfocytů v kombinaci s expanzí vysoce diferencovaných paměťových T-lymfocytů. Zásadně se zde podílí snížená produkce nově vytvářených T-lymfocytů brzlíkem. To má vliv na CD 4+ a CD 8+ T-buněčný kompartment a vede k expanzi paměťových T-lymfocytů, které mají prozánětlivý fenotyp a přispívají k low-grade zánětům u ESRD nemocných a destabilizují aterosklerotické pláty.

Bylo prokázáno, že účinek ztráty renálních funkcí na brzlík se nezmění po obnovení renální funkce po transplantaci ledviny a představuje tak dlouhodobý rizikový faktor úmrtnosti. Nejnovější výzkumy ukazují v pokusech na zvířatech, že omlazení brzlíku je možné, i když zatím není u člověka použitelné [74].

U pacientů s CKD se vyskytuje tzv. imunosenescentní stav, což znamená, že lymfoidní linie je nakloněna směrem k myeloidní linii, je snížena funkce aktivovaných imunitních buněk a je změněna exprese cytokinů, jev známý jako tachyfyaxe. Nemocní s ESRD jsou imunosuprimováni, jejich imunitní systém ztrácí svou normální funkci a to vede k vysokému riziku výskytu infekcí [73].

Na zvýšeném riziku infekcí se u dialyzovaných nemocných kromě imunitního deficitu podílí další stavy, které jsou spojené s vyšším rizikem infekce i u běžné populace, tzv. rizikové faktory obecné. Obecně lze říci, že lepší dostupnost hemodialýzy vede k méně přísnému výběru indikovaných nemocných a zvyšuje se podíl starších pacientů, diabetiků a

jedinců s mnoha dalšími komorbiditami. Předpokládá se, že trend vyššího věku u dialyzovaných pacientů způsobuje zvýšenou náchylnost k infekcím; opakovaně se ukázalo, že vyšší věk je nezávislým rizikovým faktorem infekce u dialyzované populace [75].

Ambivalentním faktorem je obezita, neboť se uvádí, že obezita u zdravé populace či obezita z chirurgického pohledu při zakládání cévního přístupu je rizikovým faktorem infekce; avšak ze strany nefrologů byla prokázána tzv. reverzní epidemiologie, tzn. že vysoký body mass index zlepšuje přežití hemodialyzované populace [76].

Hypoalbuminemie je ukazatelem predispozice k infekci. Minga et al. srovnával retrospektivně hodnoty sérového albuminu měsíc před výskytem infekce AVG s kontrolní skupinou bez infekce a zjistil výrazně nižší hodnoty albuminu ve skupině s infekcí AVG [62].

Mezi další obecné rizikové faktory pro vznik infekce patří malnutrice, mužské pohlaví [61], délka hospitalizace, diabetes mellitus, bakterémie v anamnéze, „bloodstream infections“ a infekce v jiné lokalizaci (diabetický či ischemický defekt, dekubity, CVC, infekce močového traktu, endokarditida, osteomyelitis, pneumonie a další), snížená a nedostatečná osobní hygiena [77] a HIV infekce [78].

3.4.4 RIZIKOVÉ FAKTORY SPECIFICKÉ

Hemodialyzační procedura již sama o sobě s sebou nese množství rizik, jako jsou neadekvátní hospodaření s vodou a tekutinové bilance, opakované používání dialyzačních přístrojů a opakované porušování kožní integrity.

Patří sem však také možné chyby ošetřujícího personálu. Bylo prokázáno, že např. nedostatek ošetřujícího personálu se ukázal jako jeden z rizikových faktorů infekce cévního přístupu [60].

Gulati et al. provedli multivariační analýzu, která identifikovala tři hlavní rizikové faktory vzniku infekce u HD pacientů: jiný cévní přístup než AVF („non-AVF“), zvýšený počet hemodialyzačních sezení a nízké sérové hladiny kalcia [79].

Kolonizace *Staphylococcus aureus* byla popsána jako další rizikový faktor HD populace. Nemocní v pravidelném dialyzačním léčení mají více než dvojnásobně zvýšené

nálezy *Staphylococcus aureus* jako nosičského kmene na nosní sliznici. Již v minulosti byla u HD pacientů prokázána spojitost mezi nosním nosičstvím kmenů *Staphylococcus aureus* a častějšími epizodami bakteriemií [80]. Lokální aplikací mupirocinu lze dosáhnout téměř úplné eradikace *Staphylococcus aureus*, přičemž díky této strategii lze snížit počet epizod bakteriemií způsobených *Staphylococcus aureus*. Důsledkem však byl nežádoucí nárůst bakteriální rezistence na mupirocin [81]. V současné době není proto rutinní eradikace nosního nosičství *Staphylococcus aureus* v rámci prevence infekcí u HD populace doporučena [82].

Další skupinu tvoří rizikové faktory, které jsou specifické pro AVG. Lokalizace AVG je zásadní pro eliminaci zvýšeného rizika infekce. Velmi problematickou oblastí je krajina tříselná [35, 83]. Je-li dolní končetina poslední možností, jak nemocnému zajistit kvalitní cévní přístup, jeví se jako výhodnější umístění AVG o něco distálněji a založení anastomóz v oblasti střední třetiny stehna [84]. Jiní autoři nenašli rozdíl mezi infikovanými AVG umístěnými v horní třetině nebo střední třetině stehna [83, 85].

Bylo prokázáno, že uzavřený a již nepoužívaný, tzv. zamlklý (z angl. silent) či také opuštěný (z angl. abandoned) a in situ ponechaný AVG je častým zdrojem infekčních komplikací dialyzovaných pacientů, i bez klinických příznaků infekce v místě protézy [86, 87]. Jelikož nelze všechny dialyzované nemocné vystavit riziku operace pro nefunkční nepoužívaný AVG, je snaha identifikovat podskupiny pacientů se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, a tyto dovyšetřit za pomoci radiodiagnostických metod [69]. Jsou autoři, kteří doporučují u těchto rizikových podskupin přímo vyjmutí uzavřených AVG [1].

Studii, srovnávajících souvislost mezi technikou vpichů a infekcí, je málo. Některé udávají zvýšenou incidenci infekcí při používání techniky knoflíkové dírky, kdy se jehly střídají ve stále stejných bodech, ve srovnání s žebříčkovou metodou, kdy se místa vpichů postupně posouvají [88, 89].

Riziko infekce se v pooperačním období také zvyšuje opakovanou expozicí protézy při revizi a přímo úměrně narůstá s jejich počtem [90]. Infekce AVG byla v 53% zjištěna v lokalitě, kde již byla v minulosti provedena incize z důvodu revize [91].

3.4.5 MIKROBIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA

Mikrobiologické vyšetření a nalezení původce infekce je zcela zásadní, neboť umožní cílenou antibiotickou léčbu s optimální antimikrobiální a klinickou účinností. Problém nastává již při odběru relevantního biologického materiálu. V případě infekcí AVG nelze při snaze o zachování stávajícího cévního přístupu k HD zdroj infekce jednoduše vyjmout a poslat na mikrobiologické vyšetření. Je možné provést stěr z místa vpichu dialyzační jehly do AVG, což může být zavádějící pro nízkou záchytnost patogenů a vysoké procento kontaminace kožní flórou.

Další možností je stěr z dialyzační jehly po jejím vyjmutí po skončení HD a/nebo kvantitativní vyšetření dialyzační jehly v kultivačním bujónu, neboť tato byla v kontaktu s umělou cévní protézou. I v tomto případě je důležité rozlišit relevantního patogena od kontaminující flóry.

Odběr hemokultur je zcela na místě v případě febrilií, septického stavu či celkové alterace, nicméně se jedná o pozdní příznaky infekce AVG. Při hledání původce infekcí subklinických je provedení odběru hemokultury otázkou, neboť není přítomna bakteriémie a je tedy nižší záchytnost. Pro rozlišení etiologického agens od kontaminace se doporučuje odebrat hemokultury z AVG co nejdříve po prvních příznacích před aplikací antibiotik a současně odebrat krev i z jiné periferní venepunkce. Pomocí porovnání času do positivity (Differential Time To Positivity) u každé z obou hemokultur je možné předpokládat, zda infekce krevního řečiště vychází z AVG či nikoli. Pokud je rozdíl více než dvě hodiny (hemokultura odebraná z AVG je detekovaná dříve), pak se pravděpodobně jedná o infekci AVG [92].

Cévní přístup k HD bývá nejčastěji infikován podmíněnými patogeny kožní mikroflóry, převážně se tedy jedná o gram-pozitivní koky. *Staphylococcus aureus* (koaguláza-pozitivní stafylokok) bývá zachycen až v polovině případů. V další literatuře je v popředí uváděn druh *Staphylococcus epidermidis* se záchytem až 70-90% [93].

Další v pořadí jsou ostatní gram-pozitivní organismy a gram-negativní tyčinky. Mykotické infekce jsou vzácné [94].

Infekce způsobené *Staphylococcus aureus* bývají spojeny s vyšším procentem komplikací a horšími výsledky než infekce způsobené jinými bakteriemi [68]. Mezi

komplikace způsobené tímto druhem patří metastatické infekce jako osteomyelitida, endokarditida, epidurální absces či septická artritida [95].

AVG infikované *Staphylococcus aureus* mají nejen více komplikací, ale také často vyšší rezistenci vůči antibiotické terapii [96].

Jednotlivé výsledky mikrobiologických vyšetření je třeba hodnotit komplexně, ve spolupráci cévního chirurga, mikrobiologa a nefrologa. Odlišení kontaminace od infekce může být problematické, neboť většina běžných patogenů patří mezi nejběžnější kontaminanty – jako např. *Staphylococcus epidermidis*. Zásadní je získání reprezentativních vzorků, které odpovídají ložisku infekce a obsahují skutečného vyvolavatele infekce, který však není homogenně zastoupen v celém ložisku infekce [97].

U časných infekcí (do 4 měsíců po založení AVG) bývají původci virulentní bakteriální kmeny a bývá přítomna bakteriémie. Velmi často je detekován *Staphylococcus aureus* či gram-negativní tyčky. Pozdní infekce (od 4 měsíců po operaci) jsou způsobeny nízkou virulentními kmeny, které protézu kolonizují a vytvářejí na ní biofilm. Jedná se převážně o kmeny druhu *Staphylococcus epidermidis* a jiné koaguláza-negativní stafylokoky a vzácně některé plísně.

Antibiotická léčba infekce cévní protézy musí být dlouhodobá, v řádech týdnů až měsíců. Podle kultivace se podává vancomycin v kombinaci s piperacilinem/tazobactamem, často v průběhu HD. Tato kombinace pokrývá jak gram-negativní, tak gram-pozitivní *Stafylococcus* včetně Methicilin resistantní *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa* [93].

Bohužel v současnosti neexistují optimální mikrobiologické metody využitelné v diagnostice infekcí cévních protéz.

3.4.6 PREVENENCE

Nejlepší prevencí je eliminace ovlivnitelných rizikových faktorů, uvedených výše.

Snaha o snížení počtu infekcí cévního přístupu by se měla obecně zaměřit na správné indikace AVG a minimalizaci používání CVC z důvodu „bloodstream infection“.

Ponechávání CVC in situ na dobu delší, než je nutné, vede k dvojnásobnému nárůstu počtu infekcí za rok [41].

Preventivním opatřením je pre- a pooperační antibiotická profylaxe, která je doporučována ke snížení rizika intraoperační kontaminace umělých cévních protéz. Adekvátní dávka vhodného antibiotika by měla být podána před incizí kůže a poté v ní pokračováno k zajištění udržení hladiny nad minimální baktericidní koncentraci. Jelikož se jedná o primárně rizikové nemocné, celková doba podávání je 7-10 dní. Samozřejmostí by mělo být dodržování zásad asepse a antiseptiky, nejen při operačním výkonu, ale i při každé manipulaci s AVG během HD či revizi.

Ačkoliv byla prokázána souvislost mezi nosičstvím kmenů *Staphylococcus aureus* na nosní sliznici a četností infekčních epizod, nebyla vzhledem k nárůstu nežádoucí bakteriální resistance doporučena jeho rutinní eradikace.

3.4.7 DIAGNOSTIKA

Diagnóza rozvinuté, klinicky zřejmé infekce AVG není složitá a obvykle není třeba doplňovat radiodiagnostická vyšetření k jejímu potvrzení. Největším problémem je rozpoznání časných stadií infekce, infekcí subklinických či také označovaných jako tzv. low-grade.

3.4.7.1 Laboratorní metody

Ke sledování progresu zánětu lze použít sledování různých laboratorních parametrů.

Aktivací sympatického autonomního nervstva dochází k leukocytóze. Jsou vyplaveny marginující leukocyty, tedy ty, které nejsou v krevním proudu, ale při okrajích kapilár a venul, ve slezině a játrech, odkud jsou po podnětu (adrenalin, kortikoidy) vyplaveny a zvyšují koncentraci leukocytů v proudící krvi. Později se tvoří ve zvýšeném množství v kostní dřeni. Jedná se nespecifický parametr.

Zvýšení sedimentace erytrocytů (FW - Fåhræus-Westergren, ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate) je způsobeno změnou povrchového napětí erytrocytárního náboje a zvýšením koncentrace fibrinogenu, jde o reakci vysoce senzitivní, ale také vysoce nespecifickou.

Proteiny akutní fáze jsou plazmatické proteiny, jejichž koncentrace se zvyšuje (α 1-antitrypsin, orosomukoid, fibrinogen, C-reaktivní protein - CRP) nebo snižuje (albumin, prealbumin, transferin) jako odpověď na zánětlivý stav. Tvoří se především v játrech a to působením cytokinů (IL-1, IL-6, TNF α). S výjimkou CRP dochází ke vzestupu pomaleji, s různou dynamikou a s výjimkou CRP nejsou obecně ke sledování zánětlivé reakce či odpovědi na terapii vhodné.

Ke vzestupu hodnot prokalcitoninu (PCT) dochází již v řádu hodin – dnů, nejvýrazněji při bakteriálních systémových infekcích. K nárůstu hodnot dochází však také pooperačně, u nádorových a systémových onemocnění. Až na specifické indikace není doporučeno vyšetřovat CRP a PCT rutinně u zánětlivých onemocnění současně. V porovnání s CRP má vyšší senzitivitu a specifitu pro odlišení systémové a lokální infekce. U lokalizovaných a povrchových infekcí nedochází k výraznějšímu vzestupu koncentrace PCT.

CRP je protein akutní fáze, který je ukazatelem akutní zánětlivé odpovědi organismu. CRP pomáhá u dialyzované populace spolehlivě diagnostikovat jak klinicky zřejmou, tak skrytou infekci, užitečný je také při monitoraci odpovědi na léčbu. Fyziologická hladina plazmatické koncentrace CRP je udávána menší než 2-8mg/l. Hodnoty > 50 mg/l doprovází velmi pravděpodobně zánětlivý proces a hodnoty < 10 mg/l jej vylučují [70, 98].

3.4.7.2 Zobrazovací metody

Mezi klasické radiodiagnostické zobrazovací metody při podezření na infekci cévní protézy patří vyšetření ultrazvukové.

Z metod nukleární medicíny je při diagnostice infekce přínosná scintigrafie pomocí značených leukocytů (^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT), ale zejména metoda PET/CT pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG). Samotná výpočetní tomografie je již metodou obsoletní [99].

Radionuklidové metody jsou zaměřeny spíše na diagnostiku infekce protéz v cévní chirurgii; co se chirurgie arteriovenózních cévních přístupů týče, jedná se o ojedinělé příspěvky. Scintigrafie pomocí značených leukocytů využili v diagnostice infektů cévních přístupů k HD ve své studii Palestro et al [100], Ayus et al [86] a Nassar s Ayusem [69]. ^{18}F -FDG PET použili k diagnostice infekce uzavřeného AVG Musso et al [101] a ^{18}F -FDG PET/CT ve stejném případě nepoužívaného infikovaného AVG i v několika případech funkčního AVG úspěšně využili Bachleda et al. [87, 102].

3.4.7.2.1 Ultrasonografie a dopplerovská ultrasonografie (DUS)

Ultrazvukové vyšetření je metodou jednoduchou, dobře dostupnou i cenově přístupnou, nemocného nezatěžující. DUS hraje klíčovou roli při výběru cévního přístupu k HD, protože poskytuje zásadní údaje o morfologických a funkčních charakteristikách cév, které chceme využít k vytvoření AV přístupu.

Co se diagnostiky infekce týče, ultrazvukové vyšetření však spolehlivě zobrazí pouze pokročilou infekci s tekutinou kolem protézy. Metoda ale obtížně rozliší mezi hematodem či seromem [93]. Uplatnění tak nachází ultrazvukové vyšetření jen v diagnostice pokročilejších stádií infekce [91].

