

lek.med.Monika Joks

**Analiza częstości występowania oraz czynników ryzyka
zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów
hematologicznych**

Rozprawa doktorska

+

Promotor: Prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2012

PODZIĘKOWANIA

Panu Profesorowi dr hab. med. Mieczysławowi Komarnickiemu
składam serdeczne podziękowania
za opiekę naukową, wsparcie, cenne rady,
wrozumiałość i wszechstronną pomoc

Kolegom dr Dariuszowi Popławskiemu
oraz dr med. Annie Czyż
serdecznie dziękuję
za pomoc w wykonaniu części badań

Monika Joks

SPIS TREŚCI

I WSTĘP	6
I.1 WPROWADZENIE	6
I.2 RODZAJE POWIKŁAŃ	7
I.2.1 POWIKŁANIA MECHANICZNE	7
I.2.2 POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE	7
I.2.2.1 Krótka charakterystyka układu hemostazy	7
I.2.2.2 Zaburzenia hemostazy w chorobie nowotworowej	9
I.2.2.3 Patogeneza zakrzepicy odcewnikowej	13
I.2.2.4 Epidemiologia, diagnostyka zakrzepicy odcewnikowej	14
I.2.2.5 Powikłania zakrzepicy odcewnikowej	17
I.2.2.6 Czynniki ryzyka zakrzepicy odcewnikowej	17
I.2.3 POWIKŁANIA INFEKCYJNE	19
I.2.3.1 Epidemiologia	19
I.2.3.2 Patogeneza	20
I.2.3.3 Etiologia	21
I.2.3.4 Diagnostyka mikrobiologiczna	21
I.2.4 ZWIĄZEK POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH Z INFEKCYJNYMI	23
II CEL PRACY	26
III GRUPA BADANA	27
III.1 Charakterystyka kliniczna	27
III.2 Zasady insercji cewnika	29
IV METODYKA BADAŃ	33
IV.1 Diagnostyka obrazowa ZO	33
IV.2 Diagnostyka mikrobiologiczna	34
IV.3 Badania laboratoryjne	35
IV.4 Analiza statystyczna	36
V WYNIKI	38
VI DYSKUSJA	57
VII WNIOSKI	73
VIII ANEKS	74
VIII.1 Wykaz rycin	74
VIII.2 Wykaz tabel	74
IX PIŚMIENNICTWO	76
X STRESZCZENIE	84
XI SUMMARY	87

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

APTT– (ang. activated partial thromboplastin time) - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

CCŻ- centralny cewnik żylny

CFU-(ang. colony forming units)- ilość jednostek formujących kolonię

CI-(ang. confidence interval)-przedział ufności

Co NS-(ang. coagulase negative staphylococci)-gronkowce koagulazoujemne

CP- (ang. cancer prokoagulant)-prokoagulant rakowy

CR –BSI- (ang. catheter related blood stream infection)- posocznica odcewnikowa

CRP- (ang. C-reactive protein)-białko C-reaktywne

DIC– (ang. disseminated intravascular coagulation) - zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

DTP- (ang differential time to positivity)- różnica czasu pomiędzy uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez cewnik w stosunku do krwi pobranej z żyły obwodowej.

Il-(ang interleukin)- interleukina

HIT-(ang heparine induced thrombocytopenia)- małopłytkowość wywoływana przez heparynę

INR– (ang. international normalized ratio) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

MHC-(ang major histocompatibility complex)- główny układ zgodności tkankowej

n – liczba pacjentów/ insercji

ns – nieistotne statystycznie($p \geq 0,05$)

OB- ostra białaczka

OBL- ostra białaczka limfoblastyczna

OBP-ostra białaczka promielocytowa

OBSz- ostra białaczka szpikowa

OR- (ang. odds ratio)-iloraz szans

p – poziom istotności statystycznej

PAI-1 – (ang. type 1 plasminogen activator inhibitor) - inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PAR-s-(ang. protease ativated receptors)-receptory aktywowane przez proteazy

PD (ang. progressive disease)- choroba progresywna

RR- (ang relative risk)- względne ryzyko

SD (ang. stabile disease)- choroba stabilna

TF – (ang. tissue factor) - czynnik tkankowy

TFPI ang. tissue factor pathway inhibitor).

TNF- (ang. tumor necrosis factor)-czynnik martwicy nowotworów

tPA –(ang tissue plasminogen activator)- tkankowy aktywator plazminogenu

u-PA –(ang urokinase plasminogen activator)- urokinazowy aktywator plazminogenu

ZO- zakrzepica odcewnikowa

ZŻG-zakrzepica żył głębokich

I WSTĘP

I.1 WPROWADZENIE

Centralne cewniki żyłne (CCŻ) mają istotne znaczenie w leczeniu pacjentów hematologicznych, ponieważ umożliwiają zachowanie wygodnego i długotrwałego dostępu naczyniowego. Do ich światła mogą być podawane leki działające silnie toksycznie na naczynia, w tym cytostatyki, duże objętości płynów infuzyjnych z suplementacją elektrolitów, preparaty krwi, macierzyste komórki hematopoetyczne, żywienie pozajelitowe. Zastosowanie centralnych cewników żylnych ma szczególne znaczenie u pacjentów w starszym wieku, uprzednio leczonych chemioterapią, u których istnieje istotny problem z uzyskaniem dostępu żylnego obwodowo. Centralne cewniki żyłne mogą być także używane do pobierania próbek krwi do badań, które jest niezbędne do monitorowania chorych hematologicznych.

U pacjentów hematoonkologicznych najczęściej stosuje się nietunelizowane CCŻ, zakładane z przezskórnego nakłucia żyły szyjnej wewnętrznej, lub podobojczykowej z lokalizacją ich końcówki w bliższej części żyły głównej górnej, ew. prawym przedsionku serca. CCŻ mogą też być zakładane z dostępu przez żyłę udową. W razie przeciwwskazań do założenia cewnika centralnego w sposób opisany powyżej, pacjentom wszczepia się port naczyniowy.

Występowanie powikłań zakrzepowych związanych z obecnością CCŻ jest uwarunkowane wieloma czynnikami. Dane literaturowe pochodzą w większości z analiz retrospektywnych, nierandomizowanych, dotyczą one głównie pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej oraz onkologicznych. Niewiele opracowań dotyczy pacjentów hematologicznych, którzy różnią się od wcześniej wymienionych z uwagi na występującą często długotrwałą, ciężką neutropenię, trombocytopenię, zaburzenia krzepnięcia osoczkowego, wynikające ze specyfiki choroby podstawowej oraz zastosowanego leczenia. Tak więc obserwacje, wnioski dotyczące odcewnikowych powikłań zakrzepowych dotyczące pacjentów onkologicznych oraz hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej, a także zalecenia w zakresie ich leczenia, należy z rozwagą i ostrożnością odnosić do pacjentów hematologicznych.

I.2 RODZAJE POWIKŁAŃ

I.2.1 POWIKŁANIA MECHANICZNE

Wystąpienie powikłań mechanicznych związane jest bezpośrednio z zabiegiem insercji cewnika naczyniowego. Wśród nich wyróżniamy: punkcję tętnicy, krwiaki, krwawienia, przemieszczenie końcówki cewnika do żyły obwodowej, zapętlenie końcówki, odmę płucnową (1).

Na podstawie wieloczynnikowej regresyjnej analizy zostały zidentyfikowane czynniki korelujące w sposób statystycznie istotny z wystąpieniem powikłań mechanicznych. Należą do nich: czas trwania zabiegu zakładania kontaktu centralnego, liczne próby założenia, zabieg wykonywany w godzinach nocnych. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zarówno nieskutecznej kaniulacji jak i powikłań mechanicznych jest też małe doświadczenie lekarza wykonującego zabieg (2,3,4).

I.2.2 POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE

I.2.2.1 Krótka charakterystyka układu hemostazy

Hemostaza jest to zespół mechanizmów utrzymujących stan płynny krwi krążącej w naczyniach krwionośnych oraz powodujących zahamowanie krwawienia po uszkodzeniu ściany naczynia krwionośnego. Głównymi elementami hemostazy zapewniającymi prawidłowy jej przebieg są: ściana naczynia krwionośnego, płytki krwi oraz osoczyowy układ krzepnięcia i fibrynolizy.

Istotą krzepnięcia krwi jest zamiana rozpuszczalnego białka osocza-fibrynogenu, w białko fazy stałej– fibrynę, niezbędną do stabilizacji czopu płytkowego powstającego w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej. W procesie tym bierze udział kilkanaście różnych czynników, w tym białka osocza, czynnik tkankowy TF (ang. tissue factor) zawarty w błonach komórkowych, fosfolipidy błon komórkowych i jony wapniowe. Mechanizmy krzepnięcia są ściśle powiązane z hemostazą płytkową.

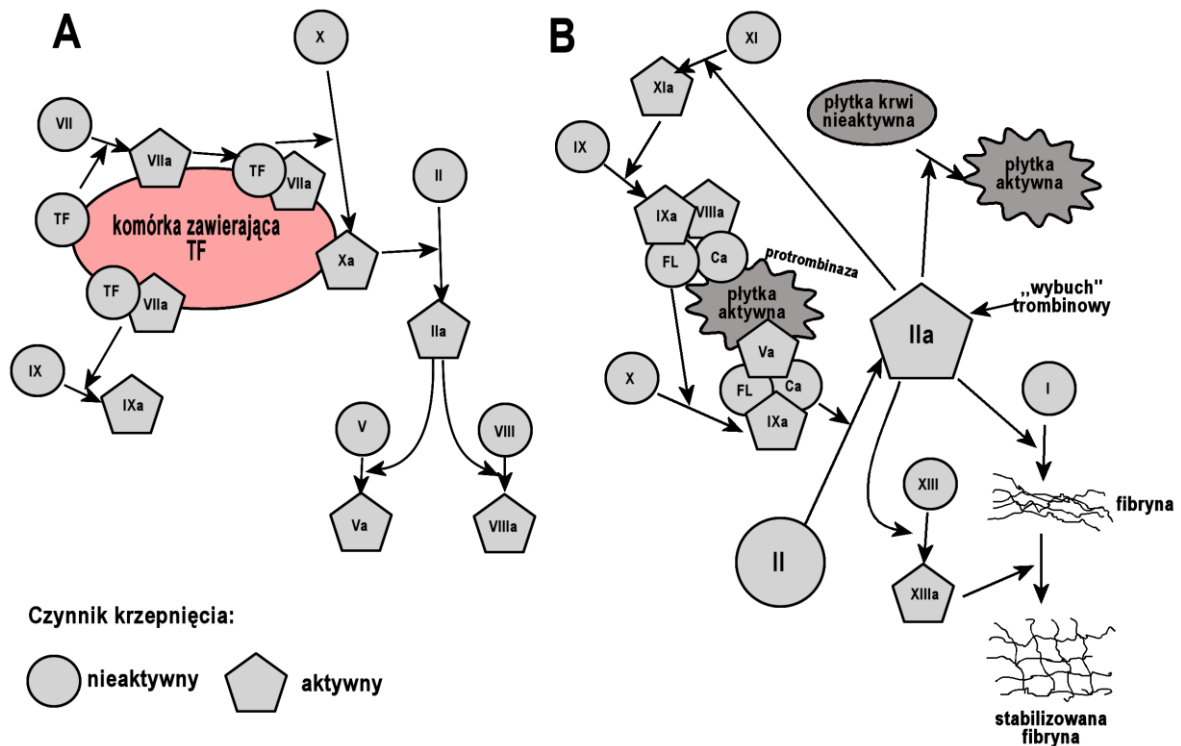
Protrombina, czynniki VII, IX, X, XI, XII i prekalikreina występują w osoczu w postaci nieaktywnych zymogenów-proteaz serynowych, aktywowanych poprzez ograniczoną, wieloenzymatyczną proteolizę. Każdy zymogen jest substratem dla uprzednio zaktywowanego enzymu, a każdy enzym jest produktem tej reakcji. Doprowadza to do zwielokrotnienia liczby aktywnych cząsteczek substratu – krzepnięcie krwi ma charakter reakcji kaskadowej.

Dawniej wyróżniano 2 szlaki aktywacji krzepnięcia: układ wewnątrzpochodny i zewnątrzpochodny. Obecnie wiadomo, że kluczową rolę w inicjowaniu krzepnięcia odgrywa szlak czynnika tkankowego (uprzednio nazywany szlakiem zewnątrzpochodnym), generujący w krótkim czasie małe ilości trombiny- proces określany mianem inicjacji krzepnięcia. Wytworzona tą drogą trombina następnie aktywuje płytki i niektóre czynniki krzepnięcia, doprowadzając do „wybuchu trombinowego”, zapewniającego wytworzenie dużej ilości trombiny, co przyczynia się do powstania sprawnego czopu hemostatycznego. Proces ten nazywamy propagacją krzepnięcia.

Aktywację krzepnięcia można przedstawić jako proces tworzenia na powierzchniach fosfolipidowych 4 kompleksów enzymatycznych: tenazy zewnątrzpochodnej (TF-VIIa-X), kompleksu aktywacyjnego czynnika IX (TF-VIIa-IX), tenazy wewnątrzpochodnej (VIIIa-IXa-X), protrombinazy (Xa-Va-II).

W utrzymaniu płynności krążącej krwi istotną rolę odgrywają endogenne inhibitory krzepnięcia. Największe znaczenie przypisuje się antytrombinie (AT), układowi białka C, inhibitorowi zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia –TFPI (ang. tissue factor pathway inhibitor). Kaskadowy schemat krzepnięcia krwi przedstawiono na rycinie 1 (5) .

Rycina 1 - Schemat układu krzepnięcia na podstawie „Choroby Wewnętrzne„ pod red. A. Szczeklika (5)



Proces przeciwny do krzepnięcia krwi określamy mianem fibrynolizy. Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu, zachodzący pod wpływem enzymów proteolitycznych osocza i komórek. Enzym fibrynolityczny osocza-plazmina powstaje z nieczynnego proenzymu (plazminogenu), pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu t-PA (ang. tissue activator plasminogen) i aktywatora plazminogenu typu urokinazy u-PA (ang. urokinase activator plasminogen).

Fizjologicznie układ krzepnięcia krwi oraz układ fibrynolizy pozostają w stanie dynamicznej równowagi. Zachodzi pomiędzy nimi układ sprzężeń zwrotnych dodatnich.

I.2.2.2 Zaburzenia hemostazy w chorobie nowotworowej

Związek pomiędzy chorobą nowotworową a procesami krzepnięcia i fibrynolizy jest przedmiotem badań, prowadzonych już od prawie 140 lat, czyli od czasu, kiedy Armand Trousseau w 1886 roku jako pierwszy opisał, iż u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego występuje zwiększona zapadalność na zakrzepicę żylną (6). Na podstawie

wielu lat obserwacji i badań zarówno klinicznych jak i autopsyjnych, stwierdzono, iż z wieloma typami nowotworów złośliwych jest powiązane częstsze występowanie zakrzepicy żyłnej, tętniczej, wędrującego zapalenia żył powierzchownych, zatorowości płucnej, niebakteryjnego, zakrzepowego zapalenia wsierdza, jak również krwawień. Powszechnie wiadomo, iż powikłania zakrzepowo-zatorowe i krwawienia są drugą co do częstości, bezpośrednią przyczyną zgonu chorych na nowotwory, w tym także na nowotwory układu krwiotwórczego.

U pacjentów z chorobą nowotworową również ryzyko wystąpienia powtórnej zakrzepicy jest 2-3 krotnie większe, niż u osób bez choroby nowotworowej, pomimo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego (7). Nieprawidłowości w zakresie hemostazy w chorobie nowotworowej mogą się dodatkowo nasilać pod wpływem różnych form leczenia onkologicznego: zabiegów operacyjnych, chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii, zakładania cewników naczyniowych (8,9).

Według danych z piśmiennictwa, w badaniach laboratoryjnych układu hemostazy, u około 90% chorych z chorobą nowotworową stwierdza się odchylenia od normy w przynajmniej jednym parametrze (10,11). Najczęściej występujące nieprawidłowości to: podwyższone stężenie fibrynogenu, trombiny, czynników krzepnięcia V, VIII, zmniejszenie stężenia antytrombiny, podwyższone stężenie kompleksów trombina-antytrombina (TAT), podwyższone stężenie FDP, D-Dimerów, fragmentów F1+2, fibrynopeptydu A (10,12,13,14). Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na występowanie zwiększonego obrotu fibrynogenu, czyli świadczą o występowaniu zespołu przewlekłego, wewnątrznaczyniowego wykrzepiania DIC (ang. disseminated intravascular coagulation) o niewielkim nasileniu.

Uważa się, że u pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (OBSz) i limfoblastyczną (OBL) zespół DIC jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za występowanie zaburzeń krzepnięcia (15,16,17). Czynnikiem inicjującym DIC mogą być substancje pochodzące z komórek białaczkowych. Zidentyfikowano 2 prokoagulanty- czynnik tkankowy- TF oraz prokoagulant rakowy-CP (ang. cancer prokoagulant) (18,19). TF jest glikoproteiną pełniącą rolę kofaktora aktywacji cz. IX i X poprzez aktywny cz. VII. Aktywność enzymatyczna cz.VIIa zwiększa się ponad milion razy po związaniu z TF (20). Czynnikiem tkankowy odgrywa kluczową rolę w aktywacji krzepnięcia krwi w czasie fizjologicznej hemostazy, a jego zwiększona ekspresja może być przyczyną wystąpienia powikłań zakrzepowych w różnych stanach patologicznych. W 1967r Quigley wykazał aktywność TF w białaczkowych promielocytach (21), zostało to potwierdzone w wielu innych

badaniach. Również w komórkach białaczkowych u chorych z innymi podtypami –ostrej białaczki szpikowej -OBSz, a także u niektórych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną-OBL stwierdzono aktywność TF (22,23). Najwyższe stężenie antygenu i aktywności TF obserwowano w homogenatach białaczkowych promielocytów, mniejsze w innych typach OBSz, najmniejsze w OBL. Dane te korelowały z występowaniem DIC (24). Drugi z wymienionych zidentyfikowanych antykoagulantów- prokoagulant rakowy wykazuje zmienną ekspresję w zależności od podtypu OBSz i wydaje się mało prawdopodobne, aby odgrywał istotną rolę w aktywacji krzepnięcia u pacjentów chorych na ostre białaczki (22,25). Aktywacja krzepnięcia w ostrej białaczce (OB) może być także wywołana przez cytokiny pochodzące z komórek białaczkowych, w tym interleukinę 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów- TNF (ang. tumor necrosis factor), czynnik przepuszczalności naczyń (VPF). Wymienione powyżej cytokiny mogą inicjować procesy krzepnięcia poprzez stymulację monocytów do produkcji TF i modulację właściwości hemostatycznych komórek śródbłonna (26), również aktywność fibrynolityczna ściany naczyniowej jest zmniejszona po ekspozycji na Il-1 (26, 27). W momencie rozpoznania OB zespół DIC jest wykrywany u ok.10-20% chorych (17, 28). Częstość tego powikłania zależy od rodzaju i podtypu białaczki, w badaniach Rodeghiero DIC był rozpoznawany w 75-90% przypadków ostrej białaczki promielocytowej OBP, w 5-10% przypadków OBSz w zakresie podtypów M1, M2, M4 wg FAB oraz w 1-5% przypadków OBL (29). U pacjentów z rozpoznaniem DIC częściej stwierdza się krwawienia oraz powikłania zakrzepowo zatorowe, ale niektóre przypadki DIC przebiegają subklinicznie.

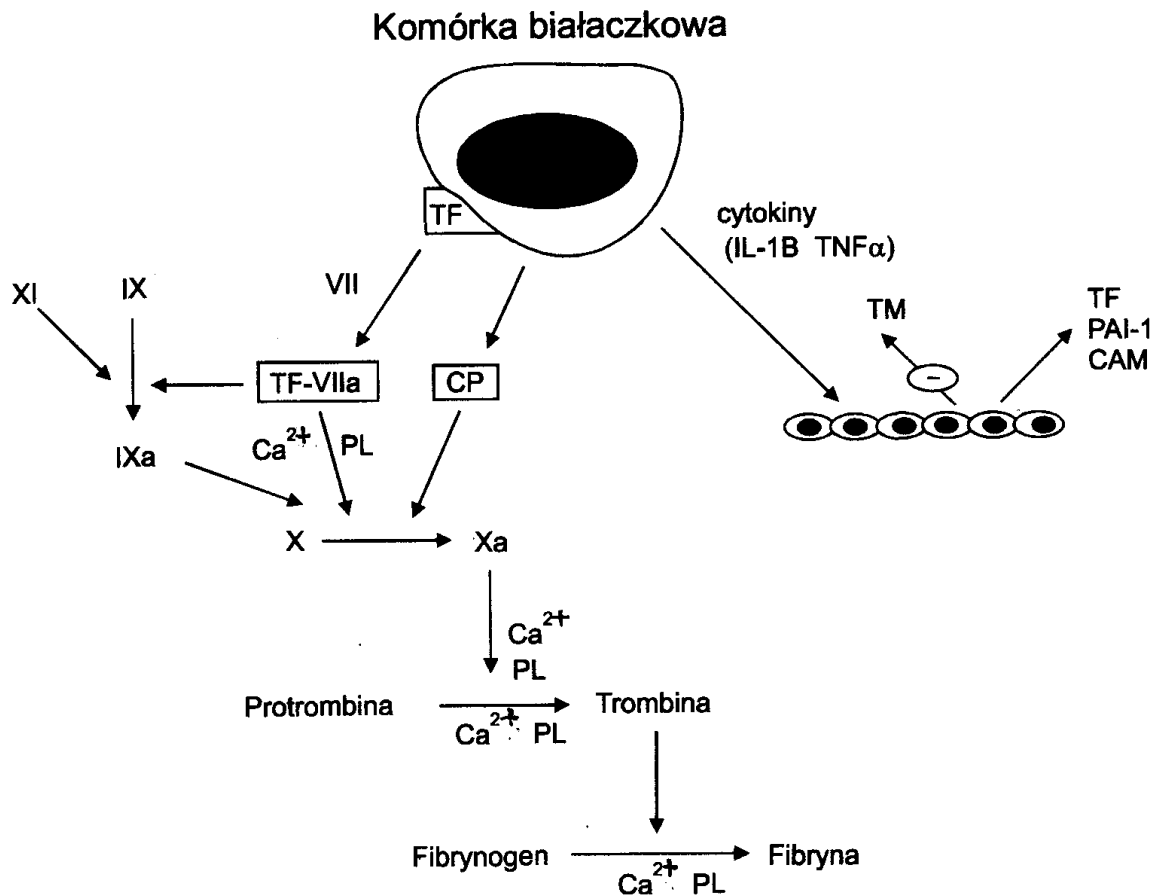
Aktywacja fibrynolizy obserwowana w niektórych przypadkach OB jest najczęściej wtórna do aktywacji kaskady krzepnięcia. Pierwotna fibrynoliza odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w patogenezie krwawień w OBP. Wydaje się, że również w innych podtypach OB może dochodzić do aktywacji plazminogenu przez urokinazowy aktywator plazminogenu- u-PA pochodzący z białaczkowych blastów.

OBP-ostra białaczka promielocytowa wyróżnia się spośród innych podtypów ostrej białaczki szpikowej częstym występowaniem zagrażających życiu krwawień, a także powikłań zakrzepowo-zatorowych- ich obecność stwierdza się u 15-25% chorych (26,30). Niewątpliwie najważniejszą przyczyną występujących zaburzeń jest DIC, ale nie tłumaczy to wszystkich zaburzeń krzepnięcia. W OBP stwierdza się wykładniki aktywacji pierwotnej fibrynolizy, za którą odpowiedzialny jest obecny w promielocytach u-PA, t-PA (31). W OBP obserwuje się ponadto zmniejszoną aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1- PAI 1 (ang. type 1 plasminogen activator inhibitor) (32). Charakterystyczna znaczna hypofibrynogenemia

przy prawidłowych stężeniach inhibitorów krzepnięcia i obniżonym poziomie alfa 2 antyplazminy wydaje się przemawiać raczej za pierwotną fibrynolizę/proteolizę niż aktywacją krzepnięcia. Jest to jednak trudne do udowodnienia, ponieważ obecność markerów fibrynolizy może być wtórna do odpowiedzi na DIC. Skaza krwotoczna w OBP może również być związana z uwalnianiem enzymów proteolitycznych, elastazy, katepsyny G z komórek białaczkowych (33). Najważniejszym osiągnięciem w leczeniu OBP było wprowadzenie kwasu all-trans retinowego (ATRA) indukującego różnicowanie komórek białaczkowych i przez to prowadzącego do szybkiego ustępowania skazy krwotocznej i zaburzeń koagulologicznych. W trakcie stosowania tego leku stężenia fibrynogenu i markerów aktywacji fibrynolizy wracały do normy w czasie pierwszych 5 dni, natomiast podwyższone stężenia markerów aktywacji trombiny (F1+F2, TAT) utrzymywały się przez 14 dni i nie zmniejszyły się w tym okresie (34). Według autorów korzystne działanie ATRA polega przede wszystkim na zmniejszeniu aktywacji plazminy i normalizacji stężenia fibrynogenu, a przedłużone utrzymywanie się aktywacji krzepnięcia może być odpowiedzialne za powikłania zakrzepowe obserwowane u niektórych chorych leczonych ATRA. W innych badaniach (35,18) stwierdzono zmniejszenie stężenia markerów aktywacji krzepnięcia i aktywności TF i CP w ciągu pierwszych 4-8 dni stosowania ATRA.

