

lek. Bartosz Kotkowicz

Zastosowanie długotrwałych centralnych dostępów dożylnych u dzieci. Analiza powikłań

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Przemysław Mańkowski

Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2017

Serdeczne podziękowania
za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie
przygotowywania pracy doktorskiej,
cierpliwość i wyrozumiałość oraz stała motywacja
do nieustannego działania składam na ręce
Pana Profesora dr hab. n. med. Przemysława Mankowskiego

Szczególne podziękowania pragnę złożyć
mojemu Szefowi
Panu dr. n. med. Wojciechowi Choinskiemu
za inspiracje do podjęcia tematu pracy
i codzienne wsparcie w realizowaniu nowych zadań.

Dziękuję Kolegom
z Oddz. Chirurgii i Urologii Dziecięcej w Olsztynie
za stałe wsparcie.

Dziękuję Rodzicom i Bratu

Mojej żonie Oli

Moim dzieciom Hani i Krzysiovi

Spis treści

1.	Wstęp	9
1.1.	Cześć teoretyczna.....	10
1.1.1.	Rys historyczny.....	10
1.1.2.	Zarys anatomii i fizjologii naczyń krwionośnych	13
1.1.3.	Charakterystyka wybranych długoterminowych dożylnych cewników centralnych .	19
1.1.4.	Metody implantacji długoterminowego dożylnego cewnika centralnego	21
1.1.5.	Pielęgnacja długotrwałego dożylnego dostępu centralnego	23
1.1.6.	Powikłania stosowania centralnych długotrwałych dostępuów żylnych.....	24
1.1.6.1.	Powikłania infekcyjne	25
1.1.6.2.	Powikłania zakrzepowe.....	27
1.1.6.3.	Powikłania mechaniczne.....	28
1.1.7.	Wybrane zagadnienia dotyczące długotrwałych dożylnych dostępuów centralnych u noworodków i niemowląt	29
2.	Cel pracy.....	31
3.	Populacja badana	32
3.1.	Charakterystyka kliniczna populacji.....	33
3.2.	Kwalifikacja do zabiegu wszczepienia permanentnego dożylnego cewnika centralnego	36
3.3.	Zasady implantacji cewnika centralnego	37
3.4.	Charakterystyka okresu obserwacji cewników centralnych.	39
4.	Kategoryzacja pacjnetów	40
5.	Obliczenia statystyczne.....	38
6.	Powikłania stosowania cewników centralnych u dzieci leczonych hematoonkologicznie.....	42
6.1.	Powikłania w czasie implantacji cewnika centralnego.....	43
6.2.	Powikłania wczesne	43
6.3.	Powikłania późne	46
6.3.1.	Powikłania późne infekcyjne.....	47
6.3.2.	Powikłania późne zakrzepowe	50
6.3.3.	Powikłania późne mechaniczne - dysfunkcja cewnika.....	51
6.4.	Podsumowanie.....	53
7.	Porównanie grup pacjentów	54

7.1.	Port naczyniowy vs. cewnik centralny tunelizowany.....	54
7.1.1.	Całkowity czas utrzymania cewnika centralnego.....	54
7.1.2.	Rodzaje powikłań	55
7.1.3.	Wiek pacjenta w dniu implantacji cewnika.....	55
7.1.4.	Czas utrzymania cewnika centralnego	56
7.2.	Metoda implantacji cewnika: metoda otwarta vs metoda Seldingera	57
7.2.1.	Wiek pacjenta w dniu implantacji cewnika.....	57
7.2.2.	Czas trwania procedury.....	57
7.2.3.	Waga pacjenta.....	58
7.2.4.	Liczba planowo usuniętych cewników centralnych	58
7.2.5.	Ocena różnic nie istotnych statystycznie dla następujących zmiennych:.....	58
7.3.	Rodzaje cewnika w grupie implantowanej met. Seldingera: port vs cewnik tunelizowany.....	59
7.4.	Sposób implantacji cewnika w grupie cewników tunelizowanych: met. otwarta vs. met. Seldingera	60
7.5.	Sposób implantacji cewnika w grupie portów naczyniowych: met. otwarta vs. met. Seldingera.....	60
7.6.	Rodzaje cewnika w grupie implantacji metodą otwartą: cewniki tunelizowane vs. porty naczyniowe	61
7.7.	Rodzaje cewników w grupie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: cewnik tunelizowany vs. port naczyniowy	62
7.8.	Grupa pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: grupa standardowego ryzyka wznowy vs. grupa podwyższonego ryzyka wznowy.....	62
7.9.	Grupa pacjentów z implantowanym długoterminowym cewnikiem centralnym: bez powikłań vs. z powikłaniami późnymi.....	63
7.10.	Grupa pacjentów z implantowanym tunelizowanym długoterminowym cewnikiem centralnym: bez powikłań vs. z powikłaniami.....	65
7.11.	Grupa pacjentów z implantowanym portem naczyniowym: bez powikłań vs. z powikłaniami.....	65
8.	Ocena czynników ryzyka	67
9.	Dyskusja	70
9.1.	Charakterystyka populacji.....	71
9.2.	Powikłania	71
9.2.1.	Powikłania śródoperacyjne	72
9.2.2.	Powikłania wczesne	75
9.2.3.	Powikłania późne	79

9.2.3.1 Późne powikłania infekcyjne	79
9.2.3.2. Powikłania późne zakrzepowe	86
9.2.3.3. Powikłania późne mechaniczne	90
9.2.4. Podsumowanie powikłań późnych.....	94
9.3. Czynniki ryzyka	96
9.4. Porównania: Cewnik tunelizowany vs port naczyniowy	97
9.5. Porównanie metody implantacji cewnika: met. punkcji przezskórnej vs. metoda otwarta.....	99
10. Podsumowanie.....	102
11. Wnioski.....	100
12. Streszczenie	101
13. Summary.....	102
14. Bibliografia.....	103

Spis skrótów

ACC – tętnica szyjna wspólna (łac. arteria carotis communis)

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (angl. acute lymphoblastic leukemia)

AML – ostra białaczka szpikowa (angl. acute myeloid leukemia)

ANLL – ostra białaczka nielimfoblastyczna (angl. acute non-lymphoblastic leukemia)

BMT- przeszczep szpiku (angl. bone marrow transplant)

CFU – ilość jednostek formujących kolonię (angl. colony forming unit)

CRBSI – zakażenie krwi związane z użyciem cewnika centralnego(angl. catheter related bloodstream infection)

CVAD – dożylny dostęp centralny (angl. central venous access device)

CVC – dożylny cewnik centralny (central venous catheter)

DTP – dodatni czas różnicowania (angl. differentia time of positivity)

FEP –fluorinated ethylen propylen (teflon)

MRCNS – odporne na metycylinę paciorkowce koagulazoujemne (angl. metycylin resistant koagulazo negative Streptococcus)

PICC – cewnik centralny implantowany przez żyłę obwodową (angl. peripherally central venous catheter)

PCV – polichlorek winylu

TFE – tetrafluoroetylen

TPA – tkankowy aktywator plazminogenu (angl. tissue plazminogen activator)

TPN – całkowite żywienie pozajelitowa (angl. total parenteral nutrition)

VCS – żyła główna górna (angl. vena cava superior)

VJI – żyła szyjna wewnętrzna (łac. vena jugularis interna)

VJE – żyła szyjna zewnętrzna (łac.vena jugularis extrena)

1. Wstęp

Od lat 70-tych XX wieku do powszechnego użytku w procesie terapeutycznym wprowadzone zostały długotrwałe dożylnie dostępy centralne. Początkowo stosowane w żywieniu pozajelitowym (1) i dializoterapii (2), z czasem znalazły zastosowanie w innych dziedzinach medycyny, w tym w onkologii i hematologii. Cewniki centralne przez to, że zapewniają dostęp do dużych naczyń żylnych, umożliwiają terapię, wymagającą podawania leków o wysokim stężeniu, miejscowo drażniących lub preparatów o dużej objętości (3). Możliwość utrzymania długotrwałego dostępu dożylnego eliminuje konieczność wielokrotnych iniekcji obwodowych, a tym samym redukuje ból i stres związany z ich zakładaniem. Wymienione wyżej cechy to tylko część zalet, jakie spowodowały, że permanentne cewniki centralne znalazły zastosowanie w leczeniu hematoonkologicznym populacji dziecięcej. Ich użycie wpisuje się także w zakres działań, mających na celu poprawę komfortu terapii pacjentów (4), przede wszystkim poprzez redukcję zabiegów medycznych do niezbędnego minimum.

W ostatnich 50 - latach dokonał się ogromny postęp w leczeniu onkologicznym pacjentów wieku rozwojowego, o czym świadczy systematycznie obniżający się współczynnik umieralności (5). Każdego roku w krajach Unii Europejskiej nowotwory złośliwe rozpoznawane są u ok 15 000 pacjentów w wieku do 19 r.ż., a ok 3 tys dzieci rocznie umiera w przebiegu leczenia tego typu nowotworów. W Polsce, gdzie populacja dzieci szacowana jest na ok 8 mln, liczba rozpoznań nowotworu złośliwego rocznie wynosi ok 1000 (12,2/100 tys populacji), a liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych oscyluje wokół 250 rocznie. Ok 25% zachorowań u dzieci stanowią białaczki, 20% to nowotwory układu nerwowego, ok 17% - chłoniaki. Pozostałe lokalizacje, z poziomem zachorowalności ok 5% dotyczą nowotworów kości i chrząstki, nerki, jądra. Nowotwory złośliwe, występujące w populacji dziecięcej stanowią ok 1 % zachorowalności w populacji ogólnej. Mimo to biorąc pod uwagę lokalizacje choroby ok 10% rozpoznanych białaczek, 20% guzów kości i 15% chłoniaków Hodgkina dotyczy populacji dziecięcej. Skalę problemu obrazują dane prezentowane przez GUS i PZH - NIZP, które wskazują, że w 2011 r. w związku z chorobą nowotworową pacjentów do 18 r. udzielono 55,1 tys porad specjalistycznych w poradniach onkologicznych, a z powodu nowotworów złośliwych w 2012 r. odbyło się 11 903 hospitalizacji (6) Większości tych pacjentów, obok leczenia chirurgicznego i radioterapii będzie wymagało głównie chemioterapii. Aktualne protokoły postępowania w chorobach nowotworowych w większości wypadków wymagają zastosowania długotrwałego dożylnego dostępu centralnego.

Zastosowanie długotrwałych dożylnych dostępu naczyniowych pozwoliło na wprowadzenie nowoczesnych, intensywnych strategii leczenia w onkologii, skutecznej terapii noworodków i wcześniaków, udoskonalenia metod żywienia pozajelitowego, w tym programów domowego żywienia pozajelitowego. Jednocześnie zwiększyło komfort życia pacjentów, którzy należą do grupy chorych leczonych przewlekłe, narażonej na liczne komplikacje i trudności, stąd każde udogodnienie terapii ma dla nich duże znaczenie. Z drugiej strony postęp metod leczenia, skład leków czy żywienia pozajelitowego jest na tyle zaawansowany, że w przypadku powikłań i wyłączenia długotrwałego dostępu centralnego przerwany zostaje skomplikowany proces terapeutyczny. Nie istnieje bowiem równie skuteczna, długoterminowa, alternatywna droga prowadzenia leczenia. Sytuacja taka wymusza szczegółowe poznanie mechanizmów powstawania powikłań około cewnikowych, międzyośrodkową wymianę doświadczeń w obszarze profilaktyki, sposobów postępowania pielęgnacyjnego i leczenia powikłań.

1.1. Część teoretyczna

Część teoretyczna pracy zawiera krótki rys historyczny, opisujący początki stosowania wkłucia centralnego, nowatorskie podejście do sposobów zakładania dojścia permanentnego, pierwsze doniesienia o powikłaniach. Następnie opisana zostanie anatomia najważniejszych regionów ciała, w których obecnie wprowadza się cewniki centralne, z uwzględnieniem odrębności wieku rozwojowego. Kolejny podrozdział to charakterystyka cewników używanych w kateteryzacji naczyń żylnych: cewnika tunelizowanego Broviac/Hickman, portu naczyniowego. Technika założenia wkłucia centralnego, wskazania i przeciwwskazania do jego założenia to temat kolejnego podrozdziału. W ostatniej części opisane zostaną najczęściej występujące powikłania związane ze stosowaniem CVC.

1.1.1. Rys historyczny

Pierwszy udokumentowany opis 22 naczyń przenoszących powietrze i płyny, połączonych z sercem pochodzi z ok 1500 r. PNE i znajduje się w Papirusie Ebersa. W czasach nowożytnych po raz pierwszy anatomię i fizjologię układu krążenia opisał w 1616 r. William Harvey (1578-1657). Od tego czasu kolejni badacze i lekarze podejmowali próby uzyskania dostępu do naczyń krwionośnych. Jednym z nich był Wren, który w 1656 r. wykonał iniekcję dożylną u psa. Wykorzystał do tego celu gęsie pióro połączone ze świńskim pęcherzem, przez które podawał wino, piwo i opium.

Podobne eksperymenty prowadzili Lower i King w 1665 r., przetaczając krew z tętnicy szyjnej żyjącego psa do żyły szyjnej innego psa, używając rurki z gęsiego pióra. Pierwszy opis dostępu żylnego u ludzi opisany przez Escholtza pochodzi z 1665 r. Kolejne lata przyniosły doniesienia o próbie przetoczenia człowiekowi krwi zwierzęcej (Wheatley, 1666; Lower, Denis 1667r). Eksperymenty te kończyły się ciężkimi powikłaniami i często zgonem pacjentów. Rozporządzeniem ówczesnych władz i kościołów zakazano podobnych doświadczeń. Dopiero w 1818 r. Blundell opublikował opis przypadku, w którym przeprowadził skuteczną transfuzję krwi u położnicy z masywnym krwotokiem. (7)

Wiek XIX przyniósł wprowadzenie zasad aseptyki (Lister, 1870), udane próby leczenia dożylnego pacjentów chorych na cholere i pacjentów we wstrząsie hipowolemicznym. Prowadzone były także próby cewnikowania dużych naczyń żylnych u zwierząt. Z 1876 r. pochodzi pierwszy opis powikłania, jakim była perforacja ściany prawej komory serca przy próbie cewnikowania żyły głównej górnej u psa. Z tego okresu znane są także doniesienia o zaburzeniach rytmu serca po założeniu wkłucia centralnego u zwierząt. (7)

Z początkiem XX wieku rozpoczęły się eksperymenty z cewnikowaniem dużych naczyń żylnych u ludzi. Pierwsza publikacja dokumentująca udaną próbę cewnikowania żył centralnych pochodzi z 5 listopada 1929r. Jej autor, Forssmann, przeprowadził eksperyment na własnym organizmie, wprowadzając cewnik moczowy 4Fr (wcześniej sterylizowany w oliwie z oliwek) przez żyłę lewego dołu łokciowego na długość 35 cm. Następnie udokumentował położenie cewnika zdjęciem rtg klatki piersiowej. (8) Warto zauważyć, że ten niemiecki chirurg w swojej pracy oprócz techniki cewnikowania, kładł nacisk także na korzyści, jakie dawał taki cewnik, czyli możliwość pobrania krwi do badania i podawania leków. Sam Forssmann zastosował swoją metodę tylko raz, u pacjentki leczonej z powodu ropnego zapalenia otrzewnej po perforacji wyrostka robaczkowego. Przez cewnik podawał glukozę, adrenalinę i strofantynę. Pacjentka po krótkotrwałej poprawie stanu ogólnego zmarła. Publikacja Forssmana nie cieszyła się dużą popularnością, a jej autor odstąpił od dalszych prób. Po tym eksperymencie Forssman został zwolniony z Uniwersytetu Medycznego w Berlinie. Dopiero w 1936 r. Cournand i Richards wykorzystali metodę cewnikowania żyły głównej górnej do badań nad niewydolnością serca, chorobami zastawek serca i zmianami fizjologicznymi występującymi we wstrząsie. (9) W rezultacie w 1956 r. za swoje osiągnięcia Cournand, Richards i Forssmann otrzymali Nagrodę Nobla w Dziedzinie Medycyny.

Po II wojnie światowej, rozwój i zastosowanie nowych technologii w przemyśle szło w parze z wprowadzeniem nowych osiągnięć w medycynie. Do produkcji cewników naczyniowych zaczęto wykorzystywać nowoczesne materiały. Na początku zastosowano plastik (polietylen), którego głównym atutem była elastyczność. Niezależnie od siebie w 1945 r. Meyers i Zimmerman użyli takich cewników do prowadzenia żywienia pozajelitowego u dzieci. Nulsen i Spitz w 1952 r. zastosowali cewnik polietylenowe w leczeniu wodogłowia do drenażu płynu mózgowo - rdzeniowego z prawej komory mózgu do żyły szyjnej wewnętrznej. Z czasem jednak okazało się, że plastikowe cewniki niosą ze sobą duże ryzyko powikłań zakrzepowych. Kolejne lata przyniosły próby z innymi materiałami jak PCV, TFE czy FEP. W 1961 r. Stewart i wsp. (7) przedstawili swoje doświadczenia z użyciem cewnika silastikowego u pacjentów dializowanych. Zaobserwowali oni znaczne zmniejszenie liczby zakrzepic okołocewnikowych. Innym poważnym powikłaniem u pacjentów, u których zastosowano dożylny cewnik centralny były zakażenia miejscowe i uogólnione. W 1973 r. W. Broviac opisał grupę pacjentów żywionych pozajelitowo, u których stwierdził istotnie rzadziej występujące powikłania septyczne i zakrzepowe (10). Wynikało to z zastosowania dożylnego cewnika centralnego, którego dalsza część wyprowadzona była poza powłoki w tunelu podskórnym, oddalając tym samym miejsce wyprowadzania cewnika od miejsca wkłucia do żyły. Broviac był nefrologiem i zastosował dodatkową modyfikację cewnika, podobną do tej, jaka jest stosowana w dializie otrzewnowej: dystalny odcinek cewnika zaopatrzył w mufkę z dakronu, którą umieścił w tunelu podskórnym. Mankiet ten miał za zadanie wytworzenie blizny w tkance podskórnej, przez co dodatkowo stabilizował cewnik, a także stanowił barierę przeciwko migracji drobnoustrojów wzdłuż zewnętrznej ściany cewnika. 6 lat później Hickman, hematolog, zastosował zmodyfikowany cewnik Broviaca w chemioterapii (11). Różnice wynikały z konieczności użycia większych przepływów u chorych leczonych przeszczepem szpiku i polegały na zwiększeniu światła cewnika i grubości jego ściany. Opracowano wersje dwu- i trójświatłowe, aby umożliwić pobieranie próbek i równoczesne podawanie leków. Zmiany w sposobie leczenia onkologicznego, wymagające permanentnego, ale okresowego dostępu centralnego, potrzeba utrzymania codziennej, nieograniczonej aktywności wśród pacjentów, ciągła próba ograniczenia liczby powikłań doprowadziły do sytuacji, w której zaczęto szukać nowych metod wprowadzenia cewnika centralnego.

W 1982 r. Niderhuber po raz pierwszy opisał zastosowanie całkowicie wszczepialnych urządzeń do przewlekłego dostępu naczyniowego (12). Wykorzystał znany od 1963 r. podskórny zbiornik do wstrzyknięć podpajecznówkowych. W ten

sposób powstał Infuse-A-Port - pierwszy port naczyniowy, połączony z cewnikiem naczyniowym, którego końcówka znajdowała się w żyły centralnej. Kolejne lata przyniosły modyfikację kształtu portów, materiałów z jakich zostały wykonane (stal, ceramika, tytan), liczby komór do podania leków. Obecnie porty naczyniowe stosowane są powszechnie, w tym u noworodków i dzieci. Na podstawie danych Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Curie - Skłodowskiej w Polsce rocznie wszczepia się ok 700 - 1000 portów (13). Podobne dane z terenu USA mówią o ok 500 000 portów rocznie (14).

Ewolucji materiałów używanych do produkcji cewników, towarzyszyły nowe doniesienia dotyczące sposobu i miejsca ich wprowadzania. W 1945 r. Zimmermann po raz pierwszy wprowadził plastikowy cewnik do żyły obwodowej przez światło igły. 5 lat później rezydent anestezjologii Mayo Clinic Massa zaprojektował i wprowadził do użycia prototyp igły typu venflon (15). Wkłucia te dotyczyły naczyń obwodowych kończyn górnych. Pierwsze doniesienie o przezskórnym nakłuciu żyły podobojczykowej podchodzi z 1952 r. Aubaniac wykorzystywał ten dostęp w celu prowadzenia intensywnej resuscytacji płynowej rannych żołnierzy (16). Dwa lata później tą samą drogą wykonał angiokardiografię. W 1962 r. Wilson zastosował ten dostęp w celu wprowadzenia cewnika do żyły głównej górnej (17). W 1953 r. Seldinger opisał metodę wprowadzania cewnika centralnego po giętkiej prowadnicy "J". (18) Pierwotny opis dotyczył żyły udowej, ale już w 1968 roku Branthwaite i Bradley zastosowali technikę Selingera do założenia dostępu centralnego przez żyłę szyjną wewnętrzną. W kolejnych latach opisano szereg modyfikacji dostępu anatomicznych do żył centralnych.

1.1.2. Zarys anatomii i fizjologii naczyń krwionośnych

Znajomość anatomii prawidłowej naczyń żylnych wykorzystywanych do wprowadzenia cewnika centralnego oraz najczęściej występujących wariantów w ich przebiegu jest warunkiem koniecznym bezpiecznego i prawidłowego przeprowadzenia procedury. (19) W populacji dziecięcej duże znaczenie mają różnice związane z wiekiem pacjenta. Ważnym elementem jest również podstawowa znajomość fizjologii przepływu krwi przez naczynia krwionośne.

U podstaw powszechnego użycia cewników centralnych leży możliwość infuzji dożylniej substancji, których podawanie do naczyń obwodowych powodowały miejscowe powikłania. Związane jest to z dynamiką przepływu krwi w dużych

naczyniach żylnych. Zgodnie z Prawem Hagena - Poiseuilla w układzie krążenia, w którym długość naczyń jest stała, przy założeniu stałego hematokrytu i stałego ciśnienia perfuzyjnego – na przepływ w naczyniu głównie ma wpływ promień naczynia do 4 potęgi. Średnica żyły odpromieniowej u dorosłego pacjenta wynosi ok 8mm, natomiast żyły głównej górnej - 16-18 mm. Skutkuje to ok 20 krotną różnicą w szybkości przepływu krwi, który wynosi odpowiednio: 60-95 ml/min i 2000 ml/min. (20) Tak szybki przepływ w żyłę główną górną prowadzi do znacznej hemodilucji substancji podawanych bezpośrednio do tego naczynia. Pozwala to na iniekcję związków drażniących, o wysokim stężeniu czy różnym od krwi poziomie pH (21).

Dostęp do żył centralnych uzyskuje się poprzez cewnikowanie żył doprowadzających położonych bardziej obwodowo. W przypadku dołyków żyły głównej górnej najczęściej wykorzystywane do tego celu są: żyła szyjna wewnętrzna, żyła podobojczykowa, żyła szyjna zewnętrzna i żyła odpromieniowa. W celu wprowadzenia cewnika do żyły głównej dolnej wykonuje się nakłucie żyły udowej. Opisywane są także miejsca dostępu naczyniowego wykorzystywane rzadko i w sytuacjach specjalnych. Należą do nich: żyła twarzowa wspólna, żyła pępkowa, żyła nieparzysta, żyła śledzionowa, żyła kręzkowa, żyły międzyżebrowe, przez wątrobowe i łędźwiowe nakłucie żyły głównej dolnej. (22)

Żyła szyjna wewnętrzna (VJI) jest główną drogą odpływu krwi pochodzącej z mózgowia i jamy czaszki, twarzy i większej części szyi. Jest to stosunkowo duża żyła (8-12mm średnicy) , o stałych anatomicznych punktach odniesienia, łatwa w obrazowaniu USG. Ze względu na korzystne warunki wytworzenia krążenia obocznego, można ją podwiązać. Rozpoczyna się opuszką górną, jako przedłużenie zatoki esowatej na podstawie czaszki. W dalszym przebiegu kieruje się w dół, początkowo wzdłuż tylnego - bocznego brzegu tętnicy szyjnej wewnętrznej, następnie bocznie od tętnicy szyjnej wspólnej, kończy się do tyłu od stawu mostkowo - obojczykowego, gdzie łączy się z żyłą podobojczykową, tworząc żyłę ramiennie - głowową. Prawa żyła ramiennie - głowowa ma ok 2,5 cm długości i jest skierowana pionowo w stronę prawego przedsionka serca. Lewa żyła ramiennie-głowowa przechodzi na stronę prawą i łączy się z żyłą ramiennie - głowową prawą na wysokości I stawu mostkowo - żebrowego prawego tworząc żyłę główną górną (VCS). W zależności od wzrostu pacjenta długość VCS waha się od 3 do 10 cm. Trzecim dużym naczyniem uchodzącym do VCS jest żyła nieparzysta odbierająca krew żylną z klatki piersiowej i kręgosłupa piersiowego. Najważniejsze struktury sąsiadujące z VJI to tętnice szyjne wewnętrzne, następnie wspólna, i nerw błędny. Struktury te znajdują się wewnątrz pochewki naczyniowej, która związana jest z

blaszką przedtchawiczą powięzi szyjnej. Nerw błędny przebiega w tylnym kącie tętniczo - żylnym. (23) Stosunek położenia VJI do tętnicy szyjnej wspólnej na jej przebiegu jest zmienny. (24) Zwykle żyła położona jest do przodu i bocznie od tętnicy. W ok 20% przypadków żyła i tętnica położone są jedna nad drugą. (25) Żyła szyjna wewnętrzna po stronie prawej jest zwykle szersza; wynika to prawdopodobnie z prostego przebiegu żyły w kierunku prawego przedsionka.

W każdym położeniu szyi żyła szyjna wewnętrzna przykryta jest mięśniem mostkowo - obojczykowo - sutkowym. Po stronie bocznej żyły położony jest łańcuch węzłów chłonnych szyjnych, które w przypadku patologicznego rozrostu powodują ucisk żyły, mogący doprowadzić do utrudnionego odpływu krwi.

Anatomiczne punkty orientacyjne, niezbędne przy nakłuwaniu tworzą trójkąt Sedillota.

Tworzą go: głowa przyśrodkowa i boczna mięśnia mostkowo - obojczykowo - sutkowego (MOS), podstawa trójkąta jest obojczyk. Żyła szyjna wewnętrzna leży pod skórnie w okolicy szczytu trójkąta, po stronie prawej w 97 %, po stronie lewej w 79%.

(26) U większości pacjentów żyła w tym miejscu znajduje się na głębokości do 1,5 cm.

(27) W przypadku trudności z aspiracją krwi na tej głębokości można podejrzewać przejście igłą przez obie ściany żyły, tzw. "back-walling". Dalsza penetracja w głąb w tej lokalizacji (>2,5 cm) może doprowadzić do uszkodzenia opłucnej i płuca.

Anatomia ultrasonograficzna trójkąta Sedillota obrazuje VJI i ACC jako dwa hypoechoogeniczne okrągłe pola. Tętnica szyjna wspólna w przekroju poprzecznym ma mniejszą średnicę od żyły szyjnej wewnętrznej, ale cechą odróżniającą te naczynia pozostaje podatność na ucisk głowicy USG tj. żyła ugina się pod naciskiem, wyraźnie zmniejszając swoje światło, w przeciwieństwie do tętnicy, której średnica pozostaje niezmienną.