3.4.7.2.2 Pozitronová emisní tomografie s použitím ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG PET) a ^{18}F -FDG PET/CT

^{18}F -FDG PET a ^{18}F -FDG PET/CT jsou nejnovějšími metodami. ^{18}F -FDG-PET poskytuje funkční informace o regionálním metabolismu a umožňuje tak diagnostikovat infekci cévní protézy zobrazením zvýšené utilizace glukózy v zánětem postiženém okolí protézy již v časných stádiích.

Vyšetření PET je založeno na použití radioizotopů emitujících pozitrony. Základním principem PET je detekce dvou fotonů gama, které vznikají ve tkáni při anihilaci dvou antičástic, pozitronu a elektronu. Vznikají ve stejný okamžik, mají stejnou energii a emitují se v opačných směrech v úhlu 180 stupňů do okolního prostoru. Jsou zachyceny a zaznamenány po dopadu na dva protilehlé detektory, které jsou koincidenčně zapojeny, tedy tak, aby

zaznamenaly jejich současný dopad. Data jsou pak zpracována počítačem a je vytvořen obraz prostorového rozložení podaného radiofarmaka. Nejdůležitějším a nejpoužívanějším radiofarmakem používaným při vyšetření PET je ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (^{18}F -FDG), která se využívá se pro zobrazení oblastí s vysokým metabolickým obratem glukózy.

Mezníkem ve vývoji PET byl rok 1968 a objev 2-deoxy-2-fluor-D-glukózy. V roce 1968 se molekulu podařilo označit radioizotopem ^{18}F s vhodným poločasem rozpadu 110 minut. Je jen malé povědomí o tom, že prototyp této molekuly byl sestaven českými chemiky na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze, a to J. Pacákem, Z. Točíkem a M. Černým. Článek o syntéze FDG publikovali v roce 1969 [103]. O několik let později byli požádáni kalifornským lékařem Drellem o prodej této molekuly, aniž by jim vysvětlil důvod zájmu o tuto molekulu, jak píše prof. Pacák. V té době netušili, jaký by mohla mít jednu význam [104]. Teprve další pokroky ve vývoji ukázaly, jak významným přínosem pro rozvoj PET byla právě syntéza 2-fluoro-2-deoxy-D-glukózy.

PET/CT je hybridní systém kombinující spirální výpočetní tomografii (CT) a pozitronovou emisní tomografii (PET). Vyšetření PET poskytuje funkční informace o regionálním metabolismu a má ve vztahu k záchytu infekce protézy vysokou senzitivitu, CT poskytuje detailní strukturální a anatomické informace a má vysokou specifitu [105]. Kombinací obou informací získaných zároveň při jednom vyšetření lze dosáhnout optimálního výstupu. Hybridní PET/CT přístroj umožňuje kromě obvyklého zobrazení řezů PET a CT také přímou fúzi obou modalit. Je možné provádět PET a plnohodnotné CT, čehož se využívá zejména v onkologii či neurologii. V cévní chirurgii při podezření na infekci cévní protézy je pro nemocného výhodnější provedení PET a low-dose CT, tedy CT se sníženou intenzitou záření a podstatně nižší radiační zátěží.

3.4.7.2.3 Scintigrafie značenými leukocyty $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (Hexamethyl Propylen Amin Oxim značený Techneciem) WBC (White Blood Cells) SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT

Principem vyšetření je reinjekce in vitro označených autologních leukocytů separovaných z krve pacienta, které pak migrují do oblastí zánětu a jejich detekce pomocí jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) či hybridního SPECT/CT. Značení se

provádí ^{99m}Tc prostřednictvím HMPAO. Snímání probíhá nejprve za hodinu po intravenózní aplikaci radiofarmaka, za čtyři a standardně i za dvacetčtyři hodin.

Nevýhodou vyšetření jsou falešně pozitivní výsledky, které se objevují často v pooperačním období kvůli zkříženému označení krevních destiček. Toto období však nelze přesně ohraničit, neboť mírné homogenní vychytávání podél cévní protézy je udáváno jako normální do 1 roku po operaci a dokonce může přetrvávat natrvalo.

Přesnost vyšetření může být snížena signifikantní aktivitou krevního poolu, která může překrýt a zamaskovat low-grade infekci [106].

Metody značení leukocytů jsou technicky i časově náročné a separace krevních elementů vyžaduje jak speciální vybavení tak specializovaný personál. Nevýhodná je nutnost manipulace s otevřenou krví.

3.4.8 MOŽNOSTI LÉČBY

Management léčby infikovaného AVG by měl být zaměřen na antimikrobiální léčbu, tedy eradikaci infekce, a v ideálním případě zachování cévního přístupu [69]. Obecně můžeme léčbu rozdělit na konzervativní a chirurgickou. Většina autorů shrnuje a popisuje pouze léčbu chirurgickou při plně rozvinuté infekci. Problematice konzervativní léčby časných stádií infekce je věnováno velmi málo. Je důležité rozpoznat příznaky a symptomy infekce AVG co nejdříve, kdy bude časná agresivní léčba dostatečná [69]. Vždy je indikována systémová antibiotická léčba širokospektrými antibiotiky.

3.4.8.1 Léčba chirurgická

V závislosti na stupni postižení protézy se provádí její excize - graftektomie. Provedení graftektomie může být totální, subtotální či parciální.

Při totální graftektomii (TGE) dochází k vyjmutí celé protézy spolu s ošetřením anastomóz. Žilní anastomóza se přešívá či podvazuje. Tepenná se ošetřuje za pomoci žilní záplaty, nelze-li provést její primární suturu; výjimečně je podvázána. Použití žilní záplaty má

také riziko krvácení při její ruptuře. Kromě žilní záplaty lze také využít záplatu u bovinního perikardu [107].

Ligatura brachiální arterie je provázena 10% rizikem ischemických komplikací [108]. TGE je indikována u tunelové infekce, krvácení z anastomózy nebo když je infikovaná protéza provázena septickým stavem [109, 110] Pro velké riziko krvácení je doporučeno výkon provést v bezkrevnosti naložením manžety turniketu natlakované na 250mmHg [93].

Subtotální graftektomie (SGE) označuje stejný výkon jako TGE, který je zjednodušen tím, že se ponechává malá část protézy při tepenné anastomóze, což minimalizuje riziko poškození nervových struktur či krvácení. Výkon je vyhrazen nemocným bez septických příznaků. Má riziko krvácení při rekurenci infekce.

Při parciální graftektomii (PGE) je resekován jen postižený úsek protézy. Zbylá část protézy by měla být při peroperačním vyšetření bez známek infekce, dobře fixována v podkoží. Nová část protézy je uložena do zdravého podkoží. PGE je indikována, je-li infekcí postižena jen část protézy a při předoperačním ultrazvukovém vyšetření není detekována tekutinová kolekce kolem zbývající části protézy [91].

Parciální graftektomie má riziko nesterilních okrajů původní protézy a tedy pokračování infekce. Z našich zkušeností vyplývá, že riziko rekurence infekce při SGE nebo PGE není tak malé. Proto je preferována TGE. Asijsí autoři vyhodnotili výsledky PGE se závěrem, že k rekurenci infekce došlo u 31% AVG. Přesto statisticky tento fakt nevyšel signifikantně významně [109].

U všech výkonů se provádí mikrobiologické vyšetření vyjmuté protézy; je vhodné doplnit peroperační stěr. Pokračuje se v celkové antibiotické léčbě, která se změní v závislosti na výsledku peroperačního mikrobiologického vyšetření a stanovení citlivosti k antibiotikům. Dávkování antibiotik závisí na stavu ledvinných funkcí, výhodná je konzultace mikrobiologa a nefrologa. Po TGE a SGE je nutné zavedení centrálního žilního katetru, při PGE je možné pokračovat v HD z neinfikované části AVG [93].

3.4.8.2 Léčba konzervativní

V literatuře se objevují rozdílné názory na nezbytnost chirurgického zásahu v případě včasně zachycené infekce. Lentino et al navrhuje u vybraných nemocných „pouze“ antibiotickou léčbu v délce dvou týdnů [111].

Akoh s Patelem léčili 40% infikovaných AVG jen antibiotickou terapií. Terapie trvala 2 měsíce a jeden septický pacient s MRSA zemřel. Kolik AVG se dlouhodobě zachránilo, však není zřejmé [63].

Podání účinné antibiotické terapie je doporučováno u erytému v okolí operačních ran v časném období po založení AVG. Zároveň by tento AVG neměl být kanylován pro účely HD. V případě selhání konzervativní terapie je doporučována rychlá chirurgická revize [93].

V rámci konzervativní terapie je možné výjimečně použít ke zvládnutí lokální infekce i negative-pressure wound therapy (NPWT), také známou jako vacuum assisted closure (VAC). Po účinné VAC terapii lze místo zakrýt lalokovou plastikou [112]. Případně lze tuto techniku využít u PGE, kdy negativní tlak snižuje riziko rekurence infekce [113].

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 VĚDECKÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY

Vědecká otázka 1

Jaké jsou možnosti přínosu ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT v časné diagnostice AVG infekce? Je vhodná diagnostika infekce cévní ePTFE protézy používané k HD pomocí hybridních radionuklidových metod?

Vědecká otázka 2

Došlo po zavedení monitorovacího protokolu AVG v HD programech k poklesu incidence infekce AVG infekce v porovnání se srovnatelným vzorkem HD populace z minulých let, kdy nebyly používány hybridní radionuklidové metody?

H0: Není rozdíl ve shodě s výsledky standardních referenčních metod mezi fokálním a difúzním charakterem nálezu při ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT.

HA1: Při ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT vykazuje vyšší shodu s výsledky standardních referenčních metod fokální nález hyperakumulace.

H0: Diagnostický přínos obou hybridních radionuklidových zobrazovacích metod se neliší (u obou metod je stejná shoda s referenčními hodnotami) v časovém odstupu od operace, tj. v časném a pozdním pooperačním období.

HA2: Lepší diagnostický přínos mají hybridní radionuklidové zobrazovací metody v delším odstupu od založení AVG.

H0: Procento extrahovaných AVG pro infekt ve sledovaném období s použitím monitorovacího protokolu se neliší s jinak srovnatelným vzorkem HD populace z minulých

let, kdy nebyly používány hybridní radionuklidové metody. / Počet AVG odstraněných pro infekt ve sledovaném období se zavedeným monitorovacím protokolem s hybridními radionuklidovými zobrazovacími metodami je srovnatelný s počtem AVG odstraněných pro infekt ve srovnatelném období v minulosti, kdy nebyly používány hybridní radionuklidové metody.

HA3: Ve sledovaném období s použitím monitorovacího protokolu došlo po včasné diagnostice a nasazení antibiotické terapie ke snížení počtu odstraněných AVG z důvodu infektu cévní ePTFE protézy.

4.2 MATERIÁL A METODY

4.2.1 SOUBOR NEMOCNÝCH

Prospektivní otevřená studie zahrnuje všechny nemocné s ESRD, kterým byl v období 3,5 let založen cévní přístup k HD pomocí umělé cévní protézy na II. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Byly použity konfigurace brachiobrachální, brachiocefalické, brachiobazilické, axiloaxilární a radiocefalické. Používali jsme protézy z expandovaného polytetrafluorethylenu (ePTFE) značky Rapidax (VASCUTEK Ltd. A TERUMO Company), které jsou určeny pro opakované kanylace a jejich speciální vlastností je schopnost samouzávěru protézy po vyjmutí kanylační jehly. Všichni nemocní byli krátkodobě hospitalizováni. Výkony byly provedeny na aseptickém sále určeném pro cévní chirurgii chirurgem, který je s problematikou cévních přístupů k hemodialýze podrobně seznámen. Výkony byly prováděny v lokoregionální anestezii okřskové či svodné. U všech nemocných byla profylakticky podána antibiotika (pre- i pooperačně), po výkonu byli pacienti zajištěni antiagregační léčbou kyselinou acetylsalicylovou. AVG byl využíván po 3 týdnech od jeho implantace.

4.2.2 POSTUP SLEDOVÁNÍ (MONITOROVACÍ FOLLOW-UP PROTOKOL)

Pacienti byli sledováni dle protokolu během prvního roku od založení AVG po dobu 50ti týdnů. Hodnocená data byla získána na pracovišti II. chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Studie byla schválena Etickou komisí FN a LF UP Olomouc a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Manipulace s údaji pacientů sledované skupiny probíhala anonymně. V průběhu sledování došlo k nespolupráci některých pacientů a tito se na další vyšetření již nedostavili. Tímto došlo buď k jejich vyřazení ze studie, nebo došlo ke zkrácení doby, po kterou měli být sledováni.

Nemocní byli kontrolováni jednou týdně klinicky, jednou týdně byly odebírány krevní vzorky k vyšetření hodnot CRP, jako proteinu akutní fáze. Jednou týdně byl odebírán materiál na mikrobiologické vyšetření. V případě podezření na infekci bylo místo odběru směřováno k nejpravděpodobnější lokaci infekce. U nemocných, u nichž nebylo podezření na infekci, se materiál odebíral z kanyláčnického vpichu, a to z dialyzační kanyly po skončení HD, tedy po jejím kontaktu s umělou cévní protézou. Mikrobiologická vyšetření zahrnovala klasické kultivační metodiky s využitím automatizovaného systému Phoenix (Becton Dickinson). Citlivost k antibiotikům byla stanovována standardní diluční mikrometodou (CLSI).

4.2.3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT byla prováděna standardně v intervalech 10, 20-30 a 40-50 týdnů po založení AVG. V případě signifikantního nárůstu zánětlivých markerů nebo klinických známek infekce byla všechna vyšetření provedena ihned.

^{18}F -FDG PET/CT limitované oblasti bylo prováděno pomocí hybridního PET/CT skeneru (Siemens Biograph 16 Hi-Rez) v režimu 3D snímání, se spirálním CT s 24 řadami detektorů umožňujícími simultánní akvizici 16 řezů tak, aby byl v zorném poli zahrnut celý průběh implantované protézy. ^{18}F -FDG PET/CT studie byly hodnoceny na základě kvalitativní a semikvantitativní analýzy akumulace ^{18}F -FDG a kvalitativní analýzy typu CT nálezu.

^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT bylo prováděno na dvoudetektorové SPECT/CT gamakameře (GE Infinia Hawkeye 4) za 4 a 24 hod po aplikaci radiofarmaka, hodnocena byla patologicky zvýšená akumulace radioaktivity a její nárůst v čase, který byl kritériem zánětlivých změn. Zvýšená akumulace ^{99m}Tc -HMPAO-WBC v oblasti protézy byla hodnocena jako intenzivní fokální (F WBC), difúzní (D WBC), a smíšený difúzní a fokální (F and D WBC). Samostatně byla hodnocena i skupina nálezů s jakýmkoli zvýšením akumulace ^{99m}Tc -HMPAO-WBC, tj. s difúzním nebo fokálním zvýšením akumulace (F or D WBC).

4.2.4 VYHODNOCENÍ DAT

Statisticky jsme zpracovali shodu závěrů vyšetřovacích metod (vyjádřeno v % shodných výsledků).

Shoda závěrů (strength of agreement) byla vyhodnocena pomocí Gwetova AC1 koeficientu a procenta celkové shody (overall agreement). Gwetův koeficient byl hodnocen jako AC1 - strength of Agreement <0.0 – poor, 0.0 to 0.20 Slight, 0.21 to 0.40 Fair, 0.41 to 0.60 Moderate, 0.61 to 0.80 -Substantial (Good), 0.81 to 1.00 Almost Perfect (Very Good).

McNemarův test signifikance symetrie výsledku byl použit k posouzení, zda mezi výsledky obou metod není systematický posun (bias); v případě statisticky významné bias mezi srovnávanými metodami byly tyto kombinace metod vyloučeny z dalšího hodnocení shody.

K analýze dat byl použit statistický software BM SPSS Statistics verze 22. K porovnání shody metod byl použit chí-kvadrát test. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Vyšetření radionuklidovými metodami hodnotili konsenzuálně dva zkušení lékaři s atestací z nukleární medicíny. Hodnocení výsledků probíhalo zaslepeně. Veškerá data byla hodnocena také z pohledu sekundární diagnózy, tedy jiných patologických nálezů. PET/CT a SPECT/CT vyšetření byly hodnoceny na základě kvalitativní analýzy vzorců absorpce FDG a WBC. Zvýšená akumulace FDG a WBC v oblasti protézy byla hodnocena jako nález intenzivní fokální (F), difúzní (D) a smíšený fokální a difúzní (F a D). Skupina nálezů

s jakýmkoliv zvýšením akumulace FDG či WBC, tj. s difúzním nebo fokálním zvýšením akumulace (F nebo D) byla také hodnocena jako součást statistické analýzy.