Na rycinie 2 przedstawiono schemat aktywacji kaskady krzepnięcia przez komórki białaczkowe (36)

Rycina 2 - Aktywacja krzepnięcia przez komórki białaczkowe (36)



I.2.2.3 Patogeneza zakrzepicy odcewnikowej

Czynniki predysponujące do powstania w żyłę zakrzepu opisał Virchow (klasyczna triada Virchova). Należą do nich:

- zwolnienie przepływu krwi
- przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi
- uszkodzenie ściany naczynia.

Do powstania zakrzepicy zazwyczaj potrzebna jest obecność przynajmniej 2 z wyżej wymienionych czynników.

Patogeneza zakrzepicy odcewnikowej (ZO) jest wieloczynnikowa, przy czym uszkodzenie śródbłonna naczyń wydaje się pełnić główną rolę. Uszkodzenie to może być skutkiem mechanicznego urazu - po wielokrotnych próbach założenia cewnika oraz u pacjentów, którzy

w przeszłości mieli już zakładany CCŻ (37). Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego może także powstać jako następstwo zastosowania niektórych leków: cytostatyków, antybiotyków oraz żywienia parenteralnego. Ponadto obecność choroby podstawowej- nowotworu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Z dodatkowych potencjalnych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych u pacjentów hematoonkologicznych należy wymienić ciążę, cukrzycę, otyłość, defekty genetyczne.

Po założeniu CCŻ wewnątrz i wokół niego może wytworzyć się otoczka zbudowana z fibryny, jej obecność stwierdza się u ok. 50% pacjentów (38). Ten swego rodzaju mankiet jest opłaszczany przez dalsze złoże fibryny, kolagenu co prowadzi do powstania zakrzepicy ściennej wokół cewnika. Powikłaniem tego zjawiska może być utrata drożności cewnika, a także zwężenie, lub zamknięcie światła naczynia dające objawy kliniczne.

I.2.2.4 Epidemiologia, diagnostyka zakrzepicy odcewnikowej

Według danych literaturowych ZO w 2/3 przypadków jest niema klinicznie i rozpoznanie ustala się jedynie na podstawie badań obrazowych. Zakrzepice bezobjawowe klinicznie, występują u 1,5-34% pacjentów hematoonkologicznych (39,40,41). W przypadkach ZO bezobjawowych klinicznie, w badaniu USG Doppler zakrzepy nie zamykają w całości światła naczynia (38). Znaczenie kliniczne zakrzepic asymptomatycznych pozostaje niejasne i wciąż jest tematem dyskusji. Wydaje się, że mogą mieć istotne znaczenie, ponieważ siedmiokrotnie zwiększają ryzyko powstania objawowych zakrzepic żylnych (42). W zakresie danych literaturowych dotyczących pacjentów hematoonkologicznych do udokumentowania ZO dochodzi zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od założenia cewnika, wg Lordick i wsp. po 4-20 dniach, średnio w ciągu 11 dni (43). Podobne wyniki przedstawia także Van Rooden (42). Nieco dłuższy czas do stwierdzenia ZO raportuje Dix i wsp (44), wskazując na średni czas do zakrzepicy 20 (6-41) dni. Badania przeprowadzone na niejednorodnej grupie pacjentów onkologicznych wykazują dłuższy okres do powstania zakrzepicy np. w badaniu Lee (37) mediana do wystąpienia ZO wyniosła 30 dni (6-162) dni, średnio 53 dni.

Objawami klinicznymi zakrzepicy żyłnej są ból, obrzęk, bladość kończyny, poszerzenie siatki naczyń powierzchownych. Objawowe ZO występują u 1,2-13% pacjentów hematologicznych (39,40,43,45,46,47,48,49,50).

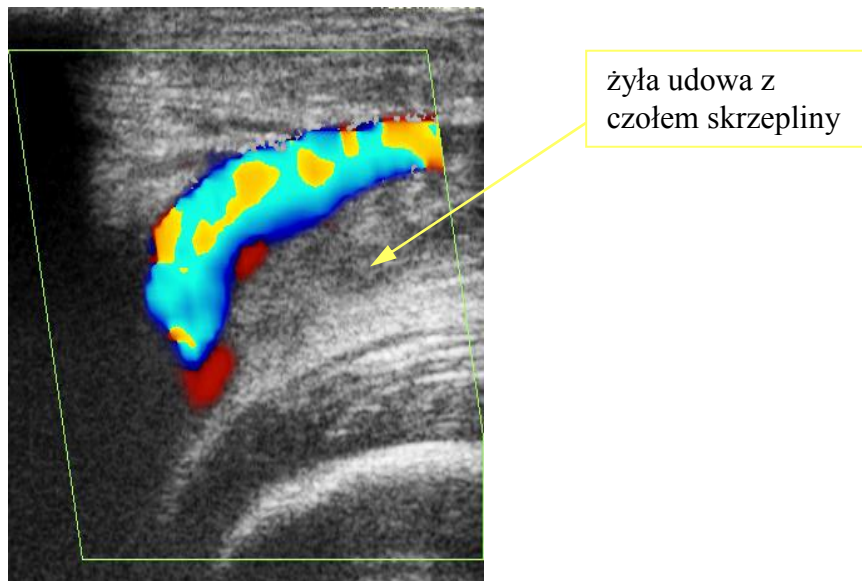
W diagnostyce zakrzepicy żyłnej wenografia jest uznawana za „złoty standard”. Jest to metoda inwazyjna, wymagająca podania środka cieniującego, wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie oraz obarczona określonym ryzykiem powikłań.

Z powyższych powodów w praktyce klinicznej do rozpoznawania zakrzepic żylnych najczęściej wykorzystywane jest badanie USG z funkcją Dopplera i zastosowaniem testu uciskowego. Do zalet tej metody należą: szeroka dostępność, nieinwazyjność, stosunkowo krótki czas badania oraz wysoka czułość i specyficzność metody. Badania wykonywane przez doświadczonego ultrasonografistę wykazują czułość 78-100% i specyficzność 82-100% (51). W początkowej fazie ZO skrzeplina przyczepiona jest jedynie do śródbłonna zastawki żyłnej, a jej ogon balotuje w świetle naczynia, obrys świeżej skrzepliny jest gładki (rycina 3).

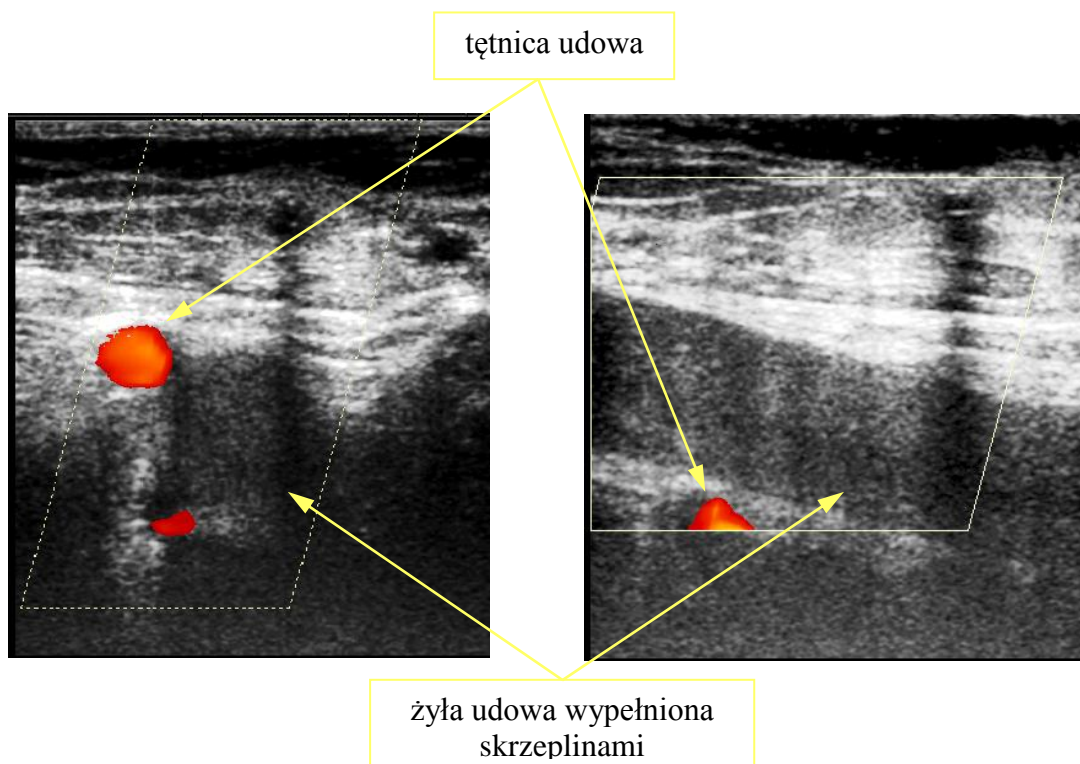
W badaniu ultrasonograficznym świeża zakrzepica przebiegająca z całkowitym zamknięciem światła charakteryzuje się rozdęciem żyły (rycina 4). Skrzeplina jest najczęściej hipoechogeniczna, a w prezentacji B trudno ją niekiedy odróżnić od płynnej krwi. Podczas próby uciskowej świeża skrzeplina może ulegać częściowemu odkształceniu, jednak standardowa kompresja nie jest w stanie wywołać całkowitego zamknięcia naczynia.

Z upływem czasu skrzeplina, która rzadko całkowicie się rozpuszcza, ulega organizacji i zwiększa swoją echogeniczność oraz zmniejsza swą objętość. Tak zmieniona żyła i skrzeplina może stać się izoechogenna z otaczającymi tkankami, co bywa przyczyną trudności lokalizacyjnych. Po kilku miesiącach od zakrzepicy dochodzi na ogół do rekanalizacji skrzepliny i można stwierdzić przepływ krwi przyścienny lub centralny. Jedynym śladem po zakrzepicy może być miejscowe pogrubienie błony wewnętrznej żyły lub obecność pasmowatych struktur (starych skrzeplin) w świetle naczynia. Brak pełnego zetknięcia się ścian żyły przy nacisku powodującym ugięcie tętnicy sąsiadującej z żyłą świadczy najczęściej o obecności zakrzepu w żyły (5).

Rycina 3 - Świeża zakrzepica- balotujące „czoło” skrzepliny



Rycina 4 - Ewolucja zakrzepicy- całkowite zamknięcie światła i rozdęcie żyły



Spośród innych badań wykorzystywanych w obrazowaniu zakrzepicy odcewnikowej wykorzystuje się wenografię rezonansu magnetycznego-MRV (ang. magnetic resonance

venography) (52). Badanie to wykazuje większą czułość od USG Doppler w wykrywaniu ZO, ale z uwagi na inwazyjny charakter oraz stosunkowo ograniczony dostęp do badań NMR, jego znaczenie praktyczne pozostaje niewielkie

I.2.2.5 Powikłania zakrzepicy odcewnikowej

Najbardziej łagodnym powikłaniem ZO jest zespół pozakrzepowy obserwowany u 14,8% pacjentów z zakrzepicą żył głębokich kończyn górnych (10).

Poważniejszymi powikłaniami są zatorowość płucna oraz zatorowość dotycząca prawej połowy serca RHTE (ang. right heart thromboembolism). Zatorowość płucna występuje u 15-25% pacjentów z objawową zakrzepicą odcewnikową (53,54), u części przybiera ona piorunujący przebieg.

I.2.2.6 Czynniki ryzyka zakrzepicy odcewnikowej

W zakresie dostępnych danych literaturowych, poglądy na temat czynników ryzyka występowania ZO są podzielone. Postulowane czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej to rodzaj materiału, z którego jest zbudowany cewnik, miejsce insercji, lokalizacja końcówki cewnika, rodzaj stosowanej chemioterapii, obecność czynników ryzyka trombofilii, współwystępowanie infekcji odcewnikowej.

Inne parametry, w odniesieniu do których badano ryzyko wystąpienia ZO to wiek, płeć, wpływ stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej .

Rodzaj materiału, z którego zbudowany jest cewnik, może mieć wpływ na stopień ryzyka powstania zakrzepicy. Sztywność cewnika jest jednym z czynników zwiększających ryzyko tworzenia skrzeplin, ale skład chemiczny materiału, z którego zbudowany jest cewnik wydaje się mieć jeszcze większe znaczenie. Aktualnie stosowane cewniki poliuretanowe, lub silikonowe niosą mniejsze zagrożenie zakrzepicą niż uprzednio stosowane polietylenowe. Wydaje się prawdopodobne, że spadek częstości raportowanych w ciągu ostatniej dekady zakrzepic odcewnikowych w doniesieniach literaturowych ma związek z wyżej wymienionym faktem.

Warunki anatomiczne w zakresie budowy prawostronnego układu spływu żył szyjnych, podobojczykowych, ramiennie-głowych prawostronnie znacząco różnią się od spotykanego lewostronnie. Żyły szyjne wewnętrzne łączą się z żyłami podobojczykowymi tworząc żyły ramiennie-głowe, a te na wysokości II chrząstki żebrowej po stronie prawej

formują żyłę główną górną. Żyła ramiennie-głowowa prawa w porównaniu z lewą jest krótsza, charakteryzuje się bardziej pionowym przebiegiem. Przepływ krwi w żyłę ramiennie-głowowej lewej jest wolniejszy i wydaje się, że ta lokalizacja cewnika może skutkować zwiększonym ryzykiem powstania ZO. Ponadto, żyły podobojczykowe w porównaniu z żyłami szyjnymi wewnętrznymi mają bardziej poziomy przebieg, a także łączą się z żyłą główną górną pod bardziej ostrym kątem, co również wydaje się predysponować do powstania zakrzepicy. Male i wsp. donoszą o ponad dwukrotnym zwiększeniu ryzyka ZO przy lokalizacji cewnika w żyłę podobojczykowej w porównaniu z żyłą szyjną wewnętrzną (39), dane na temat zwiększonego ryzyka ZO przy lokalizacji w żyłę podobojczykowej w porównaniu z szyjną wewnętrzną przedstawia także Dix i wsp (43). Dodatkowym czynnikiem ryzyka powstania zakrzepicy w żyłach podobojczykowych może być fakt, iż odcinek żyły podobojczykowej, w którym umieszczony jest cewnik, przebiega pomiędzy obojczykiem, a I żebrem, co może powodować ucisk naczyń. Opublikowano również badania, w których porównano ryzyko wystąpienia ZO przy insercji prawostronnej vs lewostronne. Tesselaar i wsp (55) donoszą o 3,5 krotnie wzmożonym ryzyku zakrzepicy przy cewniku założonym lewostronnie. Zwiększone ryzyko zakrzepicy przy cewniku umieszczonym lewostronnie opisuje też Verso i wsp. (56). Z innych opracowań warto wymienić przeprowadzoną przez Hamiltona metaanalizę 83 badań, z której wynika, że dostęp udowy w porównaniu z podobojczykowym obarczony jest większym ryzykiem zakrzepicy odcewnikowej- RR=11,53 (57).

Opublikowano liczne doniesienia, z których wynika, iż lokalizacja końcówki cewnika w żyłę ramiennie-głowową, lub w części dystalnej żyły głównej górnej jest czynnikiem ryzyka zakrzepicy odcewnikowej w porównaniu z lokalizacją w proksymalnej części żyły głównej górnej, lub w okolicy przejścia żyły głównej górnej w prawy przedsionek serca (58,59,56). Cytowani uprzednio Tesselaar i wsp. (55) stwierdzają również, że położenie końcówki cewnika w żyłę głównej górnej, wiąże się z 2,6 krotnie większym ryzykiem zakrzepicy niż przy cewniku umieszczonym w prawym przedsionku.

W piśmiennictwie dostępnych jest kilka prac na temat ew. roli czynników ryzyka trombofilii w powstawaniu zakrzepicy odcewnikowej. Wnioski są rozbieżne.

Fijnheer i wsp (48) donoszą o wzmożonym 7,7 krotnie ryzyku zakrzepicy u pacjentów z obecnością mutacji V Leyden którzy zostani poddani allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Również Van Rooden i wsp (60) wykazali 2,6 krotny wzrost ryzyka ZO u pacjentów z obecnością mutacji V Leyden. Podobne wnioski nasuwa badanie Dentali i

wsp (61). W innych badaniach nie wykazano wpływu obecności cz. V Leyden na zwiększone ryzyko powstania ZO (39,55,62).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem zakrzepicy, a stężeniem czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, (55) i obecnością mutacji G20210A genu protrombiny (55,61). Wykazano natomiast związek zakrzepicy z podwyższonym stężeniem homocysteiny (55), a także niedoborem antytrombiny (63).

Zagadnienia współzależności i współwystępowania infekcji odcewnikowych zakrzepic odcewnikowych zostały szczegółowo omówione w następujących rozdziałach (1.2.4).

W zakresie innych doniesień literaturowych Cortelezzi i wsp.(39), w grupie pacjentów 458 pacjentów onkohematologicznych nie wykazali związku pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy, a wiekiem, płcią, uprzednio przebytą zakrzepicą odcewnikową, typem cewnika, stosowaną chemioterapią, stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej, obecnością infekcji odcewnikowej. Jedynie obecność trombocytopenii obniżała skłonność do zakrzepicy, jednak w sposób niezamienny statystycznie. W badaniu tym u ponad 10% pacjentów z ciężką trombocytopenią stwierdzono ZO. Uwagę zwraca fakt, iż w tej grupie pacjentów obserwowane były także epizody zatorowości płucnej.

Wykazano również, że czynnikami ryzyka objawowej zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów onkologicznych są kolejne kaniulacje żył centralnych oraz więcej niż jedna próba założenia wkłucia w analizowanym przypadku insercji (37).

I.2.3 POWIKŁANIA INFEKCYJNE

I.2.3.1 Epidemiologia

Po założeniu cewnika centralnego, jego światło może ulegać kolonizacji bakteryjnej, co przebiega w sposób asymptomatyczny klinicznie.

Infekcje odcewnikowe przybierają różne postaci kliniczne wymienione poniżej (64,65).

Zakażenie miejsca wchodu cewnika (ang. exit site infection) manifestujące się zlokalizowanym bólem, zaczerwienieniem, stwardnieniem, w strefie o średnicy do 2cm wokół miejsca wkłucia cewnika, wyciekami ropy.

Inną manifestacją zakażenia odcewnikowego jest zakażenie kanału cewnika (ang. tunnel infection) ze stwardnieniem, zaczerwienieniem szerzącym się od miejsca wkłucia wzdłuż

kanału podskórnego, któremu może towarzyszyć obecność ropnej wydzieliny, dotyczy cewników tunelizowanych.

Infekcja odcewnikowa może też przebiegać jako zakażenie kieszonki podskórnej cewnika (ang. pocket infection), co przejawia się zaczerwienieniem, martwicą skóry, lub wyciekami ropnym w okolicy tkanki podskórnej, w której znajduje się zbiornik cewnika naczyniowego, dotyczy cewników tunelizowanych.

W każdej z wyżej wymienionych postaci infekcji odcewnikowej może wystąpić towarzysząca bakteriemia.

Zakażenia odcewnikowe uogólnione, przebiegające każdorazowo z obecnością dodatnich posiewów krwi obejmują posocnicę odcewnikową CR –BSI (ang. catheter related blood stream infection), oraz posocnicę związaną ze skażeniem płynu infuzyjnego IR-BSI (ang. infusate related blood stream infection).

Posocznica odcewnikowa jest rozpoznawana jest u pacjenta z typowymi objawami klinicznymi, oraz z założonym od >48h cewnikiem naczyniowym; po stwierdzeniu bakteriemii/fungemii odcewnikowej- kryteria mikrobiologiczne poniżej (rozdział 1.2.3.4).

Posocnicę związaną ze skażeniem płynu infuzyjnego IR-BSI stwierdza się, gdy u pacjenta, który otrzymywał płyny infuzyjne wystąpiły objawy posocznicy oraz wyhodowano ten sam rodzaj drobnoustroju z płynu infuzyjnego i krwi obwodowej.

Zarówno CR-BSI jak i IR-BSI rozpoznaje się gdy nie wykryto innego poza CCŻ źródła zakażenia.

I.2.3.2 Patogeneza

Do powierzchni cewnika drobnoustroje przylegają dzięki adhezynom oraz receptorom dla białek zewnątrzkomórkowej macierzy (66).

Po insercji cewnika, wokół niego oraz wewnątrz jego światła wytwarza się otoczka fibrynowa, w której skład wchodzi liczne białka, w tym fibryna, fibronektyna, trombospondyna, laminina. Białka te mogą stanowić pożywkę dla drobnoustrojów. Ponadto gronkowce, drożdżaki i niektóre inne mikroorganizmy produkują śluzową wydzielinę, bogatą w eksopolisacharydy, która formuje biofilm ułatwiający adherencję i przeżycie na obcych powierzchniach (67). Drobnoustroje pokryte śluzem, elementami morfotycznymi krwi, składnikami płynów infuzyjnych są chronione przed działaniem antybiotyków, trudniej przechodzą do nich także substancje odżywcze, co powoduje spowolnienie ich metabolizmu. Ograniczona jest biosynteza białek bakteryjnych, wolniej zachodzą podziały komórkowe. Ten „stan uśpienia„ jest dodatkowym czynnikiem chroniącym bakterie przed działaniem

antybiotyków, których celem są bakterie w fazie intensywnego wzrostu. Zdolność do produkcji śluzu jest uznawana za wykładnik patogenności drobnoustrojów (66). Zidentyfikowano gen *Staphylococcus epidermidis* odpowiedzialny za produkcję śluzu zewnątrzkomórkowego oraz operon kontrolujący ten gen (67).

I.2.3.3 Etiologia

Najczęstszymi przyczynami zakażeń odcewnikowych są gronkowce koagulazo-ujemne CoNS (ang. coagulase negative Staphylococci)- 62,5% , następnymi pod względem częstości są Gram ujemne pałeczki należące do rodziny Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp.)- spotykane w 29% przypadków zakażeń odcewnikowych. Spośród innych patogenów infekcje odcewnikowe wywoływane są przez *Staphylococcus aureus*- 4,2% oraz grzyby z rodzaju *Candida* 4,2% (50).

W przypadku cewników nietunelizowanych, stosowanych krótkotrwale, z którymi mamy do czynienia u pacjentów hematologicznych, najczęstszym źródłem zakażenia cewnika jest flora bakteryjna skóry pacjenta okolicy insercji cewnika, lub skóry personelu. W skład flory fizjologicznej skóry wchodzi przede wszystkim wymienione powyżej gronkowce koagulazo-ujemne (np. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus hominis*), w tym szczepy metycylinooporne i metycylinowrażliwe, ponadto gronkowiec złocisty. Innymi saprofitami skórnymi są *Corynebacterium* sp., *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., a także *Candida* spp. (69). Zakażenia odcewnikowe mają więc w większości przypadków charakter oportunistyczny. Drobnoustroje migrując ze skóry, kolonizują zewnętrzną powierzchnię cewnika, co może prowadzić do posocznicy. Ponadto zakażenie cewnika może następować na drodze krwiopochodnej- jako skutek bakteriemii z innego źródła. Stosunkowo najmniej prawdopodobną, jednak w praktyce możliwą przyczyną zakażenia jest przetaczanie przez cewnik zanieczyszczonych drobnoustrojami płynów infuzyjnych, lub preparatów krwiopochodnych.