Żyła podobojczykowa odprowadza krew z kończyny górnej, przedniej ściany klatki piersiowej oraz głębokich części szyi. Jest przedłużeniem dośrodkowym żyły pachowej. Rozpoczyna się w okolicy zewnętrznego brzegu I żebra, na dolnej powierzchni obojczyka. Dopływ kończy w kącie żylnym, tworząc z żyłą szyjną wewnętrzną żyłę ramiennie - głowową. Przebieg żyły lewej i prawej nie jest symetryczny. Po stronie lewej, żyła podobojczykowa gładkim łukiem przechodzi w żyłę ramiennie - głowową lewą, a następnie w żyłę główną dolną. Po stronie prawej ujście żyły podobojczykowej do żyły głównej dolnej odbywa się pod kątem ok 90 st. (23) Może to skutkować trudnościami we wprowadzeniu cewnika do VCS. Ściana żyły podobojczykowej jest ściśle związana ze sąsiadującymi strukturami: z okostną obojczyka od przodu, więzadłem żebro - obojczykowym, powięzią mięśnia pochylego przedniego od tyłu. W efekcie ściany żyły są sztywne, a jej światło otwarte

nawet, gdy żyła szyjna wewnętrzna i ramiennie - głowowa są zapadnięte (np. we wstrząsie hipowolemicznym). (24) Stosunki anatomiczne okolicy żyły podobojczykowej determinują wystąpienie możliwych powikłań. W miejscu przejścia żyły pachowej w podobojczykową, bezpośrednio za żyłą znajdują się w kolejności: mięsień pochyły przedni, o grubości od 5mm u dzieci do 15 mm u dorosłych, po którego przedniej powierzchni przebiega nerw przeponowy, kierując się w stronę przyśrodkową. Pod mięśniem położona jest tętnica podobojczykowa, a głębiej gałęzie splotu barkowego. Nieprawidłowe prowadzenie końcówki igły może doprowadzić do nakłucia tętnicy podobojczykowej lub nawet uszkodzenia gałęzi splotu. Ucisk spowodowany przez krwiaka tej okolicy może skutkować czasowym porażeniem gałęzi splotu. Bardziej dystalnie położona żyła pachowa nie jest oddzielona od tożsamej tętnicy warstwą mięśni, co powoduje, że ryzyko niezamierzonego nakłucia tętnicy jest wyższe. Przyśrodkowo od pierwszego żebra, za żyłą podobojczykową znajdują się w kolejności: nerw przeponowy, tętnica piersiowa wewnętrzna i osklepek opłucnej. Aby uniknąć uszkodzenia opłucnej przy nakłuciu żyły podobojczykowej należy prowadzić igłę możliwie najbardziej poziomo. Ocena anatomii żyły podobojczykowej w badaniu USG w czasie rzeczywistym przy punkcji jest ograniczona, ze względu na jej położenie między obojczykiem a pierwszym żebrem. (28) Dobrze widoczna jest natomiast żyła i tętnica pachowa. (29)

Żyła odpromieniowa rozpoczyna się u podstawy palca pierwszego ręki. Następnie biegnie powierzchownie po bocznej stronie przedramienia do dołu łokciowego, gdzie oddaje gałąź łączącą z żyłą odłokciową. Po wyjściu z dołu łokciowego kieruje się po w górę po bocznej stronie mięśnia dwugłowego ramienia. Następnie przechodzi w bruździe między mięśniem naramiennym a piersiowym większym. Jest to miejsce preparowania żyły w technice otwartej założenia cewnika centralnego. Żyła odpromieniowa uchodzi do żyły pachowej.

Żyła szyjna zewnętrzna leży powierzchownie w stosunku do żyły szyjnej wewnętrznej. Biegnie w dół od kąta żuchwy, przechodzi nad mięśniem mostkowo - obojczykowo - sutkowym od przodu do tyłu, następnie przechodzi przez powięź szyi i uchodzi do żyły podobojczykowej lub szyjnej wewnętrznej. Ze względu na swój powierzchowny przebieg, w wielu przypadkach widoczna jest podczas kaniulacji. Żyła ta wykorzystywana głównie, jako dojście tymczasowe, chociaż stosowana jest jako miejsce wprowadzenia cewnika centralnego u dzieci. (30) Opisywane były trudności z przeprowadzeniem cewnika silikonowego przez żyłę, związane z dużą zmiennością przebiegu naczynia: esowatym kształt, ujściem do żyły podobojczykowej w postaci wielu kolaterali, czy obecności zastawek żylnych.

Żyła ramiennie - głowowa (ż. bezimienna, v. innominata) powstaje z połączenia żyły szyjnej wewnętrznej i podobojczykowej. Żyły te są parzyste, ale ich przebieg jest niesymetryczny. Prawa żyła ramiennie - głowowa ma ok 2,5 cm długości. Jej początkowy odcinek leży za mostkowym końcem obojczyka prawego. Następnie kieruje się pionowo w dół za prawą połowę mostka do żyły głównej górnej. Leży na prawo i do przodu od pnia ramiennie - głowowego. Lewa żyła ramiennie - głowowa ma ok 6 cm długości, rozpoczyna się za mostkowym końcem obojczyka lewego, przechodzi skośnie w prawo i w dół, za górną część rąkojeści mostka, aż do połączenia mostkowego pierwszego żebra, gdzie łączy się z jednoimienną żyłą prawą i tworzy żyłę główną górną. Położona jest do przodu od głównych tętnic odchodzących od łuku aorty. Połączenie z żyłą ramiennie - głowową prawą przebiega pod zmiennym kątem. Wiąże się to z możliwymi trudnościami w przeprowadzeniu cewnika centralnego oraz optymalnym położeniem jego końcówki. Im ostrzejszy jest kąt połączenia żył, tym dłuższy odcinek cewnika powinien być wprowadzony, aby pokonać zagięcie kątowe i uzyskać linearny układ końcówki cewnika w VCS. Konieczne jest uniknięcie przyściennego położenia cewnika w żyłach i związanych z tym potencjalnych powikłań: zakrzepicy, dysfunkcji cewnika czy perforacji ściany naczynia. (31)

Żyła główna górna powstaje z połączenia prawej i lewej żyły ramiennie - głowowej, poniżej dolnego brzegu odcinka mostkowego żebra II po stronie prawej. Schodzi pionowo w dół w kierunku prawego przedsionka. Jej długość u dorosłego człowieka wynosi ok 7 cm. Żyła przykryta jest częściowo przez prawy brzeg mostka. W swoim początkowym biegu wpukła się w opłucną prawą. (23) W przypadku uszkodzenia prawej bocznej ściany w tym odcinku może, ze względu na podciśnienie panujące w jamie opłucnowej, w krótkim czasie dojść do poważnego krwotoku do opłucnej. Ten mechanizm uszkodzenia występuje najczęściej przy cewnikowaniu żył po stronie lewej - uszkodzenia ściany prawej VCS poszerzałem, nieprawidłowe położenie końcówki cewnika długoterminowego w okolicy ściany VCS. Po stronie lewej żyły głównej górnej w tym odcinku leży aorta wstępująca. Taka lokalizacja utrudnia ocenę poprawności położenia końcówki cewnika, gdy istnieje podejrzenie założenia cewnika do naczynia tętniczego. Dolny odcinek VCS położony jest w obrębie osierdza, co ma swoje przełożenie na zasady umiejscowienia końcówki cewnika centralnego. Do żyły głównej górnej w połowie jej długości na wysokości Th4 dochodzi żyła nieparzysta (32), także sporadycznie wykorzystywana do wprowadzania cewnika centralnego. (22)

Żyła udowa jest przedłużeniem żyły podkolanowej. Początek naczynia leży w rozwarze ścięgnistym przywodzicieli, a koniec w rozstępie naczyń na poziomie więzadła pachwinowego. Powyżej więzadła żyła zmienia nazwę na biodrową

zewnątrzną. Żyła udowa położona jest w tzw. trójkącie udowym. Jego ściany tworzą od strony bocznej mięsień biodrowo - lędźwiowy, od strony przyśrodkowej - mięsień grzebieniasty, podstawą trójkąta jest więzadło pachwinowe, a szczyt rzutuje się na krętarz mniejszy kości udowej. W trójkącie od strony bocznej przebiegają: przykryte płytką powierzchowną powięź szerokiej nerw udowy i tętnica udowa. Bezpośrednio przyśrodkowo i do przodu od tętnicy, w rozwarze naczyniowym położona jest żyła udowa, do której łukowo uchodzi żyła odpiszczelowa. Dalej przyśrodkowo znajduje się gałąź udowa nerwu płciowo - udowego i naczynia limfatyczne z węzłami chłonnyymi. Żyła i tętnica udowa znajdują się w łącznotkankowej pochewce, leżą bardzo blisko siebie. W badaniu USG przekrój żyły udowej jest większy i w przeciwieństwie do tętnicy udowej poddaje się uciskowi przy badaniu.

Warianty anatomiczne przebiegu centralnych naczyń żylnych mogą być przyczyną trudności w prawidłowym założeniu cewnika centralnego. Rozpoznawane są stosunkowo rzadko (ok 5% pacjentów z wrodzonymi i 2% pacjentów z nabytymi wadami serca) z powodu braku istotnego wpływu na wydolność hemodynamiczną układu krążenia. (33) Do najczęstszych anomalii należy przetrwała żyła główna górna lewa (PLSVC). Występuje u 0,3 - 0,5% populacji (34). Może występować z żyłą główną górną prawą albo samodzielnie. Ujście żyły znajduje się zwykle w prawym przedsionku, po stronie lewej. Funkcjonalnie może być częścią zatoki wieńcowej. Cewnikowanie przetrwałej żyły górnej jest możliwe, ale ze względu na miejsce ujścia do przedsionka prawego, związane jest większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca (33). W 8% przypadków PLSVC uchodzi do lewego przedsionka serca, co w przypadku cewnikowania zwiększa ryzyko wystąpienia zatorów. Inną anomalią jest dekstrokardia występująca z częstością 1/12 tys urodzeń. (35) Różnicą mającą wpływ na przebieg kaniulacji centralnych naczyń żylnych jest ich położenie po stronie lewej do linii środkowej ciała. W przypadku braku możliwości założenia dożylnego dostępu centralnego poprzez najczęściej używane, opisane wyżej naczynia, istnieją alternatywne miejsca poprowadzenia wkłucia. Należą do nich 2 i 3 żyła międzyżebrowa po stronie prawej. (36, 37) Obie te żyły łączą się w górną żyłę międzyżebrową i uchodzą do żyły bezimiennej, która następnie prowadzi do żyły głównej górnej. W przypadku doptywów żyły głównej dolnej nietypową drogą założenia dojścia centralnego mogą być: żyła nadbrzuszną dolną oraz żyła jądrowa (36) lub jajnikowa prawa (te żyły uchodzą bezpośrednio do VCI, w przeciwieństwie do żył po stronie lewej, które ujście swoje mają w żyłę nerkowej).

1.1.3. Charakterystyka wybranych długoterminowych dożylnych cewników centralnych .

Istnieją dwie główne grupy cewników stosowanych, jako dostęp dożylny długoterminowy w leczeniu hematoonkologicznym. Są to cewniki tunelizowane (tCVC) takie jak cewnik Broviaca/Hickmana (BARD Access System) oraz implantowane podskórnym porty naczyniowe.

Cewniki tunelizowane zbudowane są z silikonu lub poliuretanu z dodatkiem środka kontrastowego, co pozwala na ich uwidocznienie w obrazowaniu z użyciem promieni Roentgena. Udowodniono, że w przypadku cewników poliuretanowych częściej dochodzi do wystąpienia powikłań zakrzepowych (37), natomiast cewniki silikonowe częściej ulegają kolonizacji bakteryjnej z wytworzeniem biofilmu wokół cewnika (38). Może to prowadzić do odcewnikowych zakażeń krwi (39). Cewnik umieszczany jest w naczyniu żylnym po przeprowadzaniu przez tunel podskórny, oddzielający miejsce wejścia do żyły od miejsca wprowadzenia cewnika w skórę. W części podskórnej cewnika znajduje się dakronowy kołnierz, dzięki któremu możliwa jest dodatkowa mechaniczna stabilizacja cewnika w tkance podskórnej za pomocą szwów (40). Kołnierz ten ma również prowadzić do powstania blizny w miejscu jego wprowadzenia (2-3 tyg. od założenia), a tym samym do stabilizacji cewnika w tkance podskórnej oraz zmniejszenia ryzyka migracji drobnoustrojów wzdłuż cewnika do naczynia żylnego. Cewnik może być 1-, 2- lub 3 - światłowy. Dostępne są również różne rozmiary i długości cewników. Cewniki silikonowe mogą różnić się rodzajem końcówki: cewniki Broviac/Hickman mają otwarty koniec, cewnik Groschonga i PASV (Pressure Activated Safety Valve) zakończony jest ślepo, natomiast w bocznych ścianach znajdują się podłużne nacięcia działające jak układ zastawkowy. Skutkuje to tym, że cewniki Broviac/Hickman można śródoperacyjnie skrócić do pożądanej długości, podczas gdy cewnik Groschonga należy dopasować do warunków anatomicznych pacjenta. Zastawka zamknięta w przedziale ciśnień -7 - 80 mmHg zapobiega samoistnemu cofaniu się krwi do cewnika.

Porty naczyniowe to całkowicie wszczepialne systemy dostępu centralnego, złożone z dwóch elementów: cewnika naczyniowego oraz komory portu naczyniowego. Cewnik naczyniowy to najczęściej cewnik silikonowy, poliuretanowy lub zbudowany z polimerów silikonu (silastikowy). Jego właściwości podobne są do cewników

tunelizowanych. Komora portu zbudowana jest z tytanu lub materiałów syntetycznych (polioksymetylenu, polisulfonu). Dzięki temu nie daje ograniczeń w wykonywaniu badań obrazowych, w tym MRI (w przypadku portów tytanowych zaburzenia obrazu mogą obejmować obszar o promieniu do 5 cm od portu). W centrum portu, pod silikonową, utwardzoną membranę znajduje się komora portu. Pojemność komory portu wynosi ok 0,5 ml. Dno komory powinno mieć odpowiednią twardość, aby nie doszło do jej przekłucia. Dostęp do komory uzyskuje się wprowadzając przez membranę specjalnie skonstruowaną, nietnącą igłę (igła Hubera o szlifie łyżkowym). Igła ta nie przecina włókien silikonowych, a jedynie je rozwarstwa. Po usunięciu igły membrana zasklepia się samoistnie. Standardowy port naczyniowy zaprojektowany jest do przeprowadzenia do 2500 wkłuć igły Hubera 19 - 22 G, port niskoprofilowy, "dziecięcy" pozwala na 1500 wkłuć. Istotnym parametrem komory portu jest jego wysokość. Na tej podstawie podzielono porty na standardowe (11-14 mm), wysokoprofilowe (>14 mm), niskoprofilowe (<11 mm). Bardzo ważnym elementem każdego portu jest mechanizm mocowania cewnika do komory portu. Dostępne są dwie wersje portów naczyniowych - z cewnikiem pierwotnie połączonym z portem (pre-attached) oraz z cewnikiem podłączanym śródoperacyjnie (dettached). Producenci portów naczyniowych wprowadzają nowe, coraz doskonalsze sposoby przyłączenia cewnika do portu. Spowodowane jest to występowaniem poważnych powikłań w postaci dezintegracji cewnika i portu z migracją cewnika do prawej komory serca lub naczyń wątrobowych, wynaczyń leków do przestrzeni podskórnej. Dostępne są mechanizmy oparte na wsunięciu bliższej końcówki cewnika na króciec portu, a następnie zablokowanie cewnika tytanowym lub plastikowym pierścieniem do czasu uzyskania kliknięcia. Inny mechanizm opiera się o umocowanie cewnika poprzez wkręcenie tytanowej blokady w gwint portu. Stosowany jest także tzw. locking sleeve, fabrycznie zintegrowany z cewnikiem centralnym mechanizm, który działa także na zasadzie kliknięcia po nasunięciu na króciec portu. Różnorodność w metodzie zakładania sprawia, że podobnie jak właściwe wprowadzenia cewnika centralnego do naczynia żylnego, wymaga ono staranności i powinno być poprzedzone szkoleniem zespołu implantującego cewniki centralne (chirurg, anestezjolog, pielęgniarka). (41)

Liczne publikacje dowodzą, że liczba powikłań zależy od rozmiaru użytego cewnika. W populacji pacjentów pediatrycznych liczba powikłań zależy także od proporcji rozmiaru cewnika i konstytucji ciała dziecka. (42) (43) Obecnie najczęściej stosowaną skalą określającą rozmiar cewnika jest skala French (Fr) zwana także " Charrière"(od nazwiska paryskiego producenta sprzętu medycznego z XIX w Joseph-Frédéric-Benoît Charrière). Oparta jest ona o zewnętrzną średnicę cewnika

silikonowego. Skala ta nie określa średnicy światła cewnika (średnica wewnętrzna). $1 \text{ Fr} = 0,33 \text{ mm}$, czyli rozmiar cewnika (Fr) = średnica(mm) $\times 3$. Wartości skali są rosnące i zaczynają się od 1 Fr. Wada tej skali w postaci nieuwzględnienia średnicy światła cewnika ma znaczenie w przypadku małych cewników (Fr 2,7; Fr3).

Inna skala używana do określenia rozmiaru cewników, skala Gauge (G) opiera się o średnicę zewnętrzną i wewnętrzną cewnika. Jest to skala malejąca i rozpoczyna się od wartości 32 G. Im większa wartość G, tym rozmiar cewnika mniejszy.

Wybór odpowiedniego typu i rozmiaru cewnika stosowanego w długotrwałym dostępie żylnym ma zasadnicze znaczenie dla liczby występujących powikłań, a tym samym skuteczności prowadzonej terapii.

1.1.4. Metody implantacji długoterminowego dożylnego cewnika centralnego

Założenie długotrwałego cewnika centralnego powinno odbywać się w warunkach sali operacyjnej z zachowaniem wszelkich rygorów sterylności, jak przy wprowadzaniu każdego implantu. U dzieci zabieg ten wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym. Do przeprowadzenia implantacji wyznaczony powinien być doświadczony zespół chirurgiczny.

Ważną decyzją przed założeniem cewnika centralnego jest wytypowanie naczynia żylnego, do którego wprowadzony będzie cewnik oraz wybór rodzaju cewnika i jego rozmiaru. W przypadku pierwszej implantacji stosowany jest dostęp przez żyłę podobojczykową, szyjna zewnętrzną, wewnętrzną, odpromieniową. Przy zastosowaniu technik przezskórnych punkcji żył, najczęściej wykorzystywana w populacji dziecięcej jest żyła podobojczykowa prawa (w populacji dorosłych charakteryzuje się najmniejszym ryzykiem powikłań infekcyjnych). Mimo uwarunkowań anatomicznych (bliskie sąsiedztwo osklepka opłucnej, podobojczykowy dystalny odcinek żyły) nie udowodniono większej ilości powikłań mechanicznych niż w innych dostęпах. Wybór miejsca założenia cewnika centralnego zależy także od preferencji i doświadczenia w danym ośrodku chirurgicznym. W sytuacji, gdy centralny cewnik dożylny zakładany jest po raz kolejny, preferowany dostęp może być ograniczony np. odcewnikowym powikłaniem zakrzepowym żyły, zarośnięciem żyły. Wówczas wybór miejsca implantacji powinien być poprzedzony badaniami obrazowymi (USG Doppler) z wytypowaniem dostępných naczyń żylných. W sytuacjach krytycznych możliwe jest uzyskanie dostępu centralnego drogą żył: lędźwiowej, bezimiennej, nabrzusznej.

Sporadycznie stosowane jest długotrwałe wkłucie centralne drogą żyły odpiszczelowej lub udowej. W populacji pacjentów dorosłych dostęp ten wiąże się ze znacząco większą liczbą powikłań infekcyjnych. Takiej zależności nie udowodniono w przypadku niemowląt i dzieci. Jednakże trudności w pielęgnacji, dyskomfort w użyciu sprawiają, że to miejsce implantacji stosowane jest sporadycznie.

Długotrwałe dostępy żyłne u dzieci zakładane są dwiema metodami: metodą otwartą drogą wenesekcji lub poprzez punkcję przezskórną opartą na technice Seldingera. Metoda otwarta polega na chirurgicznym wypreparowaniu naczynia żylnego na długości ok 2-3 cm (np. żyły odpromieniowej, szyjnej zewnętrznej), podwiązaniu jego odcinka dystalnego, nacięciu naczynia, wprowadzeniu cewnika centralnego wcześniej przeprowadzonego przez kanał podskórny, prawidłowym umiejscowieniu jego końcówki w okolicy ujścia żyły głównej do prawego przedsionka serca. Umocowanie cewnika w żyłę obwodowej i w tkance podskórnej, podłączenie do portu naczyniowego oraz warstwowe zeszywanie rany kończy zabieg. Najczęściej stosowane dojścia chirurgiczne to: żyła szyjna zewnętrzna/żyła szyjna wewnętrzna - cięcie ok 1 cm nad obojczykiem w trójkącie pomiędzy głową mostkową i obojczykową mięśnia mostkowo - obojczykowo - sutkowatego; żyła odpromieniowa - cięcie poprzeczne ok 1 cm poniżej obojczyka w bruzdzie między mięśniem naramiennym a piersiowym większym; żyła odpiszczelowa - cięcie poprzeczne ok 1cm poniżej więzadła pachwinowego i przyśrodkowo od wyczuwalnej tętnicy udowej.

Metoda punkcji przezskórnej oparta jest na technice Seldingera. Polega ona na przezskórnym nakłuciu naczynia (np. żyła szyjna wewnętrzna prawa) i wprowadzeniu metalowego, elastycznego przewodnika, którego położenie kontrolowane jest w podglądzie fluoroskopowym, następnie poszerzeniu miejsca wkłucia rozszerzaczem zaopatrzonym w rozwieralną śluzę. Przez tę śluzę zakładany jest, wcześniej przeprowadzony przez kanał podskórny cewnik centralny. Po właściwym umiejscowieniu cewnika śluza jest stopniowo rozdzielana i usuwana. Najczęściej techniką Seldingera uzyskiwany jest dostęp przez żyłę szyjną wewnętrzną i żyłę podobojczykową.

Po zabiegu implantacji cewnika należy sprawdzić jego funkcjonowanie poprzez podanie płynów i aspirację krwi. Po przepłukaniu układu należy wypełnić go roztworem heparynizowanej soli (100 j/m/ml, u niemowląt 10 j/m/ml)

Niezależnie od stosowanej metody, w populacji dziecięcej konieczna jest śródoperacyjna radiologiczna kontrola położenia końcówki cewnika centralnego przy

użyciu ramienia C a także pooperacyjny rtg klatki piersiowej w celu oceny wystąpienia odmy opłucnowej i udokumentowania położenia końcówki cewnika. Końcówka cewnika centralnego powinna być położona na granicy żyły głównej górnej i prawego przedsionka lub w obrębie prawego przedsionka. Na zdjęciu rtg klatki piersiowej punktem kontrolnym jest położenie końcówki cewnika w odległości wysokości dwóch kręgów piersiowych poniżej rozwidlenia tchawicy. Ze względu na ryzyko wystąpienia tamponady osierdzia, część autorów zaleca umiejscowienie cewnika poza obrysem serca w rtg klatki piersiowej. (44) U noworodków i niemowląt końcówka powinna znajdować się ok 1 cm poza obrysem serca, u dzieci starszych - powyżej rozwidlenia tchawicy. Należy pamiętać, że cewnik zakładany jest w pozycji poziomej pacjenta a po pionizacji przemieszcza się nieco ku górze. (44)

Techniką pomocną przy implantacji długotrwałych cewników jest śródoperacyjne USG naczyń żylnych. W niektórych ośrodkach stosowane rutynowo, pozwala operatorowi uzyskać kontrolę wzrokową nad miejscem założenia cewnika. Dzięki temu badaniu można wykluczyć zmiany patologiczne w żyłach (pozakrzepowe, pozapalne), warianty anatomiczne przebiegu naczyń. Dotychczas udowodniono zmniejszenie liczby powikłań przy implantacji cewnika pod kontrolą USG u noworodków i starszych dzieci w przypadku kaniulacji żyły szyjnej wewnętrznej. Przedoperacyjne wytypowanie w badaniu USG miejsca wkłucia nie przyniosło zmniejszenia liczby powikłań. (33,47)

1.1.5. Pielęgnacja długotrwałego dożylnego dostępu centralnego

Pielęgnacja dostępu centralnego jest kluczowym czynnikiem gwarantującym długotrwałe utrzymanie cewnika dożylnego. W okresie pooperacyjnym należy zapewnić prawidłowe warunki gojenia ran: opatrunki należy zmieniać co 2- 3 dni. Zmiany opatrunków powinny odbywać się z zachowaniem zasad aseptyki z uwzględnieniem masek i sterylnych rękawiczek. Do pielęgnacji powinien być używany 0,5% alkoholowy roztwór chlorheksydyny. Nie stosuje się rutynowo maści antybiotykowych. Należy stosować opatrunki ze sterylnymi gazikami lub gotowe z półprzepuszczalnej błony poliuretanowej. W zależności od postępu gojenia rany szwy zdejmowane są po 7-10 dniach.

Przed każdorazowym użyciem cewnika centralnego należy go przepłukać roztworem soli fizjologicznej. Podobnie należy zrobić po zakończeniu infuzji przez cewnik, a następnie przepłukać cewnik roztworem soli heparynizowanej (100jm.ml, u niemowląt 10jm/ml). Po pobraniu krwi przez cewnik lub przetoczeniu preparatów krwi

krwiopochodnych należy każdorazowo przepłukać cewnik roztworem soli heparynizowanej. (45)

W opiece długoterminowej cewniki tunelizowane typu Broviac/Hickman wymagają płukania roztworem soli heparynizowanej i zmiany opatrunku 2-3 x w tygodniu. Porty naczyniowe ze względu na to, że umiejscowione są całkowicie podskórnie nie wymagają dodatkowych zabiegów pielęgnacyjnych w okresach, gdy nie są używane. Konieczne jest natomiast płukanie portów roztworem soli heparynizowanej co 4 tygodnie. (46)

Jakość opieki nad pacjentem z cewnikiem centralnym przekłada się na liczbę występujących powikłań. Rygorystyczne przestrzeganie procedur dotyczących opieki nad cewnikiem dożylnym, regularne szkolenia w tym zakresie oraz stosowanie nowoczesnych materiałów opatrunkowych pozwala na uniknięcie wielu z nich. (50, 51)

1.1.6. Powikłana stosowania centralnych długotrwałych dostępów żylnych.

Zastosowanie długotrwałych dostępów centralnych niesie ze sobą ryzyko wystąpienia powikłań na poziomie od 5 do 40%. Zastosowanie najnowszych generacji cewników, udoskonalenie metod implantacji, coraz wyższe standardy postępowania pielęgnacyjnego pozwalają na wyraźne zmniejszenie liczby powikłań, do tego stopnia, że korzyści wynikające z ich stosowania wyraźnie przewyższają podejmowane ryzyko. Przed każdą implantacją cewnika centralnego tunelizowanego czy portu naczyniowego pacjent i jego opiekun powinni być szczegółowo poinformowani o tym, czym jest cewnik centralny, jak jest implantowany i jakie jest ryzyko wystąpienia powikłań oraz jakie skutki te powikłania mogą spowodować. Informacja powinna być wyczerpująca tym bardziej, że pacjent i jego opiekun będą bezpośrednio zaangażowani w opiekę na cewnikiem. Według standardów postępowania pacjent i opiekun powinni otrzymać pisemną informację dotyczącą cewnika, sposobu pielęgnacji, najczęstszych powikłań. (47) (1)

Do najczęstszych powikłań związanych z zastosowaniem cewników centralnych należą: powikłania infekcyjne, zakrzepowe oraz rzadsze powikłania mechaniczne. Wyodrębnia się także grupę zdarzeń niepożądanych, które dotyczą bezpośredniego uszkodzenia organizmu pacjenta; należą tu głównie wczesne powikłania około- i śródoperacyjne. Przykładem jest odma opłucnowa powstała w wyniku niezamierzonego nakłucia opłucnej, krwiak opłucnej, nakłucie tętnicy, zaburzenia rytmu serca, czy rzadko występująca tamponada worka osierdziowego. Możliwość ich zaistnienia doprowadziła do wypracowania schematu postępowania okołoperacyjnego. Pacjent pediatryczny

po zabiegu implantacji cewnika centralnego wymaga 24 - godzinnej wzmożonej obserwacji z monitorowaniem parametrów życiowych (AS, RR, SatO₂). Jak już wspomniano w przypadku wystąpienia niepokojących objawów każde dziecko powinno mieć wykonane rtg klatki piersiowej w celu potwierdzenia położenia końcówki cewnika centralnego oraz wykluczenia odmy opłucnowej. Z ryzykiem wystąpienia odmy opłucnowej wiąże się także zalecenie, iż nie należy podejmować prób punkcji żyły podobojczykowej po obu stronach w trakcie jednego zabiegu. Kolejna próba punkcji żyły podobojczykowej po stronie przeciwnej może być podjęta po upływie 12h obserwacji i kontrolnym rtg klatki piersiowej wykluczającym odnę opłucnową. Ponadto dziecko powinno być obserwowane pod kątem wystąpienia duszności, krwawienia, zaburzeń rytmu serca. O możliwości wystąpienia tych objawów należy pouczyć opiekuna dziecka. (4)

1.1.6.1. Powikłania infekcyjne

Powikłania septyczne związane z zastosowaniem dożylnego cewnika centralnego stanowią poważny problem kliniczny. Ich częstość waha się od 5 do 51%. Uniwersalnym i porównywalnym wskaźnikiem liczby powikłań stosowanym obecnie w piśmiennictwie jest częstość infekcji przypadających na 1000 dni użycia cewnika. W zależności od ośrodków wynoszą one 0,7 - 4,9/1000 dni.