4.3 VÝSLEDKY

Soubor tvoří 56 pacientů, kterým bylo založeno celkem 62 AVG. Z celkových 56 nemocných bylo 22 žen a 34 mužů, medián věku byl 62,7 (rozmezí 29 – 89 let). Věková distribuce se statisticky významně nelišila od normálního rozložení HD populace. Byly použity následující konfigurace AVG: 32 brachiobrachiálních (51,6%), 15 brachiocefalických (24,1%), 9 brachiobazilických (14,5%), 4 kolární axiloaxilární (6,4%) a 2 radiocefalické (3,2%) AVG. Dohromady bylo vyšetřeno oběma radionuklidovými metodami, klinicky, laboratorně a mikrobiologicky 51 AVG. 11 nemocných (17,7%) neabsolvovalo ani jedno vyšetření z důvodu časného exitu (4 nemocní), nespolupráce (5 nemocných), trombózy (1 nemocný) a časně infekce (1 nemocný). ¹⁸F-FDG PET/CT bylo provedeno 108x a scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT 101x

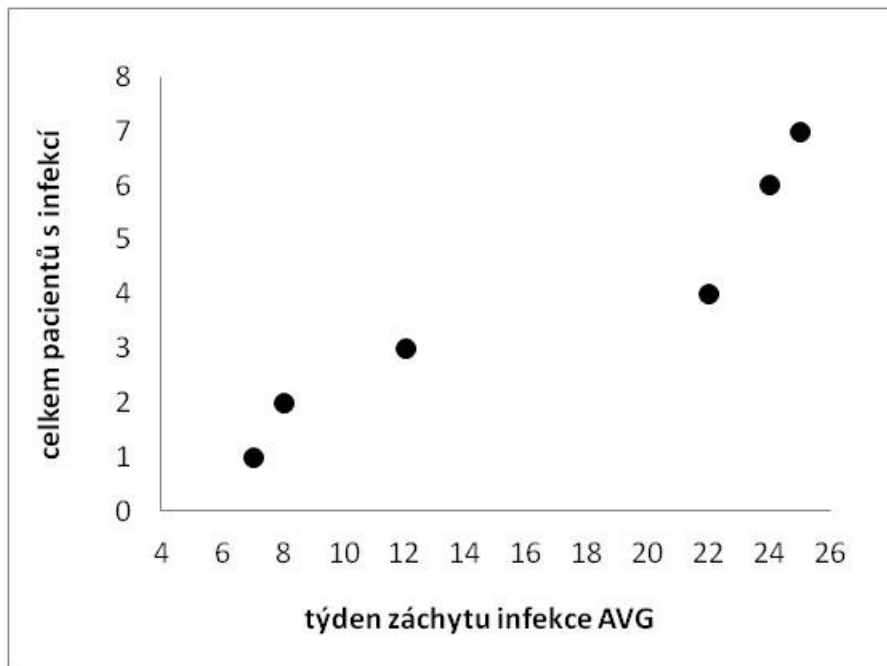
Z celkových 62 sledovaných případů byla infekce AVG prokázána u 14 nemocných (22,6%). 7 pacientů (11,3%) mělo klinicky zřejmou infekci AVG (viz. tabulka 3) a 7 pacientů (11,3%) infekci včasné diagnostikovanou pomocí RN metod (viz. tabulka 4) dosud bez klinických příznaků nebo jen s minimálními projevy infekce. Grafy 1 a 2 zobrazují závislost rozvoje infekce na době od založení AVG.

Všechny AVG, kde došlo ke klinické manifestaci rozvinuté infekce, musely být vyjmuty a přístup k HD byl ztracen. Infekce byla v těchto případech potvrzena hybridními radionuklidovými metodami, a zároveň vysokými hladinami CRP. Po odstranění protézy jsme provedli srovnání mikrobiologického vyšetření vyjmuté protézy s předchozími stěry z HD kanyly (viz. tabulka 3), kde je v 86% (6 ze 7 případů) shoda v etiologickém agens.

Tabulka 3. Mikrobiologické nálezy extrahovaných protéz u nemocných s klinickým obrazem zřejmé infekce AVG

Číslo pacienta	Graft – klinický nález: 0 bez lokálních známek infekce 1 lokalizované zarudnutí 2 lokalizovaná hnisavá infekce 3 difuzní zarudnutí	Etiologické agens – mikrobiologický nález ze stěru z HD kanyly	Etiologické agens – mikrobiologické vyšetření extrahované protézy	Týden záchytu infekce (čas od založení AVG)
1	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7
3	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	22
11	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8
17	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
46	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	25
47	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24
59	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24

Graf 1. Celkový počet pacientů se zřejmou, rozvinutou infekcí v závislosti na době od založení AVG

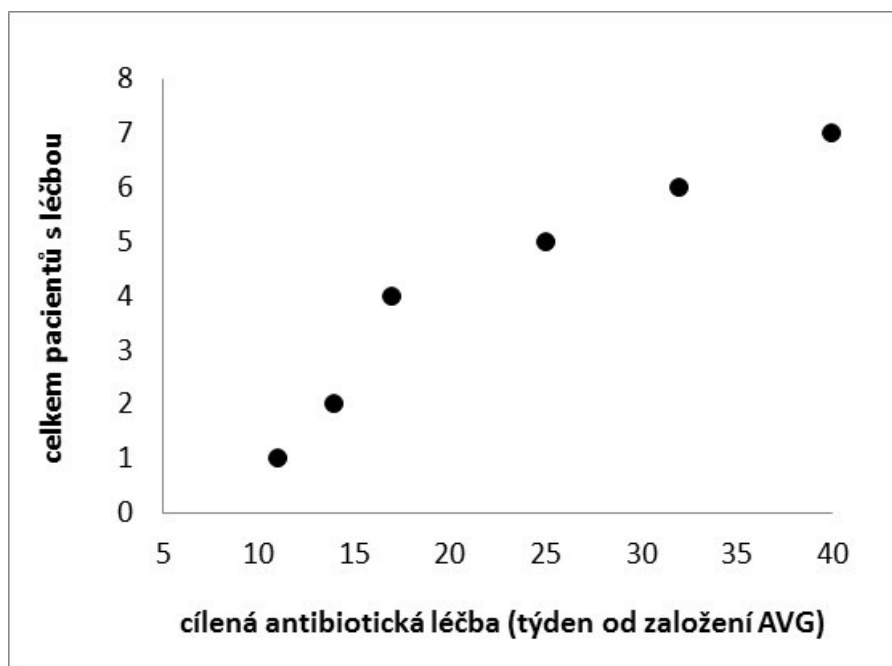


U nemocných z tabulky 4, kde bylo vysloveno podezření na infekci na základě ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT vyšetření, byl tento nález potvrzen pozitivním mikrobiologickým výsledkem kanyačnického stěru. U těchto AVG byly klinické příznaky infekce nulové či jen minimální. Všichni nemocní měli nespecificky zvýšené hodnoty reaktantu akutní fáze – hodnoty CRP byly lehce zvýšené (35 – 62), avšak fakt, že hodnoty CRP u HD pacientů jsou velmi variabilní, je dobře znám [114]. Tito pacienti byli léčeni jako potenciálně infekční. Po konzultaci Antibiotického střediska Ústavu mikrobiologie FN a UP Olomouc byla nasazena cílená antibiotická léčba (viz. tabulka 4). U všech těchto pacientů proběhla léčba úspěšně, předešli jsme rozvoji klinicky zřejmé infekce a přístup k HD mohl být zachráněn; AVG byly po celou dobu dalšího sledování plně funkční a bez příznaků infekce.

Tabulka 4. Mikrobiologické nálezy u nemocných s podezřením na infekci AVG v klinickém obraze, bez známek sepse a cílená antibiotická léčba

Číslo pacienta	Graft – klinický nález: 0 bez lokálních známek infekce 1 lokalizované zarudnutí 2 lokalizovaná hnisavá infekce 3 difuzní zarudnutí	Etiologické agens - mikrobiologický nález ze stěru z HD kanyly	Týden záchytu infekce (čas od založení AVG)	Antibiotická iniciální terapie
8	1	<i>Enterococcus faecalis</i>	17	kombinovaný aminopenicillin
9	0	<i>Escherichia coli</i>	17	kombinovaný aminopenicillin
18	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	25	kombinovaný aminopenicillin
21	0	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	40	kombinovaný aminopenicillin
22	0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	ciprofloxacin
24	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	kombinovaný aminopenicillin
40	1	<i>Staphylococcus epidermidis,</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	32	cefazolin

Graf 2. Celkový počet pacientů s cílenou antibiotickou léčbou v závislosti na době od založení AVG



Nejčastějším etiologickým agens byly koaguláza-negativní stafylokoky (*Staphylococcus epidermidis*), dále následovaly *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*. Celkově stafylokoky představovaly 66,6% všech bakteriálních patogenů, přičemž v rámci stafylokoků tvořily kmeny *Staphylococcus aureus* 30%.

Při hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem ze stěru z HD kanyly a CRP (viz. tabulka 5) bylo zjištěno, že mikrobiologický nález ze stěru z HD kanyly sice vykazuje vyšší shodu s klinickým obrazem než s CRP, ale úroveň shody je zřetelně menší než u kombinace klinického obrazu a CRP. Při bližší analýze výsledků, uvedených v tabulce 5, je přitom zřejmé, že příčinou tohoto stavu je skutečnost, že ve významné části výsledků převažovala pozitivita mikrobiologického vyšetření nad četností positivity klinického nálezu nebo CRP. V této situaci s vyšší četností positivity mikrobiologického vyšetření než by odpovídalo klinickému obrazu a elevaci CRP je třeba reálně uvažovat o vysoké pravděpodobnosti falešné positivity z důvodu kontaminace odebraného materiálu. Odlišení kontaminace stěru z kanyly od infekce cévní protézy může být problematické, neboť většina běžných patogenů patří mezi nejběžnější kontaminanty –

jako např. koaguláza-negativní stafylokoky. Dalo by se předpokládat, že stěr z HD kanyly mohl být falešně pozitivní kvůli průchodu kanyly kůží a pro její několikahodinové setrvání v ní i v protéze při HD, riziko kontaminace však lze snížit pečlivým dodržováním zásad asepsy a antisepsy.

Část nemocných byla úspěšně zaléčena ATB a nebylo nutné odstranit AVG. Nebyl tedy vždy dostupný přímý histopatologický a mikrobiologický nález protézy. Vzhledem k těmto skutečnostem nebylo možné použít jednotný tzv. „zlatý standardní referenční parametr“ pro průkaz infektu AVG ve studii. Proto pro posouzení diagnostického významu různých nálezů ^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT bylo použito hodnocení míry shody mezi jednotlivými zobrazovacími metodami a ostatními sledovanými referenčními parametry (klinický obraz, CRP a mikrobiologický nález ze stěru z hemodialyzační kanyly), přičemž byly vyloučeny kombinace, u kterých se ukázala signifikantní bias mezi dvěma metodami (McNemarův test).

Tabulka 5. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem ze stěru z hemodialyzační kanyly a CRP

	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	McNemar
10. týden							
klinika vs. mikro	0,626	76,2%	64,3%	11,9%	11,9%	11,9%	1
klinika vs. CRP	0,670	78,6%	66,7%	11,9%	11,9%	9,5%	1
mikro vs. CRP	0,524	69,0%	61,9%	7,1%	16,7%	14,3%	1
21.- 30. týden							
klinika vs. mikro	0,486	70,4%	54,5%	15,9%	6,8%	22,7%	0,092
klinika vs. CRP	0,860	90,9%	72,7%	18,2%	4,5%	4,5%	1
mikro vs. CRP	0,565	75,0%	56,8%	18,2%	20,5%	4,5%	0,065
41. -50. týden							
klinika vs. mikro	0,692	79,3%	69,0%	10,3%	0,0%	20,7%	0,031
klinika vs. CRP	0,781	82,7%	79,3%	3,4%	6,9%	10,3%	1
mikro vs. CRP	0,524	69,0%	62,1%	6,9%	24,1%	6,9%	0,180

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein.

Pro vyhodnocení významu jednotlivých typů nálezu ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT bylo provedeno jejich srovnání se všemi ostatními indikátory infektu AVG (klinický obraz, CRP a mikrobiologický nále z ze stěru z hemodialyzační kanyly) ve všech třech časových obdobích.

V 10. týdnu (viz. tabulky 6 a 7) byla nejvyšší shoda zjištěna mezi klinickým obrazem a **fokálním** nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT (AC1 = 0,693, shoda 81,6%); McNemarův test (0,453) přitom nesevídčí pro systematicky vyšší podíl pozitivních výsledků u obou metod).

Nejnižší shodu s klinickým obrazem vykazuje nález difúzně vyšší akumulace ^{18}F -FDG nebo difúzně vyšší akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC.

Nejvyšší shodu mezi mikrobiologickým nálezem a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný **fokální a difúzní** nález při ^{18}F -FDG PET/CT (AC1 = 0,628, shoda 71,8%). McNemarův test (0,065) však nasvědčuje tomu, že mikrobiologické vyšetření dávalo nesignifikantně častěji pozitivní výsledek než ^{18}F -FDG PET/CT). Nejnižší shodu s mikrobiologickým nálezem vykazuje difúzní hyperakumulace WBC.

Nejvyšší shodu mezi CRP a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný fokální a difúzní nález při ^{18}F -FDG PET/CT (AC1 = 0,695, shoda 77%); McNemarův test (0,039) však prokazuje systematický posun ve výsledcích - ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření dávalo signifikantně častěji pozitivní výsledek než CRP – zvýšené riziko falešně pozitivních výsledků. Dobrou shodu mezi CRP a zobrazovacím vyšetřením vykazoval také **fokální** ^{18}F -FDG PET/CT (AC1 = 0,605, shoda 76,3%); McNemarův test (0,508) přitom prokazuje, v tomto případě není systematický posun ve výsledcích. Samotný fokální ^{18}F -FDG PET/CT nález je tedy možno považovat za nejlepší parametr při diagnostice infektu při použití srovnání s CRP. Nejnižší shodu s CRP vykazuje difúzní hyperakumulace WBC.

Výsledky ukazují, že v 10. týdnu od implantace AVG nálezy při $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT vykazují menší úroveň shody s referenčními parametry než ^{18}F -FDG PET/CT. Difúzní hyperakumulace WBC je zvláště nespecifickým nálezem.

Tabulka 6. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT v 10. týdnu od operace

10. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. F FDG	0,693	81,6%	63,2%	18,4%	5,3%	13,2%	0,453
klinika vs. F WBC	0,378	58,3%	58,3%	0%	19,4%	22,2%	1
klinika vs. D FDG	0,079	47,5%	42,5%	5%	17,5%	35,0%	0,189
klinika vs. D WBC	0,111	52,8%	38,9%	14%	5,6%	41,7%	0,002
mikro vs. F FDG	0,518	71,1%	57,9%	13,2%	10,5%	18,4%	0,549
mikro vs. F WBC	0,378	58,3%	58,3%	0,0%	19,4%	22,2%	1
mikro vs. D FDG	0,255	57,5%	47,5%	10,0%	12,5%	30,0%	0,143
mikro vs. D WBC	0,007	47,2%	36,1%	11,1%	8,3%	44,4%	0,004
CRP vs. F FDG	0,605	76,3%	60,5%	15,8%	7,9%	15,8%	0,508
CRP vs. F WBC	0,491	66,7%	61,1%	5,6%	16,7%	16,7%	1
CRP vs. D FDG	0,167	52,5%	45,0%	7,5%	15,0%	32,5%	0,167
CRP vs. D WBC	0,047	50,0%	36,1%	13,9%	8,3%	41,7%	0,008
F FDG vs. F WBC	0,229	52,9%	50,0%	2,9%	29,4%	17,6%	0,454
D FDG vs. D WBC	0,108	44,4%	25,0%	19,4%	19,4%	36,1%	0,263

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ^{18}F -FDG PET/CT, WBC – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT.