I.2.3.4 Diagnostyka mikrobiologiczna

W przypadku zakażeń miejscowych o rozpoznaniu decyduje obraz kliniczny oraz ew. wynik posiewu treści uzyskanej z miejsca infekcji.

Rozpoznanie CR-BSI nastęrcza wielu trudności z uwagi na brak klinicznie pewnych kryteriów, a także brak „złotych standardów”, mikrobiologicznych.

Bezpośrednimi metodami badania mikrobiologicznego cewników są: półilościowy posiew met. Maki, w którym usunięty cewnik rolowany jest na powierzchni agaru i po inkubacji zliczana jest ilość jednostek formujących kolonię CFU (ang. colony forming units) (70), oraz ilościowy posiew treści pochodzącej z wnętrza cewnika (71-73).

Wadą obu badań jest to, że mogą być one wykonane dopiero po usunięciu cewnika, ponadto pierwsze z ww badań dostarcza informacji tylko na temat flory obecnej na zewnątrz cewnika, podczas gdy głównym źródłem kolonizacji i infekcji odcewnikowej jest wewnętrzna powierzchnia cewnika.

Metodami diagnostycznymi mającymi zastosowanie in situ są: posiew krwi pobieranej jednocześnie z żyły obwodowej i przez cewnik (metodą ilościową) oraz oznaczanie DTP- (ang. differential time to positivity)- różnicy czasu pomiędzy uzyskaniem sygnału o istnieniu dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez cewnik, względem uzyskania sygnału o dodatnim posiewie krwi pobranej z żyły obwodowej. Próbkę krwi jednocześnie pobraną przez cewnik i przez żyłę obwodową umieszczane są w aparacie służącym do automatycznego, radiometrycznego odczytu hodowli bakteriologicznych. Różnica czasu pomiędzy uzyskaniem sygnału o istnieniu dodatniego posiewu krwi pobranej przez cewnik względem krwi pobranej przez żyłę obwodową wynosząca powyżej 2h, czyli DTP>2h uważana jest za istotny parametr infekcji odcewnikowej (74).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Ds. Zakażeń (65) posocnicę odcewnikową, w zakresie kryteriów mikrobiologicznych, w sposób pewny rozpoznaje się w razie spełnienia 1 z 3 poniżej wymienionych warunków :

- a) po przynajmniej jednorazowym uzyskaniu dodatniego wyniku posiewu krwi po pobraniu przezskórnym oraz posiewu końca dystalnego cewnika (w badaniu półilościowym >15 CFU, lub w badaniu ilościowym >10² CFU) z wyhodowaniem tego samego drobnoustroju (rekomendacje klasy A-I)
- b) po uzyskaniu dodatniego ilościowego posiewu krwi pobranej przez cewnik oraz z żyły obwodowej, przy zachowaniu stosunku ilościowego >3/1 (krew z cewnika / krew z żyły) w zakresie wyhodowanego tego samego rodzaju drobnoustroju (A-II), lub gdy DTP wynosi >2h
- c) po uzyskaniu dodatniego posiewu krwi pobranej jednocześnie z 2 różnych kanałów cewnika, przy trzykrotnej różnicy w zakresie ilości wyhodowanego, tego samego rodzaju drobnoustroju (B-II)

I.2.4 ZWIĄZEK POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH Z INFEKCYJNYMI

W klasycznym ujęciu zakrzepice i infekcje rozpatrywane są jako niezależne zjawiska. Opisuje się jednak silny wzajemny związek patogenetyczny pomiędzy nimi, co potwierdzają liczne przeprowadzone badania. Procesy zapalne na drodze różnych mechanizmów wpływają na zachowanie równowagi w układzie hemostazy. Jednym z nich jest wzrost w stanach zapalnych stężenia fibrynogenu- należącego do białek ostrej fazy. Podwyższone stężenie fibrynogenu jest powiązane ze wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowych (75). Procesy zapalne, poprzez wpływ endotoksyny, czynnika martwicy nowotworów- TNF-alfa (ang. tumor necrosis factor), CD40-ligand, indukują ekspresję czynnika tkankowego na powierzchni leukocytów, w szczególności monocytów (76,77).

W trakcie procesu zapalnego wzrasta stężenie białka C-reaktywnego-CRP (ang. C-reactive protein) w surowicy. Białko C-reaktywne stymuluje interakcje pomiędzy monocytami, a komórkami śródbłonna (78), a także indukuje syntezę PAI-1 oraz TF (79). Mediatorzy stanu zapalnego np. IL-6 stymulują produkcję płytek krwi, a nowo uformowane „młode”, płytki charakteryzują się większą aktywnością trombogenną. Tak więc, zarówno ilość, jak i czynność prozakrzepowa płytek krwi ulega wzmożeniu (80). Ponadto mediatorzy zapalne takie jak IL-6, TNF-alfa, IL-8 uwalniają niezwykle wielkie multimery czynnika von-Willebranda z endotelium, które sprzyjają formowaniu dużych zakrzepów płytkowych.

Mediatorzy stanu zapalnego mogą także indukować ekspresję receptorów aktywowanych przez proteazy-PAR-s (ang. protease activated receptors) na komórkach śródbłonna, co uwrażliwia komórki na aktywujące oddziaływanie proteaz i może skutkować zwiększeniem ilości molekuł adhezyjnych na powierzchni komórek (81). W ostrych stanach zapalnych takich jak np. sepsa, redukcji ulega poziom naturalnych antykoagulantów- antytrombiny oraz białka C, skutkując wzmożoną aktywnością prozakrzepową. Procesy krzepnięcia również wywierają wpływ na procesy zapalne. Płytki krwi wykazują zdolność uwalniania mediatora pozapalnego CD-40-ligand, który stymuluje syntezę TF(82,83) oraz podwyższa stężenie cytokin prozapalnych takich jak IL-6, IL-8 (21,5). Cytokiny te zwiększają liczbę i aktywność płytek. Kompleks czynnika tkankowego TF z cz VIIa może indukować procesy prozapalne na makrofagach/monocytach, poprzez nasilenie ekspresji cząstek MHC II klasy (84). Ponadto mediatorzy zapalne modułują interakcje leukocytów z fibryną, wpływając na poziom ich migracji do ogniska zapalnego (85).

W zakresie danych klinicznych, w badaniu przeprowadzonym przez Lordick i wsp (43), u chorych hematoonkologicznych z cewnikiem założonym do żyły szyjnej wewnętrznej codziennie wykonywano badanie ultrasonograficzne. Zakrzepicę odcewnikową stwierdzono u 13/43 (30%) chorych, a infekcję odcewnikową w 14/43 (34%) przypadkach. Współwystępowanie infekcji miało miejsce u 12 chorych tj 92% spośród tych, którzy rozwinęli zakrzepicę. Korelacja ta była znamienna statystycznie. Zjawiskiem pierwotnym była tu zakrzepica. Także van Rooden i wsp. (49) donoszą o występowaniu zależności pomiędzy występowaniem zakrzepicy, a infekcji odcewnikowej. W badaniu prospektywnym, do którego zrekrutowano 105 pacjentów hematologicznych, infekcje odcewnikowe występowały u 24% (25/105), natomiast objawowa ZO u 12% (11/105) pacjentów.

U chorych z infekcją odcewnikową ryzyko zakrzepicy odcewnikowej było znacząco wyższe, niż u pacjentów bez infekcji- ryzyko względne-RR 17,6.

W grupie pacjentów , u których w co najmniej 2 kolejnych posiewach z treści zamkniętej w końcówce cewnika (ang. CVC lock culture) wyhodowano ten sam drobnoustrój częstość zakrzepicy wyniosła 71,4%. Natomiast u pacjentów, u których te posiewy były ujemne, lub dodatnie, ale tylko jednorazowo, zakrzepica rozwinęła się u 3,3% chorych. Pacjenci, którzy spełniali kryteria posocznicy odcewnikowej rozwijali zakrzepicę w 51,7% przypadków, natomiast ci, u których infekcja odcewnikowa miała charakter lokalny, w 27,3% wykazywali obecność zakrzepicy.

Zarówno przesłanki patogenetyczne jak i wyniki badań wskazują na wzajemne oddziaływanie procesów zakrzepowych i infekcyjnych.

Jak wspomiano, po założeniu CCŻ wewnątrz i wokół niego może wytworzyć się mankiet fibrynowy z czasem opłaszczany przez dalsze złogi fibryny, kolagenu, fibronektyny, kolagenu, lamininy oraz immunoglobulin (43, 86). Jest to ogniwo łączące zjawiska zakrzepowe z infekcyjnymi, albowiem wspomniana siatka stanowi materiał prokoagulacyjny, ale i pożywkę dla bakterii. Bakterie, a w szczególności *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* wykazują szczególną zdolność adherencji do złogów fibrynowych (87,88).

W przypadku współwystępowania zakrzepicy odcewnikowej i infekcji odcewnikowej zjawiskiem pierwotnym może też być infekcja odcewnikowa powodująca powstanie stanu zapalnego, co może indukować, lub nasilać procesy zakrzepowe (89). Nie można co prawda wykluczyć, że u pacjentów obciążonych rozpoznaniem poważnej choroby podstawowej współwystępowanie powikłań infekcyjnych oraz zakrzepowych jest zjawiskiem

niezależnym, wynikającym z wielu czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań, ale stwierdzone związki patogenetyczne są tak silne , że wydaje się to mało prawdopodobne (87,89).

II CEL PRACY

1. Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im.Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
2. Ocena wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych jako potencjalnych czynników ryzyka zakrzepicy odcewnikowej
3. Analiza związku zakrzepicy odcewnikowej z powikłaniami infekcyjnymi pochodzenia odcewnikowego

III GRUPA BADANA

III.1 Charakterystyka kliniczna

Do badań zakwalifikowano 104 chorych Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im.Karola Marcinkowskiego w Poznaniu leczonych w okresie 17.03.2008 r. do 21.03.2010 r..

U 53 z nich, insercje cewnika centralnego przeprowadzano wielokrotnie, w związku z powtarzanymi cyklami leczenia. W tym czasie w Klinice Hematologii wykonano 387 zabiegów cewnikowania centralnych naczyń żylnych. Spośród tej gupy 217 przypadków insercji w sposób losowy zostało zakwalifikowanych do badania. Grupa ta była reprezentatywna pod względem demograficznym i klinicznym. 17 przypadków insercji zostało wykluczonych z analizy z uwagi na istotne braki w zakresie danych. Analizie końcowej poddano 200 insercji, w tym 82 u kobiet i 118 u mężczyzn. Pacjenci zostali poinformowani o celu prowadzonych badań. Dane dotyczące badanej grupy zostały przedstawione w tabeli 1

Tabela 1 - Charakterystyka kliniczna badanej grupy

<i>DANE</i>	<i>liczba (%)</i>
Rozpoznanie choroby podstawowej:	
- ostra białaczka szpikowa	80 (40)
- ostra białaczka limfoblastyczna	37 (18,5)
- przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa	10 (5)
- chłoniaki nieziarnicze	44 (22)
- chłoniak Hodgkina	17 (8,5)
- inne choroby onkohematologiczne	4 (2)
- niedokrwistość aplastyczna	9 (4,5)
St. zaawansowania choroby podstawowej:	
- remisja całkowita/remisja częściowa	148 (74)
- brak remisji	52 (26)
Linia leczenia:	
- I	102 (51)
- II	69 (34,5)
- III	26 (13)
- IV	2 (1)
- V	1 (0,5)
Rodzaj zastosowanego leczenia:	
- chemioterapia >12h	86 (43)
- cisplatyna	41 (20,5)

Mediana wieku badanych pacjentów wynosiła 45 (zakres 18-76) lat

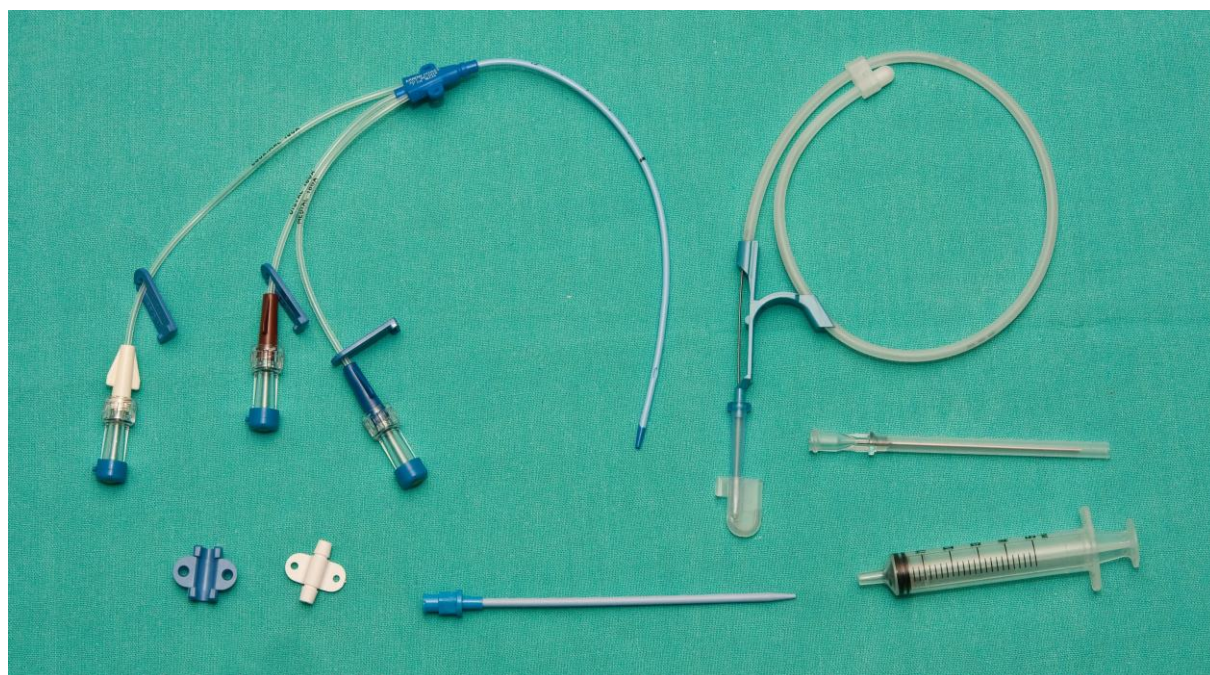
III.2 Zasady insercji cewnika

Insercji cewnika dokonywano w warunkach gabinetu zabiegowego. Wyboru miejsca insercji dokonywał lekarz wykonujący zabieg. Ze względów technicznych preferowano zakładanie kontaktu centralnego prawostronnie - ogółem 149/200 (74,5%) insercji, ponieważ każdy z operatorów był osobą praworęczną. Najczęściej dokonywano insercji cewnika przez żyłę szyjną wewnętrzną prawą 109/200 (54,5%) z uwagi na bezpieczeństwo zabiegu, łatwość. U pacjentów, z dodatnim wywiadem w kierunku przebytej zakrzepicy odcewnikowej dokonywano insercji cewnika do innego naczynia niż uprzednio zajęte. W razie trudności technicznych, cewnik zakładano do ww naczynia po ultrasonograficznym potwierdzeniu ustąpienia cech zakrzepicy odcewnikowej.

Skórę dwukrotnie odkażano preparatem BRAUNODERM o składzie: alkohol izopropylowy, powidon jodowany, jodek potasu, żółcień pomarańczowa. Zachowane były standardowe warunki aseptyki- jałowe rękawiczki, jałowe chusty jako obłożenie pola, w którym dokonywano zabiegu.

Wszyscy chorzy mieli założony trójkanałowy cewnik poliuretanowy firmy Arrow pokryty octanem chlorheksydydy oraz solą srebrną sulfadiazyny. Cewnik miał długość 16cm (rycina 5).

Rycina 5 - Cewnik Arrow



Zabieg insercji cewnika wykonywano metodą przezskórną, w miejscowym znieczuleniu za pomocą 2% Lignokainy. Po umieszczeniu igły wprowadzającej w żądanym naczyniu, przez światło igły wprowadzano giętką prowadnicę z wypukłą końcówką o kształcie J. Po usunięciu igły, za pomocą rozszerzadła tkankowego poszerzano tunel, przez który wprowadzano cewnik, a prowadnicę usuwano. Drożność cewnika sprawdzano poprzez aspirację krwi z każdego kanału, z następnym przepłukaniem solą fizjologiczną.

Pacjenci z cewnikiem założonym z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną, lub podobojczykową, mieli wykonane badanie rentgenowskie klatki piersiowej celem kontroli położenia końca dystalnego CCŻ. Badanie wykonywano za pomocą aparatu Cosmos Siemens. Za prawidłową lokalizację końcówki cewnika uznawano żyłę główną górną. Dopuszczano również lokalizację końcówki cewnika w prawym przedsionku serca pod warunkiem nieobecności zaburzeń rytmu serca. W razie wystąpienia arytmii planowano wysunięcie wkłucia na długość 2-3 cm do ustąpienia zaburzeń. Z wieloletnich obserwacji przeprowadzonych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu wynika, iż lokalizacja końcówki cewnika w prawym przedsionku rzadko skutkuje wystąpieniem zaburzeń rytmu serca. Nie obserwowano również opisywanej w doniesieniach anestezyjologicznych erozji ściany serca skutkującej zagrażającą życiu tamponadą (90,91). Przesłanką do pozostawiania końcówki cewnika w prawym przedsionku serca były również zgromadzone w tut. ośrodku doświadczenia, dotyczące większej częstości występowania infekcji odcewnikowych u chorych, u których wysunięty fragment cewnika spoczywał na skórze. W przypadku przemieszczenia końcówki cewnika do żyły obwodowej, lub na stronę przeciwną dokonywano zabiegu repozycji, lub reinsertacji. Szczegółowe dane dotyczące rodzaju, miejsca insercji, lokalizacji końcówki cewnika przedstawione są w tabeli 2

Tabela 2 - Dane dotyczące cewnika

<i>DANE</i>	<i>Liczba (%)</i>
Liczba insercji	200
Cewnik poliuretanowy impregnowany octanem chlorheksydydyny oraz solą srebrną sulfadiazyny (Arrow)	200
Miejsce insercji cewnika centralnego:	
- żyła szyjna wewnętrzna prawa	109 (54,5)
- żyła szyjna wewnętrzna lewa	41 (20,5)
- żyła podobojczykowa prawa	17 (8,5)
- żyła podobojczykowa lewa	7 (3,5)
- żyła udowa prawa	23 (11,5)
- żyła udowa lewa	3 (1,5)
Lokalizacja końcówki cewnika:	
- żyła główna górna	154 (77)
- żyła główna górna/prawy przedsionek	12 (6)
- prawy przedsionek serca	7 (3,5)

Pacjenci zostali poddani procedurom pielęgnacji CCŻ obejmującym wymianę opatrunków z jałowej gazy nie rzadziej niż co 48h, lub w razie zabrudzenia, ew. odklejenia. Natomiast w przypadku stosowania opatrunków przezroczystych poliuretanowych (Tegaderm Film 3M) – półprzepuszczalnych, zmiany opatrunku dokonywano nie rzadziej niż co 7 dni. Podczas wymiany opatrunku skórę odkażano preparatem Skinsept pur (wodny roztwór etanolu, alkoholu izopropylowego, alkoholu benzyloвого, nadtlenu wodoru). Wszystkie kanały cewnika były przepłukiwane roztworem soli fizjologicznej. Ponadto prowadzono codzienną obserwację kliniczną chorych. Oceniano stan okolicy wchodu cewnika centralnego, a także obecność objawów zakrzepicy lub infekcji odcewnikowej.

Czas obserwacji obejmował okres od insercji do usunięcia cewnika. Cewnik usuwano na koniec hospitalizacji, lub wcześniej w przypadku wystąpienia niedrożności mechanicznej, a także w niektórych przypadkach zakrzepicy odcewnikowej i/lub posocznicy odcewnikowej

i/lub nasilonego, miejscowego odczynu miejscowego w okolicy wchodu kontaktu centralnego. Łączny czas obserwacji cewnika u wszystkich pacjentów wyniósł 6098 dni.

Mediana czasu obserwacji analizowanej grupy 200 insercji wyniosła 27 (4-183) dni.

Mediana czasu obserwacji grupy pacjentów, u których stwierdzono ZO (27/200) wyniosła 22 (12-49) dni. W 17 przypadkach insercji z obecnością ZO cewnik został usunięty po potwierdzeniu ZO, w pozostałych przypadkach po stwierdzeniu ZO cewnik pozostawiano w naczyniu. Każdorazowo włączano leczenie przeciwkrzepliwe enoksaparyną w dawkach leczniczych modyfikowanych w zależności od poziomu płytek krwi i stanu klinicznego pacjenta.

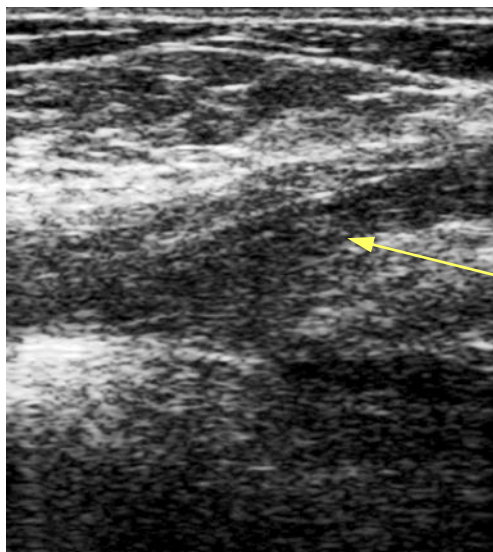
IV METODYKA BADAŃ

IV.1 Diagnostyka obrazowa ZO

W analizowanej grupie pacjentów, co 10-14 dni, lub w przypadku wystąpienia klinicznych objawów sugerujących zakrzepicę odcewnikową przeprowadzono badanie USG z funkcją Doppler. Badanie było wykonywane za pomocą aparatu Voluson 730 Pro GE.

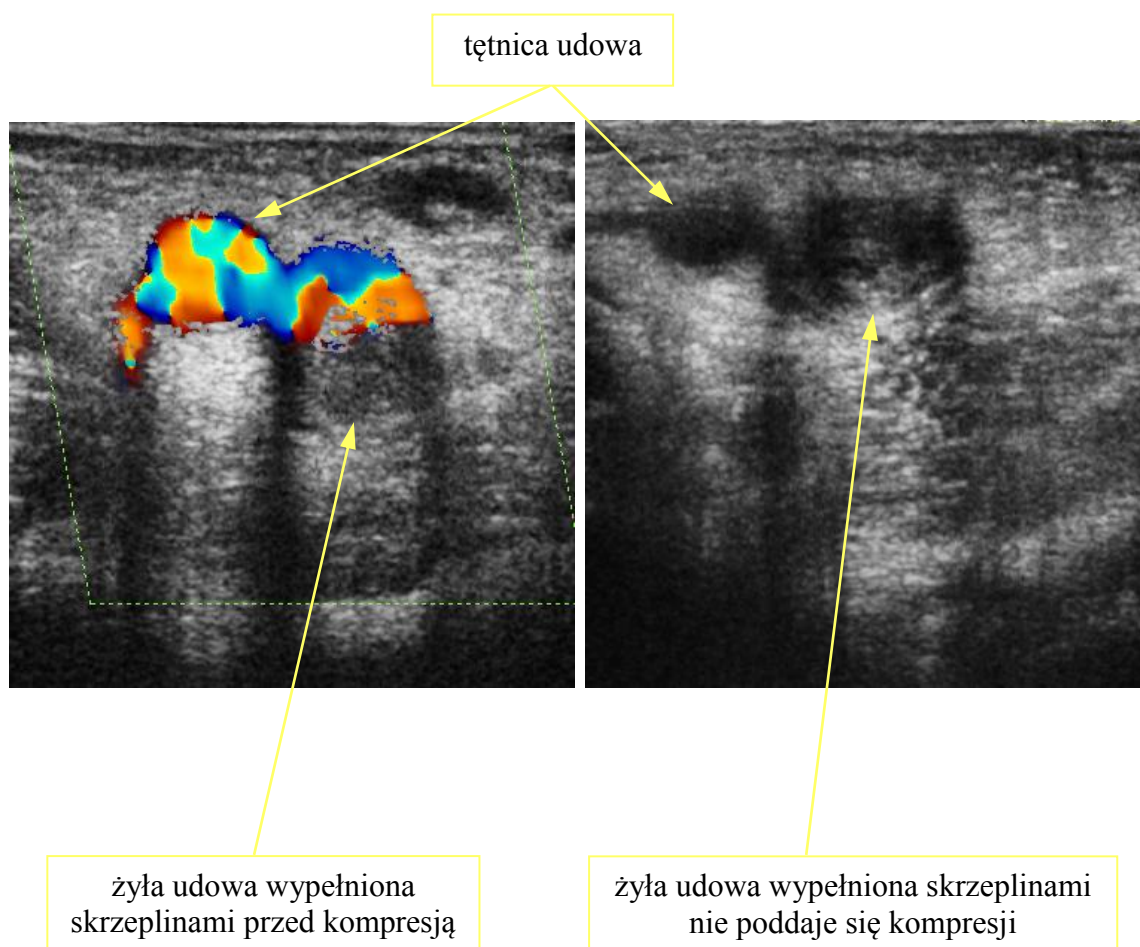
Oceny każdorazowo dokonywała ta sama osoba- lekarz specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej, dysponujący dużym doświadczeniem w ocenie powyższych przypadków (lek med. Dariusz Popławski). Zakrzepicę odcewnikową rozpoznawano po stwierdzeniu obecności przyściennego zakrzepu z częściową, lub całkowitą okluzją naczyń. W przypadku zakrzepicy żył szyjnych wewnętrznych, lub udowych dodatkowym potwierdzeniem był dodatni wynik testu uciskowego (rycina 6, rycina 7). Stosowano także technikę podwójnego obrazowania metodą kolorowego doplera.