Rozpoznanie posocznicy odcewnikowej CR - BSI (ang. catheter related blood stream infection) jest utrudnione, ze względu na brak jednoznacznych wytycznych diagnostycznych i mikrobiologicznych. Stąd też szczegółowe kryteria nieznacznie różnią się w poszczególnych ośrodkach.

Do kryteriów zakażenia cewnika centralnego należą: wystąpienie klinicznych i laboratoryjnych cech infekcji oraz obecność centralnego cewnika dożylnego, a także dodatni wynik posiewu krwi z cewnika centralnego, krwi obwodowej, końcówki usuniętego cewnika (48).

Metodologia wykonania posiewu końcówki cewnika oparta jest o metodę Maki, która polega na rolowaniu końcówki cewnika na podłożu agarowym, a następnie zliczaniu liczby jednostek formujących kolonie (ang. CFU - colony forming unit) (49). Jest to metoda półilościowa. Drugim etapem jest ilościowy posiew treści pobranej ze światła usuniętego cewnika.

Na spotkaniu uzgodnieniowym ekspertów w 2006 r. dotyczącym portów naczyniowych ustalono, że należy pobierać posiewy bliźniacze (z krwi obwodowej i z portu), oraz

wykonywać badania ilościowe i półilościowe. Za znamienne dla rozpoznania infekcji odcewnikowej można uznać liczbę 100 cfu/ml w materiale pochodzącym z portu, 5-10 razy większą liczbę kultur z materiału pochodzącego z portu niż z krwi obwodowej, liczbę 15 cfu/ml z końcówki cewnika po jego usunięciu. Wzrost kultur z cewnika powinien rozpoczynać się o 2 h wcześniej niż z krwi obwodowej - oznaczenie DTP (ang. differential time of positivity). Zakażenie miejsca wkłucia, tunelu podskórnego cewnika, kieszeni portu definiowane jest jako miejscowe zaczerwienie, tkliwość, wzmożone ucieplenie, cechy balotowania portu w łoży, wyciek ropny w okolicy cewnika oraz dodatni posiew bakteriologiczny.

Amerykańskie Towarzystwo ds. Zakażeń (50) opublikowało kryteria mikrobiologiczne rozpoznania posocznicy odcewnikowej. Aby postawić takie rozpoznanie, musi być spełniony 1 z 3 wymienionych warunków:

- 1) dodatni posiew krwi po pobraniu przezskórnym oraz dodatni posiew końcówki usuniętego cewnika (metoda półilościowa > 15 CFU lub metoda ilościowa $> 10^2$ CFU). Warunek jest spełniony w przypadku wyhodowania tego samego drobnoustroju;
- 2) dodatni, tożsamy, ilościowy posiew krwi z cewnika centralnego i krwi obwodowej, przy zachowanym stosunku ilościowym większym niż 3/1 (krew z cewnika/krew obwodowa) lub gdy DTP > 2 h
- 3) dodatni, tożsamy posiew krwi pobrany z dwóch różnych kanałów cewnika, przy zachowaniu stosunku ilościowego 3/1.

Czynniki patogenne występujące przy zakażeniach cewników centralnych różnią się w zależności o charakterystyki mikrobiologicznej ośrodka. Stąd też konieczna jest ścisła współpraca z zakładem mikrobiologii w szpitalu, w celu określenia strategii leczenia powikłań odcewnikowych.

W przypadku podejrzenia zakażenia miejsca wkłucia, czy tunelu podskórnego bez cech wycieku ropnego należy włączyć antybiotykoterapię systemową po pobraniu posiewów bakteriologicznych. Brak wyniku leczenia w ciągu 2-3 dni skłania do usunięcia cewnika centralnego. Ropny wyciek z okolicy wkłucia, czy cechy ropnia podskórnego w okolicy portu są wskazaniem do usunięcia cewnika.

Kolonizacja cewnika (dodatni posiew krwi z cewnika bez objawów klinicznych) można leczyć plombą antybiotykową: należy wypełnić cewnik antybiotykiem w stężeniu 100 - 1000 razy większym niż przy podaży dożylniej. Leczenie można stosować przez kilka dni wymieniając plombę oraz kojarzyć z antybiotykoterapią systemową.

W przypadku cech zakażenia uogólnionego ze wstrząsem septycznym, którego źródłem może być cewnik centralny CR-BSI, należy usunąć cewnik i włączyć antybiotykoterapię systemową.

W przypadku cech zakażenia uogólnionego o łagodnym przebiegu można utrzymać cewnik centralny i włączyć antybiotykoterapię, początkowo empiryczną a następnie celowaną. Jeśli stan pacjenta nie pogarsza się leczenie należy kontynuować do 14 dni. Jeśli leczenie jest nieskuteczne należy usunąć cewnik/port. Antybiotykoterapia powinna być kontynuowana do 7 dni od uzyskania jałowych posiewów krwi.

W przypadku zakażenia grzybiczego cewnik centralny powinien zostać usunięty, a leczenie przeciwgrzybicze utrzymane przez 14 dni.

Kolejny port może być założony ok 7 dni po uzyskaniu pierwszego jałowego posiewu krwi pacjenta.

1.1.6.2. Powikłania zakrzepowe

Obok powikłań infekcyjnych są drugą co do częstości przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. Najczęstszym objawem powstania skrzepliny w świetle cewnika lub na jego końcu jest częściowa, wentylowa niedrożność, polegająca na braku aspiracji krwi przez cewnik, przy jednoczesowej możliwości podania leków. Skrzeplina występująca na powierzchni cewnika jest często bezobjawowa, a stwierdzana jedynie w badaniu kontrolny USG. Czynniki sprzyjającymi powstawianiu skrzeplin są: budowa poliuretanowa cewnika, rozmiar cewnika w stosunku do wielkości żyły, miejsce wprowadzenia cewnika, położenie końcówki cewnika, częstość jego używania i rodzaj substancji podawanej przez cewnik (chemioterapia vs TPN), wcześniejsze nakłucia, stany zakrzepowe żyły kaniulowanej, odchylenia w układzie krzepnięcia, choroba podstawowa. (51) Wskazaniem do usunięcia cewnika centralnego z powodu zakrzepicy bez próby leczenia trombolitycznego jest wystąpienie cech zakrzepicy objawowej, septycznej. Każdy przypadek niedrożności cewnika centralnego powinien być zweryfikowany w badaniach obrazowych (USG, rtg klatki piersiowej). Częściowa niedrożność, po wykluczeniu przemieszczenia końcówki cewnika może być leczona z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej oraz płukaniem cewnika roztworem heparyny. W przypadku całkowitej niedrożności cewnika stosowana jest fibrynoliza miejscowa; nie zaleca się prowadzenia fibrynolizy ogólnoustrojowej. Udrożnienie polega na wypełnieniu cewnika centralnego (2-3ml) roztworem streptokinazy w dawce od 1500 do 5000 j/ml na czas 2-4 h. W przypadku nieuzyskania drożności cewnika postępowanie można powtórzyć po 12-24 h. W udrażnianiu cewnika zastosowanie

znalazł również rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu. Stosowany jest podobnie jak streptokinaza, w dawce 0,5 do 2 mg. Niedrożność cewnika spowodowana chemioterapeutykami (5-fluorouracyl, etopozyd) usuwa się 1 % roztworem HCl lub 40-70% roztworem etanolu. Do cewnika podaje się wtedy 1 ml roztworu.

Aseptyczna objawowa zakrzepica naczyń żylnych wymaga podawania heparyny drobnocząsteczkowej w dawce leczniczej, a także w wybranych przypadkach ogólnego leczenia fibrynolitycznego (urokinaza lub TPA). Leczenie powinno być prowadzone przez ośrodek doświadczony w stosowaniu fibrynolizy ogólnoustrojowej. Nie zaleca się usuwania cewnika z naczyń, chirurgicznego usuwania skrzepliny, angioplastyki czy wszczepiania stentów. Przeciwwskazane jest usuwanie cewnika centralnego w świeżej, czynnej zakrzepicy, chyba że towarzyszą jej cechy zakażenia. Po ustąpieniu objawów zakrzepicy żyłnej należy podawać profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej lub doustne leki przeciwzakrzepowe przez okres ponad 6 mcy. (52)

1.1.6.3. Powikłania mechaniczne

Ostatnia grupa zdarzeń niepożądanych, z jaką wiąże się stosowanie cewników centralnych to powikłania mechaniczne. Najwcześniej po implantacji występują problemy z migracją końcówki cewnika do innego naczynia żylnego. Ma to zwykle miejsce w okresie pierwszych 5 miesięcy użytkowania cewnika. Końcówka cewnika przemieszcza się do żyły szyjnej wewnętrznej, małych żył klatki piersiowej, żyły podobojczykowej po stronie przeciwnej. Zwiększa to ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych i zapalnych żył w wyniku drażnienia ich ścian. Leczenie jest zindywidualizowane, a jego celem jest prawidłowe umieszczenie końcówki cewnika poprzez korektę jego położenia lub całkowite usunięcie cewnika. (53)

Innym rzadkim powikłaniem mechanicznym jest zespół zaklinowania cewnika założonego do żyły podobojczykowej (*pinch - off syndrome*). Cewnik uciskany jest między obojczykiem a pierwszym żebrem. Daje to okresowe objawy niedrożności. Długotrwały, powtarzalny ucisk może spowodować urwanie i przemieszczenie cewnika. Pacjenci z cewnikiem założonym do żyły podobojczykowej powinni ograniczyć aktywność fizyczną angażującą elementy obręczy barkowej (tenis, siłownia). (54)

Powikłaniem, o którym była już mowa jest dezintegracja cewnika centralnego od portu naczyniowego lub przerwanie ciągłości cewnika z przemieszczeniem oderwanej końcówki do komory serca. W związku z możliwością wystąpienia tego typu powikłania każde objawy niedrożności, wynacznienia poza układ cewnika powinny być niezwłocznie diagnozowane. Leczenie dezintegracji polega na usunięciu

przemieszczonego fragmentu metodami kardiologii inwazyjnej a rzadko chirurgicznie. (55)

Innym powikłaniem mechanicznym, mającym miejsce głównie w przypadku użytkowania portów naczyniowych są zmiany jakości skóry pokrywającej port. W wyniku wielokrotnych nakłuć, a także wskutek wyniszczenia spowodowanego chorobą nowotworową, dochodzi do erozji skóry nad membraną portu. Prowadzić to może do odsłonięcia komory portu, zakażenia łoży portu, uszkodzenia mechanicznego samej membrany. Głównym sposobem leczenia jest operacyjne przemieszczenie komory portu w inny region. (56)

Powikłania występujące podczas użytkowania cewników centralnych komplikują leczenie choroby podstawowej. Poza tym same stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Każdy etap obsługi cewnika centralnego począwszy od implantacji, poprzez opiekę pielęgnacyjną w czasie użytkowania cewnika i w okresach jego wyłączenia, do czasu usunięcia wymaga przestrzegania wysokich standardów.

1.1.7. Wybrane zagadnienia dotyczące długotrwałych dożylnych dostępów centralnych u noworodków i niemowląt

Wskazaniem do założenia tunelizowanego cewnika centralnego u noworodków i niemowląt jest konieczność utrzymania dostępu żylnego dłużej niż 30 dni. Należy używać cewników o jak najmniejszej koniecznej liczbie kanałów. Koniec cewnika centralnego powinien znajdować się w okolicy ujścia żyły głównej górnej do prawego przedsionka. Po implantacji cewnika konieczne jest wykonanie rtg klatki piersiowej w celu potwierdzenia i udokumentowania położenia końcówki cewnika. Cewnik po założeniu powinien być zabezpieczony jałowym opatrunkiem gazowym lub gotowym opatrunkiem z folii poliuretanowej. Nie należy stosować miejscowej profilaktyki antybiotykowej. Po wygojeniu rany pooperacyjnej, miejsce wyjścia cewnika wymaga zmiany opatrunku jeden raz w tygodniu. W przypadku pojawienia się gorączki o niejasnej etiologii należy ocenić miejsce wprowadzenia cewnika. Zakażenie mankieta cewnika lub kanału podskórnego jest wskazaniem do usunięcia cewnika. Podejrzanie zakażenia związanego z dostępem centralnym wiąże się z pobraniem krwi na posiew z cewnika i z naczyń obwodowych oraz do oznaczenia obecności antygenów grzybiczych we krwi pobranej z cewnika. Zakażenie grzybicze jest wskazaniem do usunięcia dostępu centralnego. W przypadku trudności w aspiracji krwi z dostępu centralnego w pierwszej kolejności należy wykluczyć przemieszczenie końcówki cewnika lub jego dezintegrację wykonując badania rtg klatki piersiowej z podaniem kontrastu. Przy

podejrzeniu powikłania zakrzepowego należy rozważyć leczenie trombolityczne rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu w ciągłym wlewie w dawce 0,01mg/kg/h, pod kontrolą czasu trombinowego, poziomu fibrynogenu i D-Dimerów w surowicy. (57)

Oddzielną grupą pacjentów są noworodki z małą i bardzo małą masą ciała. Kaniulacja naczyń centralnych stała się powszechną procedurą u dzieci przedwcześnie urodzonych. W pierwszym okresie po porodzie dostęp centralny w Oddziale Neonatologicznym zapewniony jest przez kaniulację żyły pępkowej. Ponieważ jest to dostęp krótkotrwały (do 14 dni), zastąpiony powinien być wg zaleceń cewnikiem centralnym zakładanym przez żyły obwodowe (PICC, peripherally central venous catheter). Stosowanie PICC zamiast dostępu obwodowych pozwala na prowadzenie żywienia pozajelitowego z podażą odpowiedniej ilości kalorii. Przy zakładaniu PICC obowiązują zasady zachowania pełnej aseptyki. Cewniki te mogą być zakładane przez wyszkolone w tym zakresie osoby: lekarzy lub pielęgniarki. Po każdej implantacji obowiązuje kontrola położenia końcówki cewnika centralnego. Wybór metody (rtg, USG) zależy od preferencji danego ośrodka. Nie określono arbitralnych granic czasowych utrzymania cewnika typu PICC. Żywotność tego dostępu zależy od liczby powikłań, które wystąpią podczas jego użytkowania oraz od przyrostu masy noworodka, gdyż grozi to wysunięciem cewnika z żył centralnych. W przypadku konieczności dalszego utrzymywania dostępu centralnego zakładane są długoterminowe, tunelizowane cewniki typu Broviac/Hickman.

2. Cel pracy

1. Ocena powikłań związanych z zastosowaniem długoterminowych dożylnych cewników centralnych.
2. Analiza zależności między występowaniem powikłań a określonymi zmiennymi charakteryzującymi grupę badaną.
3. Ocena wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych jako potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań okołocewnikowych.

3. Populacja badana

Do analizy zostali włączeni pacjenci Oddziału Klinicznego Hematologii i Onkologii Dziecięcej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie, którym w latach 2006 - 2013 założono dożylny długoterminowy cewnik centralny. Dane wykorzystane w pracy uzyskano na drodze retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów. Do obliczeń włączono dane pacjentów, u których stwierdzono kompletność dostępnej dokumentacji medycznej, tj. dokumentację obejmującą okres leczenia pacjenta od dnia implantacji cewnika centralnego do momentu jego usunięcia.

Po zastosowaniu wyżej wymienionych kryteriów do analizy zakwalifikowano 81 pacjentów, u których założono 107 długoterminowych dożylnych cewników centralnych. Dane demograficzne umieszczono w tabeli 1. Ponieważ przedmiotem analizy są komplikacje związane z zastosowaniem cewnika centralnego, w przypadku stosowania kilku cewników sekwencyjnie u jednego pacjenta, każdy z nich potraktowany został jako oddzielne zdarzenie.

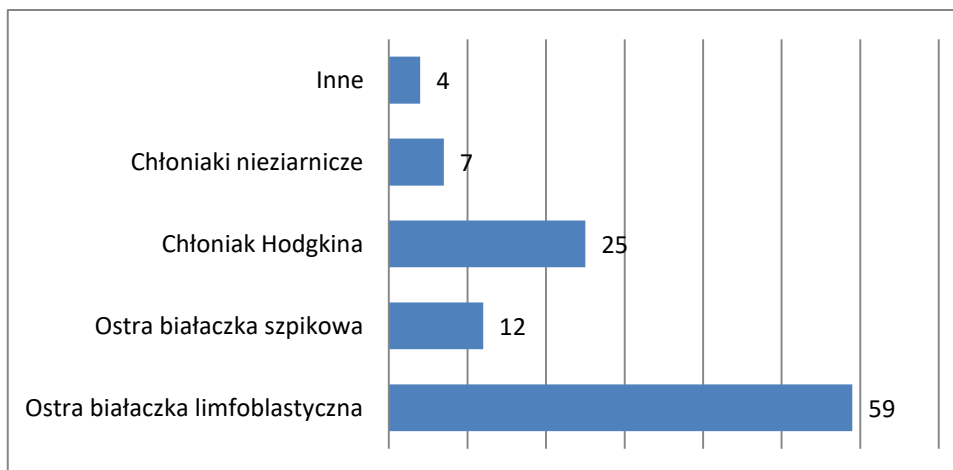
Tabela 1 Charakterystyka badanej grupy - dane demograficzne

Dane	Grupa n=107	
Wiek (lata)	śr.±od.stand.	8.4±5.3
	zakres	2.0-17.0
	mediana	7.0
Płeć	żeńską	42 (39%)
	męską	65 (61%)
Waga (kg)	śr.±od.stand.	33.0±21.3
	zakres	10.0-89.0
	mediana	25.0
Wzrost (cm)	śr.±od.stand.	128.4±30.8
	zakres	82.0-184.0
	mediana	122.0

3.1. Charakterystyka kliniczna populacji

Analizowana grupa obejmowała pacjentów leczonych z powodu chorób hematologicznych. Dominującym rozpoznaniem były choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (ryc.1).

Rycina 1. Rodzaje rozpoznań przy zakładaniu cewnika (n=107)



Szczegółowy rozkład danych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Rozpoznania kliniczne - dane szczegółowe

Rozpoznanie kliniczne	Grupa n=107
ALL B common	43 (40.2%)
ALL pro B	4 (3.7%)
ALL pre B	3 (2.8%)
Hodgkin lymphoma mixt cellularity I A	4 (3.7%)
Hodgkin lymphoma mixt cellularity IV B	2 (1.9%)
Hodgkin Lymphoma nodular sclerosis	19 (17.8%)
chłoniak Burkitta	4 (3.7%)
AML M4	2 (1.9%)
AML M5	1 (0.9%)
AML MDS	1 (0.9%)
ALL T	7 (6.5%)
ALL pre T	1 (0.9%)
białaczka bifenotypowa	1 (0.9%)
chłoniak anaplastyczny z dużych kk. T	1 (0.9%)
chłoniak limfoblastyczny T	1 (0.9%)
chłoniak kości diffuse larg b cell lymphoma stadium III	2 (1.9%)
Histiocytoza	1 (0.9%)
schwannoma malignum	1 (0.9%)
ANLL	9 (8.4%)
glejak nerwu wzrokowego	1 (0.9%)

Spośród danych uzyskanych z opisu badania podmiotowego pacjentów w okresie przed implantacją cewnika centralnego, wyodrębniono te, które mogą mieć wpływ na występowanie powikłań związanych z użyciem cewnika. Wyniki przedstawiono w tabelach 3-6.

Tabela 3. Schematy leczenia w dniu implantacji cewnika centralnego

Schemat leczenia	Grupa n=107
ALLIC 2002	49 (45.8%)
ALLIC 2009	4 (3.7%)
B DOPA	9 (8.4%)
EuroNet -PHL-C1	5 (4.7%)
AML BFM 2004	9 (5.6%)
B NHL BFM 04	4 (3.7%)
ALCL 99	1 (0.9%)
ALL BFM 2000	1 (0.9%)
ALL REZ BFM 2002	1 (0.9%)
BFM ANLL 98	3 (0.9%)
EURO LB 02	1 (0.9%)
FLAG	2 (1.9%)
SIOP LGG 2004	1 (0.9%)
Inne	16 (15%)

Tabela 4. Inne choroby współistniejące w okresie zakładania CVC

Jednostki chorobowe	Grupa n=107
skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych	4 (3.7%)
zespół Downa	6 (5.6%)
mózgowe porażenie dziecięce	2 (1.9%)
kompresyjne wielopoziomowe złamanie kręgosłupa piersiowego	8 (7.5%)
wodogłowie z układem komorowo – otrzewnowym	1 (0.9%)
stan po operacji wrodzonej przepukliny oponowo - rdzeniowej	1 (0.9%)
upośledzenie umysłowe umiarkowanego stopnia	4 (3.7%)
moczówka prosta	1 (0.9%)
Cukrzyca	1 (0.9%)
stan po przebyciu EBV	30 (28.0%)
stan po CMV	6 (5.6%)
zespół Gilberta	1 (0.9%)
niedomykalność zastawki mitralnej	2 (1.9%)
nerwiakowłóknikowatość I	1 (0.9%)
nerwiakowłóknikowatość II	1 (0.9%)
padaczka po chemioterapii	1 (0.9%)
zapalenie trzustki	1 (0.9%)
stan po allo BMT	2 (1.9%)
adrenarcho	2 (1.9%)

Tabela 5. Antybiotyki podawane w dniu założenia CVC

Rodzaje antybiotyku	Grupa n=107
cefuroksym	19 (17.8%)
amoksycylina+kwask klawulanowy	16 (15.0%)
wankomycyna	4 (3.7%)
piperacylina +tazobaktam	11 (10.3%)
flukonazol	7 (6.5%)
ampicylina	2 (1.9%)
sulfametoksazol+trimetoprim	9 (8.4%)
kindamycyna	2 (1.9%)
metronidazol	3 (2.8%)
ceftazydym	1 (0.9%)
piperacylina	1 (0.9%)
Razem 61 (57%)	

Podczas badania fizykalnego oceniano stan kliniczny pacjenta w tym: warunki anatomiczne, zmiany pooperacyjne, zmiany chorobowe okolicy potencjalnego wprowadzenia cewnika do żyły centralnej (tab.6).

Tabela 6. Przebyte leczenie chirurgiczne

Przebyte leczenie chirurgiczne	Grupa n=107
pobranie węzła chłonnego szyjnego	32 (29%)
mediastinoskopia	2 (1.9%)
drenaż kości promieniowej	4 (3.7%)
resekcja guza krezki jelita grubego	1 (0.9%)
wyłonienie kolostomii	1 (0.9%)
wyłonienie jejunostomii	1 (0.9%)
wymiana drenażu komorowo - otrzewnowego	2 (1.9%)
usunięcie wyrostka robaczkowego	1 (0.9%)
biopsja jąder klinowa	1 (0.9%)
orchidektomia jednostronna	1 (0.9%)
operacja kardiochirurgiczna	2 (1.9%)
drenaż ropnia okołocewnikowego (CVC)	1 (0.9%)
biopsja kości czaszki	1 (0.9%)
założenie i usunięcie cewnika centralnego	11 (10,3%)
Razem 61 (57%)	

3.2. Kwalifikacja do zabiegu wszczepienia permanentnego dożylnego cewnika centralnego

Wskazaniem do implantacji cewnika centralnego u wszystkich pacjentów było prowadzenie chemioterapii systemowej z użyciem cytostatyków. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego oparta była na badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjenta, rozmowie z rodzicem/opiekunem prawnym osoby niepełnoletniej oraz rozmowie z lekarzem prowadzącym pacjenta. Każdy zabieg poprzedzony był wyrażeniem świadomej, pisemnej zgody na implantację dożylnego cewnika centralnego. Przed zabiegiem wykonywano niezbędne badania laboratoryjne z określeniem morfologii krwi i układu krzepnięcia (tab.7). Przyjęto, że minimalny poziom płytek krwi, przy którym można wykonać implantację to $60\ 000/\text{mm}^3$ (58). W przypadku chorych hematologicznych dopuszczalne jest wykonanie zabiegu z niższym poziomem płytek. Koniecznej jest wówczas podanie przed zabiegiem masy płytkowej oraz zabezpieczenie takiego preparatu na czas zabiegu. W uzasadnionych przypadkach (stan po wcześniejszej kaniulacji naczyń żylnych, zmiany rozrostowe w obrębie szyi, klatki piersiowej, inne) poszerzano diagnostykę o badania obrazujące okolicę wprowadzenia cewnika: USG, Doppler USG, TK, MRI (tab. 7 i 8).

Tabela 7. Wyniki badań laboratoryjnych przed zakładaniem CVC.

Dane	Grupa n=107
RBC ($10^6/\text{ul}$)	
śr.±od.stand.	3.8±0.8
zakres	2.0-5.8
mediana	3.7
HGB (g/dl)	
śr.±od.stand.	10.7±1.9
zakres	6.4-16.5
Mediana	10.7
WBC ($10^3/\text{ul}$)	
śr.±od.stand.	5.9±4.8
zakres	0.3-32.0
mediana	4.8
NEU (%)	
śr.±od.stand.	2.67
zakres	0.03 - 24.0
mediana	1.56
PLT ($10^3/\text{ul}$)	
śr.±od.stand.	294.3±180.7
zakres	9.0-945.0
mediana	284.0
HCT (%)	
śr.±od.stand.	32.4±5.6
zakres	19.0-49.0

CRP (g/dl)	mediana	33.0
	śr.±od.stand.	1.3±3.0
	zakres	0.0-21.0
INR	mediana	0.3
	śr.±od.stand.	1.1±0.2
	zakres	0.9-2.7
	mediana	1.1

Tabela 8. Wyniki badań obrazowych przed założeniem CVC

Dane		Grupa n=107
USG		90 (84.1%)
	limfadenopatia szyjna obustronna	40 (37.4%)
	hepatomegalia	41 (38.3%)
	guz śródpiersia	37 (11.2%)
	splenomegalia	24 (22.4%)
	anomalia anatomiczne szyi i śródpiersia	0 (0.0%)
	zakrzepica żył centralnych	4 (3.7%)
TK		60 (56.1%)
MRI		30 (28.0%)
	limfadenopatia szyjna	29 (27.1%)
	guz śródpiersia	34 (11.2%)
	hepatomegalia	17 (15.9%)
	splenomegalia	16 (15.0%)
	guz śródpiersia modeluje lub zwęża naczynia żylne	7 (6.5%)

3.3. Zasady implantacji cewnika centralnego

Wszystkie zabiegi założenia cewnika centralnego dożylnego wykonywane były w znieczuleniu ogólnym w warunkach sali operacyjnej, z zachowaniem wszelkich zasad aseptyki, typowych dla zabiegów operacyjnych: chirurgiczne mycie i dezynfekcja rąk, sterylne rękawiczki, fartuchy i obłożenie operacyjne. Pacjent ułożony był na stole przeziernym dla promieni rtg, z przygotowanym aparatem do śródoperacyjnego badania fluoroskopowego, zabezpieczonym sterylnym kapturem. Zabieg wykonywano metodą nakłucia żyły obwodowej (met. Seldingera) lub metodą chirurgiczną. Sposób implantacji cewnika centralnego zależał od operatora. Nie stosowano USG śródoperacyjnego. Wykonano 107 implantacji cewników centralnych: 55 portów naczyniowych i 52 cewniki centralne tunelizowane. W 41 (38%) przypadkach zastosowano chirurgiczną metodę otwartą wprowadzenia cewnika, w pozostałych - metodę Seldingera (62%). W 12 przypadkach (11%) po nieudanej próbie punkcji zastosowano metodę otwartą dojścia do naczynia żylnego. Implantacji dokonywano

głównie po stronie prawej (78%). Średni czas zabiegu wynosił 89 min, czas znieczulenia 109 min. We wszystkich przypadkach potwierdzano śródoperacyjnie położenie końcówki cewnika centralnego w żyłę głównej górnej. W wątpliwych przypadkach wykonywano badanie z podaniem środka cieniującego przez cewnik (n=17). Dokładne dane dotyczące implantacji umieszczono w tabeli 9.