Tabulka 7. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT v 10. týdnu od operace

10. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. (F FDG a D FDG)	0,617	71,8%	71,8%	0%	23,1%	5,1%	0,065
klinika vs. (F WBC a D WBC)	0,487	63,9%	63,9%	0,0%	19,4%	16,7%	1
klinika vs. (F FDG nebo D FDG)	0,137	56,4%	33,3%	23,1%	0,0%	43,6%	<0,0001
klinika vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,017	47,2%	33,3%	13,9%	5,6%	47,2%	0,001
mikro vs. (F FDG a D FDG)	0,628	71,8%	71,8%	0,0%	23,1%	5,1%	0,065
mikro vs. (F WBC a D WBC)	0,487	63,9%	63,9%	0,0%	19,4%	16,7%	1
mikro vs. (F FDG nebo D FDG)	0,137	56,4%	33,3%	23,1%	0,0%	43,6%	<0,0001
mikro vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,124	41,7%	30,6%	11,1%	8,3%	50,0%	0,001
CRP vs. (F FDG a D FDG)	0,695	77,0%	74,4%	2,6%	20,5%	2,6%	0,039
CRP vs. (F WBC a D WBC)	0,596	72,3%	66,7%	5,6%	16,7%	11,1%	0,754
CRP vs. (F FDG nebo D FDG)	0,036	51,3%	30,8%	20,5%	2,6%	46,2%	0,0001
CRP vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,081	44,5%	30,6%	13,9%	8,3%	47,2%	0,003

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC – ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Ve 20.-30. týdnu (viz. tabulky 8 a 9) byla nejvyšší shoda zjištěna mezi klinickým obrazem a současným **difúzním a fokálním nálezem při 18F-FDG PET/CT** (AC1 = 0,674, shoda 75,6%); McNemarův test (1,0) přitom nesvědčí pro systematicky vyšší podíl pozitivních výsledků u obou metod. Podobně dobrou shodu s klinickým obrazem vykazuje i **fokální nález při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT** (AC1 = 0,658, shoda 75,7%, McNemar 1,0). Samotný **fokální nález při 18F-FDG PET/CT** vykazuje také dobrou shodu (AC1 = 0,656, shoda 79%, ale McNemar 0,070 svědčí pro nesignifikantně vyšší četnost pozitivních výsledků při ^{18}F -FDG PET/CT).

Nejvyšší úroveň shody mezi mikrobiologickým nálezem a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný **fokální a difúzní nález při ^{18}F -FDG PET/CT** (AC1 = 0,720, shoda 82,7%, McNemar 0,375). Dobrou shodu s mikrobiologickým nálezem vykazoval také **fokální nález nebo kombinace fokálního a difúzního nálezu při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT**. Nejnížší shodu s mikroskopickým nálezem vykazují vyšetření s difúzní hyperakumulací radiofarmaka (^{99m}Tc -HMPAO-WBC i ^{18}F -FDG).

Nejvyšší shodu mezi CRP a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný **fokální nález při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT** (AC1 0,811, shoda 85,7%, McNemar 1,0) i současný **fokální a difúzní nález ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT** (AC1 = 0,771, shoda 28,2%, McNemar 1,0). PET vyšetření v tomto období vykazují nižší míru shody než ^{99m}Tc -HMPAO-WBC.

Z výsledků je zřejmé, že v 20. až 30. týdnu od implantace AVG stoupá diagnostický význam fokální hyperakumulace ^{99m}Tc -HMPAO-WBC a tento nález je prakticky na diagnostické úrovni fokální akumulace ^{18}F -FDG PET.

Tabulka 8. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT ve 20.-30. týdnu od operace

20.-30. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. F FDG	0,656	79,0%	63,2%	15,8%	2,6%	18,4%	0,070
klinika vs. F WBC	0,658	75,7%	70,3%	5,4%	10,8%	13,5%	1
klinika vs. D FDG	0,073	47,4%	42,1%	5,3%	13,2%	39,5%	0,041
klinika vs. D WBC	-0,084	43,2%	32,4%	10,8%	5,4%	51,4%	<0,0001
mikro vs. F FDG	0,409	68,5%	47,4%	21,1%	18,4%	13,2%	0,774
mikro vs. F WBC	0,408	64,9%	54,1%	10,8%	27,0%	8,1%	0,092
mikro vs. D FDG	0,076	52,6%	34,2%	18,4%	21,1%	26,3%	0,815
mikro vs. D WBC	-0,135	43,2%	21,6%	21,6%	16,2%	40,5%	0,078
CRP vs. F FDG	0,570	73,7%	60,5%	13,2%	5,3%	21,1%	0,109
CRP vs. F WBC	0,658	75,7%	70,3%	5,4%	10,8%	13,5%	1
CRP vs. D FDG	0,166	52,6%	44,7%	7,9%	10,5%	36,8%	0,031
CRP vs. D WBC	-0,084	43,2%	32,4%	10,8%	5,4%	51,4%	<0,0001
F FDG vs. F WBC	0,621	76,4%	63,2%	13,2%	18,4%	5,3%	0,180
D FDG vs. D WBC	0,111	55,3%	23,7%	31,6%	18,4%	26,3%	0,629

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC – ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Tabulka 9. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT ve 20.-30. týdnu od operace

20.-30. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. (F FDG a D FDG)	0,596	71,0%	68,4%	2,6%	15,8%	13,2%	1
klinika vs. (F WBC a D WBC)	0,674	75,7%	73,0%	2,7%	13,5%	10,8%	1
klinika vs. (F FDG nebo D FDG)	0,135	55,2%	36,8%	18,4%	0,0%	44,7%	<0,0001
klinika vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,106	43,2%	29,7%	13,5%	2,7%	54,1%	<0,0001
mikro vs. (F FDG a D FDG)	0,518	71,1%	57,9%	13,2%	26,3%	3%	0,012
mikro vs. (F WBC a D WBC)	0,344	59,5%	54,1%	5,4%	32,4%	8,1%	0,035
mikro vs. (F FDG nebo D FDG)	0,001	50,0%	23,7%	26,3%	13,2%	36,8%	0,064
mikro vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,024	48,6%	21,6%	27,0%	10,8%	40,5%	0,019
CRP vs. (F FDG a D FDG)	0,669	76,4%	71,1%	5,3%	13,2%	10,5%	1,000
CRP vs. (F WBC a D WBC)	0,674	75,7%	73,0%	2,7%	13,5%	10,8%	1
CRP vs. (F FDG nebo D FDG)	0,033	50,0%	34,2%	15,8%	2,6%	47,4%	0,0001
CRP vs. (F WBC nebo D WBC)	-0,106	43,2%	29,7%	13,5%	2,7%	54,1%	<0,0001

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC – ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Ve 40.-50. týdnu (viz. tabulky 10 a 11) byla nejvyšší shoda zjištěna mezi klinickým obrazem a fokálním nálezem při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT (AC1 = 0,781, shoda 82,7%, McNemar 1,0). Podobně dobrou shodu s klinickým obrazem vykazuje i současný **fokální a difúzní nález při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT**. Při ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření vykazuje nejlepší míru shody současný **fokální a difúzní nález při** (AC1 = 0,673, shoda 75,8%, McNemar 0,153). Nejnížší shodu s klinickým obrazem vykazuje difúzní zvýšení akumulace radiofarmaka při ^{18}F -FDG PET/CT i ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT.

Samotný **fokální nález při ^{18}F -FDG PET/CT** vykazuje také dobrou shodu (AC1 = 0,656, shoda 79%, ale McNemar 0,070 svědčí pro nesignifikantně vyšší četnost pozitivních výsledků při PET/CT). Nejnížší shodu s mikroskopickým nálezem vykazuje difúzní zvýšení akumulace radiofarmaka při PET i WBC.

Nejvyšší úroveň shody mezi mikrobiologickým nálezem a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný **fokální a difúzní nález při ^{18}F -FDG PET/CT** (AC1 = 0,518, shoda 71,7%). McNemarův test (0,012) však svědčí tomu, že mikrobiologické vyšetření dávalo signifikantně častěji pozitivní výsledek než ^{18}F -FDG PET/CT. Nejnížší shodu s mikroskopickým nálezem vykazuje difúzní zvýšení akumulace radiofarmaka při ^{18}F -FDG PET/CT i ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT.

Nejvyšší shodu mezi CRP a zobrazovacím vyšetřením vykazoval současný **fokální a difúzní nález při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT** (AC1 0,674, shoda 75,7%, McNemar 1,0) i současný **fokální a difúzní nález při ^{18}F -FDG PET/CT** (AC1 = 0,669, shoda 76,4%, McNemar 1,0). Dobrou shodu s CRP vykazuje také samotný **fokální nález při ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT** (AC1 0,658, shoda 75,7%, McNemar 1,0). Nejnížší shodu s CRP vykazuje difúzní zvýšení akumulace radiofarmaka při ^{18}F -FDG PET/CT i ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT.

Výsledky ukazují, že ve 40. až 50. týdnu od implantace AVG se výrazně zvýšil diagnostický význam fokální hyperakumulace ^{99m}Tc -HMPAO-WBC a tento nález mírně převyšuje diagnostickou úroveň fokální akumulace ^{18}F -FDG.

Tabulka 10. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT ve 40.-50. týdnu od operace

40.-50. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. F FDG	0,524	69,0%	62,1%	6,9%	3,4%	27,6%	0,039
klinika vs. F WBC	0,771	82,2%	78,6%	3,6%	7,1%	10,7%	1
klinika vs. D FDG	0,347	58,6%	55,2%	3,4%	6,9%	34,5%	0,039
klinika vs. D WBC	0,314	57,2%	53,6%	3,6%	7,1%	35,7%	0,039
mikro vs. F FDG	0,569	75,9%	55,2%	20,7%	10,3%	13,8%	1
mikro vs. F WBC	0,611	75,0%	64,3%	10,7%	21,4%	3,6%	0,125
mikro vs. D FDG	0,371	65,5%	48,3%	17,2%	13,8%	20,7%	0,754
mikro vs. D WBC	0,208	57,2%	42,9%	14,3%	17,9%	25,0%	0,774
CRP vs. F FDG	0,456	65,5%	58,6%	6,9%	6,9%	27,6%	0,109
CRP vs. F WBC	0,811	85,7%	78,6%	7,1%	7,1%	7,1%	1
CRP vs. D FDG	0,385	62,1%	55,2%	6,9%	6,9%	31,0%	0,065
CRP vs. D WBC	0,471	67,8%	57,1%	10,7%	3,6%	28,6%	0,039
F FDG vs. F WBC	0,748	82,6%	78,3%	4,3%	17,4%	0%	0,125
D FDG vs. D WBC	0,502	73,3%	50,0%	23,3%	13,3%	13,3%	1

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC – ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Tabulka 11. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT ve 40.-50. týdnu od operace

40.-50. týden	AC1	celková shoda	obě metody negativní	obě metody pozitivní	metoda 1 pozitivní, metoda 2 negativní	metoda 1 negativní, metoda 2 pozitivní	Mc Nemar
klinika vs. (F FDG a D FDG)	0,673	75,8%	72,4%	3,4%	6,9%	17,2%	0,453
klinika vs. (F WBC a D WBC)	0,771	82,2%	78,6%	3,6%	7,1%	10,7%	1
klinika vs. (F FDG nebo D FDG)	0,156	51,7%	44,8%	6,9%	3,4%	44,8%	0,002
klinika vs. (F WBC nebo D WBC)	0,314	57,2%	53,6%	3,6%	7,1%	35,7%	0,039
mikro vs. (F FDG a D FDG)	0,720	82,7%	65,5%	17,2%	13,8%	3,4%	0,375
mikro vs. (F WBC a D WBC)	0,611	75,0%	64,3%	10,7%	21,4%	3,6%	0,125
mikro vs. (F FDG nebo D FDG)	0,196	58,6%	37,9%	20,7%	10,3%	31,0%	0,146
mikro vs. (F WBC nebo D WBC)	0,208	57,2%	42,9%	14,3%	17,9%	25,0%	0,774
CRP vs. (F FDG a D FDG)	0,710	79,3%	72,4%	6,9%	6,9%	13,8%	0,687
CRP vs. (F WBC a D WBC)	0,811	85,7%	78,6%	7,1%	7,1%	7,1%	1
CRP vs. (F FDG nebo D FDG)	0,075	48,3%	41,4%	6,9%	6,9%	44,8%	0,007
CRP vs. (F WBC nebo D WBC)	0,471	67,8%	57,1%	10,7%	3,6%	28,6%	0,039

AC1 – Gwet's agreement coefficient, metoda 1 – první metoda ve srovnávací linii, metoda 2 – druhá metoda ve srovnávací linii, McNemar – McNemarův test symetrie, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC – ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Testování hypotéz, tabulky s výsledky pro hypotézy

V tabulkách 12, 13 a 14 jsou výsledky pro hypotézu H01. Při obou metodách, ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT, vykazuje vyšší shodu s výsledky standardních referenčních metod fokální nález hyperakumulace.

V tabulce 12 v 10. týdnu od operace hypotézu H01 zamítáme pro metodu ^{18}F -FDG PET/CT. U fokálních nálezů byla zjištěna vyšší míra shody při srovnání s klinickým vyšetřením ($p = 0,002$) a s CRP ($p = 0,028$), a také s mikrobiologickým vyšetřením, zde bez signifikantního rozdílu. U $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT byla také zjištěna vyšší shoda u fokálních nálezů s referenčními metodami, avšak bez signifikantního rozdílu.

V tabulce 13 ve 20.-30. týdnu od operace zamítáme hypotézu H01 pro obě metody, ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. Ve srovnání s klinickým vyšetřením byla pro obě metody prokázána signifikantně vyšší shoda pro fokální nálezy ($p = 0,004$), ve srovnání s CRP byla pro metodu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT prokázána shoda pro fokální nález signifikantně vyšší ($p = 0,004$). Vyšší shoda u fokálních nálezů byla zjištěna pro obě metody také při porovnání s mikrobiologickým vyšetřením a vyšetřením CRP, rozdíl však nebyl signifikantní.

V tabulce 14 v 40.-50. týdnu od operace zamítáme hypotézu H01 pro metodu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. Ve srovnání s klinickým vyšetřením byla zjištěna pro fokální nálezy signifikantně vyšší míra shody ($p = 0,042$), stejně tak ve srovnání s mikrobiologickým vyšetřením a CRP nálezem, zde bez signifikantního rozdílu. U $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT byla také zjištěna vyšší shoda u fokálních nálezů s referenčními metodami, avšak bez signifikantního rozdílu.

Tabulka 12. Výsledky pro hypotézu H01, 10. týden

	Shoda s klinikou		Shoda s mikro		Shoda s CRP	
	% shody	p	% shody	p	% shody	p
10. týden						
F FDG	81,6%	0,002	71,1%	0,212	76,3%	0,028
D FDG	47,5%		57,5%		52,5%	
F WBC	58,3%	0,635	58,3%	0,345	66,7%	0,151
D WBC	52,8%		47,2%		50,0%	

% shody - overall agreement, p – p-hodnota (*p*-value) neboli signifikance, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – 18F-FDG PET/CT, WBC – 99mTc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Tabulka 13. Výsledky pro hypotézu H01, 20.-30. týden

	Shoda s klinikou		Shoda s mikro		Shoda s CRP	
	% shody	p	% shody	p	% shody	P
20.-30. týden						
F FDG	79,0%	0,004	68,5%	0,159	73,7%	0,057
D FDG	47,4%		52,6%		52,6%	
F WBC	75,7%	0,004	64,9%	0,062	75,7%	0,004
D WBC	43,2%		43,2%		43,2%	

% shody - overall agreement, p – p-hodnota (*p*-value) neboli signifikance, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – 18F-FDG PET/CT, WBC – 99mTc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Tabulka 14. Výsledky pro hypotézu H01, 40.-50. týden

40.-50. týden	Shoda s klinikou		Shoda s mikro		Shoda s CRP	
	% shody	p	% shody	p	% shody	p
F FDG	69,0%	0,412	75,9%	0,387	65,5%	0,785
D FDG	58,6%		65,5%		62,1%	
F WBC	82,2%	0,042	75,0%	0,158	85,7%	0,114
D WBC	57,2%		57,2%		67,8%	

% shody - overall agreement, p – p-hodnota (*p*-value) neboli signifikance, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – 18F-FDG PET/CT, WBC – 99mTc-HMPAO-WBC SPECT/CT

V tabulce 15 je zhodnocen diagnostický přínos obou metod v časném a pozdním pooperačním období pro hypotézu H02. Při srovnání koeficientu shody v jednotlivých obdobích je zřejmé, že vyšší diagnostický přínos mají hybridní radionuklidové zobrazovací metody v odstupu více než půl roku od operace. Hypotézu H02 zamítáme pro metodu ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT. Signifikantně vyšší shoda v pozdějším období byla prokázána pro fokální nálezy ve srovnání s klinickým vyšetřením ($p = 0,041$).