Rycina 6 - Cewnik w żyłę udowej wypełnionej skrzeplinami



żyła udowa wypełniona
skrzeplinami z cewnikiem
w środku

Rycina 7 - Próba uciskowa



Badania zostały wykonane w Pracowni Radiologii Szpitala Przemienienia Pańskiego w Poznaniu (p.o. kierownika lek. med. Dariusz Popławski).

IV.2 Diagnostyka mikrobiologiczna

W przypadku wystąpienia u pacjenta gorączki, lub innych ekwiwalentów uogólnionej infekcji- jak np. dreszcze, spadek ciśnienia tętniczego krwi; wykonywano badanie bakteriologiczne krwi pobranej z dostępu obwodowego oraz przez kanał cewnika centralnego. Po dwukrotnym zdezynfekowaniu skóry pacjenta 70% alkoholem etylowym, pobierano krew z żyły obwodowej w ilości ok 15ml. Z tego ok. 7ml krwi w sposób jałowy wstrzykiwano do butelki z podłożem transportowo-wzrostowym BacT/ Alert FN, a pozostałe ok. 7 ml krwi do próbówki BacT/Alert FA. W analgiczny sposób pobierano krew z jednego z kanałów cewnika centralnego. Analizy dokonywano za pomocą komputerowego systemu do monitorowanego posiewu krwi BacT/Alert (3D Bio-Merieux). Badanie było wykonane metodą jakościową. Na

postawie uzyskanych danych dotyczących różnicy czasu pomiędzy uzyskaniem sygnału o obecności dodatniego posiewu krwi pobranej przez cewnik względem krwi pobranej z żyły obwodowej oznaczano parametr DTP.

W przypadku usunięcia cewnika, jego dystalny koniec długości ok. 5 cm w sposób aseptyczny umieszczano w probówce z 5ml jałowego podłoża soli fizjologicznej. Materiał podlegał badaniu bakteriologicznemu met. ilościową.

W razie wystąpienia stanu zapalnego w miejscu założenia cewnika centralnego wraz z pojawieniem się wydzieliny, pobierano wymaz do badań bakteriologicznych. Materiał umieszczano w probówce transportowej z podłożem (invasive sterile Eurotubo Collection Swab Delta Lab) i dostarczano do Pracowni Mikrobiologii Szpitala Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

Identyfikację i lekowrażliwość wyhodowanych drobnoustrojów dokonywano w systemie Vitek 2 Compact (Bio-Merieux). Standard interpretacji lekowrażliwości według Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Dla niektórych patogenów wrażliwość oceniano za pomocą E-testów.

Badania bakteriologiczne zostały wykonane w Pracowni Mikrobiologii Szpitala Przemienienia Pańskiego w Poznaniu (kierownik mgr Anna Mól).

IV.3 Badania laboratoryjne

Na potrzeby powyższego badania dokonywano analizy liczby płytek krwi we krwi żyłnej oraz stężenie D-Dimerów w osoczu krwi. Krew pozyskiwano z nakłucia żyły odłkociowej , lub przez jeden z kanałów kontaktu centralnego. Krew była pobierana do probówko-strzykawek automatycznych firmy Sarstedt zawierających odpowiednie podłoża.

Celem oznaczenia liczby płytek krwi pobierano 2,7 ml krwi do próbówki zawierającej wersenian sodu- EDTA. Badanie zostało przeprowadzone za pomocą analizatora hematologicznego Abbott Cell Dyn 3700 z wykorzystaniem metody impedancyjnej. W metodzie tej wykorzystuje się fakt, iż zmiana impedancji jest proporcjonalna do ilości i objętości przepływających przez szczelinę komórek. Liczbę płytek krwi wyrażono w jednostkach G/L, wartości referencyjne 130-390 G/L.

Oznaczenia stężenia D-Dimerów dokonywano w osoczu cytrynianowym, po uprzednim pobraniu 3ml krwi. Badanie zostało wykonane na aparacie ACL Elite Pro, za pomocą komercyjnego testu D-Dimer (Instrumentation Laboratory/ Comesa). Test ten przeprowadza

się z użyciem cząstek lateksu znakowanych przeciwciałami. W obecności Dimeru-D w próbce dochodzi do powstania agregatów cząstek lateksu opłaszczonych przeciwciałami, a wywoływane przez nie zmętnienie roztworu jest mierzone turbidymetrycznie.

Stosowane jednostki to ng/ml, wartości referencyjne <500 ng/ml.

Badania laboratoryjne zostały wykonane w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Przemienienia Pańskiego w Poznaniu (p.o. kierownika lek. med. Jarosław Kopczyński).

IV.4 Analiza statystyczna

W powyższej pracy analizie poddano częstość występowania zakrzepicy odcewnikowej, czas do wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej.

Ponadto w przypadku stwierdzenia współwystępowania ZO wraz z objawami infekcji odcewnikowej analizie poddano częstość tego zjawiska, rodzaj drobnoustroju będącego czynnikiem sprawczym obserwowanej infekcji. W grupie pacjentów ze zdiagnozowaną ZO, dokonywano analizy liczby płytek krwi, w momencie potwierdzenia zakrzepicy, czas do wystąpienia zakrzepicy. Wyniki określono w postaci mediany.

Kolejny etap obejmował badanie istotności różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Analizie poddano częstość występowania ZO, w zależności od następujących parametrów: płci, wieku, rozpoznania choroby podstawowej, stanu zaawansowania choroby podstawowej, miejsca insercji cewnika, lokalizacji końcówki cewnika, stosowania przedłużonego wlewu cytostatyków, leczenia cislatyną, stosowania kolejnych linii chemioterapii, przebytej zakrzepicy odcewnikowej, podwyższonego stężenia D-Dimerów. Ponadto, z uwagi na potwierdzone w piśmiennictwie częste współistnienie zakrzepicy odcewnikowej z procesami infekcyjnymi pochodzenia odcewnikowego, przeprowadzono analizę związku ZO z następującymi czynnikami- posocznicą odcewnikową, zakażeniem miejsca wchodu cewnika, infekcją odcewnikową wywołaną przez gronkowce koagulazoujemne, DTP>2h, dodatnim wynikiem posiewu krwi pobranej przez cewnik (w tym także dodatnim posiewem krwi pobranej przez cewnik z wyhodowaniem gronkowców koagulazoujemnych), dodatnim wynikiem posiewu krwi pobranej przez żyłę obwodową, dodatnim wynikiem posiewu końcówki cewnika. Zależności między parametrami badano stosując test chi-kwadrat Pearsona, a w przypadku oczekiwanej liczności grup poniżej 5 osób za pomocą testu dwustronnego Fishera –Freemana-Haltona. Za istotny statystycznie przyjęto

poziom $p < 0,05$. W celu ustalenia czynników ryzyka ZO przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej. W modelu jednoczynnikowym poddano ocenie wszystkie z ww. parametrów. W odniesieniu do parametrów, co do których w modelu jednoczynnikowym stwierdzono znamienne statystycznie wpływy na ryzyko wystąpienia ZO ($p < 0,05$) przeprowadzono wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej identyfikując w ten sposób niezależne czynniki ryzyka zakrzepicy odcewnikowej.

Dla każdego z wyłonionych czynników ryzyka określono iloraz szans OR (ang. odds ratio) wystąpienia punktu końcowego-zakrzepicy odcewnikowej. Wyniki podano z przedziałem ufności –CI (ang. confidence interval) 95%.

Analizę istotności różnic pomiędzy porównywanymi grupami, a także jedno- i wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej wykonano z użyciem pakietu statystycznego Statistica for Windows (StatSoft, Inc. 2001).

Poprawność zastosowanych testów zweryfikowano w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (kierownik prof. dr hab. Jerzy Moczko)- konsultacja-dr n med. Lucyna Kramer.

V WYNIKI

Częstość występowania zakrzepicy odcewnikowej

W badanej grupie pacjentów (n-200 insercji) potwierdzono obecność zakrzepicy odcewnikowej w 27 (13,5%) przypadków.

W 13/27 przypadkach (48,1 %) występowanie zakrzepicy odcewnikowej skojarzone było ze współistnieniem infekcyjnych powikłań odcewnikowych. We wszystkich 13 przypadkach obserwowano kliniczne cechy zakażenia miejsca wchodu cewnika, a w 6 z nich spełnione były również kryteria posocznicy odcewnikowej.

Dane kliniczne pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą odcewnikową zostały przedstawione w tabeli 3

Tabela 3 - Wybrane dane kliniczne pacjentów z rozpoznaną ZO

<i>Lp</i>	<i>pleć</i>	<i>Wiek/lata</i>	<i>Dg</i>	<i>Chemioterapia</i>	<i>miejsce insercji</i>	<i>Objawy ZO</i>	<i>Czas wystąpienia ZO-dni</i>
1	K	24	OBSz	3+7	PSz	NIE	3
2	K	58	OBSz	HD AraC	PU	NIE	17
3	K	19	NA	Tymoglobuline	PU	TAK	29
4	M	65	PBL	CHOP-R	PSz	TAK	11
5	M	51	ChN	IVE	PSz	TAK	27
6	M	21	ChN	IVE	PU	NIE	1
7	M	53	ChN	IVE	PU	TAK	12
8	M	52	ChN	hyper CVAD	PU	TAK	24
9	K	61	ChN	ESHAP	PSz	NIE	14
10	M	54	ChN	ESHAP	PSz	NIE	10
11	K	58	ChN	ESHAP	PSz	NIE	23
12	K	60	OBL	I kons	PSz	NIE	24
13	K	24	OBSz	HAM	Lsz	TAK	18
14	K	58	OBSz	HD Ara C	PU	NIE	6
15	M	47	OBL	II indukcja	PSz	TAK	43
16	M	37	OBSz	FLAG	LSz	TAK	14
17	K	30	OBSz	FLAG-Ida	PPod	TAK	17
18	M	45	PBL	MEV-R	PSz	TAK	19
19	M	60	OBSz	3+7	PSz	TAK	26
20	K	40	OBSz	HD Ara C	PSz	TAK	49
21	K	36	OBL	EVAP	PSz	TAK	13
22	M	22	OBL	EVAP	PPod	TAK	17
23	M	52	OBSz	HAM	PSz	TAK	16
24	K	53	ChN	IVE	PSz	TAK	15
25	M	49	OBL	2 kons	PSz	TAK	12
26	K	18	OBSz	3+7	PPod	TAK	26
27	K	30	ChH	ESHAP	PSz	NIE	11

Skróty- Obsz- ostra białaczka szpikowa, OBL-ostra białaczka limfoblastyczna, NA-niedokrwistość aplastyczna, ChN- chłoniaki nieziarnicze, ChH-chłoniak Hodgkina, PSz-prawa żyła szyjna, PPod-prawa żyła podobojczykowa, PU-prawa żyła udowa

W 18/27 (66,6%) przypadkach objawy radiologiczne poprzedzone były objawami klinicznymi. Natomiast w 9/27 przypadkach (33,3%) ZO była asymptomatyczna klinicznie, w odniesieniu do całości analizowanej grupy 200 insercji odsetek ten wynosi 4,5%.

W tabeli 4 przedstawiono charakterystykę kliniczną pacjentów z bezobjawową klinicznie ZO.

Tabela 4 - Charakterystyka pacjentów z bezobjawową klinicznie ZO

<i>Lp</i>	<i>Płeć</i>	<i>Wiek/lata</i>	<i>miejsce insercji</i>	<i>T/dni</i>
1	K	24	PSz	3
2	K	58	PU	16
3	K	61	PSz	13
4	K	30	PSz	11
5	M	21	PU	1
6	M	54	PSz	9
7	K	58	PSz	4
8	K	60	PSz	6
9	K	58	PU	8

Skróty PSz- żyła szyjna wewnętrzna prawa, PU- żyła udowa prawa, T- liczba dni pomiędzy insercją cewnika / ostatnim prawidłowym wynikiem badania USG Doppler, a stwierdzeniem ZO

Liczba dni w jednym przypadku została ustalona szacunkowo, z uwagi na to, że od wykonania ostatniego prawidłowego badania USG Doppler do usunięcia cewnika upłynęły 4 dni, natomiast zakrzepica w cewnikowanym naczyniu została stwierdzona 35 dni później- od usunięcia cewnika- w czasie kolejnej hospitalizacji, podczas której badane naczynie żyłne nie było cewnikowane. Przyjęto, iż do zakrzepicy musiało dojść podczas ostatnich 4 dni, gdy cewnik był umieszczony w badanym naczyniu.

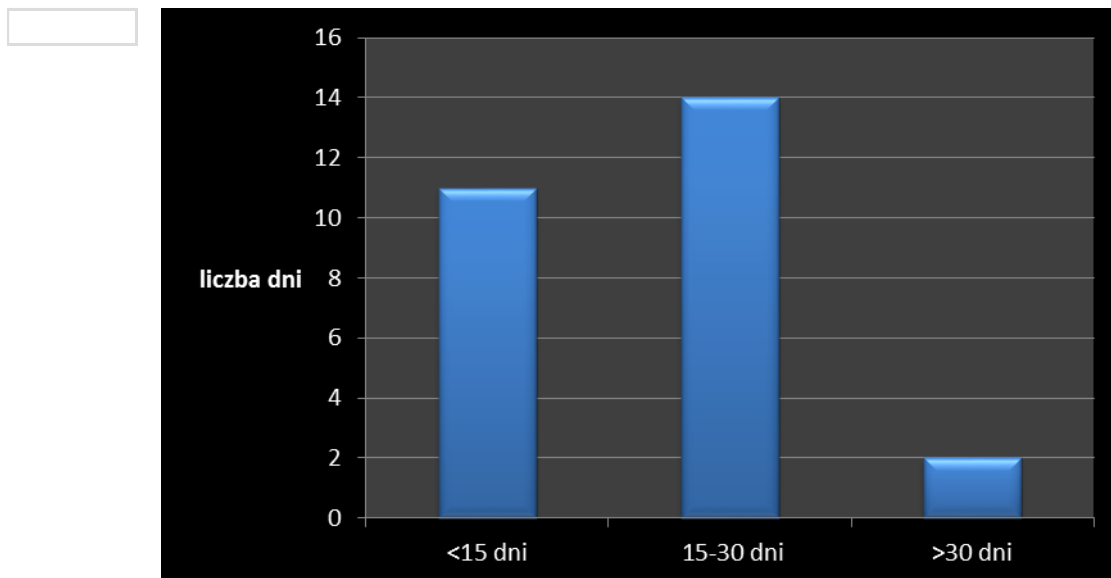
W podgrupie pacjentów z potwierdzoną zakrzepicą odcewnikową- mediana poziomu płytek krwi wynosiła 45 G/L (10 G.L- 592 G/L), z czego w 17/27 (63%) przypadkach stwierdzono liczbę płytek krwi <50 G/L.

Czas do wystąpienia ZO

W grupie chorych ze stwierdzoną zakrzepicą odcewnikową, mediana czasu do potwierdzenia tego powikłania w badaniu USG Doppler wyniosła 17 (1-49) dni.

W 11 przypadkach zakrzepica została potwierdzona w czasie poniżej 15 dni od insercji cewnika, w 14 przypadkach pomiędzy 15, a 30 dniem od założenia cewnika, w 2 przypadkach powyżej 30 dni od insercji cewnika (rycina 8).

Rycina 8 - Występowanie ZO w określonych przedziałach czasowych



W odniesieniu do pacjentów z bezobjawową klinicznie zakrzepicą odcewnikową mediana czasu od założenia cewnika/ ostatniego prawidłowego badania USG Doppler do potwierdzenia zakrzepicy wyniosła 8 (1-16) dni.

Analiza częstości występowania nawrotu zakrzepicy odcewnikowej

W analizowanej grupie w 35/200 insercji cewnika wywiad dotyczący przebytej zakrzepicy odcewnikowej był dodatni.

U 2 pacjentów, u których w trakcie obserwacji potwierdzono ZO był to trzeci epizod zakrzepicy odcewnikowej.

W analizowanej grupie 200 insercji cewnika naczyniowego dwukrotnie potwierdzono zakrzepicę odcewnikową u tego samego pacjenta.

Nie wykazano częstszego występowania ZO w grupie pacjentów z przebyłą ZO w porównaniu do grupy pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku ZO ($p = 0,4054$)

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od płci

Zakrzepicę odcewnikową potwierdzono w 27/200 insercji cewnika w tym u 13/82 (59%) u kobiet i 14/118 (41 %) u mężczyzn.

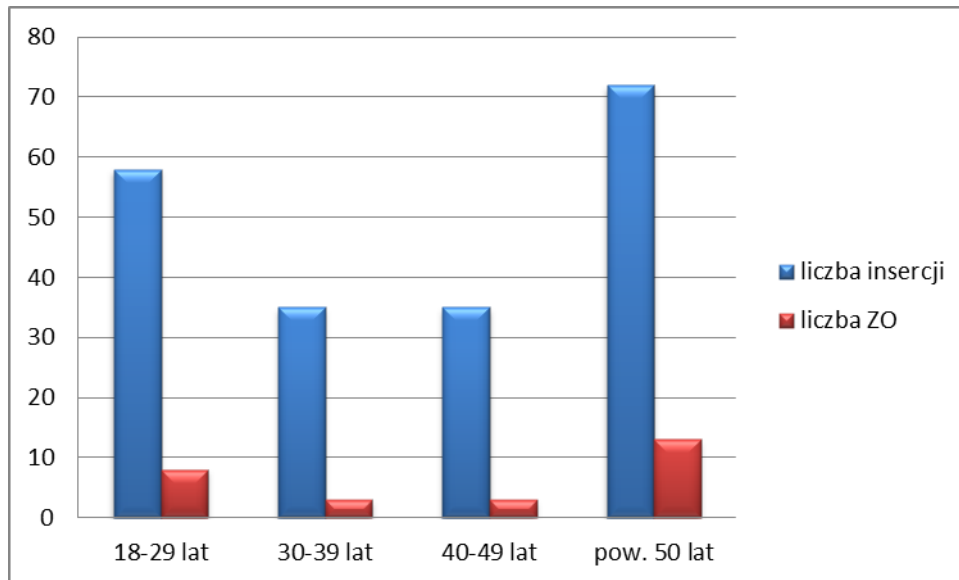
Różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p=0,6529$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w poszczególnych grupach wiekowych

W analizowanej grupie pacjentów podzielono na 4 grupy wiekowe – 18-29 lat, 30-39 lat, 40-49 lat oraz w wieku ≥ 50 lat .

Występowanie ZO w analizowanych grupach wiekowych przedstawiono na rycinie 9

Rycina 9 - Zakrzepica odcewnikowa w wyodrębnionych grupach wiekowych



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ZO w wyodrębnionych grupach wiekowych ($p=0,2130$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od miejsca insercji cewnika

Dane dotyczące występowania ZO w poszczególnych naczyniach żylnych przedstawiono w tabeli 5

Tabela 5 - Występowanie ZO w zależności od miejsca insercji

Miejsce insercji	liczba ZO (%) dla danej lokalizacji	odsetek ZO w grupie 200 insercji
żyła szyjna prawa	16(14,6)	8 %
żyła szyjna lewa	2 (4,8)	1 %
żyła podobojczykowa prawa	3(26)	1,5 %
żyła podobojczykowa lewa	0(0)	0%
żyła udowa prawa	6(26)	3%
żyła udowa lewa	0(0)	0%

Analizie poddano częstość występowania zakrzepicy odcewnikowej w każdym z ww naczyń krwionośnych. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy lokalizacją cewnika w którymkolwiek z naczyń, a wystąpieniem ZO ($p=0,1687$).

Nie stwierdzono także różnicy częstości powstawania zakrzepicy odcewnikowej przy umiejscowieniu cewnika w żyłach udowych vs szyjne wewnętrzne vs podobojczykowe ($p=0,4787$)

Ponadto wykazano, że w zakresie występowania ZO przy lokalizacji cewnika w naczyniach szyjnych i podobojczykowych, brak istotnej statystycznie różnicy występowania zakrzepicy odcewnikowej w porównaniu do lokalizacji cewnika w żyłach udowych ($p=0,4625$).

Analogicznie, nie wykazano zwiększonej częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej porównując cewnik umieszczony w żyłę szyjnej wewnętrznej prawej lub podobojczykowej prawej vs cewnik w żyłę szyjnej wewnętrznej lewej lub podobojczykowej lewej ($p=0,7911$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od lokalizacji końcówki cewnika

Spośród badanej grupy wyodrębniono podgrupę 173 insercji z cewnikiem umieszczonym z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną lub podobojczykową. Analizie poddano ryzyko wystąpienia ZO w zależności od lokalizacji końca dystalnego cewnika- w żyłę głównej górnej, na granicy żyły głównej górnej prawego przedsionka serca, lub w prawym przedsionku serca. Umieszczenie końcówki cewnika zależało jedynie od warunków anatomicznych danego pacjenta, bowiem każdorazowo podczas zakładania cewnika wsuwano go w całości (tabela 6).

Tabela 6 - Lokalizacja dystalnego końca cewnika

Lokalizacja końcówki cewnika	liczba insercji (%)	Liczba zakrzepic odcewnikowych (% lokalizacji w danym naczyniu)
ŻGG	154 (89)	17 (11,04)
Granica ŻGG/PP	12 (6,9)	2 (16,67)
PP	7 (4,05)	1 (14,29)

Skróty- ŻGG- żyła główna górna, PP- prawy przedsionek serca

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zwiększonej częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej przy którejkolwiek z wyodrębnionych lokalizacji końcówki cewnika ($p=0,4783$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od rozpoznania choroby podstawowej

Dane dotyczące występowania zakrzepicy odcewnikowej w poszczególnych jednostkach chorobowych obrazuje tabela 7.

Tabela 7 - Występowanie zakrzepicy odcewnikowej w zależności od rozpoznania choroby podstawowej

Choroba podstawowa	liczba insercji (%)	n (%)
ostra białaczka szpikowa	80 (40)	n=10 (12,5)
ostra białaczka limfoblastyczna	37 (18,5)	n=5 (13,5)
chłoniak Hodgkina	17 (8,5)	n=1 (5,8)
chłoniaki nieziarnicze	43 (21,5)	n=7 (16,2)
przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa	10 (5)	n=3 (30)
inne choroby onkohematologiczne	4 (2)	n=0
niedokrwistość aplastyczna	9 (4,5)	n=1 (11,1)

n = liczba zakrzepic (% dla danego rozpoznania choroby podstawowej)

Częstość występowania ZO w wyżej wymienionych rozpoznaniach choroby podstawowej nie wykazywała istotnej różnicy statystycznej ($p=0,5444$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od stanu zaawansowania choroby podstawowej

W analizowanej grupie zbadano związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia ZO, a stanem zaawansowania choroby podstawowej - CR/PR (ang. complete remission/partial remission) vs NR (ang. non remission). Przyjęto powszechnie uznane parametry CR /PR dla

poszczególnych jednostek chorobowych. W skład przypadków NR zaliczono stany gdy stwierdzano SD (ang. stable disease)- stabilną chorobę, lub PD (ang. progressive disease)- progresję choroby. W analizowanej grupie insercji w 148/200 (74%) przypadkach stwierdzano NR, w grupie tej obserwowano 18 przypadków ZO.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stanem zaawansowania choroby podstawowej, a występowaniem ZO ($p=0,2642$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej po leczeniu cytostatykami o przedłużonym czasie wlewu

W badaniach własnych analizie poddano zależność pomiędzy występowaniem ZO, a stosowaniem przedłużonego wlewu cytostatyków. Za przedłużony wlew cytostatyków uznawano wlew trwający ponad 12h.