Tabela 9a. Dane dotyczące procedury implantacji cewników

Dane	Grupa n=107
Doba implantacji od rozpoznania	
śr.±od.stand.	82.6±165.7
zakres	1-1129
mediana	37
Port naczyniowy	55
Cewnik dożylny tunelizowany	52
założenie metodą otwartą	41 (38.3%)
założenie metodą Seldingera	66 (62.7%)
podanie dożylnego środka cieniującego przed zabiegiem	30 (28%)
USG śródoperacyjne	0
Implantacja po stronie PRAW EJ	83 (77.6%)
Implantacja po stronie LEWEJ	24 (22.4%)

Tabela 9b. Dane dotyczące procedury implantacji cewników

Dane	Grupa n=107
czas procedury (min)	
śr.±od.stand.	89.6±31.0
zakres	30.0-180.0
mediana	80.0
czas znieczulenia (min)	
śr.±od.stand.	102.8±33.2
zakres	40.0-200.0
mediana	95.0
CVC założony po raz pierwszy	77 (71%)
CVC założony po raz drugi	28 (26%)
CVC założony po raz trzeci	2 (3%)
Miejsce wprowadzenia cewnika dożylnego	
Żyła podobojczykowa	67 (63.6%)
Żyła odpromieniowa	23 (21.5%)
Żyła szyjna zewnętrzna	12 (11.2%)
Żyła szyjna wewnętrzna	5 (4.7%)
kontrola funkcji cewnika po założeniu	107 (100%)

3.4. Charakterystyka okresu obserwacji cewników centralnych.

Ogólny czas obserwacji permanentnych cewników centralnych wynosił 31 856 dni, w tym 24 114 dni stosowano porty naczyniowe, 7 742 dni cewniki tunelizowane. Cewniki bez krytycznych powikłań, czyli takie, które usunięto w trybie planowym po zakończonym leczeniu utrzymano 21 872 dni. Łączny czas utrzymania cewników, które wymagały usunięcia z powodu powikłania wynosił 9 984 dni. Różnica ta jest istotna statystycznie (wartość statystyki testowej U Manna - Whitneya 3.63; $p=0.001$).

W okresie obserwacji odbyło się 1358 hospitalizacji.

Tabela 10. Pielęgnacja cewnika tunelizowanego

Dane	Grupa N=52
Liczba hospitalizacji z cewnikiem tunelizowanym	
śr.±od.stand.	10.33 ±9.24
zakres	1-39
mediana	8
Liczba dni cewnika w hospitalizacji	
śr.±od.stand.	96.82±57.93
zakres	4-224
mediana	80
Liczba dni użycia cewnika w hospitalizacji	
śr.±od.stand.	67.38±45.49
zakres	2-181
mediana	57

Tabela 11. Pielęgnacja portu naczyniowego

Dane	Grupa N=55
Liczba hospitalizacji z portem naczyniowym	
śr.±od.stand.	12.93 ±11.21
zakres	1-46
mediana	9
Liczba wkłuc igły w port naczyniowy	
śr.±od.stand.	24.71±18.45
zakres	1-72
mediana	19,5
Liczba dni portu naczyniowego w użyciu (z wkłutą igłą)	
śr.±od.stand.	106.42±79.97
zakres	1-346
mediana	92

Istotnie statystycznie dłużej utrzymywano port w stosunku do cewnika tunelizowanego (wartość statystyki testowej U Manna-Whitneya 3.68, $p=0.0002$). (tab. 12)

Tabela 12. Ogólny czas utrzymania cewnika w porcie naczyniowym vs. cewnik tunelizowany (w dniach)

	porty N=55	cewnik tunelizowany N=52	Wartość p
śr.±od.stand.	459.4±382.5	155.3±97.2	0.0002
zakres	7.0-1 415.0	4.0-464.0	
mediana	369.0	149.0	

4. Kategoryzacja pacjentów

W powyższej pracy analizie poddano populację 81 pacjentów w wieku rozwojowym, którym implantowano 107 długoterminowych cewników centralnych. W pierwszej części poddano opisowi statystycznemu stan demograficzny i kliniczny grupy uzyskując jej charakterystykę.

Kolejna część pracy zawiera obliczenia dotyczące powikłań związanych z zastosowaniem cewników centralnych w leczeniu długoterminowym. Powikłania podzielono na dwie grupy: wczesne - występujące do 30 dni od implantacji cewnika i późne - obejmujący dalszy okres użytkowania urządzenia. Oddzielną grupę, którą także scharakteryzowano były powikłania, występujące podczas implantacji cewnika. Wszystkie powikłania opisano w czterech kategoriach: powikłania infekcyjne, zakrzepowe, dysfunkcja cewnika, uszkodzenie organizmu pacjenta.

W trzeciej części pracy z badanej populacji wyodrębniono poszczególne grupy pacjentów, w zależności od jednej zmiennej. Następnie porównano inne zmienne w tych grupach w poszukiwaniu różnic znamiennej statystycznie. Podział populacji oparto o następujące cechy: rodzaj cewnika centralnego, sposób założenia cewnika, rodzaj i sposób implantacji cewnika centralnego, jednostka chorobowa, ryzyko nawrotu choroby, wystąpienie powikłań, wystąpienie powikłań infekcyjnych.

Ostatni etap obliczeń zawiera analizę czynników ryzyka wystąpienia powikła podczas stosowania dożylnych cewników centralnych. Jako punkt końcowy wyznaczono zmienną - usunięcie cewnika centralnego z powodu powikłania.

5. Obliczenia statystyczne

Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system). version 10.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

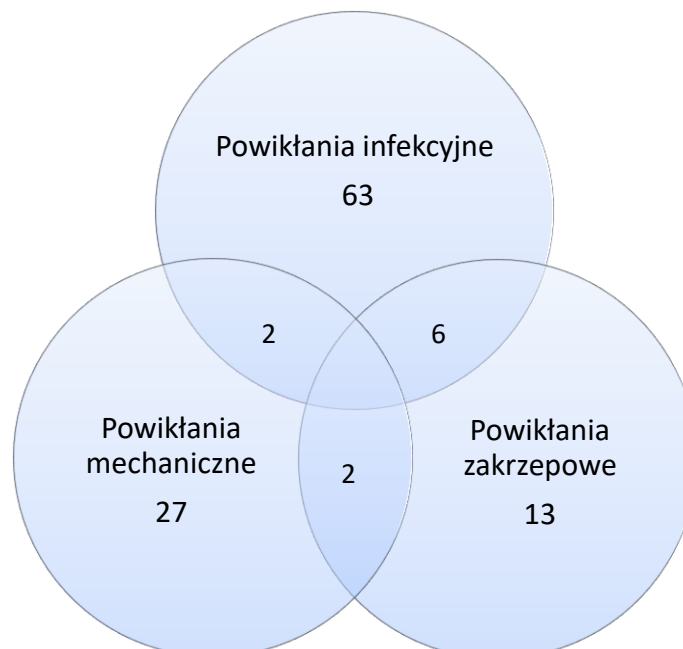
W celu stwierdzenia powiązania. siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

Współczynnik powikłań (CR, ang. complication rate) obliczono na podstawie wzoru $1000 \times$ ilość powikłań, podzielone przez całkowitą liczbę dni użycia cewnika (cdr, angl. catheter days at risk).

6. Powikłania stosowania cewników centralnych u dzieci leczonych hematologicznie

W zdefiniowanym okresie obserwacji w opisanej populacji ($n=107$) stwierdzono 104 incydenty powikłań w stosowaniu cewników centralnych. Bezwzględna liczba cewników dotkniętych powikłaniami wynosi 89 cewników (83% badanych cewników). Różnica w wartościach wynika z faktu, że powikłania z różnych wyszczególnionych kategorii dotyczyły tego samego cewnika (ryc. 2.). Podobne uzasadnienie ma miejsce w przypadku współwystępowania powikłań wczesnych i późnych.

Rycina 2 Liczba i rodzaj powikłań w badanej populacji ($n=104$)



Rycina nie uwzględnia jednego incydentu powikłania, zakwalifikowanego jako uszkodzenie organizmu pacjenta.

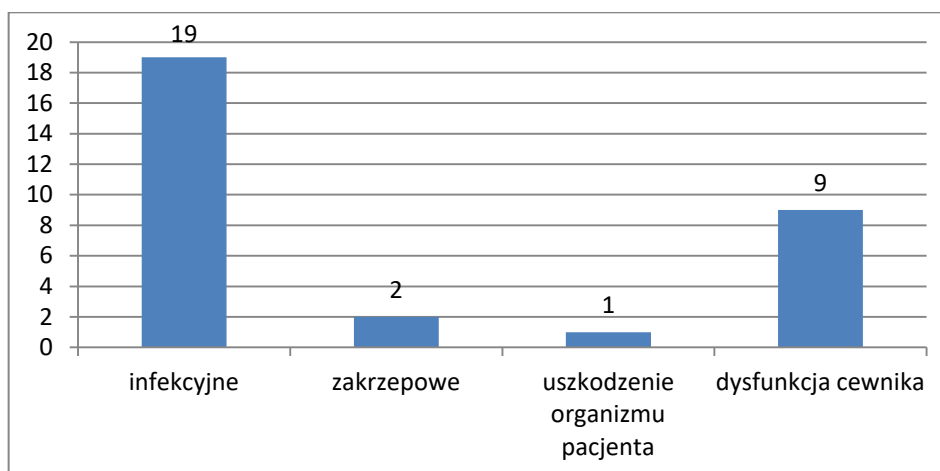
6.1. Powikłania w czasie implantacji cewnika centralnego

W populacji badanej liczba powikłań śródoperacyjnych wynosiła n=8 (7%). Wszystkie powikłania wystąpiły przy zastosowaniu metody punkcji przezskórnej do uzyskania dostępu do naczynia żylnego. Zaistniałe powikłania zostały rozpoznane i w razie konieczności zaopatrzone śródoperacyjnie. W 5 przypadkach doszło do punkcji naczynia tętniczego po stronie implantacji cewnika: 4 x tętnicy podobojczykowej, 1 x tętnicy szyjnej wspólnej. Po usunięciu igły punkcyjnej nie obserwowano niepokojących powikłań i kontynuowano procedurę implantacji cewnika. W jednym przypadku stwierdzono wysunięcie cewnika poza naczynie żyłne. Położenie końcówki potwierdzono badaniem kontrastowym. Nieprawidłowo umiejscowiony cewnik usunięto i założono nowy z odrębnego dostępu. W jednym przypadku stwierdzono odmę opłucnowa prawostronną, którą zaopatrzone śródoperacyjnie drenażem jamy opłucnej. Dren utrzymano jedną dobę. U jednego pacjenta stwierdzono reakcję alergiczną na podany środek cieniujący pod postacią zaczerwienia twarzy i wysypki plamistej. Zastosowano leczenie objawowe, po którym uzyskano poprawę stanu dziecka.

6.2. Powikłania wczesne

W opisaney populacji stwierdzono 31 (30%) powikłań wczesnych, które wystąpiły u 28 pacjentów. (ryc.2)

Rycina 3. Powikłania wczesne (n=31)



Objawy, jakie towarzyszyły wystąpieniu powikłań to podwyższona ciepłota ciała i dreszcze n=2 (7%), zmiany miejscowe w okolicy wprowadzenia cewnika centralnego, takie jak obrzęk i zaczerwienienie n=4 (13%), sączenie n=4 (13%), ropień w łożu portu naczyniowego n=1 (5%). W 7% przypadków (n=2) stwierdzano trudności z aspiracją krwi przez cewnik naczyniowy. W 2 przypadkach (7%) obserwowano wysunięcie się mufki cewnika tunelizowanego. U jednego pacjenta (5%) pierwszym objawem dysfunkcji cewnika i stwierdzonej zakrzepicy w żyłę podobojczykowej prawej było uczucie pieczenia w gardle. Wśród powikłań wczesnych najczęściej obserwowano powikłania infekcyjne. W przypadku wystąpienia klinicznych objawów zakażenia wykonywano posiew bakteriologicznych. W tab. 13 podsumowano rodzaj i lokalizację zakażeń, jakie wystąpiły w opisywanej populacji.

Tabela 13 Charakterystyka patogenów i miejsce pobrania posiewów

	MRCNS	E.coli	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	St. epidermidis	Enterobacter cloace	Proteus mirabilis	ujemny
posiew z rany pooperacyjnej – dodatni	11	1	1	1	0	0	0	11
Posiew krwi z cewnika centralnego – dodatni	2	0	0	0	4	1	0	7
Posiew krwi z wkłucia obwodowego	4	0	0	0	1	1	0	7
Posiew z miejsca wkłucia igły w port naczyniowy	6	1	1	0	1	0	0	4
Posiew z końcówki cewnika	1	0	0	0	0	0	1	7
Posiew igły z portu	4	2	1	0	2	1	0	1
Razem	28	4	3	1	8	3	1	37

W 9 przypadkach (29%) obserwowano dysfunkcję cewnika. Stwierdzono: uszkodzenie cewnika przy zatrasku mocującym portu naczyniowego, zagięcie cewnika w okolicy portu, wysunięcie mufki cewnika tunelizowanego z rany, przypadkowe usunięcie cewnika przy zmianie opatrunku, nieprawidłowe położenie końcówki cewnika w prawym przedsionku wymagające zabiegu korekcyjnego.

Powikłania zakrzepowe dotyczyły dwóch pacjentów (6%), u których wystąpiła dysfunkcja cewnika centralnego. Wiązała się z ona obecnością skrzepliny w naczyniu żylnym, do którego wprowadzony był cewnik (żyła podobojczykowa prawa i szyjna wewnętrzna prawa). W leczeniu stosowano heparynę drobnocząsteczkową systemowo i korki heparynowe do cewnika. U obu pacjentów uzyskano powrót funkcji cewnika. Badanie bakteriologiczne nie wykazały dodatnich wyniku posiewów krwi aspirowanej z cewnika.

W jednym przypadku stwierdzono odmę opłucnową prawostronną, którą wykazało kontrolne rtg klatki piersiowej wykonane po zabiegu. Odma nie wymagała drenażu opłucnej.

Sposoby leczenia powikłań wczesnych podsumowano w tab.14.

Tabela 14. Leczenie powikłań wczesnych

Rodzaje leczenia	Grupa n=31
Antybiotykoterapia empiryczna i celowana	22
Antybiotykoterapia miejscowa	5
Płukanie cewnika roztworem heparyny drobnocząsteczkowej	7
Zabieg naprawczy	5

Z powodu powikłań wczesnych usunięto 13 cewników centralnych, co stanowi 46% cewników, które uległy powikłaniu w pierwszych 30 dobach od założenia. Główną przyczyną usunięcia były powikłania infekcyjne (tab. 15)

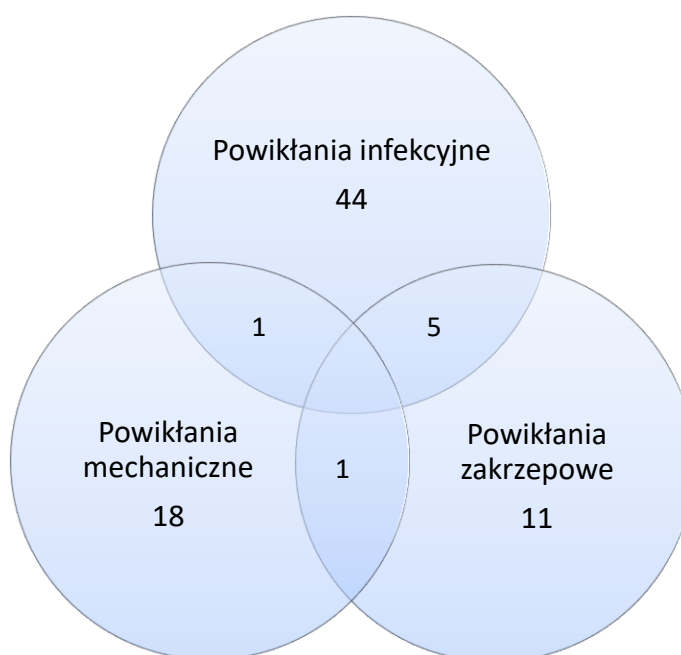
Tabela 15. Przyczyny usunięcia cewnika centralnego - powikłania wczesne

Rodzaje powikłań	Grupa n=13
Powikłania infekcyjne	8 (60%)
Dysfunkcja cewnika	5 (38%)

6.3. Powikłania późne

W badanej populacji dzieci stwierdzono 73 powikłania późne (70%), które obserwowano podczas użytkowania 66 cewników centralnych (61%). (ryc.4)

Rycina 4. Powikłania późne



W 5 przypadkach (7%) stwierdzono współwystępowanie powikłania infekcyjnego z zakrzepowym. W pojedynczych przypadkach, ale niezależnie od siebie współwystępowały powikłania mechaniczne z zakrzepowymi i infekcyjnymi. Nie obserwowano powikłania w postaci uszkodzenia organizmu pacjenta.

Powikłania późne częściej obserwowano w grupie chłopców n=44 (60.6%). Mediana wieku w tej grupie to 6.5 lat (śr.= 8 lat). Stan ogólny pacjenta pozostawał dobry u 44 pacjentów(60.6%), średni u 23 pacjentów (31.8 %), ciężki u 5 pacjentów (7.6%). Najczęściej do powikłań późnych dochodziło w 129 dobie od implantacji cewnika [śr(SD) = 154.0 (134,1)].

6.3.1. Powikłania późne infekcyjne

Późnym powikłaniem infekcyjnym w badanej populacji towarzyszyły następujące objawy: wzrost ciepłoty ciała i dreszcze u 56 pacjentów (77%), obrzęk i sączenie patologicznej treści w okolicy wyprowadzenia na skórę cewnika centralnego u 51 pacjentów (70%), obrzęk dołu nadobojczykowego, obrzęk twarzy, zaczerwienie twarzy u 4 pacjentów (6%), w pojedynczych przypadkach dochodziło do wymiotów, dolegliwości bólowych przy infuzji leków.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych w okresie wstąpienia powikłania infekcyjnego zestawiono w tab. 16. Analizowano wyniki 5 badań morfologii krwi obwodowej wykonanych w okresie rozpoznania powikłania infekcyjnego i pierwszych dni leczenia.

Tabela 16. Powikłania późne -wyniki badań laboratoryjnych

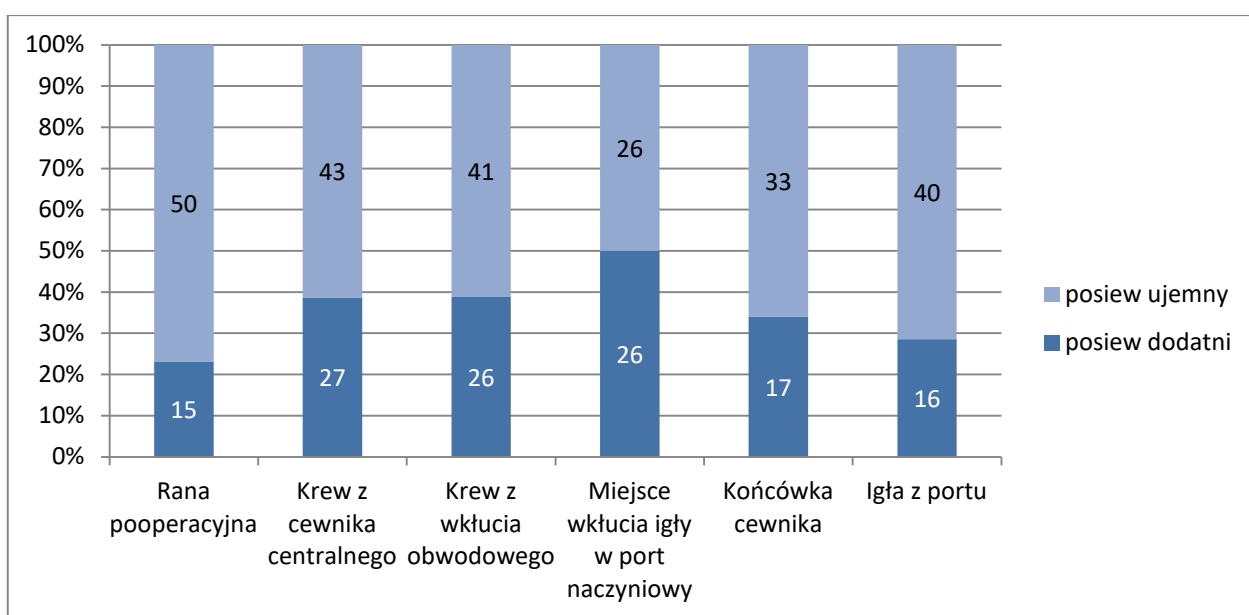
		RBC (10 ⁶ /ul)	HGB (g/dl)	WBC (10 ³ /ul)	NEU (%)	PLT (10 ³ /ul)	CRP (g/dl)
1	śr. (SD)	3,8 (1,0)	12,8 (13,0)	3,7 (4,2)	37,5 (25,2)	184,4 (144,1)	4,1 (6,5)
	95%CI	[3,5;4,0]	[9,6;16,0]	[2,7;4,7]	[31,2;43,7]	[149,0;219,8]	[2,5;5,7]
	zakres (min-max)	2,3-9,4	6,6-111,0	0,1-21,3	1,2-93,0	1,0-547,0	0,0-35,0
	mediana	3,7	11,0	2,3	37,0	186,0	1,0
2	śr. (SD)	3,5 (0,8)	10,7 (3,4)	2,9 (3,1)	34,8 (25,2)	163,9 (145,4)	6,4 (8,1)
	95%CI	[3,3;3,8]	[9,8;11,6]	[2,1;3,8]	[27,9;41,6]	[124,6;203,2]	[4,0;8,7]
	zakres (min-max)	2,2-8,2	7,4-32,0	0,1-14,2	1,4-91,0	1,0-575,0	0,1-31,0
	mediana	3,4	10,0	1,9	33,5	160,0	2,4
3	śr. (SD)	3,5 (0,8)	10,9 (4,5)	2,8 (2,9)	31,9 (23,2)	158,7 (140,1)	6,2 (9,6)
	95%CI	[3,2;3,7]	[9,6;12,3]	[1,9;3,7]	[24,6;39,1]	[115,5;201,8]	[2,7;9,6]
	zakres (min-max)	2,4-7,6	6,9-34,0	0,1-12,2	2,2-81,0	1,0-525,0	0,1-39,7
	mediana	3,3	10,0	1,9	26,5	155,0	2,7
4	śr. (SD)	3,4 (0,4)	10,2 (1,3)	1,6 (1,1)	21,0 (15,1)	141,0 (164,3)	4,5 (9,3)
	95%CI	[3,2;3,6]	[9,6;10,8]	[1,1;2,1]	[13,9;28,1]	[64,1;217,8]	[- 0,9;9,9]
	zakres (min-max)	2,6-4,6	8,4-14,2	0,1-3,6	2,0-50,0	1,0-552,0	0,0-34,0
	mediana	3,3	10,0	1,5	14,5	74,5	0,7
5	śr. (SD)	3,3 (0,4)	9,8 (1,3)	1,8 (1,3)	26,9 (17,4)	134,3 (148,0)	3,1 (4,5)
	95%CI	[3,0;3,5]	[9,1;10,5]	[1,0;2,5]	[16,8;36,9]	[52,4;216,3]	[- 1,6;7,8]
	zakres (min-max)	2,4-3,8	7,6-11,8	0,3-4,5	3,4-52,0	3,0-456,0	0,1-10,5
	mediana	3,3	10,1	1,5	25,5	78,0	0,4

Uwzględniono również inne parametry biochemiczne badane w okresie wystąpienia powikłań infekcyjnych. Poziom białka całkowitego (TP) utrzymywał się w granicach 3.7 - 7.2 mg/dl, śr=6.0 mg/dl; albumin - 1.8-4.8 mg/dl, śr=3.2 mg/dl; INR - 0.9 - 2.4, śr=1.1.

Nie stwierdzono korelacji częstości usunięcia cewnika centralnego z powodu późnych powikłań infekcyjnych z żadnym z wyżej wymienionych parametrów laboratoryjnych.

Rycina 5 przedstawia udział posiewów dodatnich w ogólnej liczbie wykonanych posiew bakteriologicznych w okresie obserwacji.

Rycina 5. Rozkład procentowy posiewów bakteriologicznych



Posiew bakteriologiczny wykonywano w przypadku podejrzenia wystąpienia powikłania, a także rutynowo po usunięciu cewnika. Poza tymi przypadkami wykonanie posiewu zależało od decyzji personelu sprawującego opiekę na dzieckiem z cewnikiem centralnym. W opisywanej populacji najczęściej spotykanymi przyczynami zakażeń okołocewnikowych były koagulazo - ujemne gronkowce, głównie ze szczepów metycylinoopornych. Drugą pod względem częstości grupą były pałeczki Gram ujemne z rodziny Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp.). Pełną charakterystykę bakteriologiczną wykonywanych posiewów zawiera tab. 39.

Tabela 17. Rodzaj patogenu a miejsce pobrania posiewu

Patogen	Rana	Posiew krwi z CVC	Posiew krwi obwodowej	Miejsce wkłucia igły w port	Końcówka cewnika	Igła z portu
MRCNS	8	15	12	12	3	13
E.coli	1	2	1	0	1	0
Klebsiella pneumoniae	0	5	4	0	1	0
Pseudomonas aeruginosa	2	1	1	1	2	1
S.aureus	1	0	0	0	1	0
Streptococcus epidermidis	2	1	1	1	2	0
Enterobacter amnigenus	1	0	1	0	1	0
Enterococcus faecalis	0	1	0	0	0	0
Corynebacterium ssp	0	1	1	0	0	0
Enterobacter cloace	0	1	2	0	0	0
Acinetobacter lwoffii	0	1	1	0	0	0
Proteus mirabilis	0	1	1	1	0	1
Klebsiella oxytoca	0	0	0	0	1	0
Enterobacter faecalis HLAR	0	0	0	0	0	1
Micrococcus	0	0	0	0	2	0

U każdego pacjenta z powikłaniem infekcyjnym związanym z obecnością cewnika centralnego włączono antybiotykoterapię (n=44). Po stwierdzeniu objawów klinicznych początkowo empiryczną, a po uzyskaniu posiewu celowaną. Średni czas prowadzenia antybiotykoterapii wynosił 9 dni (mediana 12 dni). Z powodu późnych powikłań infekcyjnych usunięto 24 cewnik centralne (55% cewników które uległy zakażeniu)

i 22 % wszystkich obserwowanych cewników. Średni okres od implantacji do usunięcia cewnika z powodu powikłania infekcyjnego to 185 dni (mediana 162 dni).