Tabulka 15. Výsledky k hypotéze H02

	Shoda s klinikou		Shoda s mikro		Shoda s CRP	
	% shody	p	% shody	p	% shody	p
F FDG, 10.týden	81,6%	0,230	71,1%	0,660	76,3%	0,331
F FDG, 40.-50.týden	69,0%		57,9%		65,5%	
D FDG, 10.týden	47,5%	0,361	57,5%	0,164	52,5%	0,081
D FDG, 40.-50.týden	58,6%		65,5%		62,1%	
F WBC, 10.týden	58,3%	0,041	58,3%	0,501	66,7%	0,429
F WBC, 40.-50.týden	82,2%		75,0%		85,7%	
D WBC, 10.týden	52,8%	0,728	47,2%	0,431	50,0%	0,151
D WBC, 40.-50.týden	57,2%		57,2%		67,8%	

% shody - overall agreement, p – p-hodnota (*p*-value) neboli signifikance, klinika – klinické známky infekce, mikro – výsledek mikrobiologického vyšetření ze stěru z hemodialyzační kanyly, CRP – C-reaktivní protein, F – fokální, D – difúzní, FDG – 18F-FDG PET/CT, WBC – 99mTc-HMPAO-WBC SPECT/CT

Hypotézu H03 zamítáme. Monitoring rizikové skupiny HD nemocných s cévním přístupem pomocí umělé cévní protézy vedl k časnému zachytu infekce AVG u 7 AVG, tj. 11,3%, ve sledovaném období bylo pro infekt extrahováno 7 AVG z celkových 62, tj. 11,3%. Nastavením včasné cílené antibiotické léčby u nemocných došlo k celkovému výraznému poklesu pokročilých infekcí AVG a cévní přístup k HD, u těchto nemocných často poslední možný, mohl být zachráněn. V časově i jinak srovnatelném období z minulých let byl výskyt infekcí AVG na našem pracovišti 15 z celkových 53 AVG, tj. 28,3%, všechny vedly k vyjmutí AVG a ztrátě přístupu k HD.

5 DISKUZE

Infekce AVG je významnou příčinou morbidit a mortality u HD nemocných. Používání umělé cévní protézy při HD je rizikové nejen z důvodu přítomnosti umělého materiálu, náchylného k tvorbě patogenního biofilmu, ale i opakovaného porušování ochranné bariéry kůže při HD procedurách. Také je známo, že chronické selhání ledvin je spojeno s aktivací imunitního systému a podílí se na vzniku systémového zánětu, oxidativního stresu a imunitního deficitu. Dochází tak ke zvýšenému riziku mikrobiálních infekcí, často se závažným průběhem u těchto nemocných.

V našich (evropských) podmínkách se v případě použití umělé cévní protézy jako přístupu k HD běžně jedná o specifickou skupinu těchto nemocných, u kterých byly vyčerpány ostatní možnosti založení cévního přístupu k HD a AVG tak bývá jednou z posledních alternativ, jak tento kvalitně zajistit.

Klinická manifestace časných stádií infekce bývá minimální a objeví-li se příznaky, pak jsou nespecifické. Při tzv. subklinické infekci jsou klinické příznaky mírné a v laboratorních hodnotách jsou lehce zvýšeny známky akutního zánětu spolu s negativní hemokulturou. Jelikož jsou diagnostické možnosti v tomto stádiu infekce omezené, dochází bohužel velmi často k jejímu přehlédnutí. V případě již rozvinuté infekce bývají vyjádřeny klasické známky zánětu (rubor, calor, dolor, tumor) a většinou již vedou k diagnóze infekce. Může být přítomna serózní či hnisavá sekrece z kanylačních vpichů či chirurgických ran, objevit se může také absces. Velmi závažný je případ tzv. tunelové infekce, kdy je celá protéza obklopena hnisem a graft v něm „plave“. Prvním příznakem může být až život ohrožující krvácení z anastomózy. Celkové příznaky zahrnují horečku, třesavku a septický stav. Jsou důsledkem bakteriémie, která může vést k metastatickým infekčním komplikacím jako je endokarditida, embolizace do plic, osteomyelitida či sepse s multiorgánovým selháním s fatálními následky. Nejsou-li výše uvedené příznaky přítomny, není vyloučena klinicky němá infekce AVG.

Léčba rozvinuté infekce AVG je dle dostupné literatury téměř vždy spojena s částečným či častěji úplným vyjmutím protézy. Provádí se podle stupně postižení protézy. Protézu můžeme odstranit buď celou, přitom je potřeba ošetřit obě anastomózy, nebo lze ponechat

krátký úsek protézy při tepenné anastomóze, což minimalizuje komplikace, nebo lze resekovat jen postižený úsek protézy. Ze zkušeností víme, že pouze odstranění celé protézy eliminuje riziko rekurence infekce graftu [69, 91]. Léčba konzervativní je vyhrazena pro počáteční stadia infekce AVG. V obou případech je antibiotická léčba nezbytná.

V naší studii jsme se pokusili nastavit sledování těchto nemocných, zachytit infekci včas a za pomoci cílené ATB léčby přístup k HD, často poslední možný, zachránit.

V hemodialyzačních programech jsme u vybraných nemocných vytvořili monitorovací protokol AVG, abychom mohli časně diagnostikovat infekci umělé cévní protézy k HD a nasadit včasnou antibiotickou léčbu. Využili jsme nejmodernějších hybridních zobrazovacích metod v kombinaci s fyzikálním, laboratorním a mikrobiologickým vyšetřením.

Obě námi použítá hybridní zobrazovací vyšetření, ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT, mají v diagnostice infekcí umělých cévních náhrad v cévní chirurgii ve všech proběhlých studiích ve světě i u nás vynikající výsledky [93, 99, 115, 116, 117, 118, 119, 120].

Vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT je nástrojem k časně a spolehlivé diagnostice infekcí umělých protéz v cévní chirurgii od roku 2003. Zpočátku šlo o kazuistiky – Keidar et al. 2003 [121], Štádler et al. 2004 [122], Balink et al. 2007 [123], Tegler et al. 2007 [124], a později prospektivní studie – 2007 Keidar et al. a 2009 Špaček et al. s vynikajícími výsledky této vyšetřovací modalidy při diagnostice infekce cévní protézy v cévní chirurgii [115, 116].

Keidar a kol. hodnotili prospektivně 39 nemocných s 69 cévními protézami, z nichž u 40 bylo podezření na infekci. Diagnóza byla potvrzena u 15 z nich. Výsledky ^{18}F -FDG PET/CT byly pozitivní ve 14 případech, falešně negativní byl 1 případ a falešně pozitivní ve 2 případech. Senzitivita byla 93%, specificita 91%, pozitivní prediktivní hodnota 88% a negativní prediktivní hodnota 96%. Oba falešně pozitivní výsledky byly způsobeny infikovanými hematomy, které sousedily s protézou. U jednoho falešně negativního výsledku bylo usuzováno na infekci okolních měkkých tkání [115].

Špaček a kol. hodnotili prospektivně 76 nemocných s 96 cévními protézami, u všech bylo podezření na infekci. ^{18}F -FDG PET/CT analyzovali z hlediska intenzity fokálního a difúzního vychytávání ^{18}F -FDG, přítomnosti psaudovýdutě, pravidelnost hranice infiltrace či protézy, jejich kombinace a poměr vychytávání mezi protézou a krevním polem. Zlatým standardem

byl operační / histopatologický nálezn nebo klinické sledování delší než 6 měsíců. Jako prediktory infekce cévní protézy byly fokální vychytávání ^{18}F -FDG a nepravidelné okraje protézy / infiltrace, které dohromady předpovídaly pravděpodobnost infekce protézy na 97%, naopak hladké okraje protézy či infiltrace a žádné vychytávání ^{18}F -FDG předpovídaly pravděpodobnost infekce protézy menší než 5%. I v lézích s nediagnostickým nehomogenním fokálním vychytáváním ^{18}F -FDG (18/96) pomohla nepravidelná hranice při rozhodování s pravděpodobnosti 28% (hladká) nebo 77% (nepravidelná) pro infekci protézy [116].

U scintigrafického vyšetření zvyšuje diagnostickou přesnost $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT použití SPECT/CT, kdy lokalizace zvýšené akumulace leukocytů pomocí CT zlepšuje interpretaci nálezu. Tento fakt prokázali ve své retrospektivní studii Khaja a kol. Jednalo se o 20 pacientů s příznaky infekce cévní protézy, kteří podstoupili vyšetření funkční i morfologické zvlášť. U 10 nemocných bylo vyšetření $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT pozitivní, u 6 negativní a nejednoznačné u 4. Provedené CT bylo pozitivní u 6, negativní u 4 a nejednoznačná u 10. Senzitivita, specifická, přesnost, pozitivní prediktivní hodnota a negativní prediktivní hodnota pro $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC, CT a fúzi obou byly 75/100/80/100/50%, 88/50/80/88/50% a 94/50/85/88/67%. Použitím SPECT/CT došlo k významnému zvýšení diagnostické přesnosti $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT [118].

V chirurgii cévního přístupu je zatím použití těchto vyšetřovacích metod na funkčním a k HD používaném AVG minimální, publikovány jsou zatím jen ojedinělé studie či kazuistiky na uzavřených a k HD nepoužívaných AVG [101, 102]. V současné době není publikována ani jedna studie či případ použití této metody na funkčním a k HD používaném AVG. Lze předpokládat, že důvodem nedostatečného využívání radionuklidových zobrazovacích metod je strach z falešné positivity nálezů v důsledku akumulace radiofarmak v místech punkcí protézy [93]. Snažili jsme se toto riziko minimalizovat využitím nejdelší možné doby mezi hemodialýzou a RN vyšetřením a duální akvizicí při $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT.

Z našich výsledků je zřejmé, že obě zobrazovací metody ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT vykazují signifikantní shodu s výsledky standardních referenčních metod sloužících k detekci infektu AVG (klinický obraz, mikrobiologický nálezn, CRP). Hodnoty Gwet's agreement coefficient (AC1) při tomto srovnávání dosahují úrovně „Substantial (Good)“ až „Perfect (Very Good)“.

Tyto hodnoty byly zjištěny při průkazu fokálního charakteru nálezu nebo fokální léze na terénu difúzního postižení (viz. obrazová dokumentace, obrázky 5 - 8). Tato skutečnost je v souladu s výsledky předchozích ^{18}F -FDG PET/CT studií Bergera et al [117] a Špačka et al. [116] i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC studie Erby et al., která hodnotila význam scintigrafie při detekci infektu cévních protéz [120]. Nespecifický charakter difúzně zvýšené akumulace ^{18}F -FDG PET/CT popsal ve své studii Keidar a kol, kteří zjistili, že tento nález se zjišťuje až u 92% neinfikovaných cévních protéz [115].

Naše výsledky jsou v souladu s předchozími publikacemi, které hodnotily obě metody izolovaně a prokázaly vysoký přínos obou metod při detekci infektu cévních protéz [115, 116, 117].

Naše studie přímo srovnávala při detekci infekce AVG k HD současně ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. V časně fázi po implantaci AVG graftu (10 týdnů) byla lepší úroveň shody dosahována při ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření než při $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. V následném období 20-30. týdne se přínosnost vyšetření $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT dostávala na úroveň vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT a v období víc než jednoho roku od operace se nejvýznamnějším nálezem stal fokální nález při $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. Příčinu uvedeného vývoje nelze z našeho souboru přímo odvodit. Lze se přesto domnívat, že se s rostoucí dobou od operace a se zlepšujícím se vhojením AVG zlepšují detekční podmínky pro průkaz infektu pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT.

Naše výsledky se tímto shodují se závěrem velkého systematického review Reinderse et al., jejichž meta-analýza srovnávala mimo jiné obě RN metody a prokázala nejlepší výsledky $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT v detekci infekce cévní protézy. Souhlasíme také s jejich závěrem, že se však jedná o časově náročnou metodu, proto lze využít s výhodou ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření na prvním místě se srovnatelnými výsledky [99].

V naší práci jsme srovnávali incidenci infekcí AVG se srovnatelným vzorkem HD populace z minulých let. Infekci AVG jsme nyní diagnostikovali u 22,6% nemocných, ve srovnání s dřívější studií na našem pracovišti (28%) je incidence infekcí AVG velmi podobná [102]. V našem souboru s nastaveným monitorovacím protokolem s RN metodami byla polovina infekcí diagnostikována včasné a u těchto nemocných jsme mohli podat adekvátní léčbu. Přístup k HD zůstal zachován.

Kmeny stafylokoků představovaly 66,6% všech bakteriálních patogenů, přičemž v rámci stafylokoků tvořily kmeny *Staphylococcus aureus* 30%. Toto je významný posun v etiologii ve srovnání s dřívější studií na našem pracovišti [102], kde stafylokoky sice byly taktéž nejčastějšími bakteriemi vyvolávající infekce AVG (87%), nicméně kmeny *Staphylococcus aureus* tvořily až 54%. Lze předpokládat, že bakteriální původci, především koaguláza-negativní stafylokoky, pocházejí z kožní mikroflóry. *Staphylococcus aureus* patří spíše k časným nozokomiálním patogenům a vyšší zastoupení koaguláza-negativních stafylokoků lze vysvětlit pozdním vznikem komplikující infekce.

Na základě zhodnocení četnosti bakteriálních patogenů infekcí AVG v průběhu téměř ročního sledování pacientů byly vyjádřeny možnosti empirické antibiotické léčby. Iniciální antibiotická léčba může vycházet ze dvou základních principů. V případě středně a těžce probíhajících infekcí AVG, kdy jsou jasně vyjádřené klinické známky infekce, vysoké zánětlivé markery, febrilní stav a odě RN metody jsou pozitivní je používán deeskalační princip. V tomto případě lze doporučit tigeicyklin 2x50mg i.v. (první dávka 100mg i.v.). U pacientů s poškozením funkce ledvin, včetně HD nemocných není nutná úprava dávkování. Na základě identifikace bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti/rezistence k antimikrobním přípravkům lze následně přejít na cílenou léčbu. V případě lehce probíhajících infekcí AVG je používán eskalační princip. V iniciální léčbě lze použít kombinovaný aminopenicilin (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam). V případě závažnější renální insuficience je vhodná případná redukce dávky kombinovaného aminopenicilinu, ale je vhodné zdůraznit, že se nejedná o nefrotoxická antibiotika. Na základě identifikace bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti/rezistence k antimikrobním přípravkům lze následně přejít na cílenou léčbu.

Pozitivním faktem byla nízká rezistence k antibiotikům u etiologických agens infekcí AVG v naší studii. U patogenů nebyl detekován žádný klinicky významný fenotyp rezistence, tj. MRSA, VRE, u gramnegativních bakterií nebyla prokázána produkce širokospektrých beta-laktamáz či rezistence k fluorochinolonům.

Nejvýznamnějším efektem pečlivého monitorování pacientů s rozšířením o ^{18}F -FDG PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT, laboratorní a mikrobiologickou diagnostiku byla možnost nasazení antibiotické terapie v časných fázích infektu AVG. Důsledkem tohoto proaktivního terapeutického postupu bylo snížení počtu nutného odstranění AVG z důvodu infektu a jejich redukce o polovinu. Je tedy zřejmé, že v souladu se závěry Reindersova review

představují obě RN metody užitečný nástroj také při monitorování této problematické skupiny nemocných.

Obecně lze závěrem shrnout, že zavedení umělých cévních protéz do programu přístupu k hemodialýze je nezpochybnitelným přínosem. Arteriovenózní grafty však nesplnily a nesplňují očekávání dlouhodobého a nekomplikovaného přístupu k hemodialýze. Tělu cizí materiál graftu je spojen s vysokým rizikem infekce a v případě rozvinuté infekce prakticky neexistuje možnost jejího vyléčení bez jeho radikálního odstranění umělé cévní protézy. AVG představuje zkrat s vysokým průtokem a turbulencemi, které jsou spojeny s projevy myointimální hyperplazie především v oblasti venózní anastomózy; vznikají stenózy s rizikem předčasného uzávěru AVG. Používané kanyly k punkci AVG mají velký kalibr, poškozují nezvratně stěnu graftu a jsou dalším podkladem jeho stenózy a uzávěru, potažmo také infekce. AVG je pro většinu nemocných poslední možností cévního přístupu k hemodialýze. Pokud je to možné, měla by být snaha o záchranu tohoto přístupu (a salvage-first strategy). Klíčem k této strategii je prevence infekčních komplikací a jejich časná diagnostika ve spolupráci mezi nefrologem, dialyzačním střediskem a chirurgem.

6 ZÁVĚR

Závěry statistického testování hypotéz

(1) Fokální (či fokální a difúzní) nález při ^{18}F -FDG PET/CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT vykazuje signifikantní shodu s výsledky standardních referenčních metod sloužících k detekci infektu AVG. Difúzně zvýšené akumulace ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT jsou i u neinfikovaných cévních protéz.

V časném pooperačním období hypotézu H_01 zamítáme pro metodu ^{18}F -FDG PET/CT. Pro fokální nálezy byla prokázána vyšší míra shody než pro difúzní nálezy v případě porovnání s klinickým vyšetřením ($p = 0,002$) a CRP nálezem ($p = 0,028$). Vyšší shoda u fokálních nálezů byla zjištěna také při porovnání s mikrobiologickým vyšetřením, rozdíl však nebyl signifikantní. Vyšší shoda s referenčními metodami byla u fokálních nálezů zjištěna také u metody $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT, rozdíl nebyl signifikantní.