W analizowanej grupie pacjentów w przedłużonym wlewie stosowano 4 cytostatyki.

Jednym z nich był arabinozyd cytozyny stosowany we wlewie ciągłym przez 7 dni w dawce $200\text{mg}/\text{m}^2$ - kuracja „3+7”.

Drugim był ifosfamid podawany we wlewie 22h/ dobę przez 3 dni w dawce $3000\text{ mg}/\text{m}^2$ w trakcie chemioterapii IVE, lub ICE.

Kolejnym cytostatykiem poddanym analizie była cisplatyna stosowana we wlewie ciągłym przez 4 dni, w dawce $25\text{ mg}/\text{m}^2$ w trakcie kuracji ESHAP.

Ostatnim był metotrexat w 24-h wlewie w dawce $3000\text{ mg}/\text{m}^2$ w trakcie kuracji CODOX-M, lub we wlewie 24h w dawce $800\text{mg}/\text{m}^2$ (kuracja HD MTX AraC).

W analizowanej grupie w 86 przypadkach stosowano przedłużony wlew ww cytostatyków.

Incydent ZO stwierdzono w 12/86 (13%) przypadkach stosowania przedłużonego wlewu cytostatyków. W tej grupie pacjentów obserwowane było 44,5% wszystkich przypadków zakrzepicy odcewnikowej. Podobną częstość występowania ZO (55,5%) zanotowano w grupie pacjentów, u których nie stosowano przedłużonych wlewów cytostatyków.

Nie stwierdzono związku pomiędzy ZO, a leczeniem z zastosowaniem przedłużonego wlewu cytostatyków ($p=0,9711$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej po leczeniu cisplatyną

W badanej grupie 200 insercji w 41 przypadkach stosowano cisplatynę - wlew ciągły w dawce 25 mg/ m² przez 4 dni w trakcie kuracji ESHAP, z czego w 8/41 (19,5 %) stwierdzono występowanie zakrzepicy odcewnikowej.

W grupie pacjentów, u których stwierdzono zakrzepicę odcewnikową, w 8/27 (29,6%) przypadkach stosowano cisplatynę.

Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania ZO w grupie pacjentów leczonych cisplatyną (p=0,2050).

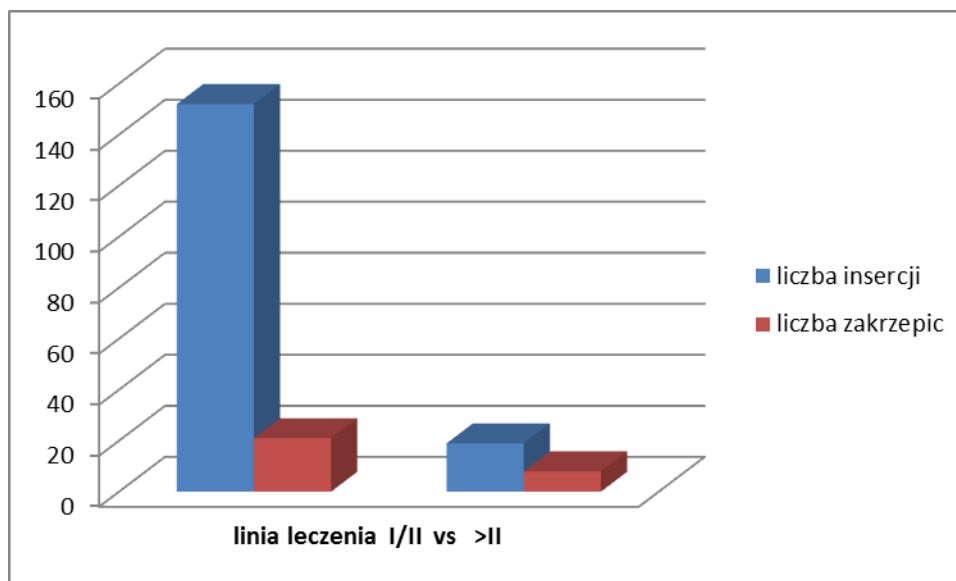
Związek zakrzepicy odcewnikowej z zastosowaniem kolejnych linii leczenia chemioterapią

W badaniach własnych analizie poddano występowanie zakrzepicy odcewnikowej w zależności od stosowanej linii leczenia (tabela 8 oraz ryc 10)

Tabela 8 - Liczba incydentów ZO w zależności od stosowanej linii leczenia

Linia leczenia	liczba insercji	liczba ZO
I/II	171	19 (11,11%)
I	102 (51%)	13 (12,75%)
II	69 (34%)	6 (8,7%)
>II	29	8 (27,58%)
III	26 (13%)	7 (26,92%)
IV	2 (1%)	1 (50%)
V	1 (0,5%)	0

Rycina 10 - Występowanie zakrzepicy odcewnikowej w poszczególnych liniach leczenia



Analiza różnic częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w grupie pacjentów leczonych I linią chemioterapii oraz poddanych leczeniu > I linii chemioterapii nie wykazała istotności statystycznej ($p=0,1637$).

Wykazano istotną statystycznie zwiększoną częstość ZO przy stosowaniu chemioterapii >II linii vs chemioterapia I i II linii ($p= 0,0338$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów z podwyższonym stężeniem D-Dimerów

W analizowanej grupie 200 insercji, oznaczenia stężenia D-Dimerów w osoczu wykonano w 162 przypadkach, z czego u 144/162 (88,89%) pacjentów stwierdzono przynajmniej jednorazowe podwyższenie stężenia D-dimerów.

W grupie pacjentów ze stwierdzoną zakrzepicą odcewnikową analizie poddano stężenie D-Dimerów w chwili zdiagnozowania zakrzepicy. W 24/27 (89,9%) stężenie to było podwyższone.

Nie wykazano związku pomiędzy podwyższonym stężeniem D-dimerów a wystąpieniem zakrzepicy odcewnikowej ($p=0,4726$).

Związek pomiędzy występowaniem zakrzepicy odcewnikowej, a posocznicą odcewnikową

Występowanie posocznicy odcewnikowej (CR-BSI) [zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Ds. Zakażeń (65)], stwierdzono w 20 przypadkach insercji, co stanowi 10 % badanej grupy.

Czynnikami patogenetycznymi CR-BSI były w większości (63,3%) przypadków gronkowce koagulazoujemne (Co NS).

Czynniki patogenetyczne posocznic odcewnikowych przedstawiono w tabeli 9

Tabela 9 - Czynniki patogenetyczne posocznic odcewnikowych

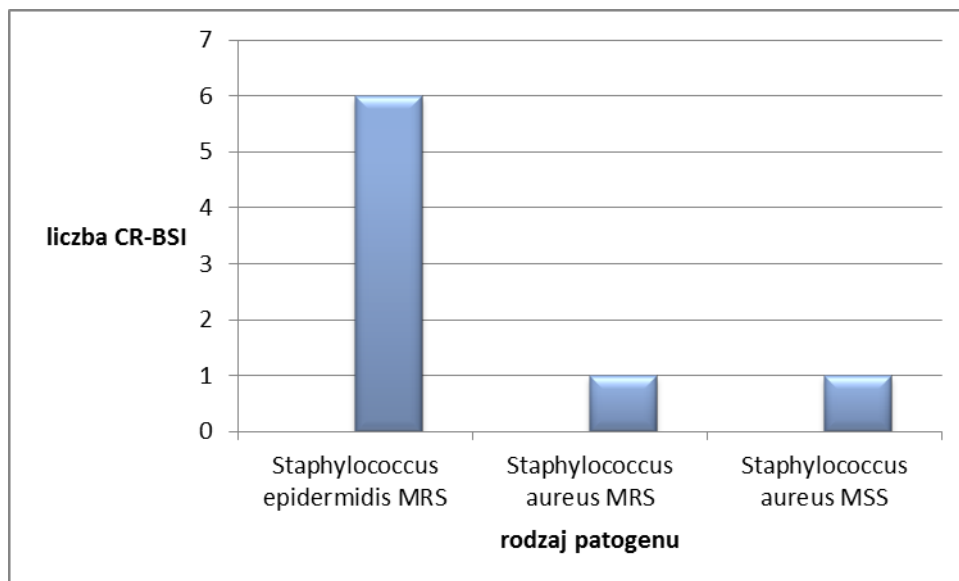
Rodzaj drobnoustroju	n
Staphylococcus aureus MRS	n=2
Staphylococcus aureus MSS	n=2
Staphylococcus hominis MRS	n=1
Staphylococcus hemolyticus MRS	n=1
Staphylococcus epidermidis MRS	n=10
Staphylococcus epidermidis MSS	n=1
Candida parapsilosis	n=1
Enterobacter aerogenes	n=1
Enterobacter cloacae	n=1
Acinetobacter baumannii	n=1
Pseudomonas aeruginosa	n=1

n- liczba przypadków posocznicy, w których został wyhodowany dany drobnoustrój

W 2 przypadkach flora miała charakter mieszany. Ponadto w 11/20 (55%) epizodów potwierdzonej posocznicy odcewnikowej obserwowano obecność odczynu miejscowego w miejscu wkłucia cewnika.

W 6/20 (30%) przypadków odnotowano współistnienie posocznicy odcewnikowej z zakrzepicą odcewnikową. Na rycinie 11 zaprezentowano spektrum patogenów stwierdzonych w przypadku koincydencji ww powikłań.

Rycina 11 - Czynniki etiologiczne posocznic odcewnikowych współistniejących z zakrzepicą odcewnikową



We wszystkich 6 przypadkach czynnikiem patogenetycznym był *Staphylococcus epidermidis* MRS, w tym w 1 przypadku flora miała charakter mieszany (z krwi pobranej z żyły obwodowej wyhodowano: *Staphylococcus* MSS, *Staphylococcus epidermidis* MRS, z końcówki cewnika *Staphylococcus aureus* MRSA 2×10^4 i *Staphylococcus aureus* MSS 5×10^5 , *Staphylococcus epidermidis* MRS 2×10^3 , natomiast we krwi pobranej przez cewnik uzyskano wzrost *Staphylococcus aureus* MRSA, *Staphylococcus aureus* MSS, *Pseudomonas putida* ESBL).

Potwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy występowaniem ZO, a posocznicą odcewnikową- ($p=0,0098$).

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w przypadku DTP>2h

W analizowanej grupie 200 insercji w 32 przypadkach było możliwe określenie parametru DTP, z tego w 12 przypadkach stwierdzono DTP>2h, w pozostałych 20 przypadkach DTP wynosiło <2h. Zakrzepicę odcewnikową potwierdzono w 2 przypadkach insercji, w których DTP przekraczał czas 2h.

Nie wykazano istnienia związku pomiędzy występowaniem zakrzepicy odcewnikowej, a DTP>2h ($p=4625$).

Związek pomiędzy występowaniem zakrzepicy odcewnikowej, a uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez żyłę obwodową

W analizowanej grupie w 122/200 przypadkach insercji przynajmniej jednorazowo wykonano badanie mikrobiologiczne krwi pobranej przezskórnie. W pozostałych 78/200 przypadkach nie pobierano krwi na posiew z uwagi na brak wskazań, lub z powodu trudności technicznych. Dodatni wynik posiewu krwi uzyskano w 50/122 (40,9%) insercjach. Występowanie zakrzepicy odcewnikowej stwierdzono w 13/50 (26%) przypadków insercji gdy posiew krwi pobranej przez żyłę pozostawał dodatni oraz w 6/72 (8,3%) przypadków insercji, gdy posiew krwi pozostawał ujemny.

Spectrum wyhodowanych patogenów obejmowało: *Staphylococcus aureus* MRSA, *Staphylococcus aureus* MSS, *Staphylococcus epidermidis* MSS, *Staphylococcus epidermidis* MRS, *Staphylococcus hemolyticus* MRS, *Staphylococcus hominis* MRS, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida parapsilosis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus mitis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

Potwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez żyłę obwodową, a wystąpieniem zakrzepicy odcewnikowej $p=0,0132$

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej w przypadku uzyskania dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez cewnik centralny

W analizowanej grupie badanie posiewu krwi pobranej przez cewnik zostało wykonane w 136/200 przypadkach insercji. Dodatni wynik posiewu uzyskano w 65/136 (47,79%) przypadkach- z czego w 13/65 (20%) przypadkach stwierdzono współistnienie zakrzepicy odcewnikowej. Ujemny wynik posiewu krwi pobranej przez cewnik wykazano w 70 przypadkach insercji- wśród nich stwierdzono 5 przypadków zakrzepic.

Spectrum wyhodowanych patogenów obejmowało: *Staphylococcus aureus* MRSA, *Staphylococcus aureus* MSS, *Staphylococcus epidermidis* MSS, *Staphylococcus epidermidis* MRS, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*

parapsilosis, Acinetobacter Iwoffii, Streptococcus mitis, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Acinetobacter johnsoni, Escherichia coli, Staphylococcus haemolyticus MRS, Enterobacter faecium, Steotrophomonas maltophilia.

Nie wykazano zwiększonej częstości występowania ZO w grupie pacjentów, u których uzyskano dodatni wynik posiewu krwi pobranej przez cewnik ($p=0,1380$).

W związku z faktem, iż większość infekcji odcewnikowych spowodowane jest zakażeniem gronkowcami koagulazoujemnymi (CoNS), analizie poddano także związek ZO z przynajmniej jednorazowym wyhodowaniem CoNS we krwi pobranej przez cewnik.

Spośród 136/200 insercji cewnika, podczas których do badania mikrobiologicznego pobrano krew przez jeden z kanałów cewnika, w 32 przypadkach wyhodowano gronkowce koagulazoujemne CoNS (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hemolyticus, Staphylococcus hominis). W grupie tej zaobserwowano 8 przypadków zakrzepic.

Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania ZO w grupie pacjentów z CoNS wyhodowanym we krwi pobranej przez cewnik ($p=0,1031$)

Analiza częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej z uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu dystalnego końca cewnika

W analizowanej grupie 200 insercji cewnika badanie bakteriologiczne dystalnego końca cewnika wykonano w 103/200 przypadków insercji, z czego dodatni wynik uzyskano w 26/103 (25,2%) przypadkach. W zakresie insercji powikłanych zakrzepicą odcewnikową w 7/27 (25,9%) przypadków uzyskano dodatni wynik posiewu końcówki cewnika.

Wyhodowano następujące patogeny : Staphylococcus aureus MRSA, Staphylococcus aureus MSS, Staphylococcus epidermidis MSS, Staphylococcus epidermidis MRS, Staphylococcus hemolyticus MRS, Staphylococcus hominis MRS, Enterobacter aerogenes, Aspergillus spp, Micrococcus species, Corynebacterium, Pseudomonas oryzyhibitans Streptococcus mitis, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecium.

Nie wykazano istotnie wyższej częstości występowania ZO u chorych z dodatnim wynikiem posiewu dystalnego końca cewnika w porównaniu z chorymi z ujemnym wynikiem badania ($p=0,1555$).

Związek pomiędzy zakrzepicą odcewnikową, a zakażeniem miejsca wchodu cewnika centralnego

W analizowanej grupie 200 insercji kliniczne cechy zakażenia wchodu cewnika obserwowano w 36 (18%) przypadkach, z tego w 11/36 (30,5%) przypadków potwierdzono posocnicę odcewnikową.

We wszystkich przypadkach pacjent zgłaszał ból wokół miejsca wchodu cewnika centralnego, w badaniu przedmiotowym stwierdzano istotne zaczerwienienie, obrzęk. W 12/36 (33,3%) przypadkach obecny był ropny wyciek, w tych przypadkach pobrano ww treść do badań mikrobiologicznych (tabela 10, rycina 12).

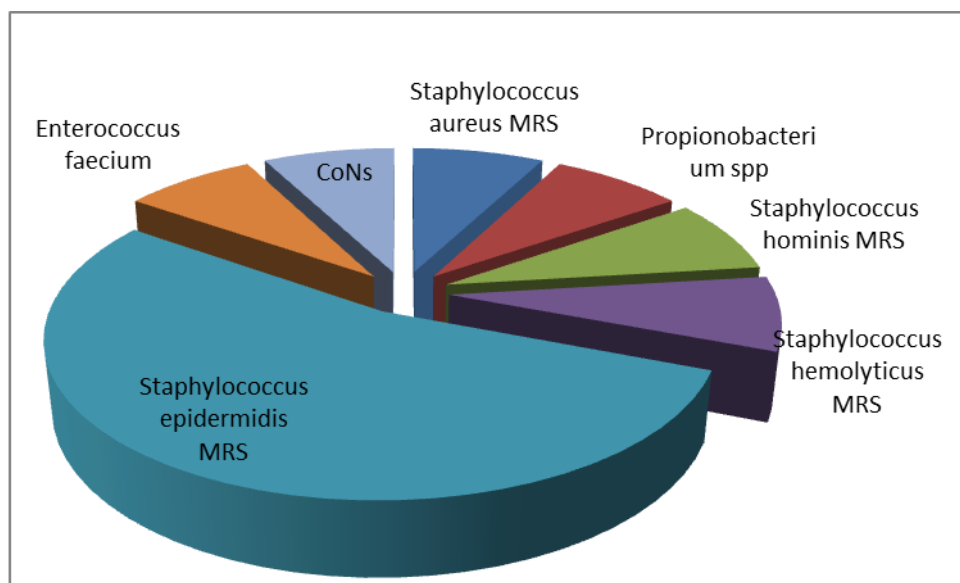
Wyniki badań przedstawione są w tabeli 10 oraz na rycinie 12

Tabela 10 - Drobnoustroje wyhodowane z treści ropnej okolicy wchodu cewnika

Rodzaj drobnoustroju	n
Staphylococcus aureus MRS	n=1
Staphylococcus epidermidis MRS	n=7
Staphylococcus haemolyticus MRS	n=1
Staphylococcus hominis MRS	n=1
Staphylococcus spp coagulase negative	n=1
Enterococcus faecium	n=1
Propionobacterium spp	n=1
Staphylococcus aureus MSS	n=1

n-liczba przypadków zakażenia miejsca wchodu cewnika, gdzie wyhodowano dany drobnoustrój

Rycina 12 - Spektrum drobnoustrojów przy zakażeniu wchodu cewnika



W 2 przypadkach stwierdzano obecność flory mieszanej.

W 13/36 (36,1%) przypadkach zakażenia miejsca wchodu cewnika potwierdzono ZO, z czego w 4 przypadkach obecna była ropna wydzielina, którą pobrano do badania mikrobiologicznego (tabela 11).

Tabela 11 - Flora bakteryjna w przypadkach współistnienia ZO z zakażeniem wchodu cewnika

Rodzaj patogenu	Liczba insercji
Staphylococcus aureus MSS	n=1
Staphylococcus epidermidis MRS	n=2
Staphylococcus hemolyticus MRS	n=1
Propionobacterium species	n=1

W 1 przypadku flora miała charakter mieszany (Staphylococcus epidermidis MRS i Staphylococcus aureus MSS).

Wykazano związek zakażenia miejsca wchodu cewnika z występowaniem ZO ($p < 0,0001$).

Związek infekcji odcewnikowej wywołanej przez gronkowce koagulazoujemne z występowaniem zakrzepicy odcewnikowej

W analizowanej grupie 200 insercji cewnika, w 23 (11,5%) przypadkach stwierdzono infekcję odcewnikową spowodowaną zakażeniem gronkowcami koagulazoujemnymi-Co NS. Analizie podlegały tu łącznie infekcje odcewnikowe o charakterze miejscowym i uogólnionym. W 8/23 (34,7%) przypadkach wykazano obecność ZO.

Wykazano zwiększoną częstość występowania ZO przy obecności infekcji odcewnikowej spowodowanej zakażeniem Co NS ($p=0,0012$)

Analiza czynników ryzyka ZO metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej

W celu ustalenia czynników ryzyka ZO przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej. W modelu jednoczynnikowym poddano ocenie następujące parametry- wiek, płeć, miejsce insercji, stopień zaawansowania choroby podstawowej, rodzaj stosowanej chemioterapii, zakażenie miejsca wchodu CCŻ, CR-BSI, dodatni wynik posiewu krwi pobranej z żyły, z cewnika, dodatni wynik posiewu końcówki cewnika, DTP>2h, infekcję odcewnikową spowodowaną przez Co NS.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono znamienne statystycznie wpływy na ryzyko wystąpienia ZO 4 następujących czynników: stosowania > II linii leczenia chemioterapią, zakażenia miejsca wchodu cewnika, posocznicy odcewnikowej- (CR-BSI), infekcję odcewnikową wywołaną przez Co NS (tabela 12)

Tabela 12 - Analiza czynników ryzyka ZO metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej

<i>Czynnik</i>	<i>OR(95% CI)</i>	<i>P</i>
>II linia leczenia	3,22(1,24-8,36)	0,0156
Zakażenie miejsca wchodu	6,05(2,51-14,5)	<0,001
CR-BSI	3,83(1,29-11,3)	0,0014
Zakażenie CoNS	4,43(1,65-11,9)	0,0029

OR-przedział ufności (ang. odds ratio), CI-(ang.confidence interval)-przedział ufności
p-poziom istotności statystycznej

Analiza czynników ryzyka ZO metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej

Po przeprowadzeniu analizy metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano niezależny, znamienny wpływ na ryzyko wystąpienia ZO dwóch czynników: leczenia chemioterapią > II linii oraz zakażenia miejsca wchodu cewnika.

Wyniki analizy metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej czynników ryzyka ZO przedstawione są w tabeli 13

Tabela 13 - Analiza czynników ryzyka ZO metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej

<i>Czynnik</i>	<i>OR(95% CI)</i>	<i>P</i>
>II linia leczenia	3,57(1,27-810,11)	0,0155
Zakażenie miejsca wchodu	5,0(1,6-16,3)	0,0064

OR-przedział ufności (ang. odds ratio), CI-(ang.confidence interval)-przedział ufności
p-poziom istotności statystycznej

VI DYSKUSJA

Zakrzepice odcewnikowe (ZO) są istotnym problemem u pacjentów leczonych w oddziałach hematologicznych. W dostępnym piśmiennictwie znaleźć można wiele opracowań dotyczących pacjentów z założonym centralnym cewnikiem żylnym (CCŻ), hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, oddziałach zabiegowych, jednak zarówno parametry kliniczne jak i laboratoryjne dotyczące tych pacjentów, znacząco różnią się w stosunku do pacjentów hematologicznych. Grupą, która wykazuje największe podobieństwo w zakresie parametrów biologicznych do pacjentów hematologicznych, są pacjenci leczeni z powodu guzów litych. Jednak z uwagi na rzadsze występowanie u nich ciężkiej długotrwałej neutropenii, trombocytopenii, wnioski z badań przeprowadzonych na nich, tylko w ograniczonym zakresie można odnieść do pacjentów hematologicznych.

W dostępnym piśmiennictwie obejmującym ostatnie kilkanaście lat znaleziono niewiele opracowań dotyczących problemu zakrzepicy odcewnikowej w grupach jednorodnych pacjentów leczonych z powodu schorzeń hematologicznych. Z tego powodu, oraz z uwagi na wagę problemu w wymiarze teoretycznym i praktycznym uznano za celowe przeprowadzenie badań własnych w zakresie ZO.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że w każdym z dostępnych w piśmiennictwie opracowań, zjawisko zakrzepicy odcewnikowej było badane w grupach pacjentów, którzy mieli założone różne rodzaje dostępów naczyniowych- porty, cewniki tunelizowane, nietunelizowane, cewniki powlekane, niepowlekane, cewniki założone do naczyń żylnych obwodowych, cewniki z różną ilością kanałów. Natomiast, obserwacje w badaniach własnych zostały przeprowadzone na jednorodnej grupie pacjentów-poddanych insercji tego samego typu cewnika centralnego.

W badaniach własnych potwierdzono obecność zakrzepicy odcewnikowej w 27 przypadkach, co stanowi o częstości występowania- 13,5 %.