6.3.2. Powikłania późne zakrzepowe

Późne powikłania zakrzepowe w opisanej populacji wystąpiły w 11 cewnikach centralnych (10%). Powikłanie obserwowano średnio w 189 dobie od implantacji (mediana 138 doba).

Wśród objawów zakrzepicy obserwowano objaw zastawki jednokierunkowej w 8 cewnikach, obrzęk kończyny górnej po tej samej stronie, co implantowany cewnik centralny w 5, obrzęk dołu nadobojczykowego i twarzy w 5, poza tym ból przy infuzji przez cewnik centralny, gorączkę, dreszcze oraz sączenie z miejsca wprowadzenia cewnika centralnego. Badanie obrazowe USG i USG z opcją Doppler wykonywano w każdym przypadku podejrzenia zmian zakrzepowych w okolicy cewnika centralnego. W wybranych przypadkach wykonywano badanie rtg z podaniem środka cieniującego.

Badanie obrazowe wykazały:

- skrzeplinę w żyłę tożsamej do założenia cewnika z upośledzeniem przepływu przez naczynie – 8 (72%):

- żyła podobojczykowa po stronie cewnika - 4
- żyła szyjna wewnętrzna po stronie cewnika - 3
- żyła ramienna - głowowa - 1

- pełne zamknięcie żyły po stronie cewnika spowodowane zakrzepicą – 3 (27%):

- żyła podobojczykowa - 3

Wielkość skrzeplin wahała się od 4 - 41 mm.

W 3 przypadkach (27%) wykonano badanie rtg z użyciem środka cieniującego, które wykazało:

- cofanie się kontrastu w żyłę z cewnikiem -2
- brak wypływu kontrastu z cewnika -1

Wykonywane badanie echokardiograficzne nie wykazywało zmian w obrębie komór serca. W jednym przypadku stwierdzono turbulentny przepływ w żyłę głównej górnej.

Badanie bakteriologiczne wykazało w 3 przypadkach dodatni posiew krwi pobranej z cewnika centralnego i w 2 przypadkach dodatni posiew okolicy miejsca wyprowadzenia cewnika na skórze. W dwóch przypadkach po usunięciu cewnika z powodu powikłań zakrzepowych stwierdzono dodatni posiew z końcówki cewnika.

Z powodu późnych powikłań zakrzepowych usunięto 8 cewników, tj. 72% cewników, w których stwierdzono to powikłanie i 7% wszystkich obserwowanych cewników. 3 cewniki usunięto w trybie pilnym z powodu cech zakażenia. W pozostałych przypadkach usunięcie poprzedzone było próbą leczenia zachowawczego. W 3 przypadkach leczenie zachowawcze skutkowało ustąpieniem zmian zakrzepowych.

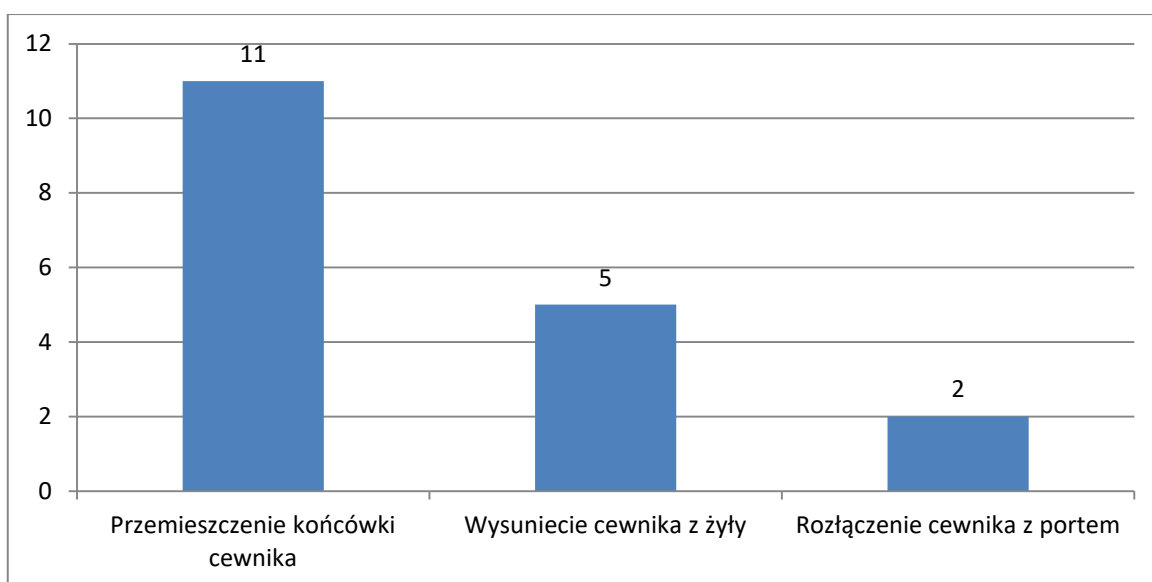
Stosowane leczenie zachowawcze oparte było na włączeniu heparyny drobnocząsteczkowej w dawce leczniczej na okres 14 dni. W przypadku uzyskania poprawy miejscowej wydłużano terapię heparyną a następnie zamieniano na acenokumarol, który utrzymywano do 3 miesięcy. Poza tym stosowano korki heparynowe zakładane do cewników. W 3 przypadkach stosowano streptokinazę do cewnika w dawce 5000 j. od 1 do 3 dni. W jednym przypadku uzyskano powrót drożności cewnika. Dwa pozostałe wymagały usunięcia cewnika.

Uwagę zwraca współwystępowanie późnych powikłań zakrzepowych z infekcyjnymi u 5 pacjentów (45%).

6.3.3. Powikłania późne mechaniczne - dysfunkcja cewnika

Powikłania mechaniczne w postaci upośledzenia funkcji cewnika wystąpiły w opisywanej populacji 18 razy (17%). Do grupy zaliczono też takie zdarzenie, w którym stwierdzono trudności z aspiracją lub infuzją płynów przez port naczyniowy, a sytuacja ta nie była związana ze zmianami zakrzepowymi lub infekcyjnymi w obrębie cewnika centralnego. (ryc.6)

Rycina 6. Późne powikłania mechaniczne



Obserwowane objawy dysfunkcji cewnika to podobnie jak w przypadku zmian zakrzepowych: objaw zastawki jednokierunkowej, ból przy infuzji przez cewnik

centralny, obrzęk okolicy dołu nadobojczykowego, zmiany w okolicy wkłucia igły w port naczyniowy - obrzęk, sączenie.

Badaniem rozstrzygającym w większości przypadków o charakterze powikłania było USG i USG Doppler. W 11 przypadkach stwierdzono przemieszczenie końcówki cewnika w nieprawidłowe położenie. W przypadkach niepewnych - odłączenie cewnika od portu naczyniowego, wysunięcie cewnika z żyły centralnej - poszerzano diagnostykę o badanie rtg i rtg z kontrastem. U 9 pacjentów wykonano badanie echokardiograficzne w celu oceny położenia końcówki cewnika.

Najczęstszym obserwowanym powikłaniem było przemieszczenie końcówki cewnika (n=11):

- do żyły szyjnej wewnętrznej po tej samej stronie - 5
- do żyły podobojczykowej po przeciwnej stronie - 3
- żyły ramiennie - głowowej po przeciwnej stronie - 1
- żyły głównej dolnej - 2

W 4 przypadkach opisano wysunięcie się cewnika tunelizowanego z kanału podskórnego. W jednym przypadku stwierdzono wysunięcie się cewnika z żyły podobojczykowej prawej, bez cech uszkodzenia części zewnętrznej cewnika. Badanie rtg wykazało wyciek kontrastu poza naczynie żyłne. Cewnik został usunięty.

U dwóch pacjentów w wieku 5 i 9 lat stwierdzono dezintegrację portu naczyniowego z cewnikiem centralnym. Do powikłań doszło w 118 i 63 dobie użytkowania portu naczyniowego. W obu przypadkach uszkodzenie stwierdzono w miejscu połączenia cewnika centralnego z portem naczyniowym. Mechanizmem łączącym w obu portach był plastikowy klips zaciskający. Końcówki cewników znajdowały się w żyłę głównej dolnej. W pierwszej dobie od rozpoznania dezintegracji cewniki zostały usunięte metodami radiologii inwazyjnej, bez powikłań.

W wyniku powikłań mechanicznych usunięto 8 cewników centralnych, tj. 44% urządzeń, które uległy temu typowi powikłań. W 10 przypadkach (55%) dokonano chirurgicznej korekcji położenia końcówki cewnika, uzyskując jego prawidłową funkcję. W trakcie 3 zabiegów usuwania cewników równocześnie założono nowe w innym regionie anatomicznym.

Z powodu powikłań późnych usunięto 40 cewników centralnych, co stanowi 60% cewników, które uległy powikłaniu powyżej 30 dnia od założenia. Główną przyczyną usunięcia były powikłania infekcyjne (tab. 18)

Tabela 18. Rodzaje powikłań późnych po usunięciu cewnika

Dane	Grupa L=40
Powikłania infekcyjne	24 (60%)
Powikłania zakrzepowe	8 (20%)
Powikłania mechaniczne	8 (20%)

6.4. Podsumowanie

W badanej populacji stwierdzono 104 powikłania, które wystąpiły w trakcie użytkowania 89 długoterminowych cewników centralnych. (tab. 19). Dane procentowe w tabeli opisują udział liczby powikłań w całej badanej populacji (n=107).

Tabela 19. Powikłania w stosowaniu dożylnych cewników centralnych

Powikłanie	Infekcyjne	Zakrzepowe	Uszkodzenie pacjenta	Dysfunkcja cewnika centralnego	Razem powikłania	Razem ilość cewników
Wczesne	19 (18%)	2 (2%)	1 (1%)	9 (8%)	31	28 (29%)
Późne	44 (41%)	11 (10%)	0	18 (17%)	73	66 (61%)
Razem	63	13	1	27	104	89* (83%)
CR	1,9	0,4	0,03	0,84	3,26	

*-liczba uwzględnia powikłania wczesne i późne występujące w tym samym cewniku centralnym

Dla każdej grupy powikłań obliczono współczynnik powikłań (CR, complication rate), który ilustruje ryzyko wystąpienia określonych powikłań na 1000 dni użytkowania cewnika.

Krytycznym punktem w eksploatacji cewnika centralnego jest konieczność jego usunięcia z powodu zaistniałego powikłania. Poniżej przedstawiono liczbę usuniętych cewników centralnych w zależności od rodzaju powikłania (tab. 20).

Tabela 20. Przyczyny usunięcia cewnika centralnego

Dane	Powikłania wczesne	Powikłania późne	Razem usunięcie z powodu powikłań	Usunięcie planowe
Usunięcie cewnika	13 (12%)	40 (37%)	53 (49%)	47(44%)
Liczba cewników pozostała w użyciu	94 (88%)	54 (50%)		7 (6%)

W badanej grupie 107 cewników centralnych z powodu powikłań usunięto 53 cewniki (49%). 47 cewników usunięto w trybie planowym, a 7 w momencie zakończenia analizy danych pozostawało w użyciu, bez powikłań.

7. Porównanie grup pacjentów

Z badanej populacji wyodrębniono poszczególne grupy pacjentów w zależności od jednej zmiennej :

- rodzaj cewnika chronicznego: port naczyniowy vs cewnik długoterminowy Broviac
- sposób implantacji cewnika: metoda otwarta vs. metoda Seldingera
- sposób implantacji cewnika w grupie portów naczyniowych: port naczyniowy zał. metodą otwartą vs port zał. metoda Seldingera
- sposób implantacji cewnika w grupie cewników tunelizowanych: Broviac zał. metodą otwartą vs Broviac zał. metodą Seldingera
- Rodzaje cewnika w grupie implantacji met. Seldingera: Port vs Broviac
- Rodzaje cewników w grupie implantacji met. otwartą: Port vs. Broviac
- Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną: port vs Broviac
- ALL standardowe ryzyko vs ALL podwyższone ryzyko

Następnie porównano inne zmienne w tych grupach w poszukiwaniu różnic znamiennej statystycznie.

7.1. Port naczyniowy (n=55) vs. cewnik centralny tunelizowany (m=52)

W zależności od rodzaju cewnika przeprowadzono analizę następujących zmiennych :

7.1.1. Całkowity czas utrzymania cewnika centralnego

Tabela 21. Ocena porównawcza długości utrzymania cewnika: port vs. cewnik tunelizowany

	porty N=55	cewnik tunelizowany N=52	Wartość p
śr.±od.stand.	459.4±382.5	155.3±97.2	0.0002
zakres	7.0-1 415.0	4.0-464.0	
mediana	369.0	149.0	
95%CI	[347.1;571.8]	[126.1;184.5]	

Istotnie dłużej utrzymywano port naczyniowy w stosunku do cewnika tunelizowanego (wartość statystyki testowej U Manna-Whitneya 3.68, p=0.0002).

7.1.2. Rodzaje powikłań

Tabela 22. Ocena porównawcza powikłań: port vs. cewnik Broviac

	cewnik tunelizowany N=52		porty N=55		Wartość p
	Liczba	%	Liczba	%	
powikłanie wczesne	16	30,7	15	27	0,524
Infekcyjne	8	15	11	20	0,361
Zakrzepowe	2	3,8	0	0	0,229
uszkodzenie organizmu pacjenta	1	1,9	0	0	0,481
uszkodzenie cewnika	5	9,6	4	7,2	0,452
powikłanie późne	36	69	37	71,1	0,463
Infekcyjne	21	40,3	23	44,2	0,537
Zakrzepowe	7	13,4	4	7,2	0,576
uszkodzenie organizmu pacjenta	0	0,0%	0	0,0%	-
dysfunkcja cewnika	8	15,3	10	18,1	0,346

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla ilości powikłań w zależności od rodzaju urządzenia stosowanego jako długoterminowy dożylny dostęp centralny.

7.1.3. Wiek pacjenta w dniu implantacji cewnika

W grupie badanej wyodrębniono dwie grupy dzieci: do i powyżej 6 roku życia (wiek rozpoczęcia edukacji szkolnej). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości implantacji cewników Broviac w stosunku do portów naczyniowych u dzieci starszych.

Tabela 23. Ocena porównawcza wieku port vs. cewnik Broviac (p=0,002)

			Wiek (lata)		Ogółem
			< 6 lat	> 6 lat	
rodzaj cewnika centralnego	Broviac	Liczebność	14	38	52
		% z rodzaj cewnika centralnego	26,9%	73,1%	100,0%
Port		Liczebność	39	16	55
		% z rodzaj cewnika centralnego	70,9%	29,1%	100,0%
Ogółem		Liczebność	53	54	107

% z rodzaj cewnika centralnego	49,5%	50,5%	100,0%
--------------------------------------	-------	-------	--------

7.1.4. Czas utrzymania cewnika centralnego

Tabela 24. Ocena porównawcza liczba dni utrzymania cewnika centralnego port vs. cewnik Broviac

rodzaj cewnika centralnego		N	Średnia	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy średniej	p-value
Liczba hospitalizacji z cewnikiem	Broviac	52	11,308	9,6091	1,3325	0,002
	Port	55	14,500	12,4427	1,6932	
Doba planowego usunięcia	Broviac	19	205,636	83,6453	17,8332	0,003
	Port	28	828,056	288,7157	68,0509	
Doba powikłanie - usunięcie późne	Broviac	16	128,067	61,8598	15,9721	0,005
	Port	24	247,000	185,2409	37,8121	

Porównano średni czas utrzymania cewnika centralnego, biorąc pod uwagę liczby hospitalizacji z cewnikiem, czas planowego usunięcia cewnika oraz czas usunięcia cewnika spowodowanego powikłaniem późnym. W wymienionych kategoriach uzyskano znamiennej statystycznie różnicę w czasie użycia portu naczyniowego.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic w porównywanych grupach w przypadku zmiennych: płeć dziecka, sposób implantacji cewnika, miejsce implantacji cewnika, powikłania w czasie założenia cewnika oraz w liczbie usunięć cewnika z powodu wystąpienia powikłania.

Tabela 25. Ocena porównawcza usunięcia cewnika z powodu powikłań: port vs. cewnik Broviac

Usunięcie cewnika	PORT		BROVIAC		p-value
	Liczba	%	Liczba	%	
Powikłania wczesne	7	53,8	6	46,2	0,418
Powikłania późne	23	57,5	17	42,5	0,430
Powikłanie	30	57	23	43	0,319
Usunięcie planowe	28	60	19	40	0,027

7.2. Metoda implantacji cewnika: metoda otwarta (n=41) vs metoda Seldingera (m=66)

Charakterystyka grupy w zależności od sposobu założenia cewnika chronicznego przedstawiono w tab. 26

Tabela 26. Rodzaje cewnika – sposób jego wprowadzenia

Rodzaj cewnika	Met.otwarta	Met.Seldingera	Razem
Cewnik tunelizowany Broviac	16	36	52
Port naczyniowy	25	30	55
Razem	41	66	107

W grupie tej przeprowadzono analizę porównawczą następujących zmiennych:

7.2.1. Wiek pacjenta w dniu implantacji cewnika

W badanej grupie 107 insercji u 53 pacjentów znajdowało się w grupie wiekowej powyżej 6 lat. W tej populacji dokonano 38 implantacji metoda Seldingera i 15 metodą otwartą. Różnica ta jest znamienna statystycznie ($p=0,023$).

W grupie dzieci >6 r.ż. w badanej populacji częściej stosowano metodę Seldingera niż met. otwartą implantacji cewnika centralnego

7.2.2. Czas trwania procedury

W badanej populacji 107 implantacji liczba zabiegów, których czas trwania nie przekroczył 60 min wynosił 21 (20%). W tej grupie u 17 pacjentów zabieg przeprowadzono metoda Seldingera, u 4 metoda otwartą. Różnica ta jest znamienna statystycznie ($p=0,036$).

W grupie badanej czas zabiegu nieprzekraczający 60 min częściej uzyskiwano w przypadku procedury implantacji metodą Seldingera.

7.2.3. Waga pacjenta

W badanej grupie pacjentów, którym implantowano cewnik centralny metoda otwarta średnia waga wynosiła 26,5 kg, a w grupie gdzie stosowano metodę Seldingera - 37 kg. Różnica ta jest znamienna statystycznie ($p=0,002$).

7.2.4. Liczba planowo usuniętych cewników centralnych

Analiza danych wykazała, że w grupie pacjentów, u których cewnik centralny został usunięty planowo 27 implantacji dokonano metoda Seldingera, natomiast 10 metodą otwartą. Różnica ta jest znamienna statystycznie ($p=0,048$).

7.2.5. Ocena różnic nie istotnych statystycznie dla następujących zmiennych:

1. liczba powikłań wczesnych
2. liczba powikłań wczesnych w kategoriach: powikłań infekcyjnych, zakrzepowych, dysfunkcja cewnika, uszkodzenia organizmu pacjenta
3. liczba powikłań późnych
4. liczba powikłań późnych w kategoriach: powikłań infekcyjnych, zakrzepowych, dysfunkcja cewnika, uszkodzenia organizmu pacjenta
5. liczba powikłań razem
6. liczba usunięć cewnika z powodu powikłań w grupach: wczesnych i późnych.
7. liczba powikłań w czasie implantacji cewnika
8. liczba implantacji cewnika tunelizowanego (nie stwierdzono różnicy statystycznej w ilości cewników zakładanych met. otwarta lub Seldingera zarówno w przypadku cewnika tunelizowanego jak i portów naczyniowych).
9. liczba dni utrzymania cewnika centralnego (tab.27)

Tabela 27. Ocena porównawcza liczby dni utrzymania cewnika centralnego: metoda otwarta vs. met.Seldingera

sposób założenia cewnika		N	Średnia	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy średniej	P - value
powikłane usunięcie wczesne - doba	Otwarta	5	16,889	23,5767	7,8589	0,664
	Seldingera	7	12,000	20,4601	5,4682	
planowe usunięcie - doba	Otwarta	15	437,727	335,0158	101,0111	0,693
	Seldingera	32	503,931	389,2299	72,2782	
powikłane usunięcie późne - doba	Otwarta	18	180,056	118,7887	27,9988	0,778
	Seldingera	22	219,429	189,5338	41,3597	

7.3. Rodzaje cewnika w grupie implantowanej met. Seldingera: port vs cewnik tunelizowany

W badanej grupie 107 insercji cewników centralnych, 66 implantacji dokonano metodą Seldingera. W tej populacji założono 30 portów naczyniowych i 36 tunelizowanych cewników centralnych. W analizie porównano liczbę zaistniałych powikłań w czasie eksploatacji urządzeń (tab.28)

Tabela 28. Ocena porównawcza założenia cewnika met. Seldingera: port naczyniowy vs. cewnik tunelizowany

	Seldinger + broviac		Seldinger + port		p-value
	n	%	n	%	
<u>powikłania w czasie zabiegu</u>	3	5,7%	5	13,3%	p=,29009
<u>powikłania wczesne</u>	10	27,8%	9	29,0%	p=,90956
- infekcyjne	5	14,3%	5	16,1%	p=,83488
- zakrzepowe	2	5,7%	0	0,0%	p=,17651
- uszkodzenie cewnika	3	8,6%	4	12,9%	p=,56841
<u>powikłania późne</u>	22	57,6%	16	40,6%	p=,17175
- infekcyjne	16	45,5%	10	25,0%	p=,08467
- zakrzepowe	4	12,1%	1	3,1%	p=,17358
- dysfunkcja cewnika	2	3,1%	5	9,4%	p=,30170

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie powikłań występujących w trakcie użytkowania cewników centralnych implantowanych metodą Seldingera. Uwagę zwraca różnica w liczbie powikłań późnych infekcyjnych: porty zakładane met. Seldingera wykazują tendencję do występowania mniejszej liczby tego typu powikłań (p=0,084)

7.4. Sposób implantacji cewnika w grupie cewników tunelizowanych: met. otwarta vs. met. Seldingera

Analiza badanej grupy wykazała, że spośród 107 implantowanych cewników 52 to cewniki tunelizowane. W tej grupie dokonano 36 implantacji metodą Seldingera i 16 metodą otwartą. Poniżej przedstawiono analizę porównawczą liczby powikłań występujących w obu grupach (tab.75)

Tabela 29. Ocena porównawcza powikłań cewników tunelizowanych w zależności od metody implantacji

Powikłania	Broviac + Seldingera		Broviac + otwarta		p-value
	n	%	n	%	
<u>powikłanie wczesne</u>	10	27,8%	5	25,0%	p=,83490
- ilnfekcyjne	5	14,3%	3	12,5%	p=,32645
- zakrzepowe	2	5,7%	0	0,0%	p=,32931
- uszkodzenie cewnika	3	8,6%	2	12,5%	p=,66155
<u>powikłania późne</u>	22	57,6%	14	41,2%	p=,27155
- infekcyjne	16	45,5%	4	23,5%	p=,13027
- zakrzepowe	4	12,1%	3	11,8%	p=,97069
- dysfunkcja cewnika	2	3,1%	7	23,5%	p=,02470

Analiza wykazała statystycznie znamienne większą liczbę powikłań późnych w postaci dysfunkcji cewnika w grupie cewników tunelizowanych implantowanych metodą otwartą.

7.5. Sposób implantacji cewnika w grupie portów naczyniowych: met. otwarta vs. met. Seldingera

W badanej grupie przeprowadzono 55 insercji portów naczyniowych. 30 urządzeń implantowano met. Seldingera, pozostałe metodą otwartą. W analizie porównano liczbę powikłań zaistniałych w trakcie eksploatacji portu (tab.30)

Tabela 30. Ocena porównawcza powikłań portów naczyniowych w zależności od metody implantacji

Powikłania	Port+Seldinger		Port+otwarta		p-value
	n	%	N	%	
<u>powikłania wczesne</u>	9	29,0%	6	20,0%	p=,43776
- infekcyjne	5	16,1%	6	24,0%	p=,46112
- uszkodzenie cewnika	4	12,9%	0	0,0%	p=,06234
<u>powikłania późne</u>	16	40,6%	21	70,4%	p=,02233
- infekcyjne	10	25,0%	13	52,0%	p=,03600
- zakrzepowe	1	3,1%	3	8,0%	p=,41342
- dysfunkcja cewnika	5	9,4%	5	12,0%	p=,74863

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie większą liczbę powikłań późnych w przypadku stosowania portów naczyniowych implantowanych metodą otwartą (p=0,02). Podobna zależność występuje w przypadku późnych powikłań infekcyjnych (p=0,03).

7.6. Rodzaje cewnika w grupie implantacji metodą otwartą: cewniki tunelizowane vs. porty naczyniowe

W badanej grupie 107 insercji cewników centralnych, 41 implantacji dokonano metodą otwartą. W tej populacji założono 25 portów naczyniowych i 16 tunelizowanych cewników centralnych. W analizie porównano liczbę zaistniałych powikłań w czasie eksploatacji urządzeń (tab.31).

Tabela 31. Ocena porównawcza cewników zakładanych metodą otwartą

powikłania	Otwarta +Port		Otwarta + Broviac		p-value
	n	%	n	%	
powikłania w czasie zabiegu	5	20,0%	4	25,0%	p=,70594
<u>powikłania wczesne</u>	6	20,0%	4	25,0%	p=,70594
- infekcyjne	6	24,0%	2	12,5%	p=,32332
- uszkodzenie cewnika	0	0,0%	2	12,5%	p=,06990
<u>powikłania późne</u>	21	70,4%	14	41,2%	p=,05514
- infekcyjne	13	52,0%	4	23,5%	p=,06502
- zakrzepowe	3	8,0%	3	11,8%	p=,68330
- dysfunkcja cewnika	5	12,0%	7	23,5%	p=,32506

Przeprowadzona analiza wykazała statystycznie znamiennej różnicę w grupie powikłań późnych i późnych infekcyjnych. Stwierdzono, że częściej dochodziło do tego typu powikłań przy implantacji cewnika metodą otwartą w przypadku portów naczyniowych.

7.7. Rodzaje cewników w grupie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: cewnik tunelizowany vs. port naczyniowy

W celu zawężenia kryteriów charakteryzujących grupę, a tym samym jej częściowego ujednoczenia pod kątem rozpoznania, z populacji wyodrębniono pacjentów, u których rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną. W tej grupie dzieci implantowano 59 cewników centralnych długoterminowych. Porównano liczbę występujących powikłań we wcześniej opisanych kategoriach. Wyniki przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32. Ocena porównawcza cewników u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: Broviac vs. port

powikłania	ALL: Broviac		ALL: Port		p-value
	n	%	n	%	
Powikłania w czasie zabiegu	3	25,0%	6	15,8%	p=,46907
<u>Powikłania wczesne</u>	4	30,8%	11	28,2%	p=,85973
- infekcyjne	1	7,7%	8	20,5%	p=,28998
- uszkodzenie cewnika	3	23,1%	3	7,7%	p=,13268
<u>Powikłania późne</u>	7	58,3%	30	65,2%	p=,65857
- infekcyjne	6	54,5%	16	36,4%	p=,27091
- zakrzepowe	2	18,2%	5	11,4%	p=,54393
- dysfunkcja cewnika	1	10,0%	7	15,9%	p=,63492

W ograniczonej pod kątem rozpoznania grupie pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie powikłań w stosowaniu cewników centralnych tunelizowanych i portów naczyniowych.