Pro 20.-30.týden hypotézu H_01 zamítáme pro obě metody. V případě porovnání s klinickým vyšetřením byla pro obě metody prokázána signifikantně vyšší shoda pro fokální nálezy než pro nálezy difúzní ($p = 0,004$). V případě porovnání s CRP byla pro metodu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT prokázána signifikantně vyšší shoda pro fokální nálezy než pro nálezy difúzní ($p = 0,004$). Vyšší shoda u fokálních nálezů byla zjištěna pro obě metody také při porovnání s mikrobiologickým vyšetřením, rozdíl však nebyl signifikantní. Vyšší shoda s referenční metodou CRP byla u fokálních nálezů zjištěna také u metody $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT, rozdíl nebyl signifikantní.

V pozdním pooperačním období hypotézu H_01 zamítáme pro metodu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT. Pro fokální nálezy byla prokázána vyšší míra shody než pro difúzní nálezy v případě porovnání s klinickým vyšetřením ($p = 0,042$). Vyšší shoda u fokálních nálezů byla zjištěna také při porovnání s mikrobiologickým vyšetřením nebo CRP nálezem, rozdíl však nebyl signifikantní. Vyšší shoda s referenčními metodami byla u fokálních nálezů zjištěna také u metody ^{18}F -FDG PET/CT, rozdíl nebyl signifikantní.

(2) Při srovnání maximálních hodnot Gwetova koeficientu shody v jednotlivých obdobích je zřejmé, že nejvyšší diagnostický přínos mají hybridní radionuklidové zobrazovací metody

v odstupu více než půl roku od založení. Nulovu hypotézu H02 zamítáme pro metodu ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT. Signifikantně vyšší shoda v pozdějším období (40.-50. týden) byla prokázána pouze pro fokální nálezy v případě porovnání s klinickým vyšetřením ($p = 0,041$).

(3) Ve sledovaném období s použitím monitorovacího protokolu došlo po včasné diagnostice a nasazení antibiotické terapie v časných fázích infektu k signifikantnímu snížení počtu odstraněných AVG z důvodu infektu cévní ePTFE protézy; nulovu hypotézu H03 zamítáme. Ve srovnatelném vzorku HD populace z minulých let bylo 28,3% extrahovaných AVG pro infekt, ve sledovaném období to bylo 11,3%. Rozdíl je signifikantní ($p = 0,021$).

Lze shrnout, že výsledky naší studie prokazují, že fokální hyperakumulace radiofarmaka při ^{18}F -FDG PET/CT i ^{99m}Tc -HMPAO-WBC je nálezem spojeným s vysokým rizikem infektu AVG. Obě metody se mohou stát dalším důležitým diagnostickým postupem přispívajícím ke včasné diagnostice infektu AVG. Přímým srovnáním obou hybridních zobrazovacích metod jsme zjistili, že v prvním půl roce od implantace AVG se jeví jako účinnější vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT, v pozdějším období se jako velmi přínosné jeví také vyšetření ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT; výsledky obou metod jsou na vysoké úrovni a mohou se vzájemně doplňovat.

Jen včasné nasazená antibiotická terapie je schopna zabránit rozvoji floridního infektu AVG. Pokud jsou výsledky všech dílčích vyšetření hodnoceny komplexně, ve spolupráci cévního chirurga, mikrobiologa, nefrologa a lékaře nukleární medicíny, je možno detekovat infekt AVG včas a nasazením vhodné terapie významně snížit počet AVG odstraněných pro infekt.

Můžeme konstatovat, že byly splněny všechny na počátku definované cíle naší práce.

Do budoucna očekáváme sjednocení doporučení stran péče o nemocné s AVG, bdělost při hodnocení počínajících či nenápadných klinických projevů infekce AVG s možností se spolehnout na obě hybridní radionuklidové metody v případě diagnostiky infekce dialyzační

ePTFE protézy. Problémem, který zůstává, je, jak lze přesněji identifikovat původce infekce AVG bez nutnosti vyjmutí protézy a jak jej odlišit od kontaminace kůže. V této problematice by jistě mohlo být přínosné další testování stěrů z HD kanyly na větším vzorku nemocných.

7 SOUHRN

Do současné doby neexistuje doporučený postup, jakým způsobem sledovat ePTFE protézu, která je používána k HD, z hlediska infekční komplikace. Nejen její opakované kanylace, ale i narušená a oslabená imunitní odpověď u nemocných v konečné fázi renálního selhávání mohou být příčinou infekce umělé cévní protézy a důsledkem je její odstranění a zánik přístupu k dialýze. Vyvinutí algoritmu monitorace ePTFE interponátu k HD z hlediska možné infekce by se mohlo stát základem pro prodloužení její funkce a zlepšení kvality života nemocných. Přínosy našeho výstupu pro návrh managementu sledování AVG a včasného zachytu infekce AVG vidíme ve zrychlení a zpřesnění diagnostiky. Potvrdili jsme možnosti využití hybridních radionuklidových metod v problematice infekce cévního přístupu k HD, ve výsledku redukující počty infekcí, které by vedly ke ztrátě cévního přístupu k HD. Navrhli jsme neinvazivní možnost získání vzorku na bakteriologické vyšetření a na testovaném vzorku nemocných prokázali její praktické využití. Na základě zhodnocení bakteriálních patogenů jsme mohli vyjádřit možnosti empirické antibiotické léčby u infekcí cévních přístupů k HD s použitím umělé cévní protézy. Navrhovaný postup využíval mezioborovou spolupráci. Aplikace výstupů naší studie může mít přínos nejen medicínský, ale také socioekonomický.

8 SUMMARY

Up to date there is no recommended procedure for monitoring the ePTFE prosthesis used for hemodialysis procedure in terms of infectious complications. Not only its repeated cannulation, but also the impaired and weakened immune response in patients with end-stage renal failure can cause infection of the artificial vascular prosthesis and result in its removal and therefore loss of vascular access for hemodialysis. The development of an algorithm for monitoring the ePTFE prosthesis used for hemodialysis for possible infection could be the basis for prolonging its function and improving patients quality of life. We see the benefits of our research for the design of arteriovenous graft monitoring management and the early detection of arteriovenous graft infection in improved and more precised diagnostics. We confirmed the possibilities of using hybrid radionuclide methods in the area of infection of the vascular access for hemodialysis, reducing the number of infections that would lead to the loss of vascular access for hemodialysis. We proposed a non-invasive possibility of obtaining a sample for bacteriological examination and proved its practical use on a tested sample of patients. Based on the evaluation of bacterial pathogens, we were able to define the possibilities of empirical antibiotic treatment for infections of vascular access for hemodialysis using an artificial vascular prosthesis. The proposed procedure used interdisciplinary cooperation. The application of the results of our study can have not only medical but also socio-economic benefits.

9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY A PRAMENŮ

1. Akoh JA. Prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis. *J Vasc Access*. 2009;10:137-147. doi:10.1177/112972980901000301
2. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, Ethier J, Kimata N, Krishnan M, Rayner HC, Saito A, Sands JJ, Saran R, Gillespie B, Wolfe RA, Port FK. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):475-491. doi:10.1053/j.ajkd.2008.10.043
3. Rychlik I, Lopot F. *Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2018*
4. Schena P. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2000;57,Suppl.74:39–45.
5. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, Andrusev AM, Fuster EA, Arribas Monzon FE, Åsberg A, Barbullushi M, Bonthuis M, Caskey FJ, Castro de la Nuez P, Cernevsikis H, des Grottes JM, Garneata L, Golan E, Hemmeler MH, Ioannou K, Jarraya F, Kolesnyk M, Komissarov K, Lassalle M, Macario F, Mahillo-Duran B, Martín de Francisco AL, Palsson R, Pechter Ü, Resic H, Rutkowski B, Santiuste de Pablos C, Seyahi N, Simic Ogrizovic S, Slon Roblero MF, Spustova V, Stojceva-Taneva O, Traynor J, Massy ZA, Jager KJ. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J*. 2018;11:108-122.
6. Kolff WJ, Berk HTJ, Welle NM, van der Ley AJW, van Dijk EC, van Noordwijk J. The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta Medica Scandinavica*. 1944;117:121-134. doi:10.1111/j.0954-6820.1944.tb03951
7. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960;6:104-113.
8. Lundberg M, Erlanson P, Larsson R. Quinton-Scribner arteriovenous shunts for hemodialysis. A review of 6.5 years' experience. *Scand J Urol Nephrol*. 1977;11(1):47-51.
9. Erben J, Kvasnicka J, Bastecky J, Vortel V. Experience with routine use of subclavian vein cannulation in haemodialysis. *Proc EDTA*. 1969;6:59–64.

10. Smith WW. Use of the Shaldon percutaneous catheter for hemodialysis. *Ohio State Med J.* 1967;63(11):1462-1466.
11. Gibson SP, Mosquera D. Five years experience with the Quinton Permcath for vascular access. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1991;6(4):269-274. doi:10.1093/ndt/6.4.269
12. Brescia MJ, Cimino JE, Appell K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Eng J Med.* 1966;275(20):1089-92.
13. Konner K. History of vascular access for haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005;20(12):2631. doi:10.1093/ndt/gfi168
14. May J, Tiller D, Johnson J, Stewart J, Sheil AG. Saphenous-vein arteriovenous fistula in regular dialysis treatment. *N Engl J Med.* 1969;280(14):770. doi:10.1056/NEJM196904032801409
15. Bachleda P, Utikal P, Rocek M. *Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze.* Olomouc: Prodos. 2001;14-15.
16. Volder JG, Kirkham RL, Kolff WJ. A-V shunts created in new ways. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1973;19:38-42. doi:10.1097/00002480-197301900-00007
17. Baker LD Jr, Johnson JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1976;22:382-387.
18. Bachleda P, Utikal P, Rocek M. *Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze.* Olomouc: Prodos. 2001;19-20.
19. Eggers PW: Medicare expenditures for vascular access in ESRD program. *Henry ML: Vascular Access for hemodialysis III, Precept Press Chicago.* 1999;293.
20. Casey MT, Huff E. Fistula First Breakthrough Initiative Strategic Plan: 7, 2009. In: <http://www.fistulafirst.org/LinkClick.aspx?fileticket=Ptv0mBrTSOo%3D&tabid=39>.

21. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1443-1451. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00947
22. Pastan S, Soucle JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:620-626. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00460
23. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:884–930.
24. Hicks CV, Canner JK, Arhuidese I, Zarkowsky DS, Qazi U, Reifsnnyder T, Black JH 3rd, Malas MB. Mortality benefits of different hemodialysis access type are age dependent. *J Vasc Surg.* 2015;61:449–456. doi: 10.1016/j.jvs.2014.07.091
25. Tordoir JHM, Bode AS, van Loon MM. Preferred strategy for hemodialysis access creation in elderly patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49:738–743. doi:10.1016/j.ejvs.2015.02.006
26. Medricka M, Janeckova J, Jarosciakova J, Bachleda P. Creation of arteriovenous fistula for hemodialysis in the older population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020;10.5507/bp.2020.013. doi:10.5507/bp.2020.013
27. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, Allon M, Asif A, Astor BC, Glickman MH, Graham J, Moist LM, Rajan DK, Roberts C, Vachharajani TJ, Valentini RP; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4S2):1-164. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
28. Arhuidese IJ, Cooper MA, Rizwan M, Nejm B, Malas MB. Vascular access for hemodialysis in the elderly. *J Vasc Surg.* 2019;69(2):517-525. doi:10.1016/j.jvs.2018.05.219
29. Al Shakarchi J, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: An updated systematic review. *J Vasc Access.* 2019;20(2):123-127. doi:10.1177/1129729818776571
30. Bachleda P, Janeckova J, Xinopulos P, Smakal O. New hybrid procedures in treating occluded arteriovenous hemodialysis grafts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):149-152. doi:10.5507/bp.2015.068

31. Janeckova J, Bachleda P, Utikal P, Köcher M, Cerna M, Xinopoulos P. Surgical revision vs. stent-graft to treat venous anastomosis stenosis following surgical thrombectomy of hemodialysis grafts. *Int Angiol.* 2018;37(4):315-321. doi:10.23736/S0392-9590.18.03933-0
32. Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW, Verduijn M. Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):79-87. doi:10.1186/1471-2369-14-79
33. MacRae JM, Dipchand C, Oliver M, Moist L, Yilmaz S, Lok C, Leung K, Clark E, Hiremath S, Kappel J, Kiaii M, Luscombe R, Miller LM; Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Arteriovenous Access: Infection, Neuropathy, and Other Complications. *Can J Kidney Health Dis.* 2016 Sep 27;3:2054358116669127. doi:10.1177/2054358116669127
34. Bachleda P, Utikal P, Rocek M. *Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze.* Olomouc: Prodos. 2001;34-47.
35. Geenen IL, Nyilas L, Stephen MS, Makeham V, White GH, Verran DJ. Prosthetic lower extremity hemodialysis access grafts have satisfactory patency despite a high incidence of infection. *J Vasc Surg.* 2010 Dec;52(6):1546-50. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.162
36. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg.* 2008;48(5Suppl):55-80. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.067
37. Voorzaat BM, Janmaat CJ, van der Bogt KEA, Dekker FW, Rotmans JI. Patency outcomes of arteriovenous fistulas and grafts for hemodialysis access: a tradeoff between non-maturation and long-term complications. *Kidney360.* 2020;916-924. doi:10.34067/KID.0000462020
38. Baek I, Hwang J, Park J, Kim H, Park JS, Kim DJ. Paclitaxel coating on the terminal portion of hemodialysis grafts effectively suppresses neointimal hyperplasia in a porcine model. *J Vasc Surg.* 2015;61(6):1575-82. doi:10.1016/j.jvs.2014.01.033.
39. Kohler TR, Toleikis PM, Gravett DM, Avelar RL. Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap paclitaxel-eluting mesh. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):1029-1038. doi:10.1016/j.jvs.2007.01.057

40. Borchard F, Loose DA, Kemkes BM. Morphologische Befunde an durchströmten arteriovenösen Fisteln zur Hämodialyse. *Angio*. 1981;3:135.
41. Maya ID, Oser R, Saddekni S, Barker J, Allon M. Vascular access stenosis: comparison of arteriovenous grafts and fistulas. *Am J Kidney Dis*. 2004Nov;44(5):859-65.
42. Haskal ZJ, Trerotola S, Dolmatch B, Schuman E, Altman S, Mietling S, Berman S, McLennan G, Trimmer C, Ross J, Vesely T. Stent graft versus balloon angioplasty for failing dialysis-access grafts. *N Engl J Med*. 2010Feb;362(6):494-503. doi:10.1056/NEJMoa0902045
43. Calsina L, Clara A, Collado S, Barbosa F, Martinez R, Mateos E. Treatment of arteriovenous haemodialysis graft thrombosis associated to venous anastomotic stenosis by surgical thrombectomy, covered stenting and high-pressure angioplasty. *Nefrologia*. 2013;33(4):564-70. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11756
44. Dauria DM, Dyk P, Garvin P. Incidence and management of seroma after arteriovenous graft placement. *J of Am Col of Surg*. 2006;203(4):506-11. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.002
45. Bachleda P, Utikal P, Rocek M. *Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze*. Olomouc: Prodos. 2001;56-58.
46. Ahn SS, Machleder HI, Gupta R, Moore WS. Perigraft seroma: clinical, histology and serologic correlates. *Am J Surg*. 1987;154:173-8.
47. Vesely TM. Use of stent grafts to repair hemodialysis graft-related pseudoaneurysms. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:1301-7. doi:10.1097/01.RVI.0000175903.38810.13
48. Patel DV, Vachharajani TJ. Principles of treating enlarging pseudoaneurysm in a dialysis arteriovenous graft. *Hemodial Int*. 2018;22(1):11-14. doi:10.1111/hdi.12588
49. Bachleda P, Utikal P, Rocek M. *Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze*. Olomouc: Prodos. 2001;75-78.
50. Reddy SN, Boros MC, Horrow MM. Approach to the Swollen Arm With Chronic Dialysis Access: It's Not Just Deep Vein Thrombosis. *J Ultrasound Med*. 2015;34(10):1901-10. doi:10.7863/ultra.15.14.11063

51. Schanzer A, Nguyen LL, Owens CD, Schanzer H. Use of digital pressure measurements for the diagnosis of AV access-induced hand ischemia. *Vasc Med.* 2006;11:227-31. doi:10.1177/1358863x06072204
52. Tordoir JHM, Dammers R, van der Sande FM. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:1-5. doi:10.1016/j.ejvs.2003.10.007
53. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int.* 2003;63(4):1462-7. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00860.x
54. Leake A, Winger DG, Leers AS, Gupta N, Dillavou ED. Management and outcomes of dialysis access-associated steal syndrome. *J Vasc Surg.* 2015;61:754-761. doi:10.1016/j.jvs.2014.10.038
55. Wilbourn AJ, Furlan AJ, Hulley W, Ruschhaupt W. Ischemic monomelic neuropathy. *Neurology.* 1983;33:447-51.
56. Riggs JE, Moss AH, Labosky DA, Liput JH, Morgan JJ, Gutmann L. Upper extremity ischemic monomelic neuropathy: a complication of vascular access procedures in uremic diabetic patients. *Neurology.* 1989;39:997-8. doi:10.1212/wnl.39.7.997
57. Miles AM. Upper limb ischemia after vascular access surgery: differential diagnosis and management. *Semin Dial.* 2000;13:312-5. doi:10.1046/j.1525-139x.2000.00082.x
58. Borman H, Akinbingol G, Maral T, Sozay S. Entrapment neuropathy of the upper extremity in hemodialysis patients. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:2598-9. doi:10.1097/00006534-200206000-00078
59. Butterly DW, Schwab SJ. Dialysis access infections. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;9:631-5. doi:10.1097/00041552-200911000-00007
60. Lafrance JP, Rahme E, Leloirier J, Iqbal S. Vascular access related infections: definitions, incidence rates, and risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:982-93. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.014