W 13/27 przypadkach (48,1 %) występowanie zakrzepicy odcewnikowej skojarzone było ze współistnieniem infekcyjnych powikłań odcewnikowych: zakażeń wchodu cewnika oraz posocznicy odcewnikowych. Objawy kliniczne zakażenia miejsca wchodu cewnika centralnego stwierdzano we wszystkich 13/27 przypadkach, z czego 6 spełniało także kryteria posocznicy odcewnikowej (wg Amerykańskiego Towarzystwa ds. Zakażeń) (65).

W 18 przypadkach objawy radiologiczne poprzedzone były objawami klinicznymi, w 9 przypadkach (33,3% spośród zakrzepic odcewnikowych oraz 4,5% analizowanej grupy)

zakrzepica była asymptomatyczna klinicznie i została zdiagnozowana podczas wykonywanych przesiewowo badań USG Doppler.

Uzyskane w badaniach własnych dane dotyczące częstości występowania bezobjawowych i objawowych ZO nie odbiegają istotnie od danych literaturowych szacowanych odpowiednio na 1,5-34% oraz 1,2-13%.

W zakresie częstości występowania zakrzepic bezobjawowych klinicznie, badania własne wykazały, iż stanowiły one 33% wszystkich incydentów ZO. Dane te różnią się od dostępnych w piśmiennictwie- van Rooden i wsp. stwierdza, że epizody bezobjawowej zakrzepicy żyłnej występują w 2/3 wszystkich incydentów zakrzepic odcewnikowych (42). Rozbieżności wynikają być może z tego, iż w powyższym opracowaniu badanie USG Doppler było wykonywane co 7 dni, a w badaniach własnych co 10-14 dni. Niewykluczone, iż gdyby w badaniach własnych zintensyfikować częstotliwość wykonywania USG Doppler, ilość i odsetek wykrywanych incydentów asymptomatycznej ZO uległyby zwiększeniu.

Spośród 9 chorych, u których stwierdzono zakrzepicę odcewnikową bezobjawową klinicznie, u 8 została ona potwierdzona w trakcie bieżącej hospitalizacji, natomiast u 1 osoby zakrzepicę prawej żyły szyjnej wewnętrznej (przez którą był założony cewnik), potwierdzono przy następnej hospitalizacji- 35 dni od czasu usunięcia cewnika. Wszyscy pacjenci ze stwierdzoną bezobjawową zakrzepicą zostali poddani leczeniu enoksaparyną w dawce leczniczej 1,5 mg/d podskórnie, modyfikowaną w zależności od poziomu płytek krwi. Ponadto w 17 przypadkach insercji z obecnością ZO cewnik został usunięty po potwierdzeniu ZO.

W związku z małą liczebnością grupy oraz z faktem, iż w większości przypadków leczenie zostało wdrożone natychmiastowo po stwierdzeniu ZO w badaniu USG, na podstawie badań własnych nie można oszacować ryzyka powstania zakrzepicy objawowej klinicznie na bazie zakrzepicy asymptomatycznej.

Znaczenie kliniczne zakrzepic bezobjawowych klinicznie pozostaje niejasne i wciąż jest tematem dyskusji. Wydaje się, iż mogą one mieć istotne znaczenie, ponieważ siedmiokrotnie zwiększają ryzyko powstania objawowych zakrzepic żylnych (42).

Dotychczas nie ustalono wytycznych dotyczących przesiewowego wykonywania badań USG Doppler u chorych z założonym CCŻ. Jeżeli przyjąć założenie, iż znaczący odsetek zakrzepic bezobjawowych ewoluuje w zakrzepice objawowe, to należałoby rozważyć celowość wykonywania powyższych badań. W badaniach własnych stwierdzono, że mediana czasu od ostatniego prawidłowego badania USG Doppler, do potwierdzenia zakrzepicy bezobjawowej klinicznie wynosi 8 (1-16) dni. Bazując na powyższej obserwacji, mając na względzie ograniczenia interpretacyjne wynikające z małej liczebności grupy, wydaje się, iż

uzasadnione jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku ZO co ok. 7 dni. W szczególności propozycja taka mogłaby się odnosić do pacjentów należących do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju ZO.

Mediana czasu do wystąpienia ZO w badaniu USG Doppler wyniosła 17 (1-49) dni. W 9 przypadkach ZO zdiagnozowano w czasie poniżej 15 dni od insercji cewnika, w 15 przypadkach w czasie 15-30 dni. Zwraca uwagę fakt, że jedynie w 2 przypadkach zakrzepicę potwierdzono powyżej 30 dni po założeniu cewnika. Dane te są zbieżne z doniesieniami z piśmiennictwa dotyczącymi pacjentów hematologicznych (42,43) w których opisuje się, iż zakrzepica odcewnikowa zazwyczaj zostaje udokumentowana w ciągu 1 miesiąca od insercji cewnika.

W grupie pacjentów hematologicznych w momencie rozpoczęcia terapii, a także w wyniku intensywnej chemioterapii często obserwuje się występowanie trombocytopenii w stopniu 3 i 4 wg WHO (odpowiednio $PLT < 25-49$ G/L oraz < 25 G/L), która wydaje się obniżać ryzyko zakrzepicy odcewnikowej. Powyższe domniemanie nie znajduje odzwierciedlenia w danych z piśmiennictwa Cortelezzi (39). Znany jest fakt, że w obecności stanu zapalnego, mediatory zapalne np. $IL-6$ stymulują formowanie „młodych”, bardziej trombogennych płytek krwi. Ponadto mediatory zapalne uwalniają z endotelium niezwykle wielkie, multimery czynnika von-Willebranda, które stymulują formowanie dużych zakrzepów płytkowych (79).

W badaniach własnych w podgrupie pacjentów z potwierdzoną zakrzepicą odcewnikową- mediana liczby płytek krwi wyniosła $45 (10 - 592)$ G/L. W 17 przypadkach- 62,3 % stwierdzono liczbę płytek krwi < 50 G/L. Wyniki te znajdują uzasadnienie w świetle powyżej opisanych mechanizmów zwiększonego ryzyka prozakrzepowego w obecności infekcji (częstej u pacjentów hematologicznych), niezależnie od współistniejącej trombocytopenii.

W związku z potrzebą wyłonienia czynników ryzyka powstania ZO w badaniach własnych, analizie poddano parametry demograficzne, kliniczne, mikrobiologiczne oraz stężenie D-Dimerów.

Spośród parametrów demograficznych zbadano związek ZO z płcią oraz wiekiem.

W zakresie płci, w badaniach własnych nie stwierdzono różnicy częstości występowania ZO. W odniesieniu do wieku, pacjentów podzielono na 4 podgrupy: 18-29 lat, 30-39 lat, 40-49 lat, ≥ 50 lat. U pacjentów w najstarszej grupie wiekowej ilość schorzeń współistniejących była największa- do wystąpienia zakrzepicy w tej grupie predysponować mogły częściej stwierdzone otyłość, cukrzyca, mniejszy stan sprawności fizycznej skutkujący większym unieruchomieniem. W żadnej z badanych grup wiekowych nie stwierdzono w sposób

statystycznie istotny zwiększenia częstości występowania zakrzepicy odcewnikowej, czyli nie potwierdzono związku ZO z wiekiem pacjenta. Dane te są zbieżne z doniesieniami literaturowymi (37,39).

W badaniach własnych nie stwierdzono także istotnego ryzyka nawrotu ZO. W zakresie danych literaturowych dotyczących nawrotowości zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów hematoonkologicznych znaleziono 2 doniesienia, z których wnioski są tożsame z wynikającymi z badań własnych (37,39).

Nawrotowość incydentów zakrzepicy odcewnikowej mogłaby mieć związek z obecnością u danego pacjenta trombofilii wrodzonej. Wystąpienie zakrzepicy żyłnej u pacjenta z aktywną chorobą nowotworową standardowo nie stanowi wskazania do wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej. W przypadku zakrzepicy odcewnikowej czynnikami ryzyka prozakrzepowego dodatkowo są: obecność ciała obcego w naczyniu, uszkodzenie śródbłonna po insercji cewnika. W doniesieniach z piśmiennictwa najczęściej badano ryzyko powstania ZO w obecności mutacji Leyden czynnika V. Wyniki tych prac są rozbieżne.

W badaniach własnych u 1 pacjenta z przebyłą dwukrotnie zakrzepicą odcewnikową wykonano oznaczenia aktywności białka C, białka S, mutacji genu G20210A, obecności cz V Leyden, aktywności AT, wyniki badań pozostawały w granicach normy. U pozostałych pacjentów badań nie wykonywano z uwagi na duży koszt oraz z uwagi na to, że wydaje się, iż wnioski z ww badań nie przedstawiałyby istotnej wartości w sensie praktycznym.

W związku z uwarunkowaniami anatomicznymi panującymi w zakresie spływu żyły głównej górnej i żyły głównej dolnej opisanymi we wstępie, przeprowadzono analizę czynników ryzyka ZO także w odniesieniu do miejsca insercji cewnika centralnego.

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej przy umiejscowieniu cewnika w żadnym z 6 naczyń krwionośnych: żyły szyjnej wewnętrznej prawej ani lewej, żyły podobojczykowej prawej ani lewej, ani w żadnej z żył udowych. Dokonano również analizy ryzyka zakrzepicy odcewnikowej przy cewniku umieszczonym w żyłach szyjnych wewnętrznych vs podobojczykowe vs udowe, przyjmując założenie, że zwolniony przepływ w żyłach podobojczykowych lub udowych może skutkować większym ryzykiem zakrzepicy. Nie wykryto takiego związku. Wnioski z badań własnych odbiegały w tym zakresie od danych dostępnych w literaturze, gdzie wykazano związek ZO z dostęmem podobojczykowym (40, 44) oraz udowym (57).

W badaniach własnych nie wykryto także różnic z zakresie ryzyka zakrzepicy przy cewniku umieszczonym w żyły szyjnej wewnętrznej prawej lub podobojczykowej prawej vs cewnik w

żyły szyjnej wewnętrznej lewej lub podobojczykowej lewej. Dane te różnią się od części cytowanych danych literaturowych (55,40), natomiast zgodne są z obserwacjami Lee i wsp. (37).

W badaniach własnych przeprowadzono też analizę ryzyka zakrzepicy odcewnikowej w żyłach udowych z antygravitacyjnym przepływem krwi vs szyjne i podobojczykowe, nie stwierdzając także i w tym modelu różnic w zakresie częstości występowania ZO.

Tak więc, z badań własnych wynika, że miejsce insercji cewnika nie wpływa na ryzyko powstania zakrzepicy odcewnikowej.

Dane literaturowe przedstawione we wstępie dowodzą, iż lokalizacja końca dystalnego cewnika w żyłę ramiennie-główną / dystalnej części żyły głównej górnej vs proksymalny odcinek żyły głównej górnej/prawy przedsionek skutkuje zwiększonym ryzykiem ZO (55,56,58,59). W związku z tym, w badaniach własnych analizie poddano ten parametr.

W zakresie badanych chorych, u których końcówka cewnika przypadła na prawy przedsionek serca, nie podjęto decyzji o wysuwaniu cewnika tak, aby cofnąć jego koniec dystalny do żyły głównej górnej. Przyjęto bowiem założenie, że wysunięty fragment cewnika, spoczywający na skórze, może stanowić istotne ryzyko wystąpienia infekcji odcewnikowej. W analizowanej grupie 7 pacjentów, u których końcówka cewnika znalazła się w prawym przedsionku serca nie obserwowano ani zaburzeń rytmu ani tamponady serca (jako powikłania erozji ściany serca), które to powikłania opisywane były w doniesieniach anestezyjologicznych (90,91).

W badaniach własnych nie potwierdzono korelacji pomiędzy lokalizacją końcówki cewnika, a zakrzepicą odcewnikową.

Spśród innych potencjalnych czynników ryzyka ZO analizie poddano ryzyko występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od rozpoznania choroby podstawowej: ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, chłoniaka Hodgkina, chłoniaków nieziarniczych, przewlekłej białaczki limfocytowej B komórkowej, innych schorzeń hematoonkologicznych, niedokrwistości aplastycznej. Badani pacjenci w przeważającej większości byli leczeni z powodu choroby nowotworowej-191 osób, u pozostałych 9 pacjentów rozpoznawano niedokrwistość aplastyczną. W odniesieniu do żadnej z wyżej wymienionych chorób nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania ZO. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono 1 doniesienie- gdzie w grupie 748 dzieci ze schorzeniami onkologicznymi, hematologicznymi, immunologicznymi wykazano, że rozpoznanie OBL jest czynnikiem ryzyka zakrzepicy (92). Badania własne nie potwierdzają tej obserwacji.

Jak opisano we wstępie, ostrym białaczkom podobnie jak i innym chorobom nowotworowym towarzyszą złożone zaburzenia układu hemostazy. Najwięcej dostępnych publikacji dotyczy ostrych białaczek, a w szczególności ostrej białaczki promielocytowej (OBP) t (15,17). Szacuje się, że ilość komórek nowotworowych w świeżo rozpoznanej, nieleczonej białaczce wynosi 10^{12} , a ich masa 1 kg. W przypadku chłoniaków nieziarnicznych oraz chłoniaka Hodgkina w stadiach zaawansowanych, masa nowotworu może być zbliżona do opisywanej w ostrych białaczkach. Przesłanki patogenetyczne wskazują na to, że zmniejszenie „masy guza„ mogłoby skutkować obniżeniem aktywności prozakrzepowej, a co za tym idzie ryzyka ZO. W badaniach własnych analizowano związek pomiędzy wystąpieniem ZO, a stanem choroby podstawowej- remisja całkowita/częściowa (CR/PR) vs brak remisji (NR). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stanem zaawansowania choroby podstawowej, a ZO. Tak więc w świetle badań własnych, stopień aktywności choroby nowotworowej, wyrażony pośrednio poprzez wielkość masy guza nie stanowi czynnika ryzyka zakrzepicy odcewnikowej. Podobne wnioski przedstawiła w grupie pacjentów onkologicznych Lee (37).

Spośród nowotworów układu krwiotwórczego, ostra białaczka promielocytowa OBP wyróżnia się częstym występowaniem zagrażających życiu krwawień, a także powikłań zakrzepowo-zatorowych- dotyczy to 15-25% chorych (26,30).

W analizowanej w badaniach własnych grupie znalazły się 2 pacjentki z OBP, u jednej z nich dwukrotnie dokonywano insercji cewnika centralnego- tak więc analizie podlegały 3 insercje. Dane kliniczne ww pacjentek przedstawione są w aneksie (tabela 14).

W wierszu 2 powyższej tabeli uwagę zwraca krótki czas do wystąpienia ZO- 2 dni, wysokie stężenie D-Dimerów, znacznego stopnia leukocytoza, niska liczba płytek krwi. Jak wynika z piśmiennictwa (34), u pacjentów z hyperleukocytozą, pomimo leczenia ATRA podwyższone stężenia markerów aktywacji trombiny (F1+F2, TAT) utrzymują, co indukuje zwiększone ryzyko prozakrzepowe. U wyżej wymienionej pacjentki nie badano stężeń markerów aktywacji trombiny. Po leczeniu indukującym pacjentka uzyskała remisję molekularną choroby. W leczeniu ZO, po ustąpieniu cech skazy krwotocznej, włączono enoksaparynę. Cewnika nie usunięto po stwierdzeniu ZO, a dopiero na koniec hospitalizacji. W kontrolnym badaniu wykonanym po 2 miesiącach od potwierdzenia ZO, w badaniu USG Doppler stwierdzono ustąpienie cech zakrzepicy. Podczas kolejnej hospitalizacji z towarzyszącą kaniulacją lewej żyły szyjnej wewnętrznej, epizod zakrzepicy odcewnikowej powtórzył się. Tym razem jednak czas do wystąpienia zakrzepicy był dłuższy, poziom płytek krwi wyższy, a stężenie D Dimerów niższe (wiersz 3 tabeli 10). U pacjentki wykonano oznaczenia

aktywności białka C, białka S, mutacji genu G20210A, obecności cz V Leyden, aktywności AT, wyniki badań pozostawały w granicach normy.

Powyższe obserwacje dotyczących występowania ZO w OBP świadczą o wybitnie wzmożonym potencjale prozakrzepowym w OBP.

Z uwagi na to, iż uszkodzenie komórek śródbłonna naczyń jest kluczową przyczyną inicjacji procesów zakrzepowych; stosowanie intensywnej chemioterapii z zastosowaniem wysokich dawek cytostatyków, wielogodzinnych wlewów cytostatyków oddziałujących traumatycznie na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych.

W badaniach własnych analizie poddano związek pomiędzy występowaniem ZO, a stosowaniem leku wykazującego udokumentowane literaturowo działanie prozakrzepowe: cisplatyny. Cisplatyna należy do nieorganicznych związków platyny. Wykazuje właściwości podobne do dwufunkcyjnych leków alkilujących. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego, hamuje syntezę DNA, tworząc wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia w DNA, w mniejszym stopniu wpływa na syntezę mRNA i białek. Okres półtrwania wynosi 20-30h (93). Mechanizmy powodujące powstanie powikłań zakrzepowo zatorowych w przypadku stosowania cisplatyny to: podwyższenie poziomu czynnika von Willebranda oraz uszkodzenie śródbłonna. W analizowanej grupie pacjentów cisplatyna była podawana we wlewie ciągłym przez 4 dni (chemioterapia wg schematu ESHAP) , co powodowało przedłużoną ekspozycję na działanie ww. leku W dostępnym piśmiennictwie podaje się zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów z rozpoznaniem raka zarodkowego jądra leczonych schematami chemioterapii na bazie cisplatyny (94). Nie znaleziono danych literaturowych określających ryzyko wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej w związku ze stosowanym leczeniem cisplatyną.

W badaniach własnych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów, u których stosowano cisplatynę.

Kolejnym czynnikiem poddanym w badaniach własnych analizie był wpływ przedłużonego wlewu cytostatyków (wlew >12h) na ryzyko zakrzepicy odcewnikowej. Przedłużone wlewy były stosowane w odniesieniu do następujących cytostatyków: arabinozydu cytozyny, ifosfamidu, cisplatyny, metotrexatu. Nie potwierdzono wpływu stosowania wlewu cytostatyków >12h na ryzyko powstania zakrzepicy odcewnikowej.

Mając na względzie fakt, że w toku leczenia kolejnymi liniami chemioterapii, cytostatyki i inne leki oraz powtarzane zabiegi kaniulacji uszkadzają śródbłonek, a ich sumacyjne

działanie może zmniejszać potencjał reparacyjny, analizie poddano ryzyko występowania zakrzepicy odcewnikowej w zależności od zastosowanej linii leczenia chemioterapią. W grupie pacjentów poddanych leczeniu I linii chemioterapii vs pozostałe linie chemioterapii nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakrzepicy odcewnikowej.

Porównując częstość występowania ZO w grupie pacjentów leczonych I oraz II linią chemioterapii z ZO w grupie pacjentów leczonych dalszymi liniami chemioterapii wykazano istotną statystycznie zwiększoną częstość powstania ZO przy zastosowaniu chemioterapii > II linii leczenia ($p=0,0132$). Analiza jednoczynnikowa metodą regresji logistycznej potwierdziła, iż leczenie chemioterapią >II linii koreluje z powstawaniem zakrzepicy odcewnikowej ($p=0,0156$).

Na podstawie analizy wieloczynnikowej ustalono, iż leczenie kolejnymi liniami chemioterapii (>II linii) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy odcewnikowej i ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko jej wystąpienia-[OR]= 3,57 95% CI, 1,27-2,46, $p=0,0155$. Uzyskanie powyższego wyniku jest cenne z praktycznego punktu widzenia, ponieważ upoważnia do wzmożonego nadzoru klinicznego oraz w zakresie wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów poddanych leczeniu chemioterapią > II linii.

Powyższy wynik nie może być skonfrontowany z danymi literaturowymi, ponieważ nie znaleziono opracowań, w których analizowano by taką zależność.

Parametrem laboratoryjnym poddanym analizie w zakresie częstości występowania ZO było też stężenie D-Dimerów w osoczu. D- Dimer to fragment fibryny zawierający jedno wiązanie krzyżowe pomiędzy łańcuchami monomerów. Powstaje jako swoisty produkt degradacji usieciowanej fibryny przez plazminę. Stężenie D-Dimerów ulega podwyższeniu w wielu stanach: w zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, nowotworach złośliwych, stanach zapalnych, w ciąży, po urazach, w starszym wieku, u palaczy tytoniu.

W algorytmach dotyczących diagnostyki zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) u pacjentów z małym prawdopodobieństwem klinicznym zakrzepicy żył głębokich w skali Wellsa brak podwyższonego stężenia D-Dimerów wyklucza rozpoznanie ZŻG. Natomiast podwyższone stężenie D-Dimerów obliguje do wykonania badania USG metodą Dopplera (z testem uciskowym). U pacjentów z ryzykiem z pośrednim lub dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, w pierwszej kolejności należy wykonać badanie USG Doppler (z testem uciskowym). Pozytywny wynik potwierdza rozpoznanie ZŻG. Natomiast uzyskanie wyniku ujemnego obliguje do oznaczenia stężenia D-Dimerów. Prawidłowe stężenie D-Dimerów wyklucza rozpoznanie ZŻG, a wynik dodatni jest wskazaniem do wykonania dalszych badań obrazowych. Tak więc w świetle uznanych wytycznych, u pacjentów z pośrednim, lub

wysokim ryzykiem ZZG , do których należą pacjenci hematoonkologiczni , w przypadku podejrzenia ZZG wartość diagnostyczna stężenia D-dimerów odgrywa drugorzędna rolę.

W badaniach własnych, w grupie analizowanych przypadków insercji cewnika, podczas których wykonano przynajmniej jednorazowe oznaczenie stężenia D-Dimerów, w 89 % stwierdzano podwyższone ich stężenie w surowicy krwi. Nie wykazano związku pomiędzy podwyższonym stężeniem D-dimerów, a występowaniem zakrzepicy odcewnikowej. Z uwagi na wielość przyczyn, które w sposób nieswoisty mogą doprowadzić do podwyższenia stężenia D-dimerów, uzyskany wynik nie stanowi zaskoczenia, niemniej jednak w sposób jednoznaczny obrazuje fakt, że podwyższone stężenie D-dimerów nie przedstawia wartości diagnostycznej jako potencjalny test screeningowy przy podejrzeniu zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów hematologicznych.

Jak opisano we wstępie, w licznych badaniach (87,89,43,42) wykazano silny związek patogenetyczny pomiędzy procesami infekcyjnymi i zakrzepowymi. Powyższe zagadnienie poddano analizie w badaniach własnych. W badanej grupie potwierdzono 20 przypadków posocznicy odcewnikowej (CR-BSI), co stanowi 10% badanej grupy. Nie stwierdzono żadnego przypadku posocznicy związanej ze skażeniem płynu infuzyjnego. Przypadki posocznicy odcewnikowej były rozpoznawane zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa do Spraw Zakażeń (65). Dane literaturowe na temat występowania CR-BSI u pacjentów hematologicznych różnią się w sposób znaczący, oscylują w przedziale 0-20,8 %. Rozbieżności te w części wynikają z różnic w zakresie definicji stosowanych w odniesieniu do posocznicy odcewnikowej (95).

W badaniach własnych w 76,1% przypadkach posocznice odcewnikowe były spowodowane zakażeniem gronkowcami –Staphylococcus epidermidis MRS, Staphylococcus aureus MRS, Staphylococcus aureus MSS, Staphylococcus hemolyticus MRS, Staphylococcus hominis MRS, Staphylococcus aureus MSS. Najczęstszym czynnikiem patogenetycznym CR-BSI, odpowiedzialnym za 10/21 przypadków był Staphylococcus epidermidis MRS-drobnoustrój należący do gronkowców koagulazoujemnych wchodzący w skład flory skórnej. Wyniki badań własnych zarówno w zakresie gatunku patogenów jak i częstości występowania nie różnią się znacząco od danych literaturowych (50,64). Uwagę zwraca wysoki odsetek zakażeń gronkowcami metycylinoopornymi (MRS), występowały one w 14/20 (70%) przypadków CR-BSI. Obserwacja ta jest zgodna z powszechnie opisywanym w ciągu ostatnich lat zwiększeniem odsetka szczepów metycylinoopornych.