7.8. Grupa pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: grupa standardowego ryzyka wznowy vs. grupa podwyższonego ryzyka wznowy

Pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną sklasyfikowano w dwóch grupach w zależności od ryzyka wznowy. W grupach tych porównano liczbę powikłań w kategoriach scharakteryzowanych powyżej. Analiza statystyczna nie wykazała znamienych różnic w liczbie powikłań wczesnych, późnych, liczbie powikłań liczonych razem, oraz w poszczególnych podkategoriach powikłań (infekcyjne, zakrzepowe, dysfunkcja cewnika, uszkodzenie pacjenta).

7.9. Grupa pacjentów z implantowanym długoterminowym cewnikiem centralnym: bez powikłań vs. z powikłaniami późnymi

W analizowanej grupie 107 cewników długoterminowych, stwierdzono 104 powikłania, które wystąpiły w czasie użytkowania 89 cewników. Przeprowadzone porównanie wykazało, że wystąpienie powikłań późnych statystycznie znamienne skraca czas użycia cewnika centralnego. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla cewników tunelizowanych (tab.33 i 34) i portów naczyniowych (tab.35 i 36).

Tabela 33. Ocena porównawcza czasu utrzymania cewników centralnych tunelizowanych z powikłaniami vs. bez powikłań

grupa	N	M	SD	
Ogólny czas utrzymania cewnika	Broviac z powikłaniami	36	178,28	179,77
	Broviac bez powikłań	20	205,35	83,67

Tabela 34. Ocena porównawcza czasu utrzymania cewników centralnych tunelizowanych z powikłaniami vs. bez powikłań (test U Manna – Whitneya)

	U Manna- Whitneya	W Wilcoxon	Z	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
Ogólny czas utrzymania cewnika	241,000	907,000	-2,035	,042

Analiza wykazała, że średni ogólny czas utrzymania cewnika w grupie badanych z cewnikiem Broviac z powikłaniami (M = 178,28 ; SD = 179,77) jest krótszy niż średni ogólny czas utrzymania cewnika w grupie badanych z cewnikiem Broviac bez powikłań (M = 205,35 ; SD = 83,67). Analiza testem U Manna – Whitneya wykazała, że różnica ta jest istotna statystycznie U = 241,00 ; p = 0,042.

Na ryc. 7 przedstawiono średnie wartości ogólnego czasu utrzymania cewnika w zależności od grupy osób z cewnikiem Broviac z powikłaniami i bez powikłań.

Rycina 7. Czas utrzymania cewnika tunelizowanego (dni)

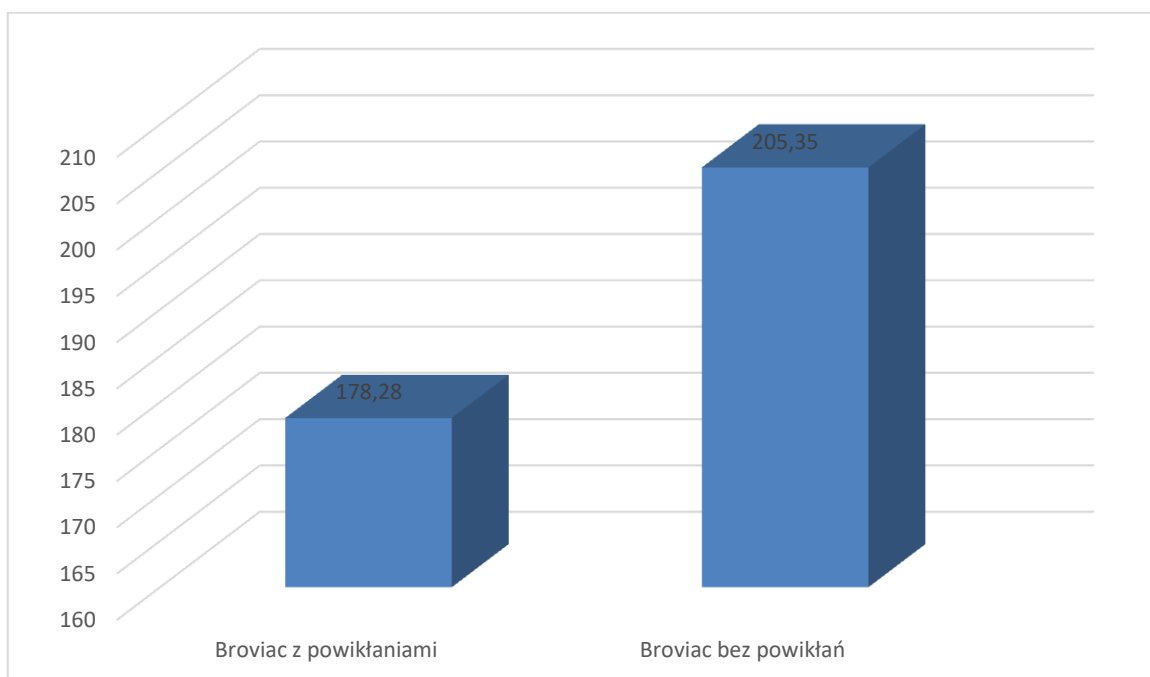


Tabela 35. Ocena porównawcza czasu utrzymania portów naczyniowych z powikłaniami vs. bez powikłań

grupa	N	M	SD	
Ogólny czas utrzymania cewnika	Port z powikłaniami	33	266,97	292,10
	Port bez powikłań	17	736,53	335,70

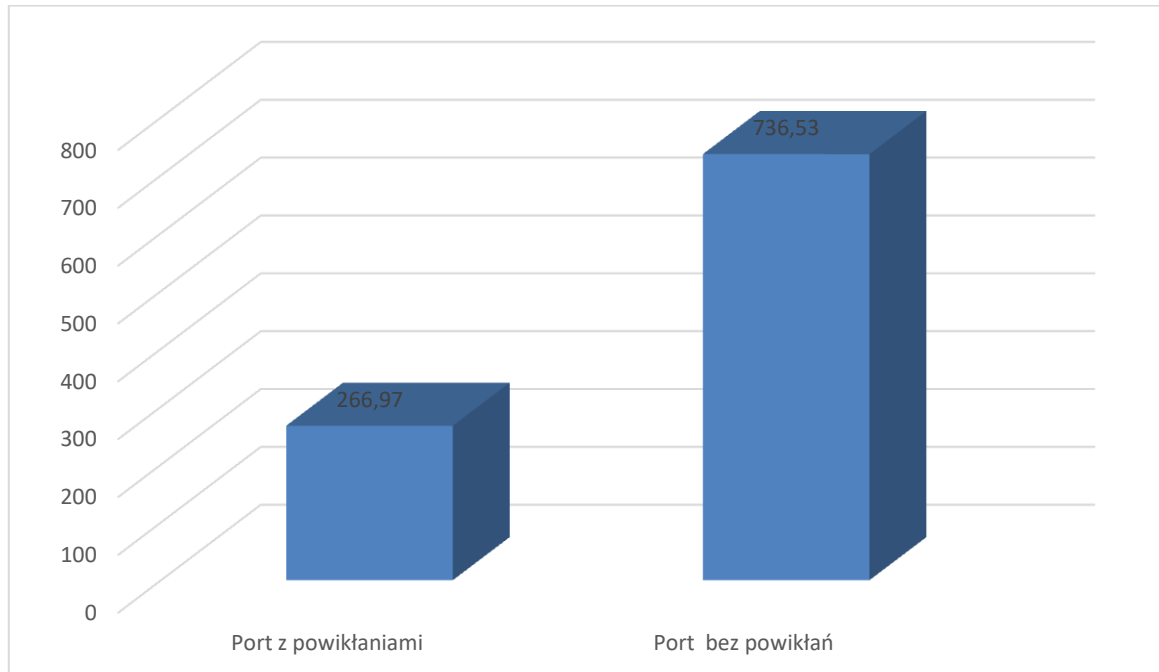
Tabela 36. Ocena porównawcza czasu utrzymania portów naczyniowych z powikłaniami vs. bez powikłań (test U Manna – Whitneya)

	U Manna-Whitneya	W Wilcoxon	Z	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
Ogólny czas utrzymania cewnika	79,000	640,000	-4,127	,000

W wyniku analizy zauważa się, że średnia wartość ogólnego czasu utrzymania cewnika w grupie badanych z cewnikiem Port z powikłaniami (M = 266,97 ; SD =292,10) jest niższa niż średnia wartość ogólnego czasu utrzymania cewnika w grupie pacjentów z

cewnikiem Port bez powikłań (M = 736,53 ; SD = 335,70). Analiza testem U Manna – Whitney wykazała, że różnica ta jest istotna statystycznie. U = 79,00 ; p = 0,000.

Rycina 8. Czas utrzymania portu naczyniowego (dni)



7.10. Grupa pacjentów z implantowanym tunelizowanym długoterminowym cewnikiem centralnym: bez powikłań vs. z powikłaniami

W badanej grupie analizowano przebieg użycia 52 tunelizowanych cewników centralnych. Wystąpienie powikłań stwierdzono w przypadku 34 urządzeń. Wyodrębniono grupę cewników z powikłaniami i bez powikłań. Porównano następujące zmienne: powikłania w czasie zabiegu, miejsce wprowadzenia cewnika, strona wprowadzenia cewnika, długość trwania zabiegu, wiek i waga pacjenta, średni poziom parametrów krwi obwodowej i stan zapalny w momencie implantacji cewnika. Analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie w wyżej wymienionych kategoriach.

7.11. Grupa pacjentów z implantowanym portem naczyniowym: bez powikłań vs. z powikłaniami

W badanej populacji zastosowano 55 portów naczyniowych. W 38 przypadkach obserwowano powikłania związane z ich użytkowaniem. Wyodrębniono grupę portów naczyniowych, których eksploatacja powikłana była powikłaniem i grupę bez powikłań. W obu grupach porównano następujące zmienne: powikłania w

czasie zabiegu, miejsce wprowadzenia cewnika, strona wprowadzenia cewnika, długość trwania zabiegu, średni poziom parametrów krwi obwodowej i stanu zapalnego w momencie implantacji cewnika. Analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie w wyżej wymienionych kategoriach.

Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w kategorii waga i wiek pacjentów. (tab. 37, 38)

Tabela 37. Ocena porównawcza wagi pacjentów: porty naczyniowe z powikłaniami vs. bez powikłań

Porty naczyniowe waga		N	Średnia	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy średniej
	port z powikłaniami	38	19,850	10,3504	1,6791
	port bez powikłań	17	28,847	16,9547	4,1121

Tabela 38. Ocena porównawcza wagi pacjentów: porty naczyniowe z powikłaniami vs. bez powikłań (test U Manna – Whitneya).

	U Manna-Whitneya	W Wilcoxon	Z	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
waga	175,500	916,500	-2,960	,002

W wyniku analizy zauważa się, że średnia wartość wagi w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w użyciu portu naczyniowego ($M = 19,85$; $SD = 10,35$) jest niższa niż średnia wartość wagi w grupie pacjentów, u których port naczyniowy eksploatowany był bez powikłań. Analiza testem U Manna- Whitneya wykazała, że różnica ta jest istotna statystycznie ($U = 175,500$; $p = 0,002$).

Tabela 39. Ocena porównawcza wieku pacjentów: port naczyniowy z powikłaniami vs. bez powikłań

		wiek		Ogółem
		do 6 lat	powyżej 6 lat	
port z powikłaniami	Liczebność	30	8	38
	%	78,9%	21,1%	100,0%
port bez powikłań	Liczebność	9	8	17
	%	52,9%	47,1%	100,0%
Ogółem	Liczebność	39	16	55
	%	70,9%	29,1%	100,0%
F= 3,851; df =1 ; p = 0,054				

W wyniku analizy zauważa się, że grupie osób, u których użycie portu naczyniowego przebiegało z powikłaniami 30 (78,9%) badanych było w wieku do 6 lat i 8 (21,1%) badanych w wieku powyżej 6 lat. W grupie badanych, u których użycie portu przebiegało bez powikłań 9 (52,9%) badanych było w wieku do 6 lat i 8 (47,1%) badanych w wieku powyżej 6 lat. Analiza dokładnym testem Fishera wykazała, że różnica ta jest istotna statystycznie (F = 3,851 ; df =1 ; p = 0,054).

8. Ocena czynników ryzyka

Na podstawie wyników analizy powikłań występujących podczas stosowania długoterminowych dożylnych cewników centralnych, podjęto próbę oceny czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań. Za punkt końcowy obserwacji przyjęto zmienną, mówiącą o usunięciu cewnika centralnego z powodu powikłania. W grupie badanej wytypowano szereg cech, mogących mieć wpływ na przedwczesne usunięcie cewnika centralnego. Za czynnik ryzyka uznano tę zmienną, która występowała statystycznie częściej w populacji, w której cewnik został usunięty z powodu powikłania.

W badanej grupie 107 dożylnych cewników centralnych, 53 urządzenia zostały usunięte z powodu powikłania, 47 usunięte zostały planowo, 7 pozostawało w użyciu w chwili zakończenia obserwacji.

Różnicę istotną statystycznie wykazało porównanie średniej wagi pacjentów w obu badanych grupach.

Tabela 40. Ocena czynników ryzyka – waga pacjenta

sposób założenia cewnika		N	M	SD
waga	cewnik usunięto	53	30,0	22,76
	cewnik pozostaje w użyciu	54	35,3	20,15

Tabela 41. Ocena czynników ryzyka – waga pacjenta (test U Manna – Whitneya)

	U Manna- Whitneya	W Wilcoxon	Z	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
waga	990,000	1893,00	-2,179	,029

W wyniku analizy zauważa się, że średnia wartość wagi w grupie pacjentów u których usunięto cewnik w następstwie powikłania (M = 30,0 ; SD = 22,76) jest niższa niż średnia wartość wagi w grupie pacjentów u których cewnik usunięty został planowo. Analiza testem U Manna- Whitneya wykazała, że różnica ta jest istotna statystycznie. U = 990,0 ; p = 0,029.

Nie stwierdzono znamienności statystycznej dla zmiennych:

- płeć (p=0,224)
- wiek (p=0,171)
- rodzaj choroby (białaczka/chłoniak)
- rodzaj cewnika centralnego (p=0,319)
- stopień zaawansowania choroby (p=0,199)
- sposób założenia cewnika (p=0,243)
- czas procedury (p=0,149)
- liczba prób założenia cewnika (p=0,119)
- strona założenia cewnika (p=0,536)

- miejsce wprowadzenia cewnika:

-ż. podobojczykowa (p=0,245)

- ż. szyjna wewnętrzna (p=0,676)

-ż. odpromieniowa (p=0,286)

-ż. szyjna zewnętrzna (p=0,584)

- dane lab. morfologii krwi przy założeniu cewnika

CRP (p=0,641)

WBC (p=0,738)

HGB (p=0,949)

Nie stwierdzono , aby podstawowe parametry morfologii krwi pacjenta, badane w momencie implantacji cewnika centralnego pozwalały określić podwyższone ryzyko przedwczesnego usunięcia urządzenia. Dotyczy to zarówno powikłań wczesnych jak i późnych.

9. Dyskusja

Długotrwały dostęp dożylny stanowi integralny element prowadzenia współczesnej terapii chorób hematologicznych i onkologicznych. Dzięki ciągłej ewolucji w budowie i rozwijaniu umiejętności w implantacji i obsłudze, udaje się uzyskać i utrzymać przez wiele miesięcy, a nawet lat sprawny dostęp do centralnego układu żylnego. W efekcie skutkuje to możliwością modyfikacji i poprawy skuteczności leczenia, która ze względu na swoją specyfikę wymaga infuzji bezpośrednio do centralnych naczyń żylnych.

W populacji dziecięcej obok obiektywnych zalet stosowania cewnika permanentnego, duże znaczenie mają działania prowadzące do zmniejszenia odczuwania bólu i stresu związanego z prowadzeniem chemioterapii. Wykonywanie wkłuc dożylnych obwodowych i zakładanie tymczasowych dostępów naczyniowych typu venflon jest, wg badań ankietowych, najczęstszym źródłem bólu u hospitalizowanych dzieci (64, 65). Stąd też stosowanie cewników centralnych wpisuje się w zakres działań, mających na celu zapewnienie jak największego komfortu leczonym dzieciom.

Dzięki dostępowi centralnemu poszerzył się wachlarz możliwości związanych z prowadzeniem chemioterapii. Niemniej kolejne analizy i publikacje w piśmiennictwie wykazywały, że podobnie jak w przypadku wszystkich implantowanych urządzeń, ich eksploatacja niesie ze sobą możliwość występowania powikłań. Powikłania te są nieodłącznym elementem wykonywania wszelkich procedur medycznych i dlatego konieczne jest ich poznanie, zrozumienie przyczyn występowania oraz wprowadzenie odpowiednich metod zapobiegawczych (59).

Z tego powodu, a także ze względu na praktyczną i teoretyczną wagę problemu zdecydowano o przeprowadzeniu własnej analizy powikłań związanych z dożylnymi długoterminowymi cewnikami centralnymi implantowanymi w macierzystym ośrodku.

9.1. Charakterystyka populacji

W badaniach własnych analizowano grupę 107 cewników centralnych (55 portów naczyniowych, 57 cewników tunelizowanych) implantowanych u 81 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Ponad połowa z nich leczona była z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. ALL, acute lymphoblastic leukemia). W pozostałej grupie dominowało rozpoznanie ostrej białaczki mieloblastycznej oraz nowotworów z grupy chłoniaków. 66 cewników (63%) implantowano metodą wenepunkcji przezskórnej (Seldingera), 41 cewników – metodą chirurgiczną wenesekcji otwartej. Większość cewników wprowadzono do żyły podobojczykowej po stronie prawej. Czas procedury wahał się od 30 do 180 min (mediana 80 min). Całkowity czas obserwacji cewników wynosił 31856 dni, co przy tej liczbie populacji porównywalne jest z danymi z innych ośrodków onkologii dziecięcej (60). Średni czas utrzymania portu naczyniowego i cewnika tunelizowanego nie różni się znacząco od wyników przytoczonych w podobnych badaniach i wynosi odpowiednio 459 dni (mediana 369 dni) dla portu naczyniowego i 155 dni (mediana 149 dni) dla cewnika tunelizowanego (61 - 64). Wybór rodzaju cewnika centralnego w badanej populacji uzależniony był przede wszystkim od postawionego rozpoznania, a co za tym idzie przewidywanej długości terapii, harmonogramu infuzji leków, intensywności prowadzenia leczenia. Ważnym czynnikiem w doborze dostępu naczyniowego było określenie umiejętności pacjenta i opiekunów dotyczących prowadzenia pielęgnacji urządzenia. Grupa analizowana w badaniu własnym jest zróżnicowana pod wieloma względami, m.in. danych demograficznych, rodzaju choroby podstawowej oraz rodzaju i metody wprowadzenia cewnika centralnego. Taka różnorodność pozwoliła na podjęcie próby analizy powikłań związanych z użyciem cewników dożylnych długoterminowych oraz zdefiniowaniu czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań.

9.2. Powikłania

Liczne doniesienia w piśmiennictwie wskazują na fakt, że z użyciem chronicznych cewników centralnych związana jest szeroka gama powikłań. Przeprowadzona analiza własna wykazała, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych zniżyło czas ich użytkowania. Athale i wsp. (65) postawili również tezę, że powikłania związane z

cewnikiem centralnym są niezależnym czynnikiem rokowniczym gorszego przeżycia u dzieci z chorobą onkologiczną. Obserwacja ta stanowi podstawę do poszukiwania przyczyn zaistniałych powikłań oraz metod ich zapobiegania. Znajduje również potwierdzenie w licznych pracach dotyczących tematu dożylnych cewników długoterminowych (66,67). Powikłania w badaniu własnym sklasyfikowano wg kryteriów spotykanych w piśmiennictwie: ze względu na czas wystąpienia wyodrębniono grupę powikłań wczesnych i późnych; ze względu na etiologię – powikłania infekcyjne, zakrzepowe, mechaniczne oraz związane z uszkodzeniem organizmu pacjenta. Ponadto za Fu (61) i Whitem (68) wyodrębniono oddzielną grupę powikłań występujących w czasie zabiegu implantacji cewnika.

9.2.1. Powikłania śródoperacyjne

Powikłania te związane są w znacznym stopniu z techniką implantacji cewnika. W badanej populacji liczba obserwowanych powikłań wyniosła jedynie 7%. Ten poziom zdarzeń niepożądanych nie odbiega od spotykanego w aktualnym piśmiennictwie (69 - 71). Wszystkie zaistniałe powikłania wystąpiły przy zastosowaniu metody przezskórnej wenepunkcji sposobem Seldingera. Wśród zdarzeń stwierdzono: nakłucie sąsiedniego naczynia tętniczego (4 razy tętnicy podobojczykowej prawej, 1 raz tętnicy szyjnej wspólnej prawej), odmę opłucnową prawostronną, implantację cewnika poza żyłę wenepunkcji przezskórnej. W latach obejmujących badanie nie stosowano obrazowania USG podczas wykonywania procedury. Wkłucia dokonywano w oparciu o punkty anatomiczne (tzw. anatomical landmarks technique) lub w nielicznych przypadkach, po wykonaniu flebografii. Obecnie wzrasta znaczenie badania ultrasonograficznego jako metody obrazowania w czasie rzeczywistym podczas procedury implantacji cewnika centralnego. Wyniki badań wykazują, że ten typ identyfikacji naczyń żylnych jest szczególnie przydatny przy kaniulacji żyły szyjnej wewnętrznej. W przypadku obrazowania żył podobojczykowych, doniesienia nie są już tak jednoznaczne. Bold i wsp. (72) wykazali, że USG w opcji Doppler nie zwiększyło efektywności wykonywanej procedury, natomiast Mansfield i wsp. (73) stwierdzili, że nie wpływa ono na liczbę występujących powikłań śródoperacyjnych. W 1995 r. Gualtiria i wsp. (74) oraz w 2009 r. Frochlich i wsp. (75) prowadzili badania, z których wynika, że USG użyte przy

Tabela 40. Wybrane badania z lat 2004-2016 oceniające powikłania stosowania cewników centralnych długoterminowych w populacji dzieci leczonych onkologicznie

Badanie (rok)	Mediana wieku (lata)	Mediana czasu utrzymania cewnika (dni)	Liczba cewników: Port /cewnik tunelizowany	Powikłania razem	Powikłania			Liczba usuniętych cewników z powodu powikłań	Całkowita ilość dni obserwacji cewników w badaniu
					infekcyjne	zakrzepowe	mechaniczne		
White i wsp. (2012)	5,5	port - 917 (5-1900) cewnik - 363 (7-1638)	254/68 (322)	95 (29%)	51 (16%)	23 (7%)	21 (6%)	102 (32%)	b.d.
Fu i wsp. (2016)	6,2	388 (3-1674)	240/52	133 (45%)	102 (35%)	7 (2,4%)	9 (3%)	75 (26%)	142 607
Bucki i wsp. (2010)	b.d.	658 (7-2099)	309 portów	31 (10%)	16 (5%)	7 (2,2%)	5 (1,6%)	31 (10%)	232 536
Pasha i wsp. (2004)	5	293 (8-638)	25 portów	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	0	2 (8%)	7 321
Fratino i wsp. (2004)	7	256	418 cewników tuneliz.	169 (40%)	93 (40%)	9 (4%)	48 (20%)	72 (31%)	107 012
Basford i wsp. (2003)	6	324	46/52 (98)	43 (44%)	29 (29%)	8 (8%)	20 (20%)	38 (39%)	31 020
Dillon i wsp. (2006)	7	425 (12-1266)	296 portów	15 (5%)	b.d.	b.d.	11 (2,5%)	13 (3%)	b.d.
Adler i wsp. (2006)	9	156 (1-1104)	246/173 (419)	170 (40%)	118 (28%)	1 (0,2%)	51 (12%)	151 (36%)	b.d.
Fallon i wsp. (2010)	7	624	379/0	114 (30%)	38 (10%)	19 (5%)	68 (18%)	75 (19,8%)	b.d.
Cesaro i wsp. (A 2009)	6	381	0/101	136	34 (34%)	1 (1%)	101 (100%)	21 (21%)	75 249
Cesaro i wsp. (B 2009)	6	351	0/102	85 (84%)	23 (22%)	1 (1%)	61 (60%)	23 (23%)	
Badanie własne	7	Port - 369 (7-1415) Cewnik - 149 (4-464)	55/52 (107)	89 (83%)	63 (58%)	13 (12%)	27 (25%)	53 (49%)	31 856

cewnikowaniu żyły podobojczykowych zmniejsza liczbę podejmowanych, nieskutecznych prób punkcji żyły, skraca czas implantacji ceownika w grupie lekarzy szkolących się (rezydentów), nie wpływa natomiast na czas wykonywania zabiegu przez doświadczonego operatora. Biorąc pod uwagę, że badanie USG nie ogranicza się do identyfikacji wybranej żyły, ale pozwala także określić jej przebieg, warianty anatomiczne, ocenę okolicy ceownikowanej, zasadne jest wprowadzenie USG jako standardowego badania pomocniczego w czasie implantacji. Obecnie w naszym ośrodku USG wykorzystywane jest przy większości implantacji ceowników centralnych.

Niezbędnym etapem implantacji ceownika w populacji dziecięcej jest określenie położenia końcówki ceownika. W analizowanej populacji u wszystkich pacjentów potwierdzono położenie końcówki ceownika centralnego w śródoperacyjnym badaniu fluoroskopowym. Jest to postępowanie zgodne z zaleceniami ekspertów zebranych na spotkaniu uzgodnieniowym dotyczącym portów naczyniowych w Warszawie w styczniu 2006 r.

Powikłania śródoperacyjne w badanej grupie pacjentów występowały podczas stosowania techniki przezskórnej implantacji ceownika centralnego. Nie stwierdzono powikłań śródoperacyjnych w grupie dzieci, u których stosowano procedurę otwartej wenesekcji. W 12% chorych, ze względu na trudności w nakłuciu żyły dokonano zmiany metody ceownikowania na otwartą. Nie przeprowadzono zmian techniki z otwartej na punkcję przezskórną. Wyniki te sugerują, że wybór metody implantacji ceownika nie jest jednoznaczny. Istnieje niewiele doniesień w piśmiennictwie porównujących oba sposoby ceownikowania żył centralnych w populacji dziecięcej. Blum i wsp. (76) wykazują, że obie metody są równie bezpieczne, technika wykonania procedur nie jest skomplikowana, a poziom powikłań akceptowalnie niski i porównywalny w obu grupach. Jednocześnie też wskazuje, że czas operacji i mniejsza inwazyjność zabiegu przemawia za metoda punkcji przezskórnej. Autorzy zauważają także, że w przypadku metody otwartej żyłą z wyboru powinna być żyła szyjna zewnętrzna, nie zaś żyła odpromieniowa. Próba użycia żyły odpromieniowej wiązać się może ze zwiększoną liczbą nieskutecznych katetyzacji. Znajduje to odzwierciedlenie w badaniu własnym, gdzie u czworga dzieci stwierdzono konieczność zmiany miejsca preparowania z żyły odpromieniowej na żyłę szyjną zewnętrzną z powodu trudności z wprowadzeniem

cewnika centralnego. Loukas i wsp. (77) wykazali ponadto, że u 5% pacjentów żyła odpromieniowa jest nieobecna. Podobną opinię wyrażają Kaji i wsp. (78) oraz Qinming (79), którzy za najbezpieczniejszą metodę implantacji cewnika centralnego w populacji dziecięcej uznają wenesekcję żyły szyjnej zewnętrznej. W swoich niezależnych badaniach z odpowiednio 2016 i 2009 r., wykazują, że liczba powikłań wczesnych i późnych, a także incydentów przedwczesnego usunięcia cewnika były znamienne mniejsze w grupie pacjentów z cewnikiem implantowanym metodą otwartą do żyły szyjnej zewnętrznej. W analizie własnej nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie powikłań wczesnych i późnych dla całej badanej populacji w zależności od metody implantacji cewnika. Obliczenia nie wykazały także, by sposób cewnikowania żył wpływał na konieczność przedwczesnego usunięcia cewnika. Stwierdzono natomiast, że planowo później usuwano urządzenia implantowane metodą wenepunkcji. Bardziej szczegółowa analiza w wyodrębnionej grupie portów naczyniowych wskazuje, że użytkowanie urządzeń implantowanych metodą Seldingera wiąże się ze znamienne mniejszą liczbą powikłań późnych infekcyjnych. Podobne wyniki przedstawił w swojej pracy Basford i wsp. (60), którzy analizowali zależność występowania powikłań późnych od sposobu implantacji cewnika. We wnioskach autor wskazuje, że wybór zamkniętej metody implantacji portu naczyniowego niesie ze sobą mniejsze ryzyko powikłań odległych. Różnorodność konkluzji płynących z aktualnego piśmiennictwa nie pozwala na jednoznacznie podsumowanie dotyczące metody implantacji cewnika centralnego. Poszczególni autorzy są zgodni, że ten element wymaga dalszych badań prospektywnych.