61. Inrig JK, Sun JL, Yang Q, Briley LP, Szczech LA. Mortality by dialysis modality among patients who have end-stage renal disease and are awaiting renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):774-9. doi: 10.2215/CJN.00580705
62. Minga TE, Flanagan KH., Allon M. Clinical consequences of infected arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:975-978. doi:10.1053/ajkd.2001.28583
63. Akoh JA, Patel N. Infection of hemodialysis arteriovenous grafts. *J Vasc Access*. 2010;11(2):155-158. doi:10.1177/112972981001100213
64. Schild AF, Perez E, Gillaspie E, Seaver C, Livingstone J, Thibonnier A. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases. *J Vasc Access*. 2008;9(4):231-5.
65. Kingsmore DB, Stevenson KS, Jackson A, Desai SS, Thompson P, Karydis N, Franchin M, White B, Tozzi M, Isaak A. Arteriovenous Access Graft Infection: Standards of Reporting and Implications for Comparative Data Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2020Feb;63:391-398. doi:10.1016/j.avsg.2019.08.081
66. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Prospective surveillance for primary bloodstream infections occurring in Canadian hemodialysis units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002Dec;23(12):716-20. doi:10.1086/501999
67. Sachdeva M, Kovalchuk O, Bitzer M, Mokrzycki MH. Vascular access type and changes in inflammatory markers in incident dialysis patients: a pilot study. *J Vasc Access*. 2009Jul-Sep;10(3):174-9. doi: 10.1177/112972980901000307
68. Bachleda P, Utikal P, Kalinova L, Köcher M, Cerna M, Kolar M, Zadrazil J. Infectious complications of arteriovenous ePTFE grafts for hemodialysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(1):13–20. doi:10.5507/bp.2010.005
69. Sexton DJ. Vascular access infections in patients undergoing dialysis with special emphasis on the role and treatment of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:731-42. doi:10.1016/s0891-5520(05)70170-7
70. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int*. 2001;60:1–13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00765.x

71. United States Renal Data System. USRDS 2007 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.
72. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):149-56. doi:10.1053/j.jrn.2011.10.020
73. Shahbazi M, Smailnejad Ganji K, Mirzakhani M, Mohammadnia-Afrouzi M, Akbari R. The role of immune response in initiation and progression of chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13(5):283-299.
74. Betjes MG. Uremia-Associated Ageing of the Thymus and Adaptive Immune Responses. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4).pii:E224. doi:10.3390/toxins12040224.
75. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Cheng SC, Grimes B, Gold EB, Kaysen GA. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2010Sep;56(3):522-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.04.016
76. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):543-54. doi:10.1093/ajcn/81.3.543
77. Nguyen DB, Arduino MJ, Patel PR. Hemodialysis-Associated Infections. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 2019;389–410.e8.
78. Curi MA, Pappas PJ, Silva MB Jr, Patel S, Padberg FT Jr, Jamil Z, Duran WN, Hobson RW 2nd. Hemodialysis access: influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg*. 1999;29(4):608-16. doi:10.1016/s0741-5214(99)70305-8
79. Gulati S, Sahu KM, Avula S, Sharma RK, Ayyagiri A, Pandey CM. Role of vascular access as a risk factor for infections in hemodialysis. *Ren Fail*. 2003Nov;25(6):967-73. doi:10.1081/jdi-120026031
80. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff JJ. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 1986;315(2):91-6. doi:10.1056/NEJM198607103150204

81. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):9–15. doi:10.1093/jac/dkp159
82. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, and vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48,1–322.
83. Harish A, Allon M. Arteriovenous graft infection: a comparison of thigh and upper extremity grafts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011Jul;6(7):1739-43. doi:10.2215/CJN.00490111
84. Scott JD, Cull DL, Kalbaugh CA, Carsten CG, Blackhurst D, Taylor SM, Snyder BA, York JW, Langan EM. The mid-thigh loop arteriovenous graft: patient selection, technique, and results. *Am Surg.* 2006;72:825-8. doi:10.1177/000313480607200912
85. Wilmink T. Lower limb access. *J Vasc Surg.* 2014;15:130-135. doi:10.5301/jva.5000259
86. Ayus JC, Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1314-7.
87. Bachleda P, Kalinova L, Vachalova M, Koranda P. Unused Arteriovenous Grafts as a Source of Chronic Infection in Haemodialysed Patients with Relevance to Diagnosis of Fluorodeoxyglucose PET/CT Examination. *Ann Acad Med Singapore.* 2012Aug;41(8):335-8.
88. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsveld BC. Cannulating in haemodialysis: rope-ladder or buttonhole technique? *Nephrol Dial Transplant.* 2007Sep;22(9):2601-4. doi:10.1093/ndt/gfm043
89. Ball LK, Treat L, Riffle V, Scherting D, Swift L. A multi-center perspective of the Buttonhole Technique in the Pacific Northwest. *Nephrol Nurs J.* 2007Mar-Apr;34(2):234-41.
90. Bonomo RA, Rice D, Whalen C, Linn D, Eckstein E, Shlaes DM. Risk factors associated with permanent access-site infections in chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997 Nov;18(11):757-61. doi:10.1086/647530
91. Ryan SV, Calligaro KD, Scharff J, Dougherty MJ. Management of infected prosthetic dialysis arteriovenous grafts. *J Vasc Surg.* 2004;39:73-8. doi:10.1016/j.jvs.2003.07.002

92. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections *Ann Intern Med.* 2004Jan 6;140(1):18-25. doi:10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007
93. Benrashid E, Youngwirth LM, Mureebe L, Lawson JH. Operative and perioperative management of infected arteriovenous grafts. *J Vasc Access.* 2017Jan18;18(1):13-21. doi:10.5301/jva.5000613
94. Tokars JI, Miller ER, Stein G. New national surveillance system for hemodialysis associated infections: initial results. *Am J Kidney Dis.* 2002;30:288-95. doi:10.1067/mic.2002.120904
95. Troidle L, Eisen T, Pacelli L, Finkelstein F. Complications associated with the development of bacteremia with *Staphylococcus aureus*. *Hemodial Int.* 2007Jan;11(1):72-5. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00156.x
96. Chu C, Wong MY, Tseng YH, Lin CL, Tung CW, Kao CC, Huang YK. Vascular access infection by *Staphylococcus aureus* from removed dialysis accesses. *Microbiologyopen.* 2019Aug;8(8):e00800. doi:10.1002/mbo3.800
97. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chemother.* 2005Dec;56(6):996-9. doi: 10.1093/jac/dki382
98. McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR. Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1997Dec;48(6):371-4.
99. Reinders Folmer EI, Von Meijenfheldt GCI, Van der Laan MJ, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Saleem BR, Zeebregts CJ. Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018Nov;56(5):719-729. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.010
100. Palestro CJ, Vega A, Kim CK, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Indium-111-labeled leukocyte scintigraphy in hemodialysis access-site infection. *J Nucl Med.* 1990Mar;31(3):319-24.

101. Carlos MG, Juliana R, Matilde N, Marcelo V, Paula E, Fernando V, Ricardo G, Luis A. Hidden clotted vascular access infection diagnosed by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nephrology*. 2008Jun;13(3):264-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00837.x
102. Bachleda P, Kalinova L, Utikal P, Kolar M, Hricova K, Stosova T. Infected Prosthetic Dialysis Arteriovenous Grafts: A Single Dialysis Center Study. *Surgical Infections*. 2012;13(6):366-370. doi:10.1089/sur.2011.041.
103. Pacak J, Tocik Z, Cerny M. Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose, *Chem. Listy*. 1969;73:77.
104. Pacak J, Cerny M. Deoxyfluorglukosa, mezník ve vývoji pozitronové emisní tomografie (historie jednoho výzkumu). *Chem listy*. 2002;96:704-707.
105. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, Kiso K, Naito H. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg*. 2005;42:919–25. doi:10.1016/j.jvs.2005.07.038
106. Bennett P, Oza U. Diagnostic Imaging: Nuclear Medicine. E-ISBN 978032340042. 2015;122,123.
107. Sowa P, Halandras P, Blecha M. The safety of bovine tissue arterial repair in removal of infected prosthetic hemodialysis grafts. *J Vasc Access*. 2020Aug8:1129729820947870. doi:10.1177/1129729820947870
108. Schanzer A, Ciaranello AL, Schanzer H. Brachial artery ligation with total graft excision is safe and effective approach to prosthetic graft infections. *J Vasc Surg*. 2008;48.3,655-658. doi:10.1016/j.jvs.2008.04.030
109. Kim SM, Min SK, Ahn S, Min SI, Ha J, Chung JK. How to treat arteriovenous graft infection: total versus partial graft excision. *J Vasc Access*. 2018Mar;19(2):125-130. doi:10.5301/jva.5000820
110. Ceppa EP, Sileshi B, Baesley GM, Lawson JH. Surgical excision of infected arteriovenous grafts: technique and review. *J Vasc Surg*. 2009;10:148-152. doi:10.1177/112972980901000302

111. Lentino JR, Baddour LM, Wray M, Wong ES, Yu VL. Staphylococcus aureus and other bacteremias in hemodialysis patients: antibiotic therapy and surgical removal of access site. *Infection*. 2000;28: 355-60. doi:10.1007/s150100070005
112. Vallet C, Saucy F, Haller C, Meier P, Rafoul W, Corpataux JM. Vacuum-assisted conservative treatment for the management and salvage of exposed prosthetic hemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004Oct;28(4):397-9. doi:10.1016/j.ejvs.2004.05.011
113. Morimoto N, Tanabe M, Imono A, Otani M, Shioji S, Hirasawa S, Aki S, Aoyagi M, Tanaka H. The utility of portable negative pressure wound therapy in the management of prosthetic dialysis arteriovenous graft infection. *J Vasc Access*. 2020;Jun11:1129729820927232. doi:10.1177/112979820927232
114. Beerenhout ChH, Kooman JP, van der Sande FM, Hackeng C, Leunissen KM. C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):221. doi:10.1093/ndt/18.1.221
115. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, Israel O, Nitecki S. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48(8):1230-6. doi:10.2967/jnumed.107.040253
116. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):850-8. doi:10.1007/s00259-008-1002-z
117. Berger P, Vaartjes I, Scholtens A, Moll FL, De Borst GJ, De Keizer B, Bots ML, Blankensteijn JD. Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015Sep;50(3):376-83. doi:10.1016/j.ejvs.2015.06.007
118. Khaja MS, Sildiroglu O, Hagspiel K, Rehm PK, Cherry KJ, Turba UC. Prosthetic vascular graft infection imaging. *Clin Imaging*. 2013;37(2):239-244. doi:10.1016/j.clinimag.2012.07.008
119. Husmann L, Sah BR, Scherrer A, Burger IA, Stolzmann P, Weber R, Rancic Z, Mayer D, Hasse B; VASGRA Cohort. 18F-FDG PET/CT for Therapy Control in Vascular Graft

Infections: A First Feasibility Study. *J Nucl Med.* 2015Jul;56(7):1024-9. doi:10.2967/jnumed.115.156265

120. Erba PA, Leo G, Sollini M, Tascini C, Boni R, Berchiolli RN, Menichetti F, Ferrari M, Lazzeri E, Mariani G. Radiolabelled leucocyte scintigraphy versus conventional radiological imaging for the management of late, low-grade vascular prosthesis infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(2):357-68. doi:10.1007/s00259-013-2582-9

121. Keidar Z, Engel A, Nitecki S, Bar Shalom R, Hoffman A, Israel O. PET/CT using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose for the evaluation of suspected infected vascular graft. *Mol Imaging Biol.* 2003Jan-Feb;5(1):23-5. doi:10.1016/s1536-1632(03)00035-0

122. Stadler P, Belohlavek O, Spacek M, Michalek P. Diagnosis of vascular prosthesis infection with FDG-PET/CT. *J Vasc Surg.* 2004Dec;40(6):1246-7. doi:10.1016/j.jvs.2004.09.032

123. Balink H, Reijnen MM. Diagnosis of abdominal aortic prosthesis infection with FDG-PET/CT. *Vasc Endovascular Surg.* 2007Oct-Nov;41(5):428-32. doi:10.1177/1538574407305094

124. Tegler G, Sørensen J, Björck M, Savitcheva I, Wanhainen A. Detection of aortic graft infection by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography. *J Vasc Surg.* 2007Apr;45(4):828-30. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.018

10 OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

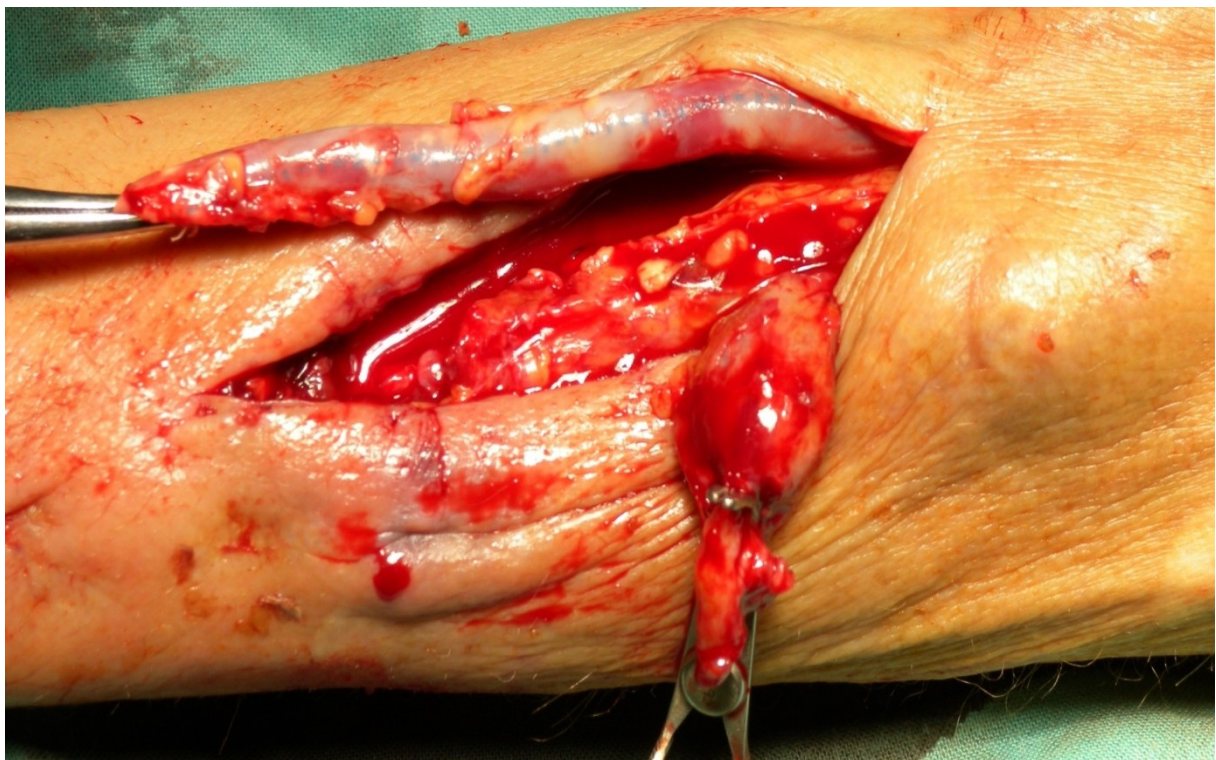
Obrázek 1. Klinický nález u nemocného s podezřením na infekci AVG



Obrázek 2. Klinický nález u nemocného s prokázanou infekcí AVG – sangvinolentní sekrece