W 6/20 (30%) przypadków posocznicy odcewnikowej potwierdzono współwystępowanie zakrzepicy odcewnikowej. We wszystkich 6 przypadkach patogenem odpowiedzialnym był

Staphylococcus epidermidis MRS, a w jednym dodatkowo stwierdzano *Staphylococcus aureus* MSS i MRSA. Wstępna analiza wykazała zwiększoną częstość występowania ZO w grupie pacjentów spełniających kryteria CR-BSI ($p=0,0098$). Analiza metodą regresji logistycznej w modelu jednoczynnikowym potwierdziła związek posocznicy odcewnikowej z zakrzepicą odcewnikową – OR 3,83 (1,29-11,3) (95% CI), $p=0,0014$, jednak analiza wieloczynnikowa nie wykazała, aby posocznica odcewnikowa stanowiła niezależny czynnik ryzyka ZO.

W badaniach własnych analizie statystycznej w zakresie związku z ZO, poddano także z osobna każdy z parametrów badań mikrobiologicznych, który był przydatny do spełnienia kryteriów CR-BSI. Tak więc badaniu poddano zależność pomiędzy ZO a: uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu z krwi pobranej przezskórnie z żyły obwodowej, uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu krwi pobranej przez cewnik centralny, DTP>2h, (ang. differential time to positivity), uzyskaniem dodatniego wyniku posiewu końcówki cewnika. Według dostępnej wiedzy zależności takie nie były dotychczas przedstawiane w piśmiennictwie.

Jak przedstawiono we wstępie, jednym z kryteriów rozpoznania posocznicy odcewnikowej wg. Amerykańskiego Towarzystwa Ds. Zakażeń (65) jest wyhodowanie tego samego patogenu z krwi pobranej przez cewnik i z żyły obwodowej gdy DTP>2h. Parametr ten ma ugruntowaną wartość w diagnostyce CR-BSI (74). W analizowanej grupie pacjentów nie zawsze było możliwe określenie DTP, ponieważ krew nie była pobierana do badań bakteriologicznych z uwagi na brak gorączki, bądź też z przyczyn techniczno-organizacyjnych nie była pobierana jednocześnie z żyły obwodowej i przez cewnik.

W badaniach własnych w 27/200 przypadkach insercji określenie parametr DTP, z czego w 9 przypadkach DTP przekraczało okres 2h. Jedynie 2 przypadki posocznicy odcewnikowych współistniejących z zakrzepicą odcewnikową, zostały ustalone w oparciu o kryterium DTP>2h. W badaniach własnych nie wykazano związku pomiędzy występowaniem DTP>2h, a występowaniem zakrzepicy odcewnikowej. Wyniki te należy przyjmować z dużą ostrożnością z uwagi na małą liczebność grupy, w której oznaczono DTP.

W zakresie związku ZO z uzyskaniem dodatniego posiewu krwi pobranej z żyły obwodowej, wykazano zwiększoną częstość występowania ZO w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu krwi ($p=0,011$). Jednak analiza regresji logistycznej w modelu jednoczynnikowym i wieloczynnikowym nie potwierdziła istotnego wpływu powyższego czynnika na powstawanie zakrzepicy odcewnikowej.

Kolejnym parametrem poddanym analizie w zakresie związku z zakrzepicą odcewnikową było uzyskanie dodatniego posiewu krwi pobranej przez kanał cewnika. Badania własne nie wykazały zależności pomiędzy ZO, a dodatnim wynikiem posiewu krwi pobranej przez cewnik.

Ostatnim z analizowanych parametrów mikrobiologicznych był związek pomiędzy występowaniem ZO, a uzyskaniem dodatniego posiewu dystalnego końca CCŻ.

Posiew końcówki cewnika wykonano w 103 przypadkach, z czego dodatni wynik uzyskano jedynie w 26 przypadkach. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem ZO, a uzyskaniem dodatniego posiewu dystalnego końca cewnika centralnego.

W 6/7 przypadkach potwierdzonej lub wysoce prawdopodobnej klinicznie infekcji odcewnikowej współistniejącej z zakrzepicą odcewnikową cewnik został usunięty w czasie do 2 dni od włączenia antybiotykoterapii empirycznej. W każdym z powyższych przypadków uzyskano dodatni wynik posiewu końca dystalnego. Natomiast jeżeli do usunięcia cewnika dochodziło po więcej niż 2-3 dniach od włączenia leczenia p/bakteryjnego, posiew pozostawał jałowy, co stwierdzono w 6 przypadkach posocznicy odcewnikowych potwierdzonych na podstawie DTP>2h. Wartość diagnostyczna posiewu końcówki cewnika a w zakresie wykrywania CR-BSI, z przyczyn zrozumiałych, maleje w toku stosowania antybiotykoterapii.

Nieuzasadnione wydaje się też pobieranie końcówki cewnika do badań rutynowo podczas jego usuwania, gdy nie istnieje podejrzenie CR-BSI. W badaniach własnych w 14 przypadkach uzyskania dodatniego posiewu nie znajdowało to odzwierciedlenia w stanie klinicznym pacjenta. We wszystkich tych przypadkach końcówka cewnika pobierana była do badań u pacjenta nie wykazującego cech infekcji, lub po wyleczeniu ewentualnej współistniejącej infekcji.

Wnioski te są zgodne z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa do Spraw Zakażeń (65).

W związku z faktem, iż zakażenie miejsca wchodu cewnika centralnego jest zazwyczaj pierwszą manifestacją infekcji odcewnikowej, analizie poddano także związek pomiędzy zakrzepicą odcewnikową, a zakażeniem miejsca wchodu cewnika. Kliniczne cechy zakażenia miejsca wchodu cewnika stwierdzano w 36 przypadkach, z czego w 12 przypadkach obecny był wyciek treści ropnej, którą pobrano do badań bakteriologicznych. W 13 przypadkach zakażenia wchodu cewnika obserwowano współwystępowanie zakrzepicy odcewnikowej. Na podkreślenie zasługuje fakt, że we wszystkich przypadkach współistnienia ZO z odcewnikowymi powikłaniami infekcyjnymi obecne były cechy zakażenia miejsca wchodu cewnika, w tym także w 6 przypadkach posocznicy odcewnikowej współistniejącej

z ZO. Ogółem w 11/36 (30,5%) przypadków insercji z cechami zakażenia wchodu cewnika spełniało kryteria CR-BSI.

Wykazano zwiększoną częstość zakrzepicy odcewnikowej w grupie pacjentów, u których stwierdzono zakażenie miejsca wchodu cewnika centralnego ($p < 0,0001$). Analiza czynników przeprowadzona metodą regresji logistycznej w modelu jednoczynnikowym potwierdziła związek zakażenia miejsca wchodu cewnika z zakrzepicą odcewnikową OR 6,05 (2,51-14,5) (95% CI) $p < 0,001$. Ponadto, na podstawie analizy wieloczynnikowej potwierdzono, iż zakażenie miejsca wchodu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy odcewnikowej OR 5,0 (1,6-16,3) (95% CI), $p = 0,0064$.

Drobnoustroje wyhodowane z wydzieliny ropnej wchodu cewnika centralnego w -84,6% należały do gronkowców, w tym dominował *Staphylococcus epidermidis* MRS -7/12 przypadków. Poza 1 przypadkiem, gdzie wyhodowano *Enterococcus faecium*, we wszystkich pozostałych w wydzielinie ropnej zidentyfikowano bakterie wchodzące w skład fizjologicznej flory skórnej, czyli powyższe zakażenia miały charakter oportunistyczny. Uwagę zwraca wysoki odsetek szczepów metycylooopornych- MRS, stanowiły one 76,9%. Na podstawie uzyskanych wyników, uzasadnione jest twierdzenie, że baczna obserwacja i staranna pielęgnacja okolicy wchodu cewnika centralnego pełnią istotną rolę w zapobieganiu zakrzepicy odcewnikowej. W przypadku wystąpienia odczynu miejscowego niewielkiego stopnia wskazane jest intensywne leczenie, oraz wzmożenie nadzoru klinicznego w kierunku objawów zakrzepicy odcewnikowej. W tej grupie pacjentów uzasadnione jest także częstsze przesiewowe wykonywanie badań USG Doppler z uwagi na istotny odsetek zakrzepic odcewnikowych bezobjawowych klinicznie. Na podstawie wyników badań własnych, uprawnionym także jest twierdzenie, że w przypadkach istotnego nasilenia odczynu zapalnego w okolicy wchodu cewnika postępowaniem z wyboru jest usunięcie cewnika centralnego.

Na podstawie danych literaturowych wiadomo, że ryzyko objawowej zakrzepicy odcewnikowej wzrasta wraz z nasileniem infekcji odcewnikowej. Zakrzepicę odcewnikową stwierdza się u 57,1% pacjentów z uogólnioną infekcją odcewnikową i u 27,3% pacjentów z miejscową infekcją odcewnikową (45). Dane uzyskane w badaniach własnych nie potwierdzają tych wniosków. Przyczyną tego może być fakt, że w cytowanej pracy van Roodena i wsp. (45) zastosowano inne- mniej restrykcyjne kryteria rozpoznawania infekcji uogólnionej niż w badaniach własnych, co skutkowało zwiększeniem liczby rozpoznawanych przypadków infekcji odcewnikowej uogólnionej kosztem incydentów infekcji odcewnikowej o charakterze miejscowym. Ponadto, niewykluczone, że liczba przypadków CR-BSI w

badaniach własnych jest niedoszacowana. W badaniach własnych CR-BSI rozpoznawano w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa ds. Zakażeń (65) oparte na uzyskaniu dodatnich wyników posiewów krwi z żyły, cewnika, końcówki cewnika oraz DTP>2h. Powyższe parametry nie zawsze były możliwe do uzyskania z przyczyn organizacyjno-technicznych.

W związku z faktem, iż w badaniach własnych, w przypadku potwierdzonych infekcji odcewnikowych, florą dominującą były gronkowce koagulazoujemne (61,1%), zbadano zależność pomiędzy zakrzepicą odcewnikową, a przynajmniej jednorazowym wyhodowaniem gronkowców koagulazoujemnych (Co NS) w posiewie krwi pobranej przez cewnik, lub z treści ropnej okolicy wchodu cewnika. Nie brano pod uwagę dodatnich posiewów krwi pobranej z żyły obwodowej, w których wyhodowano Co NS, ponieważ wynik taki mógłby świadczyć o kontaminacji florą skórną, a nie o rzeczywistym zakażeniu. Potwierdzono istotną statystycznie zwiększoną częstość występowania ZO w grupie pacjentów, u których stwierdzono Co NS w analizowanym materiale biologicznym. Metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej potwierdzono związek pomiędzy infekcją wywołaną Co NS, a występowaniem zakrzepicy odcewnikowej-OR 4,43 (1,65-11,9) (95% CI), $p=0,0029$. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała jednak, aby infekcja Co NS była niezależnym czynnikiem ryzyka ZO. Nie znaleziono danych w dostępnym piśmiennictwie, w których przeprowadzono by taką analizę.

Zagadnienie stosowania profilaktyki ZO u pacjentów hematoonkologicznych pozostaje w sferze dyskusji. Argumenty przeciwne jej stosowaniu mówią o małej częstości występowania zakrzepic odcewnikowych, niebezpieczeństwie wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z małopłytkowością, a także poddają w wątpliwość jej skuteczność. W zakresie profilaktyki ZO rozpatruje się stosowanie systemowe minidawek warfaryny, heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny niefrakcjonowanej, a także przepłukiwanie kanałów cewnika centralnego z następowym ich wypełnianiem urokinazą. Także i w tym zakresie jest mało badań dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów hematologicznych. W zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa do Spraw Zakażeń (65) nie zaleca się ich stosowania (rekomendacje klasy BI)

W świetle wyników badań własnych, czynnikiem ryzyka zakrzepicy odcewnikowej jest wystąpienie odcewnikowych powikłań infekcyjnych, tak więc w ustalaniu strategii prewencji zakrzepicy odcewnikowej konieczne wydaje się opracowanie zasad skutecznej profilaktyki zakażeń odcewnikowych.

Pierwszym krokiem w zapobieganiu występowania infekcji odcewnikowych jest zachowanie odpowiednich procedur podczas zakładania kontaktu centralnego. Zastosowanie zasad stosowania maksymalnej bariery ochronnej (MBO): odpowiedniego odkażania skóry, jałowych rękawiczek, jałowego fartucha z długimi rękawami, masek, rękawiczek, obłożenie dużego pola sterylnymi chustami; istotnie redukuje liczbę infekcji odcewnikowych w porównaniu z sytuacją gdy zachowane są standardowe warunki (96). Przez standardowe warunki należy rozumieć użycie jałowych rękawiczek oraz obłożenie sterylnymi chustami jedynie w bezpośrednim sąsiedztwie wykonywanego zabiegu. Wykazano, że w grupie pacjentów, u których stosowano standardowe procedury ponad sześciokrotnie częściej występuje posocznica odcewnikowa, ponadto zostaje ona zdiagnozowana wcześniej niż w grupie, gdzie stosowana była maksymalna ochrona (96). W badaniach własnych zachowywano warunki standardowe. Istotne znaczenie w zapobieganiu infekcjom odcewnikowym ma również doświadczenie lekarza zakładającego cewnik, pozwalające zredukować do niezbędnego minimum ilość wykonywanych manipulacji. Także obecność wyspecjalizowanego zespołu pielęgniarskiego dokonującego pielęgnacji cewnika prowadzi do redukcji CR-BSI. Moller i wsp. (97) wykazali, że częstość występowania infekcji odcewnikowych była o 50% mniejsza u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi wdrożonych do programu edukacyjnego na temat pielęgnacji cewnika.

W związku z tym, iż najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za infekcje odcewnikowe są bakterie zasiedlające skórę, szczególnego znaczenia nabiera odpowiednia dezynfekcja skóry pacjenta przed założeniem CCŻ oraz pielęgnacja miejsca wkłucia. Badania dotyczące skuteczności środków stosowanych do antyseptyki skóry wykazały, iż 0,5-2% roztwory chlorheksydyny wykazują większą skuteczność niż 10% roztwory povidone iodine (98,99,100). Ponadto prowadzone są badania dotyczące skuteczności oktenidyny. W badaniach własnych do odkażania okolicy insercji używano roztworu iodine-povidone, jednak w świetle cytowanych uprzednio badań wydaje się uzasadniona zmiana stosowanego środka antyseptycznego.

Kolejną metodą rozważaną w profilaktyce zakażeń odcewnikowych było stosowanie miejscowe maści z antybiotykiem. W dwóch badaniach prospektywnych (105,106), gdzie na miejsce insercji stosowano maść zawierającą polimyksynę, bacytracynę i neomycynę, wykazano mniejszą ilość przypadków kolonizacji cewnika, co jednak nie znalazło odzwierciedlenia w zmniejszeniu ilości CR-BSI. Ponadto stwierdzono, że stosowanie maści skutkowało większą ilością przypadków kolonizacji grzybami z rodzaju *Candida* (101, 103). Innym działaniem niekorzystnym stosowania maści antybiotykowych może być

wyselekcjonowanie opornych szczepów bakterii lekoopornych.(103). Z wyżej wymienionych powodów nie zaleca się stosowania maści antybiotykowych.

Metodą zapobiegania występowania infekcji odcewnikowych opisywaną w piśmiennictwie jest przepłukiwanie kanałów cewnika roztworami antybiotyków- wankomycyną, cyprofloksacyną w mieszance z heparyną, z następowym wypełnianiem ich końcówek (104)). Postępowanie takie jest jednak zarezerwowane raczej dla przypadków cewników używanych długotrwale, co w większości nie ma miejsca u chorych hematologicznych (74). Ponadto zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi HICPAC (ang. Hospital Infection Control Practices Advisory Committe), stosowanie wankomycyny nie jest zalecane z uwagi na możliwość selekcji enterokoków wankomycynoopornych.

Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje stosowanie cewników impregnowanych. Logghe i wsp (105) oraz Mc Conel (106) nie wykazali korzyści z ich stosowania. Natomiast Veenstra i wsp (107) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazali, że krótkotrwale (poniżej 2 tygodni) użycie cewników impregnowanych chlorheksydyną/sulfadiazyną prowadzi do 40% redukcji infekcji odcewnikowych. Należy jednak zwrócić uwagę, iż u pacjentów hematologicznych czas używania cewnika rzadko kiedy jest krótszy niż 2 tygodnie. Falagas i wsp (108) w opublikowanej metaanalizie twierdzą, że u pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi stosowanie cewników impregnowanych ryfampicyną i minocyliną jest bezpieczne i skutecznie redukuje zarówno występowanie kolonizacji cewnika jak i ilość infekcji odcewnikowych. Podobne wnioski wysuwa Hanna i wsp (109) na podstawie randomizowanego badania przeprowadzonego w grupie pacjentów hematologicznych. Badania własne zostały przeprowadzone na jednym rodzaju cewnika centralnego, dlatego nie można sformułować wniosków w zakresie porównania różnych rodzajów cewnika.

Rozbieżności dotyczą również strategii leczenia ZO. Zagadnieniami podlegającymi dyskusji jest stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego, a także kwestia ew. wymiany cewnika. Przyczyną ostrożności w stosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego jest wysokie ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjentów hematologicznych.

W badaniu przeprowadzonym retrospektywnie na 112 pacjentach z zakrzepicą odcewnikową, Frank i wsp. (110) stwierdzili , że niezależnie od rodzaju stosowanej antykoagulacji (warfaryna, lub heparyny, lub łącznie), ani też od zastosowania zamiany lub usunięcia cewnika, u pacjentów nie występowały istotne powikłania typu zatorowość płucna, lub zgon. Ponadto całkowite przeżycie pacjentów z zakrzepicą nie różniło się w sposób znaczący od obserwowanego u pacjentów bez zakrzepicy odcewnikowej.

W badaniach własnych, w leczeniu wszystkich pacjentów ze stwierdzoną zakrzepicą odcewnikową zastosowano enoksaparynę w dawce leczniczej 1,5 mg/kg mc skorygowanej stosownie do stanu klinicznego oraz liczby płytek krwi. Ponadto, w 17 przypadkach dokonano usunięcia cewnika. W żadnym przypadku nie wystąpił zgon ani objawy kliniczne sugerujące zatorowość płucną. Należy także nadmienić, że w 4/27 przypadkach insercji powikłanych ZO, powikłanie to wystąpiło w trakcie leczenia enoksaparyną w dawkach leczniczych -1,5 mg/kg skorygowaną stosownie do objawów klinicznych i stopnia małopłytkowości.

Podsumowując, należy stwierdzić, że na podstawie badań własnych zidentyfikowano dwa niezależne czynniki ryzyka zakrzepicy odcewnikowej- zakażenie miejsca wchodu cewnika oraz leczenie > II linią chemioterapii. Tacy pacjenci powinni podlegać ścisłej kontroli klinicznej i radiologicznej celem wczesnego wykrywania zakrzepicy odcewnikowej. Wskazane jest prowadzenie dalszych badań dotyczących powyższego zagadnienia u pacjentów hematologicznych.

VII WNIOSKI

1. Występowanie zakrzepicy odcewnikowej koreluje z procesami infekcyjnymi pochodzenia odcewnikowego
2. Niezależnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy odcewnikowej są:
 - a) zakażenie miejsca wchodu cewnika
 - b) leczenie chemioterapią >II linii
3. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju zakrzepicy odcewnikowej wskazane jest wykonywanie przesiewowych badań USG Doppler co ok. 7 dni

VIII ANEKS

VIII.1 Wykaz rycin

Rycina 1 - Schemat układu krzepnięcia na podstawie „Choroby Wewnętrzne„ pod red. A. Szczeklika (5).....	9
Rycina 2 - Aktywacja krzepnięcia przez komórki białaczkowe (36).....	13
Rycina 3 - Świeża zakrzepica- balotujące „czoło” skrzepliny.....	16
Rycina 4 - Ewolucja zakrzepicy- całkowite zamknięcie światła i rozcięcie żyły.....	16
Rycina 5 - Cewnik Arrow	29
Rycina 6 - Cewnik w żyłę udowej wypełnionej skrzeplinami	33
Rycina 7 - Próba uciskowa.....	34
Rycina 8 - Występowanie ZO w określonych przedziałach czasowych.....	41
Rycina 9 - Zakrzepica odcewnikowa w wyodrębnionych grupach wiekowych	43
Rycina 10 - Występowanie zakrzepicy odcewnikowej w poszczególnych liniach leczenia ...	48
Rycina 11 - Czynniki etiologiczne posocznic odcewnikowych współistniejących z zakrzepicą odcewnikową.....	50
Rycina 12 - Spektrum drobnoustrojów przy zakażeniu wchodu cewnika	54

VIII.2 Wykaz tabel

Tabela 1 - Charakterystyka kliniczna badanej grupy	28
Tabela 2 - Dane dotyczące cewnika	31
Tabela 3 - Wybrane dane kliniczne pacjentów z rozpoznaną ZO	39
Tabela 4 - Charakterystyka pacjentów z bezobjawową klinicznie ZO	40
Tabela 5 - Występowanie ZO w zależności od miejsca inercji.....	43
Tabela 6 - Lokalizacja dystalnego końca cewnika	44
Tabela 7 - Występowanie zakrzepicy odcewnikowej w zależności od rozpoznania choroby podstawowej.....	45
Tabela 8 - Liczba incydentów ZO w zależności od stosowanej linii leczenia	47
Tabela 9 - Czynniki patogenetyczne posocznic odcewnikowych	49
Tabela 10 - Drobnoustroje wyhodowane z treści ropnej okolicy wchodu cewnika.....	53
Tabela 11 - Flora bakteryjna w przypadkach współistnienia ZO z zakażeniem wchodu cewnika.....	54
Tabela 12 - Analiza czynników ryzyka ZO metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej	56
Tabela 13 - Analiza czynników ryzyka ZO metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej .	56
Tabela 14 - Dane kliniczne pacjentek z OBP	75

Tabela 14 - Dane kliniczne pacjentek z OBP

Inicjały/wiek	Miejsce insercji	chemioterapia	Czas do ZO	L / PLT	D-Dimery
AS/18	P pod	Indukcja remisji	26 dni	3,2/ 22 G/L	870 ng/l
MG/24	P sz	Indukcja remisji	2 dni	80/ 13 G/L	>5250 ng/L
MG/24	Lsz	I konsolidacja	18 dni	0,36/27 G/L	500 ng/l

Skróty-P pod- żyła podobojczykowa prawa, Psz- żyła szyjna prawa, L- leukocyty, PLT płytki krwi

IX PIŚMIENICTWO

- 1 Merrer i wsp (Merrer J, De Jinghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E et al: Complications of femoral et subclavian venous catheterization in critically ill patients. JAMA Aug 8, 2001-Vol 286, No 6)
- 2 Bo-Linn, G W Anderson, D J Anderson, K C Mc Goon. Percutaneous central venous catheterization performed by medical house officers: a prospective study. Catheterization and Cardiovascular diagnosis 1982; 8,23
- 3 Sznajder J, Zveibil F R, F R Bitterman, H Weiner. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. Archives of Internal Medicine 1986; 146, 259
- 4 Sessler, C N and Glauser, F L. Central venous cannulation done by house officers in the intensive care unit: a prospective study. 1987, 80,1239
- 5 Andrzej Szczeklik Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wyd Medycyna Praktyczna. Kraków 2011
- 6 Otten H-M, Prins M.H. Venous thromboembolism and occult malignancy. Thromb Res 2001, 102: 187-194
- 7 Lee AYY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Thromb Research 2001; 102: 195-208
- 8 Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. Thromb Res 2001; 102: 209-213
- 9 Letai A., Kuter D.J. Cancer, coagulation and anticoagulation. Oncologist 1999; 4: 443-449
- 10 Dvorak H.F. Thrombosis and cancer. Hum Pathol 1987; 18: 275-284
- 11 Rickles F.R., Edwards R.L. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1986, 62: 14-31
- 12 Hoffman R., Haim N., Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. Blood Reviews 2001; 15: 61-67
- 13 Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. Thromb Haemost 2001; 86: 828-833
- 14 Sun NC., McAfee WM., Hum GJ. et al. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Am J Clin Pathol 1979
- 15 Andoh K, Kubota T, Takada M et al. Tissue factor activity in leukemia cells. Special reference to disseminated intravascular coagulation. Cancer 1987; 59: 748-75