9.2.2. Powikłania wczesne

Niewątpliwy związek z procedurą chirurgiczną implantacji cewnika centralnego, obok powikłań śródoperacyjnych mają zdarzenia niepożądane występujące we wczesnym okresie pooperacyjnym. W tym przedziale czasowym, obejmującym 30 dni zachodzi proces gojenia rany pooperacyjnej, pierwszy dostęp do portu naczyniowego czy cewnika tunelizowanego, kontynuacji terapii z użyciem dostępu centralnego i jej intensyfikacji, częste zmiany opatrunków i wzmożona pielęgnacja cewnika. Modyfikacja

trybu życia pacjenta i świadomości posiadania permanentnego wkłucia centralnego stanowi, że jest to okres wzmożonej aktywności okołocewnikowej (80).

W analizowanej grupie pacjentów doszło do 31 powikłań wczesnych, co stanowi ok. 25 % wszystkich opisanych powikłań. Wyniki te są porównywalne z aktualnym piśmiennictwem. (63) Najczęściej obserwowano powikłania infekcyjne i mechaniczne. W dwóch przypadkach doszło do dysfunkcji cewnika spowodowanej uformowaniem się skrzepliny w naczyniu, do którego wprowadzono cewnik. Zastosowano leczenie przeciwzakrzepowe miejscowe i systemowe, które doprowadziło do ustąpienia objawów. Wczesne powikłania infekcyjne w badanej grupie w większości dotyczyły zmian miejscowych, takich jak: przedłużające się gojenie ran związane z zakażeniem; ropień w okolicy implantacji portu naczyniowego, w następstwie krwiaka łoży portu naczyniowego; sączenie i odczyn zapalny w miejscu wyprowadzenia cewnika tunelizowanego na skórę. Rozwinęły się one w 18% implantowanych cewników. Jest to poziom porównywalny do spotykanego w piśmiennictwie (80,81) Osiem incydentów (7%) zakończyło się przedwczesnym usunięciem cewnika. W cytowanych badaniach odsetek przedwczesnych usunięć waha się od 3 do 13% (80,81).Prace analizujące przyczyny wczesnych powikłań infekcyjnych skupiają się na kilku elementach. Hall i wsp. wykazali (81), że 17 % cewników chronicznych ulega kolonizacji koagulazoujemnymi gronkowcami w czasie zabiegu implantacji oraz że nie ma to wpływu na liczbę powikłań infekcyjnych oraz liczbę przedwczesnych usunięć cewników. Badanie Shaula i wsp. (80) potwierdziły, że w populacji dziecięcej, podobnie jak u pacjentów dorosłych (82), czynnikiem ryzyka powikłań infekcyjnych jest neutropenia występująca w okresie implantacji cewnika. Badania własne nie wykazały różnicy w liczbie powikłań infekcyjnych wczesnych i późnych w zależności od poziomu neutrofilii w okresie zakładania cewnika centralnego. Podobny wynik przedstawił w swojej pracy Press (83). Niemniej inni autorzy (84, 85), rekomendują odstąpienie od zabiegu implantacji do czasu uzyskania poziomu neutrofilii powyżej 1 tys./ μ l. W przypadku konieczności utrzymania cewnika centralnego proponują oni założenie cewnika tymczasowego lub PICC (ang. peripherally inserted central catheter)(86) .

Przyczyn powikłań infekcyjnych upatruje się m.in. w niewłaściwej technice operacyjnej związanej ze zbyt dużą traumatyzacją tkanek przy preparowaniu łoży do implantacji

portu czy niestaranną hemostazą. (87) Trudności w gojeniu rany pooperacyjnej, wtórnie prowadzące do powikłań infekcyjnych mogą wiązać się z nieprawidłowym położeniem portu naczyniowego w stosunku do rany. Fallon i wsp. (64) wykazują, że łoża portu powinna znajdować się, co najmniej jedna szerokość portu poniżej rany pooperacyjnej. Takie położenie chroni ją przed nadmiernym napięciem i pozwala na prawidłowe jej gojenie. Wykazują oni także, że położenie kopyty portu w lokalizacji innej niż okolica podobojczykowa wiąże się ze zwiększoną liczbą powikłań.

W kontekście wczesnych powikłań infekcyjnych podnoszony jest także czynnik czasu, jaki upłynął od implantacji do pierwszego użycia portu naczyniowego. Kakkos i wsp. (88) udowadniają, że sześciodniowy interwał między implantacją portu a jego użyciem wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia krytycznych powikłań niż użycie portu bezpośredni lub w ciągu 6 dni od jego implantacji. Do podobnych wniosków doszedł Narducci i wsp. (89), wskazując jako decydujący ośmiodniowy okres obserwacji po wszczepieniu portu. Odmienne zdanie mają Karanlik i wsp. (90) oraz Ozdemir i wsp. (91), którzy nie stwierdzili w swoich badaniach istotnego wpływu czasu rozpoczęcia terapii przez port na liczbę powikłań. W badaniach własnych ten parametr nie był brany pod uwagę. Jednakże wydaje się, że nie bez wpływu na potencjalną liczbę powikłań ma czas, w którym dochodzi do pierwszego użycia portu w trakcie chemioterapii. Podawany w piśmiennictwie sześciu- i ośmiodniowy odstęp czasowy od implantacji do inicjacji infuzji przez port uzasadniony byłby koniecznością wygojenia i wstępnej przebudowy rany pooperacyjnej i łoża założonego portu.

Obok powikłań infekcyjnych, związek z procedurą operacyjną wydają się mieć mechaniczne zdarzenia niepożądane. W badanej populacji obserwowane dziewięciokrotnie, co stanowi 8% wszystkich opisanych powikłań. Najczęstszym było nieprawidłowe położenie końcówki cewnika, poza tym uszkodzenie cewnika przy mechanizmie mocującym do komory portu, zagięcie cewnika w okolicy komory portu, czy wysunięcie cewnika tunelizowanego podczas jego pielęgnacji.

Nieprawidłowe położenie końcówki cewnika, definiowane jako położenie zbyt płytkie w żyłę główną górną lub zbyt głębokie w komorze serca występuje w ok. 3% przypadków w populacji dziecięcej: w 9% przypadków przy kaniulacji prawej żyły

podobojczykowej, w 1,5% - gdy implantacja dotyczy prawej żyły szyjnej wewnętrznej (92). Położenie końcówki cewnika w prawym przedsionku, skutkujące we wczesnym okresie zaburzeniami rytmu serca, wymaga rewizji korekty położenia poprzez wytworzenie i umocowanie pętli podskórnej. Zbyt płytkie położenie końcówki może prowadzić do jej przemieszczenia do żył położonych bardziej obwodowo. W badanej populacji wszystkie implantacje cewnika odbywały się pod kontrolą fluoroskopii śródoperacyjnej, której celem było potwierdzenie prawidłowego położenia końcówki cewnika. Ta metoda obrazowania jest standardem podczas cewnikowania żył centralnych u dzieci. Pomimo pojedynczych doniesień o metodach bezprzypadkowego umieszczania końcówki cewnika na granicy żyły głównej dolnej i prawego przedsionka w populacji dziecięcej śródoperacyjne rtg pozostaje metodą z wyboru. Dyskusja dotyczy także radiologicznych wyznaczników prawidłowego położenia końcówki cewnika. Badania z dziedziny anatomii wykazały, że punktem orientacyjnym jest rozwidlenie tchawicy – połączenie żyły głównej górnej i prawego przedsionka znajduje się poniżej ostrogi tchawicy. W tym miejscu worek osierdziowy nie obejmuje żyły głównej górnej, co redukuje ryzyko wystąpienia tamponady serca w przypadku perforacji ściany żyły (93).

W badanej populacji w jednym przypadku doszło do uszkodzenia cewnika w miejscu połączenia z komorą portu naczyniowego. Powikłanie to wymagało rewizji połączenia port – cewnik w znieczuleniu ogólnym. Przyczyną uszkodzenia mogły być nieprawidłowości w trakcie łączenia portu cewnikiem lub/i niepoprawne położenie pierwszego odcinka cewnika w stosunku do komory portu. Obserwacje w tym kierunku prowadził Wu i wsp. (94), którzy wykazali, że kąt pod jakim cewnik odchodzi od portu naczyniowego nie może być mniejszy niż 150 st., gdyż ma to wpływ na występowanie powikłań mechanicznych. Dostępne systemy portów naczyniowych mają różne mechanizmy łączenia cewnika z komorą portu. Wprowadzenie do użytku nowych portów w danym ośrodku onkologicznym narzuca na operatorów obowiązek gruntownego poznania tego mechanizmu, a także dokładnej śródoperacyjnej kontroli położenia komory portu i pierwszego odcinka cewnika w łożu podskórnej.

W przypadku cewników tunelizowanych w badanej grupie, we wczesnym okresie poimplantacyjnym doszło do dwóch incydentów przypadkowego wysunięcia cewnika z

tunelu podskórnego: w trakcie zabawy dziecka oraz przy zmianie opatrunku. Cesar i wsp. (70) zauważyli, że mechaniczne powikłania są główną przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego, szczególnie u małych dzieci. Wiener i wsp. (95) oraz Alfieris i wsp. (96) podają, że ryzyko przypadkowego usunięcia cewnika tunelizowanego waha się od 2,4 do 10% we wczesnym okresie pooperacyjnym i wzrasta do 19% u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Autorzy proponują, aby zakładać dodatkowy wchłaniający wewnętrzny szew mocujący cewnik do mięśni w okolicy wkłucia. Stosowanie szwów o czasie absorpcji 60-90 dni pozwalałoby na utrzymanie dodatkowego zabezpieczenia do czasu przebudowy tkanki łącznej wokół mufki dakronowej. W materiale własnym, w technice operacyjnej stosowano dodatkowy szew niewchłaniany mocujący mufkę do skóry. Spełniał on podobne zadanie do zaproponowanego wyżej rozwiązania. Szew utrzymywano przez ok. 2 tyg. Nie stwierdzono powikłań związanych z jego stosowaniem.

W populacji własnej nie obserwowano innych powikłań spotykanych w piśmiennictwie takich jak: tamponada serca, uszkodzenie splotu barkowego, zator powietrzny czy odwrócenie komory portu w łożu podskórnej.

Opisywane powikłania wczesne miały charakter incydentalnym. Związane były w większości przypadków z techniką operacyjną, co znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie i przekłada się na postulat stałego doskonalenia w wykonywaniu procedury implantacji cewnika oraz należytego przygotowania teoretycznego, szczególnie u operatorów będących w trakcie szkolenia (97).

9.2.3. Powikłania późne

Powikłania późne stanowią dominującą grupę powikłań. Najczęściej spotykane są powikłania związane z zakażeniem cewnika centralnego oraz powikłania zakrzepowe. Z punktu widzenia niezawodności w użyciu cewników chronicznych, najpoważniejszą konsekwencją zdarzenia niepożądanego jest przedwczesne usunięcie cewnika.

9.2.3.1. Późne powikłania infekcyjne

Analiza powikłań infekcyjnych jest zagadnieniem złożonym, a trudności w jej przeprowadzeniu wynika z mnogości czynników mających wpływ na występowanie

zakażeń. Jednakże zdefiniowanie tych czynników i określenie punktów newralgicznych może dać podstawę do opracowania najskuteczniejszych metod zapobiegania infekjom około cewnikowym. O złożoności problemu świadczą niewątpliwie liczne wytyczne i standardy opracowywane przez grupy eksperckie w różnych krajach, w skład których wchodzi specjaliści różnych dziedzin: onkolodzy, chirurdzy, specjaliści nauk podstawowych, inżynierowie. Nie można również nie uwzględnić ekonomicznego punktu widzenia, tak obecnie podkreślanego w zarządzaniu kosztami opieki zdrowotnej.

Zakażenia okołocewnikowe i powikłania zakrzepowe są obecnie wiodącą przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego (98). Konsekwencje zakażenia okołocewnikowego to przede wszystkim pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, przerwa w leczeniu choroby podstawowej, dodatkowa diagnostyka i próba leczenia powikłania, a w dalszej perspektywie również konieczność usunięcia cewnika i implantacji nowego. Wprowadzenie restrykcyjnych zasad postępowania z cewnikiem centralnym, bezkompromisowe procedury, stałe szkolenia, a także okresowe audyty wydają się być skuteczną drogą do poprawy sytuacji dotyczącej zagadnienia infekcji okołocewnikowych. Pokazują to wytyczne, które przy każdej nowelizacji wyznaczają coraz wyższe standardy postępowania. Udowodnione zostało, że doświadczony i prawidłowo wyszkolony personel, pracujący w zespołach dedykowanych do obsługi cewników centralnych jest czynnikiem najistotniejszym w profilaktyce zakażeń okołocewnikowych (99,100).

W przypadku pacjentów onkologicznych, a szczególnie tych z chorobami hematologicznymi standardy postępowania są jeszcze bardziej restrykcyjne. Wynika to oczywiście z ogólnego stanu, w jakim znajduje się chory przez znaczną część trwania terapii. Mowa tu o zaburzonych procesach odpornościowych, co związane jest z chorobą podstawową i chemioterapią. Jest to zatem grupa pacjentów szczególnie narażona na powikłania infekcyjne i wymagająca wysokiego poziomu świadomości personelu, opiekunów a także samego pacjenta. W przypadku populacji dziecięcej dodatkowym czynnikiem ryzyka jest wiek pacjenta; im młodszy pacjent, tym ryzyko powikłań infekcyjnych większe.

Powikłania infekcyjne związane z użytkowaniem cewnik centralnego mogą mieć charakter miejscowy lub uogólniony. Zakażenie miejscowe, takie jak zakażenie łoża portu naczyniowego, tunelu podskórnego cewnika, miejsca wyprowadzenia cewnika na skórę, jeśli nie powodują objawów uogólnionych, wymagają przede wszystkim leczenia miejscowego. Skuteczność takiej terapii wg różnych doniesień waha się od 69-85 % (101,102). W przypadku wystąpienia u pacjentów z cewnikiem centralnym objawów zakażenia uogólnionego, takich jak podwyższenie ciepłoty ciała, dreszcze, spadek ciśnienia krwi, należy podejrzewać infekcję systemową związaną z użyciem cewnika. Potwierdzenie takiego rozpoznania wymaga wykonania badań ilościowych i jakościowych opisanych w definicji zakażenia związanego z cewnikiem centralnym (CRBSI, ang. Catheter related blood stream infections) zaproponowanego przez CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) lub IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America). Są to wytyczne często adaptowane przez ośrodki hemato – onkologiczne do prowadzenia ewidencji zakażeń odcewnikowych. Podobnie w analizie własnej założeniem było zastosowanie wyżej wymienionych norm do klasyfikacji zakażeń. Niemniej parametry wymagane do postawienia rozpoznania na podstawie opisanych norm nie zawsze były możliwe do spełnienia z przyczyn organizacyjno – technicznych (badanie retrospektywne). Aby uniknąć możliwości niedoszacowania liczby powikłań infekcyjnych, w badaniu własnym zastosowano szersze kryteria kwalifikacji. Z tej przyczyny w badanej grupie jako infekcyjne kwalifikowano każde zdarzenie niepożądane utrudniające użycie cewnika centralnego, mające podłoże zakaźne. Nadmienić należy, że definicja spotykana w aktualnym piśmiennictwie nie jest jednolita. Tomlinson i wsp. (103) w 2011 r. wykazali, że na 212 artykułów analizujących problem zakażeń okołocewnikowych autorzy stosowali 27 różnych definicji ich rozpoznania. Ogranicza to w znaczny sposób możliwość rzetelnego porównania liczby powikłań między poszczególnymi ośrodkami. W badanej populacji 41% implantowanych cewników uległo zakażeniu (powikłaniom infekcyjnym), co nie odbiega od poziomu opisywanego w badaniach dotyczących dzieci leczonych hemato – onkologicznie, gdzie poziom powikłań infekcyjnych wahał się od 4 do 56 % (63,61,101,104,105) Jak już wspomniano, znaczna rozpiętość w liczbie powikłań, może wynikać z różnicy pojemności pojęcia powikłania infekcyjnego. Bardziej adekwatnym współczynnikiem określającym częstość zdarzeń niepożądanych jest CR (ang.

Complication rate) – współczynnik powikłań. W badanej grupie dla powikłań infekcyjnych wynosił on 1,9. W piśmiennictwie, w badaniach dotyczących populacji podobnych do własnej poziom ten waha się od 0,87 do 3,9. (63,106) Abbas i wsp. (107) zasugerowali w swojej pracy, że ważnym czynnikiem określającym występowanie powikłań jest ich wpływ na konieczność przedwczesnego usunięcia cewnika. W badanej grupie z powodu zakażenia przedwcześnie usunięto 55% cewników, które uległy zakażeniu i 22% wszystkich implantowanych cewników. Nie odbiega to poziomu przedwczesnych usunięć zakażonych cewników opisywanych w piśmiennictwie (29-67%)(63).

Właściwe postępowanie z cewnikiem centralnym, który uległ zakażeniu wiąże się z identyfikacją drobnoustroju powodującego powikłanie. W populacji dziecięcej, leczonej z powodu chorób hematoonkologicznych, najczęściej izolowanymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia około cewnikowe były gronkowce koagulazoujemne (CoNS) (106,108). W grupie tej stwierdza się wysoki odsetek szczepów metycyloopornych. W badanej populacji obserwuje się podobną tendencję. Raad i wsp. (109) donoszą, że 80% zakażeń okołocewnikowych spowodowanych przez CoNS może być leczone zachowawczo antybiotykiem glikopeptydowym (np. wankomycyna). Zaznacza także, że istnieje 20% ryzyko nawrotu zakażenia. Antybiotykoterapia powinna trwać 10-14 dni. Stosować można również korek antybiotykowy do światła cewnika. W przypadku utrzymywania się objawów zakażenia – cewnik należy usunąć. Analogiczne postępowanie prowadzono w naszym ośrodku. Drugim, co do częstości czynnikiem infekcyjnym w badanym ośrodku są pałeczki Gram (-) w tym: *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Podobne patogeny w swojej pracy potwierdzili Viscoli i wsp. (110). Zauważyli oni, że w 48% zakażeń okołocewnikowych spowodowane jest pałeczkami Gram (-). Raad i Hanna (109) sugerują, że zakażenia te mają swoje źródło we florze mikrobiologicznej szpitali, a ich wystąpienie powinno wiązać się z usunięciem cewnika centralnego. Argumentują ten fakt wysokim odsetkiem powikłań po prowadzonej antybiotykoterapii. Podobną strategię postępowania proponują Fowler i wsp. (111) w przypadku podejrzenia infekcji okołocewnikowej wywołanej gronkowcem złocistym. Trzy badania prospektywne wykazały, lepszą odpowiedź na antybiotykoterapię i mniejszą liczbę nawrotów w przypadku usunięcia cewnika

zakażonego gronkowcem złocistym. Utrzymanie takiego cewnika zwiększa ryzyko septycznej zakrzepicy dużych naczyń żylnych (112). W badanej populacji cewniki zakażone gronkowcem złocistym były usuwane. Innymi patogenami, których wystąpienie wiąże się ze wskazaniem do przedwczesnego usunięcia cewnika były mikroorganizmy z grupy Candida. Udowodniono, że usunięcie cewnika do 72 h od stwierdzenia kandydemii wiąże się z lepszym efektem leczenia, niż w przypadku utrzymania cewnika i prowadzenia terapii (113). W badanej grupie dzieci zakażenie patogenem z grupy Candida wystąpiło w jednym przypadku. Cewnik, zgodnie z zaleceniami został usunięty, włączono terapię ogólnoustrojową. Uzyskano poprawę stanu pacjenta.

Przedstawione wyniki potwierdzają fakt, że okołocewnikowe powikłania infekcyjne w grupie dzieci leczonych onkologicznie nie są rzadkie i mogą mieć bardzo poważne konsekwencje. Ze względu na wagę problemu próbowano określić czynniki sprzyjające zaistnieniu powikłań infekcyjnych. Liczni autorzy w swoich pracach wykazali, że procedury obsługi cewnika, wydłużony czas użytkowania oraz częste manipulacje w okolicy urządzenia są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych. Własna analiza nie wykazała różnic w liczbie koniecznych zabiegów związanych z obsługą cewnika, w tym zmian opatrunków u pacjentów, u których podczas użytkowania cewnika doszło do powikłań i u tych, u których powikłań nie obserwowano. Może mieć to związek ze standardami postępowania, jakie zostały przyjęte w macierzystym ośrodku. Określają one częstość i ograniczają do niezbędnego minimum liczbę manipulacji okołocewnikowych.

W badanej populacji wyodrębniono dwie grupy pacjentów w zależności od wystąpienia powikłań infekcyjnych. Stwierdzono, co wydaje się oczywiste, że wystąpienie powikłania infekcyjnego skraca statystycznie znamienne czas użytkowania zarówno cewnika tunelizowanego, jak i portu naczyniowego. Nie wykazano natomiast różnic w porównaniu innych kluczowych czynników, które w piśmiennictwie definiowane są jako czynniki ryzyka. Według licznych doniesień w populacji dzieci leczonych hematologicznie użycie portów naczyniowych wiąże się z mniejszą liczbą powikłań infekcyjnych w porównaniu do grupy z cewnikami tunelizowanymi (60,95,114) . W badaniach własnych nie wykazano takiej zależności. Podobnie nie

stwierdzono, aby na liczbę powikłań infekcyjnych późnych miały wpływ metoda implantacji cewnika, strona implantacji, czas procedury, rodzaj naczynia żylnego czy powikłania w czasie zabiegu. Nie stwierdzono także istotnej różnicy w wynikach badań parametrów laboratoryjnych obu grup. Podobne wyniki w analizie 148 cewników dożylnych długoterminowych implantowanych u dzieci leczonych z powodu schorzeń hematologicznych uzyskał Abbas i wsp. (107). Stwierdzili, że spośród wielu badanych czynników, na częstość powikłań infekcyjnych wpływ mają tylko dwa: wiek dziecka (<2 lat) oraz rodzaj prowadzonej chemioterapii. Autorzy podkreślają jednak, że drugi z wymienionych czynników należy traktować z rezerwą, gdyż prowadzone przez nich badanie nie spełniało kryteriów badania z randomizacją. Kryterium wieku potwierdzają natomiast inni badacze. (80,110,115,116) Tak jak w pracy Abbasa, (107) definiowali oni wiek < 2lat, jako okres zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłania infekcyjnego. W badaniu własnym populacja nie obejmowała dzieci poniżej 2 roku życia, stąd być może ta zmienna nie uzyskała statystycznego znaczenia jako czynnik ryzyka. Zwiększone ryzyko infekcji u małych dzieci może wynikać z niedojrzałości układu odpornościowego, upośledzonej odpowiedzi na długo utrzymywane ciało obce, odmienna florę saprofityczną skóry małego dziecka, z także trudności pielęgnacyjne.

Pozostałe potencjalne czynniki ryzyka w badaniu Abbasa nie znalazły potwierdzenia. Jednakże zaznaczyć należy, że większość publikowanych prac określa czynniki ryzyka przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego, nie zaś wystąpienia samego powikłania. Wspomniany już Cecinati i wsp. (106) podnosili czynnik neutropenii jako element predysponujący do wystąpienia powikłania infekcyjnego. Podobnie jak Elihu i wsp. (117), dowodzili on, że implantacja cewnika w okresie obniżonej odporności związana jest ze zwiększonym ryzykiem wczesnych powikłań infekcyjnych. Penel i wsp. (115) stwierdzili, że neutropenia definiowana, jako poziom neurocytów utrzymujący się poniżej 500/mm³ w trakcie implantacji jest czynnikiem ryzyka wystąpienia około cewnikowego powikłania infekcyjnego. W badanej grupie nie stwierdzono podobnej zależności. Junqueira i wsp. (118) otrzymali tożsame wyniki. W przypadku powikłań odległych zależność ta nie jest jednoznaczna. Można o niej wnioskować na podstawie okresy występowania powikłań infekcyjnych.

Abbas i wsp. (107) podają, że w jego populacji do zakażeń cewnika dochodziło w 169 dobie od implantacji. Tsai i wsp. (119) zauważyli, że w ich populacji pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu chorób hematologicznych do powikłań infekcyjnych najczęściej dochodziło w 134 dobie od implantacji. Prospektywna analiza powikłań infekcyjnych w grupie dzieci o podobnej charakterystyce demograficznej i etiologicznej, prowadzona przez Berrueco i wsp. (120) wykazała, że zakażenia cewników mają miejsce głównie w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii. W populacji badanej średni czas od implantacji do wystąpienia zakażenia cewnika wyniósł również 6 miesięcy. Może mieć to swoje źródło w intensywnej chemioterapii, a co za tym idzie głębokiej immunosupresji, w tym okresie leczenia. Poza tym jest to także pierwszy okres adaptacji pacjenta i opiekunów do nowych zagrożeń, jakie niesie ze sobą cewnik centralny. Stąd ważny postulat gruntownej edukacji osób, które będą zajmowały się obsługą cewnika centralnego.

W procesie leczenia powikłań infekcyjnych kluczową rolę odgrywa prawidłowe stopniowanie ciężkości zakażeń. Będzie to pozwalało na włączenie adekwatnego leczenia. Ustalenie ciężkości zakażeń zależy od stanu miejscowego i ogólnego chorego, rodzaju cewnika centralnego, a także m.in. rodzaju patogenu wywołującego powikłanie. Strategicznym aspektem jest także prawidłowa kwalifikacja do przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. W badanej populacji z powodu późnych powikłań infekcyjnych usunięto 24 cewniki centralne, co stanowiło 22% wszystkich ujętych w analizie urządzeń. Jest to liczba porównywalna do spotykanej w aktualnych publikacjach dotyczących tego tematu. Poziom ten waha się od 29% u Cogliati i wsp. (121) i Adlera i wsp., (71) przez 33% w pracy Chambers i wsp. (122) do nawet 69% w obserwacji Das i wsp. (123) Zasadniczą zaletą postępowania opartego na zdefiniowanych zaleceniach jest uniknięcie sytuacji, w których przedwczesne usunięcie cewnika mogłoby być zbyt pochopne. Vidal i wsp. (124) w swojej pracy opartej na analizie 98 pacjentów dorosłych leczonych z powodów onkologicznych uzasadniał konieczność prowadzenia prawidłowej kwalifikacji do usunięcia cewnika z powodu powikłań infekcyjnych. Zauważył on, że 25% cewników usuniętych w badanej populacji mogłoby być leczone zachowawczo. Natomiast w przypadku podjęcia decyzji o usunięciu cewnika, zabieg ten należy wykonać jak najszybciej. Na ten fakt zwracają

uwagę autorzy (124), twierdząc, że okres od zakwalifikowania cewnika do usunięcia, a samym zabiegiem usunięcia jest czynnikiem ryzyka nawrotu powikłań infekcyjnych. Im dłuższy czas latencji, tym wyższe ryzyko nawrotu infekcji, wytworzenia się ropnia w miejscu po usunięciu cewnika, a nawet zgonu pacjenta w wyniku przedłużającej się infekcji.