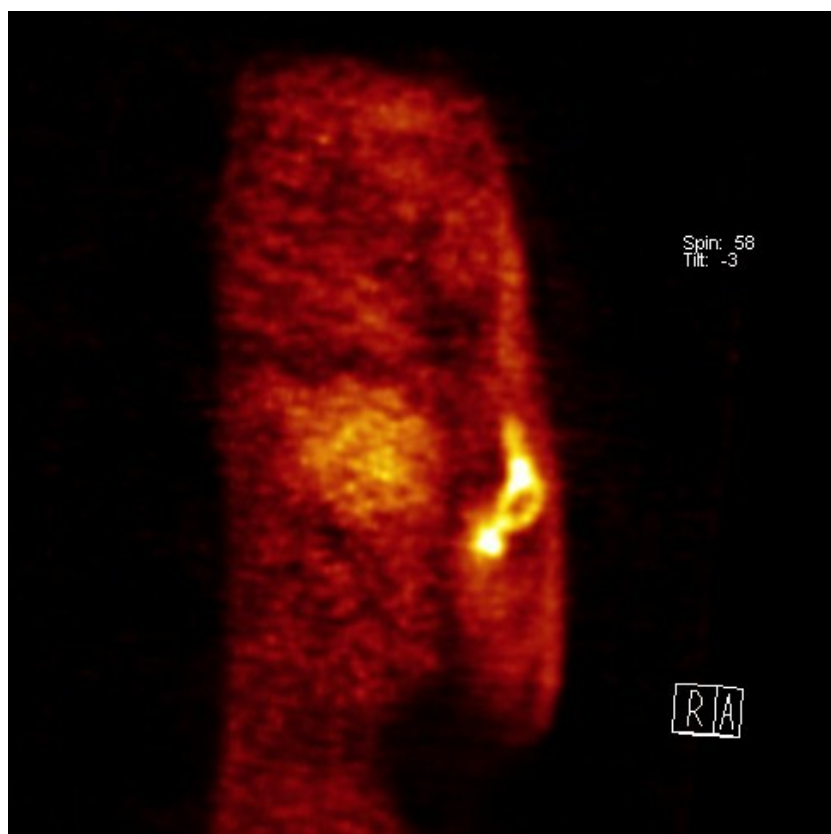
Obrázek 3. Peroperační nález u nemocného s prokázanou infekcí AVG



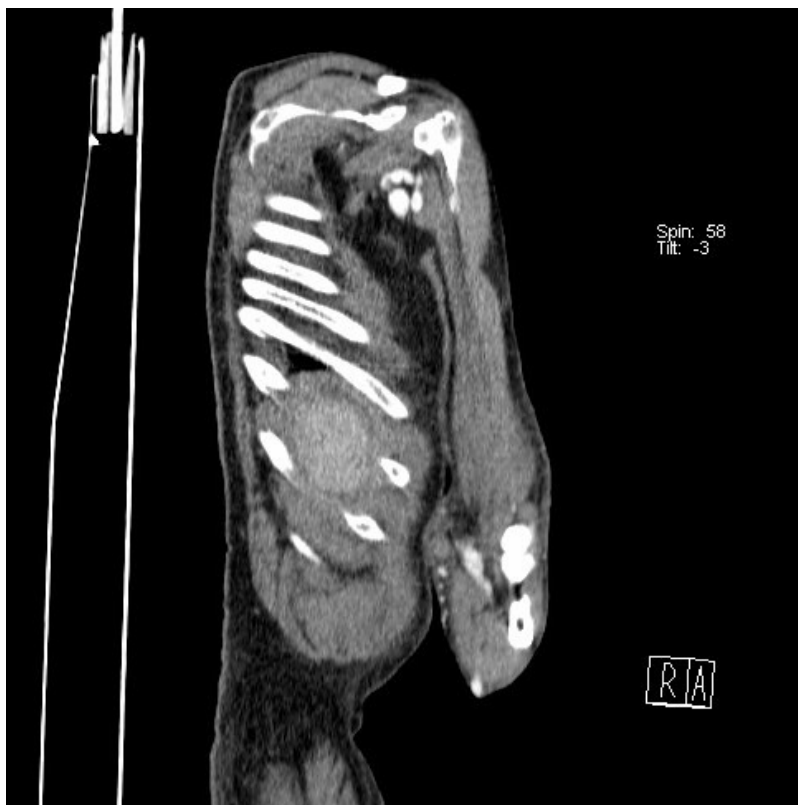
Obrázek 4. Klinický nález u nemocného s AVG v PDL s chudou klinickou sytmatikou infekce AVG



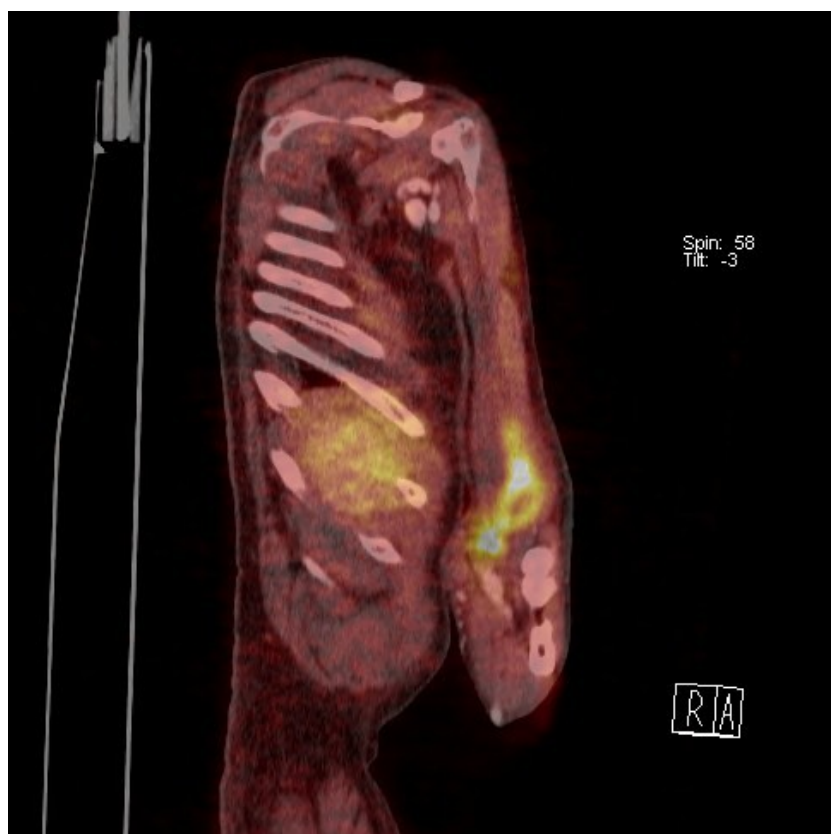
Obrázek 5. Infikovaný arteriovenózní graft - fokální zvýšený uptake ^{18}F -FDG PET



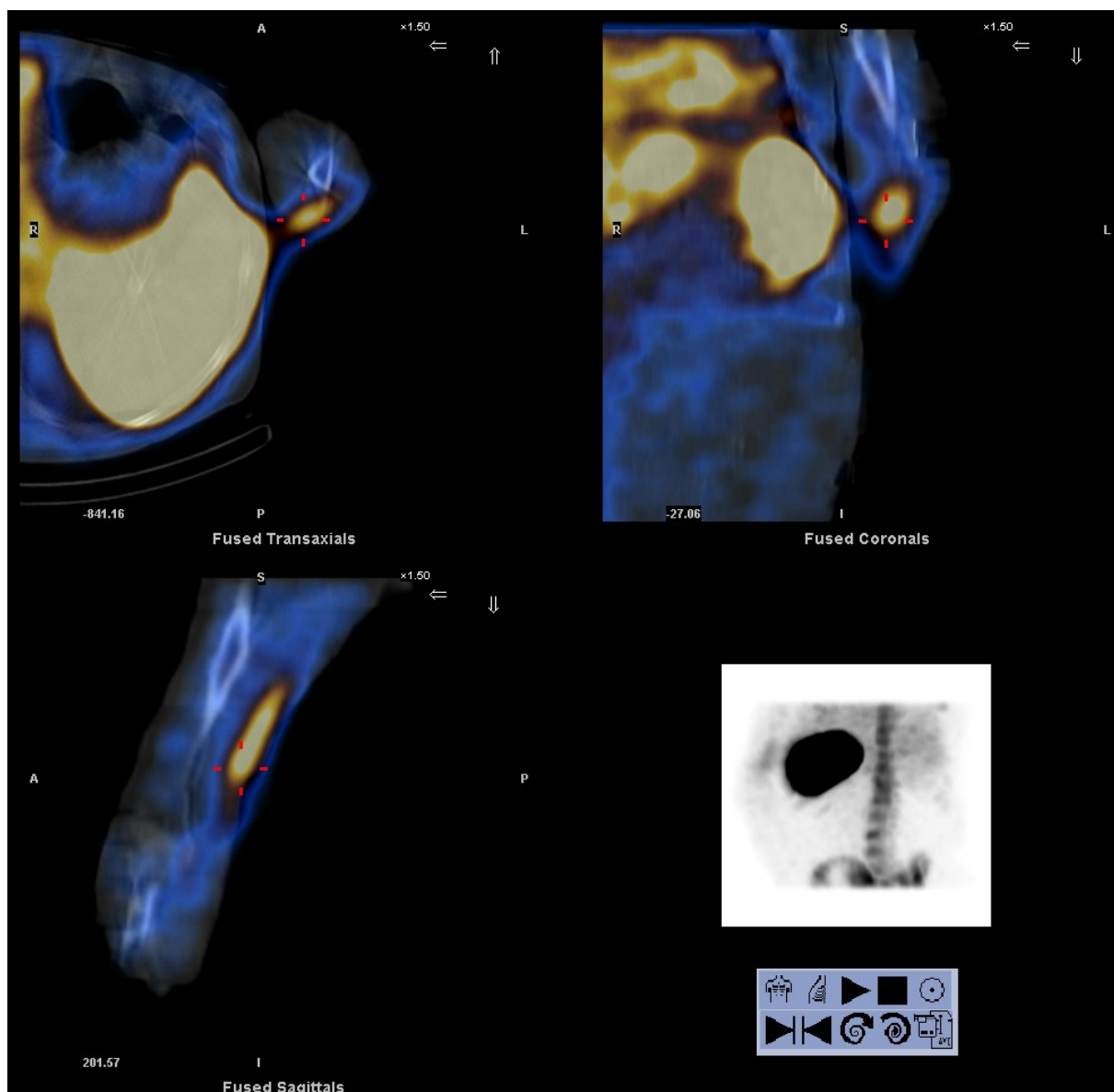
Obrázek 6. Infikovaný arteriovenózní graft zobrazený pomocí CT



Obrázek 7. Infikovaný arteriovenózní graft zobrazený pomocí ^{18}F -FDG PET/CT



Obrázek 8. Infikovaný arteriovenózní graft zobrazený pomocí ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT



11 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Incidence infekce arteriovenózního graftu - single-center případové studie (case studies)	27
Tabulka 2. Incidence infekce arteriovenózního graftu - randomized control trials	28
Tabulka 3. Mikrobiologické nálezy extrahovaných protéz u nemocných s klinickým obrazem zřejmé infekce AVG	47
Tabulka 4. Mikrobiologické nálezy u nemocných s podezřením na infekci AVG v klinickém obraze, bez známek sepse a cílená antibiotická léčba	49
Tabulka 5. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem ze stěru z hemodialyzační kanyly a CRP	52
Tabulka 6. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT v 10. týdnu od operace	54
Tabulka 7. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT v 10. týdnu od operace	55
Tabulka 8. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC SPECT/CT ve 20.-30. týdnu od operace	57
Tabulka 9. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ^{18}F -FDG PET/CT	

a ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT ve 20.-30. týdnu od operace	58
Tabulka 10. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a difúzním nebo fokálním nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT	
a ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT ve 40.-50. týdnu od operace	60
Tabulka 11. Hodnocení míry shody mezi klinickým obrazem, mikrobiologickým nálezem, CRP a kombinací difúzního nebo fokálního nálezu při ^{18}F -FDG PET/CT	
a ^{99m}Tc -HMPAO-WBC SPECT/CT ve 40.-50. týdnu od operace	61
Tabulka 12. Výsledky pro hypotézu H01, 1.-10.týden	63
Tabulka 13. Výsledky pro hypotézu H01, 20.-30.týden	63
Tabulka 14. Výsledky pro hypotézu H01, 40.-50.týden	64
Tabulka 15. Výsledky k hypotéze H02	65

12 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Celkový počet pacientů se zřejmou, rozvinutou infekcí v závislosti na době od založení AVG	48
Graf 2. Celkový počet pacientů s cílenou antibiotickou léčbou v závislosti na době od založení AVG	50

13 SEZNAM ODBORNÝCH PUBLIKACÍ AUTORKY

Publikace v impaktovaném časopise

Bachleda P, Utíkal P, Kalinová L, **Váchalová M**. Surgical remodelling of haemodialysis fistula aneurysms. *Ann Acad Med Singap.* 2011 Mar;40(3):136-9. PMID: 21603732. (IF 0,940)

Bachleda P, Kalinová L, **Váchalová M**, Koranda P. Unused arteriovenous grafts as a source of chronic infection in haemodialysed patients with relevance to diagnosis of Fluorodeoxyglucose PET/CT examination. *Ann Acad Med Singap.* 2012 Aug;41(8):335-8. PMID: 23010810. (IF 0,940)

Medřická M, Janečková J, Koranda P, Buriánková E, Bachleda P. ¹⁸F-FDG PET/CT and ^{99m}Tc-HMPAO-WBC SPECT/CT effectively contribute to early diagnosis of infection of arteriovenous graft for hemodialysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Dec;163(4):341-348. doi: 10.5507/bp.2019.025. PMID: 31219107. (IF 1,198)

Medřická M, Janečková J, Jaroščíaková J, Bachleda P. Creation of arteriovenous fistula for hemodialysis in the older population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020 Apr 7. doi: 10.5507/bp.2020.013. PMID: 32285849. (IF 1,198)

Publikace v neimpaktovaném časopise

Kalinová L, Indráková J, **Váchalová M**, Bachleda P. Role imunosupresivní terapie ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění po orgánové transplantaci. *Klinická farmakologie a farmakoterapie.* 2010;2:85-88.

Poprachová A, **Váchalová M**, Filipčíková R, Dobiáš M, Blažková Z, Dušková M, Utíkal P, Bezdičková M. Chemodektom – charakteristika, zkušenosti s léčbou. *Onkologie.* 2012;6(6):338–340.

Konferenční příspěvky

Kalinová L, **Váchalová M**, Krejčí K, Bachleda P. Skin tumours in renal transplant recipients – a single center study. XXIII. Petřivalského-Rapantův den a 56. mezinárodní kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Olomouc, 2010.

Kalinová L, Bachleda P, Utíkal P, **Váchalová M**. Infekce AV spojky k hemodialýze. IX. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Dolný Kubín, 2009.

Kalinová L, Bachleda P, Utíkal P, **Váchalová M**. Méně časté komplikace AV spojek k hemodialýze a jejich chirurgické řešení. IX. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Dolný Kubín, 2009.

Váchalová M, Utíkal P, Kalinová L, Bachleda P. Thorakoskopická horní hrudní sympatektomie. IX. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Dolný Kubín, 2009.

Váchalová M, Utíkal P, Kalinová L, Bachleda P. Surgical conversion in EVAR complications repair. IX. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Dolný Kubín, 2009.

Váchalová M, Kalinová L, Bachleda P, Utíkal P. Aneurymatická dilatace arteriovenózních spojek pro hemodialýzu jako méně častá komplikace a možnosti řešení. X. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Seč u Chrudimi, 2010.

Váchalová M, Kalinová L, Bachleda P. Přínos nukleárně – medicínských metod ve sledování infekcí cévních protéz k hemodialýze. XI. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Bratislava, 2011.

Váchalová M, Poprachová A, Utíkal P, Bachleda P, Kalinová L. Chemodektom – nádor karotického glomu. XI. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Bratislava, 2011.

Kalinová L, **Váchalová M**, Buriánková E, Bachleda P. Přínos nukleárně-medicínských metod ve sledování infekcí cévních protéz k hemodialýze. XI. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., Bratislava, 2011.

Váchalová M, Buriánková E, Bachleda P, Utíkal P. Přínos radionuklidových metod ve sledování infekcí cévních protéz k hemodialýze. Konference vědeckých prací studentů DSP na LF UP, Olomouc, 2011.

Kalinová L, **Váchalová M**, Buriánková E, Utíkal P, Bachleda P. Nefunkční arteriovenózní graft jako zdroj chronické infekce u hemodialyzovaného nemocného. Přínos vyšetření 18F-

FDG PET/CT. XIX. Slovenský angiologický kongres s mezinárodní účastí, Tatranská Lomnica, 2011.

Váchalová M, Utíkal P, Kocher M, Černá M. Endovaskulární léčba urgentních krvácení v aortoilické oblasti. XIII. Dny mladých chirurgů prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc. Senec, 2013.

Váchalová M, Bachleda P, Utíkal P, Koranda P, Fialová J. Early detection of infection of arteriovenous graft for hemodialysis using radionuclide methods. VAS 8th International Congress, Praha, 2013.