- 16 Lisiewicz J. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Sem Thromb Hemost* 1988;14:39-350
- 17 Nur S, Anwar M, Saleem M et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemias at first diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995;55: 78-82
- 18 Falanga A, Consoni R, Marchetti M et al. Cancer procoagulant in the human promyelocytic line NB4 and its modulation by all-trans-retinoic acid. *Leukemia* 1994;8:156-159
- 19 Gaele AJ, Gordon SG. Update on tumor procoagulant factors. *Acta Haematolog* 2001;106:25-32
- 20 Morrissey JH. Tissue factor:an enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost* 2001;86: 61-66
- 21 Quingley HJ. Peripheral leukocyte thromboplastin in promyelocytisc leukemia. *Fed Proc* 1967;26:648
- 22 Allesio MG, Falanga A, Consoni R et al. Cancer procoagulant in acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 1990;45: 78-81
- 23 Tanaka M, Yamanishi H. The expression of tissue factor antigen and activity on the surface of leukemic cells. *Leukemia Res* 1993;17:103-111
- 24 Nakasaki T, Wada H, Watanabe R et al. Elevated tissue factor level in leukemic cells homogenate. *Clin. Appl Thromb Hemost* 2000; 6:14-17
- 25 Mietlicki WP, Tenderenda M, Rutkowski P et al. Activation of blood coagulation and the activity of cancer procoagulant (EC 3.4.22.26) in breast cancer patients. *Cancer letters* 1999;146: 61-66
- 26 Talmann MS, Hakimian D, Kwaan HC et al. New insights into pathogenesis of coagulation dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymph* 1993; 11:27-36
- 27 Cozzolino F, Torcia M, Miliani A et al. Potential role of interleukin 1 as the trigger for diffuse intravascular coagulation in acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Med* 1988;84:240-250
- 28 Sletnes KE, Godal HC, Wisloff F. Disseminated intravascular coagulation in adult patients with acute leukemia. *Eur J Haematol* 1995; 54: 34-38
- 29 Rodegheiro F, Castaman G. The coagulopathy of acute leukemia. *Leuk lymph* 1992; 7: 42-48
- 30 Talmann MS. The thrombophilic state in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 209-215
- 31 Wada H, Kumeda Y, Ogasawara Z et al. Plasminogen activators and their inhibitors in leukemic cell homogenates. *Am J Haematol* 1993: 42:166-17

- 32 Tapiovaara H, Alitalo R, Stephens R et al. Abundant urokinase activity on the surface of mononuclear cells from blood and bone marrow of acute leukemia patients. *Blood* 1993; 82: 914-919
- 33 Oudijk EJ, Niewenhuis HK, Bos R. Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Haemostasis* 2000;83:906-908
- 34 Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT et al. In vitro thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia. Effect of all-trans retinoic acid therapy. *Leukemia* 1995; 9:19-24
- 35 Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans retinoid acid. *Blood* 1995;86: 1072-1081
- 36 Barbui T et Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2001 Dec;27(6):593-604.
- 37 Agnes A.Y. Lee, Levine M.N., Butler R. et al.: Incidence, risk factors, and outcomes of catheters-related thrombosis in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24,1404-1408
- 38 Martin C., Viviani X., Saux P. et al.: Upper-extremity deep vein thrombosis after central venous catheterization via the axillary vein. *Crit. Care. Med.* 1999 ,27,2626-2629)
- 39 Cortelezzi A. , Moia M. , Falanga A. et al. : Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br. J. Hematol.* 2005, 129, 811-817
- 40 Male C., Chait P., Andrew M. et al.: Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003;101:4273-4278,
- 41 Worth Lj, Seymour JF, Slavin MA Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of non-tunneled devices. *Support Care Cancer* 2009 Jul;17(7):811-8)
- 42 van Rooden C.J., Rosendaal F.R., Barge RM et al. :Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler ultrasound. *Br. J. Hematolog.* 2003;123,507
- 43 Lordick F., Hentrich M., Decker T. et al.: Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *B. J. Haematol.* 2003,120,1073-1078).
- 44 Dix CHK, Yeung DTO, Ma DDF. Essential, but what risk?: a prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. Accepted Article:doi 10.1111/j.1445-5994.2011.02596

- 45 Magagnoli M, Masci G, Castagna L et al. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol* 2006; 81: 1–4
- 46 Boraks P., Seale J., Price J. et al. : Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 1998,101,483)
- 47 Lagro S.W.J., Verdonck L.F., Rinkes I.H.M.: No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter(CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2000, 26,1103)
- 48 Fijnheer R. , Paijmans B., Verdonck L.F., Nieuwenhuis H.K. et al. :Factor V Leyden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2002,118,267)
- 49 van Rooden C., Schippers E.F., Barge R.M.Y,et al. : Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2005, 20, 23,2655-2660)
- 50 Abdelkefi A. , Torjman L. , Ladeb S., et al.: Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J.Clin. Oncol.* 2005, 23,7864-7870)
- 51 Gaitini D, Nira Beck, Nissim Haim et al. Prevalence of Upper Extremity Deep Venous Thrombosis Diagnosed by Color Doppler Duplex Sonography in cancer patients With central Venous Catheters. *J Ultrasound Med* 25:1297-1303 0278-4297
- 52 Shankar KR, Abernethy LJ, Das KS. Magnetic resonance venography in assessing venous patency after multiple venous catheters. *J Pediatr Surg.* 2002 Feb;37(2):175-9
- 53 Monreal M., Lafoz E., Ruiz J.et al.: Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1991;99,280-283)
- 54 Burns KE ,Mc Laren A. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. *Can J Anaesth* 2008 Aug; 55(8):532-41
- 55 Tesselaar M.E., Ouwkerk J., Nooy M.A. et al.: Risk factors for catheter related thrombosis in cancer patients. *Eur. J. Cancer.*2004;40,2253-59)
- 56 Verso < Agnelli G, Kamphuisen PW, Ageno W, Bazzan M, Lazzaro A et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med.* 2008 Jun;3(2)117-22 Epub 2008 Mar4
- 57 Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. (review). *The Cochrane library* 2008.Issue 1

- 58 Eastridge BJ, Lefor AT. Complications of indwelling venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:233-238
- 59 Luciani A, Clement O, Halimi P et al. Catheter related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220:655-660
- 60 van Rooden C.J., Rosendaal F.R., Meinders A.E. et al. :The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *Haematologica* 2004, 89,201)
- 61 Dentali F, Gisnini M, Agnelli G- Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008 Jan;6(1):70-5, Epub 2007 Nov 6
- 62 Ractclife M, Broadfoot C, Davidson M et al. Thrombosis, markers of thrombotic risk, inwelling ventral venous catheters and antithrombotic prophylaxis using low dose warfarin in subjects with malignant disease. *Clin Lab Haematolog* 1999; 21:353-357
- 63 De Cicco >, Matovic M, Balestreri L, et al. Antithrombin III deficiency as a risk factor for catheter-related central vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 1995 Apr 15; 78 (2):127-37
- 64 Epidemiologia zakażeń szpitalnych. Zakażenia związane ze stosowaniem cewników naczyniowych Alicja Pawińska, Grażyna Piegdoń (Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych Kraków 2004)
- 65 Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O Grady N, Raad I, Rijnders BJ, Sheretz RJ, Warren DK) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter –Related Infection:2009 Update by the Infectious Diseases Society of America
- 66 Różańska B, Sadowska B, Więckowka M et al. Wykrywanie biofilmu bakteryjnego na biomateriałach medycznych. *Med. Dośw Mikrobiol* 1998;50:115-22
- 67 Raad , II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002; 162: 871–878.
- 68 Tan TQ, Musser JM, Shulman RJ et al. Molecular epidemiology of coagulase negative *Staphylococcus* blood isolated from neonates with persistent bacteremia and children with central venous catheter infections. *J Infect Dis* 1994;169:1393-7
- 69 Mikrobiologia lekarska Dla Studentów Medycyny. zaremba maria Lucyna, Borowski Jerzy. PZWL Warszawa 1997)
- 70 Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305–1309

- 71 Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P et al. Diagnosis of central venous catheter related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med 1987;147: 873–877.
- 72 Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. J Infect Dis 1980; 141: 781–786.
- 73 Sherertz RJ, Raad , II, Belani A et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 1990; 28: 76–82
- 74 Safdar N, Fine J, Maki D. Meta-Analysis: methods for diagnosing Intravascular Device-Related Bloodstream Infection. Ann Intern Med. 2005;142:451-466
- 75 Parry G.C.N. & Mackman N.: NF-6B mediated transcription in human monocytic cells and endothelial cells. Trends Cardiovas. Med. 1998 ,8,138
- 76 Lindmark E., Tenno T. & Siegbahn A.: Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, 20,2322,
- 77 Han K.H., Hong K.H. , Park J.H. et al.: C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. Circulation 2004, 109,2566
- 78 Cermak J., Key N.S., Bach R.R., et al.: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993,82(2),513
- 79 Burstein, S.A.: Cytokines, platelet production and hemostasis. Platelets 1997, 8, 93)
- 80 Bernardo A., Ball C., Nalasco L.: Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood 2004 104(1) ,100)
- 81 Nystedt S., Ramakrishnan V. & Sundelin, J. : The proteinase-activated receptor 2 is induced by inflammatory mediators in human endothelial cells: comparison with the thrombin receptor. J. Biol. Chem. 1996 ,271,14910)
- 82 Pendurthi U.R., Alok D. & Rao.: Binding of factor VIIa to tissue factor induces alterations in gene expression in human fibroblast cells: up regulation of poly(A) polymerase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997 , 94,12598,
- 83 Miller D.I., Yaron, R., & Yellin : CD40L-CD40 interactions regulate endothelial cell surface tissue factor and thrombomodulin expression. J. Leukoc. Biol 1998, 63,373
- 84 Cunningham M.A., Romas P., Hutchinson P.: Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. Blood 1999, 94, 3413)

- 85 Loike, J.D., El Khoury., Cao L, et al.: Fibrin regulates neutrophil migration in response to interleukin 8, leukotrieneB4, tumor necrosis factor, and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Jour. Exper. Med.* 1995,181,1763)
- 86 Raad II, Luna M, Khalil SA et al. The relationship between thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994 271: 1014-1016
- 87 Herrmann M., Vaudaux P.E., Pittet D. et al.: Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J. Infect. Dis.* 1988,158,693
- 88 Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteriemia. *Crit. Care Med.* 2008 Feb; 36(2):385-90
- 89 Dosquet C, Weil D, Wautier JL: Cytokines and thrombosis. 1995 *J. Cardiovascular Pharmacol* 25: S13-S19 (Supp; 2)
- 90 Greenall MJ, Blewitt RW, Mc Mahon MI. Cardiac tamponade and central venous catheters. *British Journal of Medicine* , 1975 , 2,595
- 91 James O F, Tredarea C R. Cardiac tamponade caused by caval catheter- a radiological demonstration of an unusual complication. 1979, *Anaesthesia and intensive Care* 7,174
- 92 Pinon M, Bezzio S, Tovo PA et al. A prospective 7-year survey on central venous catheter-related complications at a single pediatric hospital. *Eur J Pediatr* 2009 Dec 168(12) 1505-12. Epub 2009 Mar 17
- 93 Index leków MP-2007r. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. Kraków
- 94 Weijl Nir, Rutten M, Zwinderman A et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *JCO* 2000; 18:10: 2169-2178
- 95 Boersma RS, Jie K-S, Verbon A. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Annals of Oncology* 2008, 19;433-44
- 96 Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 231–238.
- 97 Moller T, Borregaard N, Tvede M, Adamsen L. Patient education—a strategy for prevention of infections caused by permanent central venous catheters in patients with haematological malignancies:
- 98 Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ- Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991 Aug 10;338 (8763);339-43

- 99 Mimos O, Pieroni L, Lawrence C, Edourad A et al-Prospective, randomized trial of two solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care med* 1996 Nov;24(11):1818-23
- 100 Chaiyakunaparak N Chlorhexidine compared with iodine-povidone solution for vascular catheter care: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;136:792-801
- 101 Maki DG Band DJ A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med* 1981;70:739-44
- 102 Maki DG, Will L Study of polyantibiotic and povidone-iodine ointments on central venous and arterial catheter site dresses with gauze or polyurethane dressing (Abstract) In- Programs and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 28Sep-Oct1 1986New Orleans. Washington DC. American Society of Microbiology 1986
- 103 Mermel LA Preventive strategies for intravascular catheter-related infections. Infections associated with indwelling medical devices. *Wyd 3 Waszyngton:ASM Press* 2000
- 104 Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM et al. Prevention of central venous catheter related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1269–1278.
- 105 Logghe C, Van Ossel C, D’Hoore W et al. Evaluation of chlorhexidine and silversulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997; 37: 145–15
- 106 McConnell SA, Gubbins PO, Anaissie EJ. Do antimicrobial-impregnated central venous catheters prevent catheter-related bloodstream infection? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 65–72.
- 107 Veenstra DL, Saint S, Saha S et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a metaanalysis. *JAMA* 1999; 281: 261–267
- 108 Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, Chatzinikolaou I. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 359–369
- 109 Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3163–3171
- 110 Frank D.A. , Meuse J., Hirsch D. , Ibrahim J.G. , van den Abbeele A.D.: The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J. Thromb. Thrombolysis*.2000 ,10 (3),271)

X STRESZCZENIE

Centralne cewniki żyłne (CCŻ) mają istotne znaczenie w leczeniu pacjentów hematologicznych, ponieważ umożliwiają zachowanie wygodnego i długotrwałego dostępu naczyniowego. Do ich światła mogą być podawane leki wykazujące działanie toksyczne na ścianę naczyń krwionośnych, w tym cytostatyki, preparaty krwi, przeszczepiane macierzyste komórki hematopoetyczne. Służą także do pobierania próbek krwi do badań i monitorowania chorych hematologicznych. Wyróżnia się 3 rodzaje powikłań związanych ze stosowaniem CCŻ: mechaniczne, zakrzepowe, infekcyjne. Występowanie powikłań zakrzepowych związanych z obecnością CCŻ jest uwarunkowane wieloma czynnikami, przy czym uszkodzenie śródbłonna wydaje się pełnić najważniejszą rolę. W dostępnym piśmiennictwie zwraca się także uwagę na liczne przesłanki patogenetyczne dotyczące wzajemnych związków procesów zakrzepowych i infekcyjnych. Dane literaturowe dotyczące zakrzepicy odcewnikowej pochodzą w większości z analiz retrospektywnych, nieliczne badania randomizowane dotyczą głównie pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej oraz onkologicznych. Dotychczas opublikowano niewiele opracowań dotyczących pacjentów hematologicznych, którzy różnią się od wcześniej wymienionych z uwagi na występującą często długotrwałą, ciężką neutropenię, trombocytopenię, zaburzenia krzepnięcia osoczonego wynikające ze specyfiki choroby podstawowej oraz stosowanego leczenia.

Celem pracy było dokonanie analizy częstości występowania oraz zidentyfikowanie czynników ryzyka zakrzepicy odcewnikowej (ZO) u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Ocenie poddano 200 przypadków insercji cewnika centralnego u 104 pacjentów hospitalizowanych w okresie od marca 17.03.2008 r do 21.03.2010 r na Oddziale Hematologii Kliniki Hematologii UM w Poznaniu. Mediana wieku badanych pacjentów wyniosła 45 (18-76) lat. Wszyscy pacjenci mieli założony nietunelizowany cewnik 3 kanałowy, powlekany octanem chlorheksydydy/solą srebrną sulfadiazyny. Czas obserwacji obejmował okres od insercji do usunięcia cewnika. Cewnik usuwano przy zakończeniu hospitalizacji, w niektórych przypadkach zakrzepicy odcewnikowej i/lub posocznicy odcewnikowej/infekcji odcewnikowej oraz po stwierdzeniu niedrożności mechanicznej. Mediana czasu obserwacji grupy badanej wyniosła 27 (4-183)

dni. Postulowane czynniki ryzyka ZO, w zakresie których przeprowadzono analizę obejmowały: wiek, płeć, miejsce insercji cewnika, lokalizację dystalnego końca cewnika, rozpoznanie i stopień zaawansowania choroby podstawowej, dodatni wywiad w kierunku przebytej zakrzepicy odcewnikowej, rodzaj stosowanego leczenia, współistniejącą infekcję, podwyższone stężenie D-Dimerów w osoczu.

W badanej grupie pacjentów, co 10-14 dni, lub w przypadku wystąpienia klinicznych objawów sugerujących zakrzepicę odcewnikową przeprowadzono badanie USG z funkcją Dopplera i ew. zastosowaniem testu uciskowego. Z uwagi na z analizowany związek ZO z procesami infekcyjnymi wykonano szereg badań bakteriologicznych. W razie wystąpienia gorączki jednocześnie z żyły obwodowej oraz kanału cewnika centralnego krew pobierano na posiew z następowym oznaczeniem DTP. Ponadto wykonywano badanie bakteriologiczne końca dystalnego usuwanego cewnika centralnego, a także ew. treści ropnej okolicy wkłucia cewnika. W analizie statystycznej przeprowadzono badanie istotności różnic w zakresie częstości występowania ZO grupach wyodrębnionych pod względem badanych parametrów. Zależności między parametrami badano stosując test chi-kwadrat Pearsona, a w przypadku oczekiwanej liczności grup poniżej 5 osób za pomocą testu dwustronnego Fishera –Freemana-Haltona. Za istotny statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$. W celu ustalenia czynników ryzyka ZO przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej- w modelu jednoczynnikowym i wieloczynnikowym. Na podstawie analizy wieloczynnikowej zidentyfikowano niezależne czynniki ryzyka zakrzepicy odcewnikowej. Dla każdego z wyłonionych czynników ryzyka określono iloraz szans OR (ang. odds ratio) wystąpienia punktu końcowego-zakrzepicy odcewnikowej. Wyniki podano z przedziałem ufności –CI (ang. confidence interval) 95%.

W badanej grupie pacjentów (200 insercji) potwierdzono obecność zakrzepicy odcewnikowej w 27 przypadkach , co stanowi o częstości występowania- 13,5 %. Mediana czasu do wystąpienia zakrzepicy wyniosła 17 (1-49) dni.

W 13/27 (48,1 %) przypadkach występowanie zakrzepicy odcewnikowej skojarzone było ze współistnieniem infekcyjnych powikłań odcewnikowych- 13 przypadków pod postacią zakażenia miejsca wchodu cewnika, w tym 6 spełniających kryteria posocznicy odcewnikowej.

Nie wykazano związku pomiędzy wystąpieniem zakrzepicy odcewnikowej, a następującymi parametrami: płcią, wiekiem, rozpoznanie choroby podstawowej, stanem zaawansowania choroby podstawowej, miejscem insercji cewnika, lokalizacją dystalnego końca cewnika, zakrzepicą odcewnikową w wywiadzie, stosowaniem przedłużonych wlewów

cytostatyków, leczeniem cisplatyną, podwyższonym stężeniem D-dimerów w osoczu, dodatnim wynikiem posiewu krwi pobranej przez cewnik, dodatnim posiewem końca dystalnego cewnika, DTP>2h.

Na podstawie analizy wykonanej metodą regresji logistycznej, w modelu jednoczynnikowym potwierdzono związek pomiędzy zakrzepicą odcewnikową, a leczeniem > II linii chemioterapii (p=0,015), zakażeniem miejsca wchodu cewnika (p<0,001), posocznicą odcewnikową (p=0,001), infekcją odcewnikową spowodowaną zakażeniem gronkowcami koagulazoujemnymi (p=0,002).

Po przeprowadzeniu analizy metodą regresji logistycznej w modelu wieloczynnikowym, zidentyfikowano 2 niezależne czynniki wystąpienia zakrzepicy odcewnikowej- zakażenie miejsca wchodu cewnika ([OR]= 5,0 95% CI, 1,6-16,3, p=0,0064) oraz leczenie chemioterapią >2 linii ([OR]= 3,57 95% CI, 1,27-2,46, p=0,0155).

Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono korelację pomiędzy infekcjami pochodzenia odcewnikowego, a występowaniem zakrzepicy odcewnikowej. Wyniki te stanowią potwierdzenie przesłanek patogenetycznych dotyczących wzajemnego silnego związku pomiędzy powikłaniami o charakterze zakrzepowym i infekcyjnym. Spośród parametrów świadczących o infekcji odcewnikowej zakażenie miejsca wchodu cewnika zostało zidentyfikowane jako niezależny czynnik ryzyka zakrzepicy odcewnikowej. Ponadto niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy odcewnikowej, związanym prawdopodobnie z istotnym uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego jest leczenie chemioterapią >II linii.

XI SUMMARY

Central venous catheters (CVCs) are frequently used in patients with hematological malignancies in order to administer chemotherapy, stem cell infusions, as well as blood sampling. Reported complications consist of mechanical ones, CVC-related infections and thrombosis. Although the pathogenesis of the CVC-related thrombosis is multifactorial, the venous endothelial damage seems to play the most important role. Moreover, there is accumulating evidence showing that CVC-related thrombosis and CVC-related infection are not separate entities. They seem to have a bi-directional relationship. Previous studies of CVC-related thrombosis are mainly based on retrospective analyses of oncological and intensive care unit patients. Only few data is available on hematological patients. These patients differ from the other patients with respect to more severe and prolonged thrombocytopenia and leukopenia as well as through abnormalities of plasma coagulation.

The aim of this study was to estimate incidence and risk factors of CVC-related thrombosis. This study was performed between March 2008 to March 2010 in the Clinic of Hematology of the University of Medical Sciences in Poznań. Consecutive patients with hematological disorders who underwent CVC-positioning were eligible for the study. Finally total of 200 cases of CVC-positioning in 104 patients were enrolled in the study. The patients were 18 to 76 years old with a median of 45 years. All patients were inserted by 3 lumen polyurethane catheter impregnated with chlorhexidine/silver sulfadiazine (Arrow).

The patients were followed until their catheter was removed. The catheter was then removed due to the end of hospitalization or episode of occlusion, and in some cases of CVC-related thrombosis, catheter related blood stream infection (CR-BSI), or exit site infection. The time of observation ranged from 4 to 183 days, with a median of 27 days.

There were analysed postulated risk factors of CVC-related thrombosis such as: sex, age, insertion place, localization of CVC tip, diagnosis, stage, previous CVC-related thrombosis, kind of treatment, CVC-related infection, increased concentration of D-dimers in plasma.

Every 10-14 days patients were screened for CVC-related thrombosis by compression Doppler ultrasound , additionally, ultrasonography were performed after clinical symptoms suggesting CVC-related thrombosis.

At each episode of onset of fever, blood culture were drawn: one via the CVC, and one by standard venipuncture. In a presence of clinical signs of exit site infection with exudation swab culture was taken. Moreover catheter tip culture was performed routinely.

Differences for categorical variables were tested using the Pearson chi-square test, or two-sided exact Fisher-Freeman-Halton test. In next step there were performed univariate and multivariate analysis for CVC-related risk factors. In multivariate analysis was carried out using logistic regression with stepwise removal of insignificant variables, with odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) provided. All statistical test were considered significant when $p < 0,05$.

The incidence of the CVC-related thrombosis was confirmed in 27 cases (13.5 %). The median time to CVC-related thrombosis was 17 (1-49) days.

In 13/27 (48.1%) cases CVC-related thrombosis was correlated the CVC-related infection: 13 cases- exit site infection included 6 cases CR-BSI.

The study didn't reveal association between CVC-related thrombosis age, sex, and the former incidence CVC-related thrombosis, hematological diagnosis and its stage. Similarly, the place of catheter insertion, catheter's tip localization, prolonged chemotherapy, chemotherapy with cisplatin, elevated concentration of D-dimers in plasma, a positive result of blood culture drawn through the catheter, positive culture of tip of the catheter, and DTP > 2h are all found to be uncorrelated with occurrence of CVC-related thrombosis. Based on the univariate analysis, it was found correlation between CVC-related thrombosis and treatment with more than 2 lines of chemotherapy ($p=0,015$), exit site infection ($p < 0,001$), CR-BSI ($p=0,001$), and coagulase-negative staphylococci (CoNS) infection ($p=0,002$).

Multiple logistic regression analysis identified two statistically significant independent risk factors of CVC-related thrombosis: exit site infection (odds ratio [OR]= 5,0 95% CI, 1,6-16,3, $p=0,0064$) and chemotherapy > II line (odds ratio [OR]= 3,57 95% CI, 1,27-2,46, $p=0,0155$).

In conclusion, according to described pathogenetic bidirectional relationship of thrombotic and infectious processes, there is strong correlation between CVC-related thrombosis and CVC-related infections. Exit site infection is an independent factor of CVC-related thrombosis. Moreover, the second identified independent risk factor of CVC-related thrombosis there is a treatment of chemotherapy > II line.