9.2.3.2. Powikłania późne zakrzepowe

Nieprawidłowe działanie cewnika centralnego definiowane jest, jako trudności w aspiracji krwi przez urządzenie lub ograniczenie albo całkowite zniesienie możliwości dokonania infuzji przez cewnik. Jest to istotny problem w prowadzeniu chemioterapii, gdyż może spowodować jej przerwanie lub opóźnienie, a tym samym ograniczyć jej skuteczność. Przyczyną dysfunkcji cewnika mogą być uszkodzenie mechaniczne urządzenia lub powikłania zakrzepowe.

Powikłania zakrzepowe w populacji dzieci leczonych hematologicznie obserwowane są u 50% pacjentów w ciągu pierwszych 2 lat od implantacji cewnika (125). W badanej populacji 107 cewników centralnych powikłania zakrzepowe wystąpiły w przypadku 11 cewników, co stanowiło 10% analizowanej grupy przypadków. Inni autorzy podają, że liczba powikłań zakrzepowych waha się od 9 do 67% . (126) Tak znaczne różnice w liczbie opisywanych przypadków mogą wynikać z faktu, że tworzenie skrzepliny może przebiegać bezobjawowo, a jej stwierdzenie i zakwalifikowanie jako incydent niepożądany może być wynikiem rutynowo prowadzonej wzmożonej obserwacji i diagnostyki obrazowej pacjentów z implantowanym cewnikiem. Van Rooden i wsp. (127) podają, że nawet 2/3 zakrzepic żylnych około cewnikowych przebiega bez objawowo. Zaznaczyć należy jednak, że prowadzona przez niego analiza koncentrowała się na powikłaniach zakrzepowych, czego dowodem jest wykonywanie rutynowego USG w opcji Doppler każdego implantowanego cewnika co 7 dni. Znaczenie kliniczne zakrzepic bezobjawowych pozostaje niejasne. Według van Rooden (128) zwiększają one siedmiokrotnie ryzyko wystąpienia klinicznie objawowej zakrzepicy. Na tej podstawie wysuwa się postulat konieczności rutynowego kontrolowania w USG/USG Doppler spływu żylnego, w którym implantowany jest cewnik centralny. Według Fratino i wsp. (63) u dzieci rzadko dochodzi do powikłań pełnoobjawowych (2%), co

przyczynia się do opóźnienia właściwej diagnostyki i w rezultacie progresji zakrzepicy. Dlatego też Matsushima i wsp. (129) w 2010 r. zaproponowali schemat regularnej oceny ultrasonograficznej naczyń żylnych z implantowanym cewnikiem. Protokół SONO CVC zakłada wykonanie badania, w tym także przyłożkowego, ukierunkowanego na konkretny problem kliniczny: C- Mechanical complication screen – wystąpienie powikłania mechanicznego; V – intravenous tip screen – ocena położenia końcówki cewnika, ocena skrzepliny na końcówce; C- intracardiac tip screen – ocena wewnątrzsercowego położenia końcówki cewnika. W przypadku nieprawidłowości, poszerza się diagnostykę do pełnego badania USG/USG Doppler i badania radiologicznego. Według Gaitini i wsp. (130) czułość badania USG Doppler w określaniu zakrzepicy spływu naczyń żyły głównej górnej waha się od 78 do 100%, specyficzność od 82 do 100%. Z kolei Male (131) w badaniu dzieci z chorobami hematologicznymi uzyskał czułość w wykrywaniu zakrzepicy żyły podobojczykowej na poziomie 37%. Większość autorów jest zgodna (131-134), że USG Doppler pełni rolę badania przesiewowego w kierunku zakrzepicy związanej z cewnikami centralnymi. Ostatecznym narzędziem diagnostycznym pozostaje wenografia.

W populacji własnej jako powikłanie zakrzepowe zakwalifikowano tych pacjentów, u których wystąpiły cechy dysfunkcji cewnika centralnego, a prowadzona diagnostyka obrazowa wykazywała obecność skrzepliny w spływie żylnym w okolicy cewnika. Dysfunkcja cewnika w ośmiu przypadkach manifestowała się wystąpieniem mechanizmu zastawki jednokierunkowej pozwalającym na infuzję płynów przez cewnik z jednoczesnym upośledzeniem możliwości aspiracji; w pięciu przypadkach – obrzękiem kończyny górnej dystalnie od miejsca wprowadzenia cewnika centralnego. Obrzęk dołu nadobojczykowego i twarzy obserwowano u pięciu pacjentów, a w pojedynczych przypadkach ból przy infuzji czy sączenie z miejsca wprowadzenia cewnika.

W badanej populacji w przypadku podejrzenia dysfunkcji cewnika centralnego wykonywano USG i USG z opcją Doppler spływu żylnego z implantowanym cewnikiem. W wątpliwych sytuacjach obecność skrzepliny potwierdzano w badaniu rtg z podaniem środka kontrastującego przez cewnik. W dziesięciu przypadkach powikłania zakrzepowe dotyczyły żyły podobojczykowej, w jednym – żyły szyjnej wewnętrznej.

Częściej zdarzenia miały miejsce po stronie prawej (8/11). Podobna charakterystyka przedstawiona jest w dostępnym piśmiennictwie (134,135), gdzie stwierdzono zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych przy kaniulowaniu żyły podobojczykowej w stosunku do żyły szyjnej wewnętrznej. Uzasadnienie tego zjawiska nie jest jednoznaczne. Może ono mieć swoje podłoże w śródoperacyjnym uszkodzeniu śródbłonna żyły podobojczykowej przy zbyt równoległym wprowadzaniu cewnika w stosunku do ściany naczynia podczas wykonywania wenepunkcji (wytworzeniem tunelu w ścianie naczynia). Również długoodcinkowe przyścienne położenie cewnika może predysponować do wystąpienia powikłań zakrzepowych. Turbulentny przepływ krwi lub zwolnienie przepływu w żyłę głównej górnej wskazywane są także, jako przyczynę większej liczby zakrzepic po cewnikowaniu żyły podobojczykowej. W badaniu własnym w 42% przypadków zakrzepicy w żyłę podobojczykowej prawej, stwierdzano skrzeplinę w miejscu wprowadzenia cewnika do światła naczynia. Potwierdzałoby to hipotezę o uszkodzeniu śródbłonna naczynia, jako potencjalnej przyczyny zakrzepicy.

W przypadku potwierdzenia wystąpienia powikłań zakrzepowych objawowych w populacji własnej włączano leczenie zachowawcze. W ośmiu przypadkach podawano heparynę drobnocząsteczkową w dawce terapeutycznej skorygowanej w stosunku do stanu klinicznego i liczby płytek krwi pacjenta. W trzech przypadkach stosowano fibrynolizę miejscową z użyciem streptokinazy (od 1 do 3 dni). W jednym z nich uzyskano udrożnienie cewnika centralnego i powrót jego funkcji. W dwóch pozostałych – cewniki usunięto. W trybie pilnym usunięte zostały trzy cewniki, którym obok zmian zakrzepowych towarzyszyły objawy zakażenia. Z powodu powikłań zakrzepowych usunięto 8 cewników centralnych (72%), w których potwierdzono wystąpienie zakrzepicy i 7% wszystkich badanych cewników. Nie obserwowano ciężkich powikłań związanych z zakrzepicą żył głębokich, takich jak zatorowość płucna (do 16% w populacji dziecięcej) czy zgon (do 3% w populacji dziecięcej) opisywanych przez Masciotte i wsp. (136). Na uwagę zasługuje fakt, że w licznych badaniach wykazano zależność między występowaniem powikłań zakrzepowych i infekcyjnych. (127,137) Ma to związek z patogenezą powstawiania skrzepliny wokół ciała obcego jakim jest cewnik i równoczesowej kolonizacji cewnika przez drobnoustroje. W badanej populacji

w siedmiu przypadkach uzyskano dodatnie posiewy bakteriologiczne związane z cewnikiem centralnym (posiew krwi z cewnika, z okolicy wyprowadzenia cewnika tunelizowanego na skórę, z końcówki usuniętego cewnika). Liczba współwystępujących powikłań późnych zakrzepowych i infekcyjnych jest niewielka w porównaniu do aktualnych danych dostępnych w piśmiennictwie (138). Może to wynikać z faktu, iż w badanej grupie powikłania infekcyjne traktowane były priorytetowo i w przypadku braku powikłań o charakterze dysfunkcji cewnika nie prowadzono w tej grupie diagnostyki w kierunku obecności skrzepliny w obrębie cewnika. W związku z tym liczba incydentów współistniejących może być w badanej grupie niedoszacowana.

Zagadnienie profilaktyki zakrzepicy około cewnikowej u dzieci leczonych hematoonkologicznie jest stale badane. Według aktualnych wytycznych (58) profilaktyka przeciwzakrzepowa w przypadku użycia portów naczyniowych nie powinna być działaniem rutynowym, a jest zalecana u chorych z grupy ryzyka (np. choroba zakrzepowo – zatorowa w wywiadzie). W badanej populacji jako działanie profilaktyczne stosowano płukanie cewników centralnych roztworem heparyny o stężeniu 10-100 IU/ml: cewnika tunelizowanego nieczynnego co 7 dni, a portu co 30 dni. Gdy cewnik pozostawał w użyciu – po każdej infuzji. Niektórzy autorzy (139) podają, że nie wykazano przewagi roztworu heparyny nad roztworem soli fizjologicznej w kontekście zmniejszania ryzyka okluzji cewnika. Cesaro i wsp. (140) w grupie ponad 200 pacjentów pediatrycznych leczonych z powodów onkologicznych, wykazał przewagę rutynowego płukania cewników tunelizowanych roztworem heparyny nad roztworem soli fizjologicznej. Różnica znamienna statystycznie dotyczyła liczby występujących okluzji cewnika i powikłań infekcyjnych. Wykazali oni także, że czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych w populacji dziecięcej leczonej z powodów onkologicznych jest wystąpienie chorób hematologicznych (białaczka, chłoniak). Według autorów było to związane z obecną w tych schorzeniach trombocytofilią oraz rodzajem stosowanej chemioterapii, która zwiększa potencjał koagulacyjny składników krwi pacjenta (steroidy, L-asparaginaza).

Ważnym zagadnieniem w kontekście powikłań zakrzepowych pozostaje również leczenie trombolityczne. W populacji własnej w 3 przypadkach wprowadzono takie postępowanie. Używano miejscowo do światła cewnika roztworu streptokinazy w

dawce 5000 j. W jednym przypadku uzyskano powrót drożności cewnika. Dwa pozostałe implanty wymagały usunięcia. Doświadczenie własne w leczeniu trombolitycznym jest ograniczone. Według aktualnych wytycznych fibrynoliza miejscowa jest metodą alternatywną dla płukania cewnika heparyna (141). Ogólnoustrojowe leczenie fibrynolityczne powinno odbywać się w ośrodku, który ma na tym polu odpowiednie doświadczenie.

Badania eksperymentalne prowadzone nad powikłaniami zakrzepowymi w stosowaniu portów naczyniowych wykazały, że ważnym czynnikiem w ich zapobieganiu jest sama obsługa portu. Lapalu i wsp. (142) udowodnili, że usuwanie igły z portu wywołuje podciśnienie w układzie port – cewnik, które skutkuje aspiracją krwi do końcówki cewnika i zwiesza ryzyko powstawania skrzepliny. Guiffont i wsp. zwrócili również uwagę na lokalizację szlif igły Hubera w stosunku do miejsca mocowania cewnika do portu. (143) Ułożenie inne niż 180° powoduje turbulentny przepływ w komorze portu i może wpływać na utrzymanie drożności układu. Czynniki te w analizie własnej nie były rozpatrywane, ale należy je uwzględnić w programie szkoleniowym personelu.

9.2.3.3. Powikłania późne mechaniczne

Dysfunkcja cewnika może być spowodowana, obok powikłań zakrzepowych, uszkodzeniami mechanicznymi. Dotyczyć to może każdego elementu jego budowy począwszy od części zewnętrznej cewnika tunelizowanego, komory podskórnej w porcie naczyniowym czy samym cewniku wprowadzonym do naczynia żylnego. W każdym przypadku diagnostyka prowadzona z powodu zaburzeń funkcji implantu ma na celu w pierwszej kolejności wykrycie uszkodzenia mechanicznego cewnika, gdyż ten rodzaj powikłań wymaga zwykle pilnej interwencji.

W badanej populacji dysfunkcja cewnika spowodowana powikłaniami mechanicznymi obserwowana była w 18 przypadkach (17%). Cesaro i wsp. (144,140) w swoich dwóch badaniach raportuje podobną częstość powikłań mechanicznych (22%). Również Fratino i wsp. (63) w analizie 418 pacjentów z implantowanymi cewnikami centralnymi odnotowali porównywalny odsetek powikłań mechanicznych (20%). Autorzy przytaczanych analiz, zwrócili również uwagę na fakt, że ponad 70% cewników z tej grupy powikłań wymagało przedwczesnego usunięcia. W badanej populacji własnej ten

poziom wynosił 44%. Stąd powtarzający się wniosek, że jest to grupa powikłań, która związana jest z wysokim ryzykiem przedwczesnego usunięcia cewnika.

W badanej populacji własnej dysfunkcja cewnika najczęściej spowodowana była przemieszczeniem jego końcówki – zdarzenie obserwowano w 11 przypadkach (10%). Wszystkie one dotyczyły implantacji cewnika od strony żyły podobojczykowej prawej, a przemieszczenie miało miejsce do żyły szyjnej wewnętrznej prawej. W dziesięciu przypadkach dokonano udanej korekty położenia cewnika. W jednym przypadku cewnik usunięto i jednocześnie implantowano nowy. W doniesieniach (145,146) opisujących ten problem, jako główną przyczynę przemieszczenia końcówki cewnika centralnego, autorzy podają jej nieprawidłowe położenie przy implantacji. Peterson i wsp. (146) wykazali korelację między zwiększoną liczbą przemieszczeń końcówki cewnika a jej położeniem powyżej 4 cm nad połączeniem żyły głównej górnej z prawym przedsionkiem serca. Gish i wsp. (145) również wskazują tę przyczynę jako główny powód przemieszczania się końcówki cewnika. Jednocześnie analizują oni wiele innych metod określania prawidłowej lokalizacji końcówki podczas implantacji (rtg, USG, ECHO) i wykazują, że żadna z nich w aktualnych badaniach nie przewyższa skutecznością pozostałych. Ma to odzwierciedlenie w wytycznych towarzystw naukowych monitorujących procedury implantacji cewników. Zarówno ESPEN (ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), American Society of Anesthesiologist, National Kidney Foundation nie mają jednolitej definicji prawidłowego położenia końcówki cewnika centralnego i metody jej określania. Jest to problem szeroko dyskutowany w piśmiennictwie (147). Większość autorów (145 - 147) jest zdania, że końcówka cewnika powinna znajdować się w miejscu połączenia żyły głównej górnej (VCS) i prawego przedsionka serca (RA). Lokalizacja ta nie jest widoczna w badaniu rtg. Aslamy i wsp. (148) wykazali, że prawy kąt tchawiczo – oskrzelowy znajduje się co najmniej 2,9 cm dogłównowo od definiowanego połączenia VCS i RA. Oznacza to, że w badaniu rtg znajduje się ono ok. 2 cm poniżej rozwidlenia tchawicy. W populacji dziecięcej ta metoda ma zastosowanie, ale odległość może być zmienna z powodu wieku pacjenta.

Gish (145) dodatkowo wskazuje właśnie na wiek pacjenta jako potencjalny czynnik ryzyka przemieszczenia cewnika: skok wzrostowy podczas prowadzenia terapii z

użyciem cewnika centralnego może być przyczyna jego przemieszczenia. Bucki i wsp. (62) opisuje trzy przypadki wysunięcia końcówki cewnika z prawej żyły podobojczykowej związane z dynamicznym wzrastaniem. Proponuje także, by u dzieci, u których spodziewana jest akceleracja wzrostu, w celu wyeliminowania opisanego powikłania, implantować cewnik przez żyłę podobojczykową lewą, co gwarantuje dłuższy wewnątrznaczyniowy przebieg cewnika. Podobnie z wiekiem pacjenta związana jest jego aktywność i stopień zrozumienia zagrożenia wynikającego z nadmiernej, gwałtownej ruchliwości w obrębie kończyn górnych i szyi. Ciekawym rozwiązaniem zaproponowanym przez autorów jest prowadzenie punkcji żyły szyjnej wewnętrznej od strony bocznej nie zaś w linii naczynia, co według badaczy pozwala uniknąć ostrego kąta zagięcia cewnika w miejscu wprowadzenia do naczynia, a tym samym redukuje ryzyko wysunięcia cewnika. Podobne wnioski przedstawił w 2013 r. Weiner i wsp. (149). Wu i wsp. (94) w swojej analizie 1542 przypadków implantacji portów naczyniowych wskazują na poważne konsekwencje przemieszczenia końcówki cewnika z żyły centralnej do obwodowej: począwszy od lokalnego zapalenia żył, zakrzepicy, poprzez porażenie okolicznych splotów nerwowych, skończywszy na deficytach neurologicznych związanych z podaniem substancji drażniących do żył szyjnych.

Góraj i wsp. (150) w swojej analizie przedstawiają przypadki przemieszczenia końcówki cewnika także podczas kaszlu. Według autorki było to związane ze wzrostem ciśnienia w obrębie klatki piersiowej, a przez to w żyłę główną górną i przepchnięciu cewnika do naczyń żylnych dystalnych. Autorka ponadto zwraca uwagę na fakt, że implantacji cewnika dokonuje się gdy pacjent znajduje się w pozycji horyzontalnej. Po pionizacji położenie końcówki cewnika ulega zmianie – przemieszcza się ona bardziej dystalnie niż wykazywały to badania podczas zabiegu. Do podobnych wniosków, łączących położenie cewnika z pozycją pacjenta podczas zabiegu doszedł Wu i wsp. (147).

Przemieszczenie końcówki cewnika wymaga korekty jego położenia. W populacji własnej w 10/11 przypadków zabieg ten okazał się skuteczny. Jest to proporcja zgodna ze spotykaną w aktualnej piśmiennictwie (94,95). W przypadku trudności z wykonaniem zabiegu ostatecznym rozwiązaniem jest usunięcie przemieszczonego i implantacja nowego cewnika.

Innym powikłaniem mechanicznym typowym dla cewników tunelizowanych typu Broviac jest wysunięcie się cewnika z tunelu podskórnego. W opisywanej populacji miało to miejsce w 4 przypadkach. Bezpośrednia przyczyna zdarzeń nie jest do końca znana. W trzech przypadkach wiek dziecka nie przekraczał 5 lat, co może sugerować nieintencjonalne usunięcie cewnika podczas codziennej aktywności fizycznej dziecka. Wpisuje się to w obserwacje Cesaro i wsp. (70) który określił powikłania mechaniczne jako główną przyczynę przedwczesnego usunięcia cewnika u dzieci młodszych. Inną przyczyną podnoszoną przez autorów jest upośledzenie zdolności naprawczych organizmu i opóźnienie wytwarzania blizny związane z prowadzoną chemioterapią, w tym sterydoterapią (151). Pinon i wsp. (152) ponadto podają, że również stopień odżywienia podczas długotrwałej terapii ma wpływ na procesy wgajania implantowanego cewnika centralnego.

Do powikłań mechanicznych należą również takie, w których dochodzi do oderwania cewnika lub jego fragmentu i migracji do prawego przedsionka serca lub innego naczynia oddalonego od miejsca implantacji. Do takiej dyslokacji dochodzi zwykle w dwóch mechanizmach: pęknięcie cewnika centralnego lub dezintegracji cewnika i portu naczyniowego. W badanej grupie zdarzenie miało miejsce u pacjentów 5 i 9 letnich, odpowiednio w 118 i 63 dobie od implantacji. W obu przypadkach uszkodzenie dotyczyło miejsc połączenia cewnika z portem naczyniowym, a mechanizmem łączącym był plastikowy klips zatraskowy. Końcówki przemieszczonych cewników znajdowały się w żyłę głównej dolnej. Metodami kardiologii inwazyjnej cewniki zostały usunięte w pierwszej dobie od rozpoznania powikłania. W aktualnym piśmiennictwie (153,154) opisywane są pojedyncze przypadki dezintegracji portu naczyniowego i cewnika centralnego oraz dezintegracji z migracją końcówki cewnika. Mimo to częstość zdarzenia określana jest na poziomie 2%, a śmiertelność związana z tym powikłaniem sięga 50%. Diagnostyka opiera się na lokalizacji końcówki cewnika w badaniu rtg po wystąpieniu cech niedrożności układu. Leczenie natomiast polega na niezwłocznym usunięciu cewnika w pracowni kardiologii inwazyjnej. W badanej populacji częstość zdarzenia i metoda postępowania nie odbiegały od danych przedstawianych w piśmiennictwie (153,154).

Jako przyczynę dezintegracji wspomniani autorzy podają, w przypadku powikłań we wczesnym okresie – nieprawidłowa technikę łączenia cewnika z komora portu, co może być wynikiem niedostatecznego szkolenia. Zalecają w efekcie konieczność prowadzenia ciągłego doskonalenia umiejętności i pogłębiania znajomości budowy portów, szczególnie w przypadku, gdy szpital lub inna instytucja ochrony zdrowia zmienia rodzaj stosowanych portów naczyniowych.

Podobnie jak w przypadku wysunięcia cewnika tunelizowanego, autorzy (153,154) podają, że zwiększona aktywność fizyczna może być przyczyną dezintegracji portu i cewnika.

W badaniu własnym nie obserwowano innych przypadków oderwania fragmentu cewnika dożylnego. Nie udokumentowano również i nie obserwowano klinicznych objawów mechanizmu zaciskania światła cewnika w przestrzeni między obojczykiem z pierwszym zębem (pinch-off syndrom). Według niektórych autorów (153,154) odłączenie cewnika od portu może być spowodowane właśnie tym mechanizmem.

W badanej populacji nie obserwowano również powikłań związanych z urwaniem i pozostawieniem fragmentu cewnika podczas procedury jego usuwania.

9.2.4. Podsumowanie powikłań późnych

Analiza grupy 107 cewników centralnych wykazała, że w 83% doszło do wystąpienia powikłania, wymagającego interwencji zespołu leczącego. Obserwowano 104 takie incydenty, co oznacza, że w niektórych przypadkach doszło do powikłań dwu- a nawet trzykrotnie w obrębie jednego cewnika. Najczęstszymi w badanej grupie były powikłania infekcyjne (61%), mechaniczne (26%) oraz zakrzepowe (12%). Powikłania dotyczące uszkodzenia organizmu pacjenta występowały incydentalnie. Rozkład procentowy liczby zdarzeń niepożądanych nie odbiegał od tego, jaki spotyka się w aktualnym piśmiennictwie i potwierdzał fakt, że w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu chorób hamatologicznych największym problemem w użytkowaniu cewników centralnych są powikłania infekcyjne.

Analiza porównawcza liczby powikłań w materiale własnym z ilością zdarzeń niepożądanych opisywanych w aktualnym piśmiennictwie jest trudna, szczególnie w

grupie incydentów o podłożu infekcyjnym. Może to wynikać ze wspomnianych we wcześniejszym opisie znacznych rozbieżności w definiowaniu i kwalifikowaniu zdarzeń niepożądanych, jako powikłań infekcyjnych. W populacji własnej ich liczba odbiega od tej raportowanej w piśmiennictwie, w niektórych przypadkach znacznie.

Uzasadnieniem może być fakt, że w przedstawionej analizie własnej stosowano szerokie kryteria kwalifikacji powikłań jako infekcyjne, chcąc uniknąć ich niedoszacowania. W przypadku powikłań mechanicznych czy zakrzepowych, gdzie definicje są dość jednoznaczne liczba zdarzeń niepożądanych w tych kategoriach nie odbiegała w znacznym stopniu od liczby spotykanej w dostępnych publikacjach. Rozbieżności jakie napotkano w liczbie występujących powikłań, skłoniła część autorów do ropatrywania tego problemu w świetle zmiennej jaką jest liczba przedwcześnie usuniętych cewników, gdzie usunięcie spowodowane było wystąpieniem powikłania. W badanej grupie przyczyną usunięcia cewnika były powikłania infekcyjne (60 %), mechaniczna dysfunkcja cewnika (24%) oraz powikłania zakrzepowe (8%). Większość autorów, jako przyczynę przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego podaje podobną stratyfikację zdarzeń. Wspomniany już Cesaro (144) wykazuje w swoich doniesieniach, że na pierwsze miejsce, szczególnie w grupie dzieci młodszych wysuwają się powikłania mechaniczne. Niemniej w większości przytaczanych analiz to powikłania infekcyjne, leżą u podstaw przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego.

Całkowita liczba nielektywnych usunięć w badanej populacji wynosiła 49% implantowanych cewników. Poziom ten nie odbiega znacząco od tego spotykanego w piśmiennictwie. Noshier i wsp. (155) raportowali liczbę przedwczesnych usunięć cewnika na poziomie 63%, Wiener i wsp. (95) – 38,6% a Hollyoak i wsp. (114) – 58%. Przytoczone prace dotyczą pacjentów populacji dziecięcej leczonych z powodów onkologicznych. Basford i wsp. (60) w populacji o podobnej charakterystyce do grupy własnej donosili o konieczności usunięcia cewników w granicach 50%. Ogólny poziom przedwczesnych usunięć wydaje się wysoki. Należy pamiętać jednak, że cewniki centralne są urządzeniami używanymi permanentnie w trudnych warunkach stanu ogólnego pacjenta i rodzaju prowadzonej intensywnej chemioterapii.

9.3. Czynniki ryzyka

Na podstawie analizy powikłań związanych z użytkowaniem cewników centralnych podjęto próbę zdefiniowania czynników ryzyka przedwczesnego usunięcia implantu. Pod uwagę wzięto liczne zmienne, które mogą potencjalnie wpływać na występowanie powikłań, a w konsekwencji na usunięcie cewnika. Spośród czynników, które badano znamienność statystyczną stwierdzono jedynie w przypadku średniej wagi pacjentów ($p=0,029$). Stwierdzono, że częściej cewniki centralne z powodu powikłań usuwano pacjentom o wadze <30 kg. Ignatov i wsp. (156) i Fu i wsp. (61) w swoich badaniach w populacji pacjentów dorosłych także stwierdzili, że waga jest czynnikiem ryzyka nieelektywnego usunięcia cewnika, jednak w ich przypadku wartości te odnosiły się do otyłości. W populacji dziecięcej Fration (63), Cesaro (144) i Kakkos (88) stwierdzili, że takie ryzyko związane jest z wiekiem dziecka i wzrasta poniżej 5 r.ż. Pośrednio ma to związek z wagą pacjenta i może być zbieżne z obserwacjami własnymi. Wspomniani autorzy wskazują także na fakt, że choroby hematologiczne i związana z nimi chemioterapia są niezależnymi czynnikami ryzyka przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. Analiza własna w wyodrębnionej grupie pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej nie wykazała takiej zależności. Fu i wsp. (61) wskazuje także, że prawdopodobieństwo przedwczesnego usunięcia cewnika w badanej przez nią populacji było wyższe wówczas, gdy pacjent przed implantacją przebył infekcję uogólnioną z zakażeniem krwi. W analizie własnej nie uwzględniono takiego czynnika.

Przytoczeni autorzy nie stwierdzili zależności statystycznej dla takich zmiennych jak: rodzaj cewnika, miejsce i strona wprowadzenia cewnika, sposób jego implantacji, płeć pacjenta, podstawowe parametry laboratoryjne przy implantacji. W analizie własnej również nie wykazano związku wyżej wymienionych zmiennych z częstością przedwczesnych usunięć cewnika.

W przypadku jednej zmiennej, powikłania w czasie zabiegu implantacji cewnika, wyniki własne sugerują, że może ona mieć wpływ na konieczność usunięcia cewnika przed zakończeniem terapii. Poziom istotności statystycznej w tym wypadku wyniósł $p=0,086$. Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie podobnej zależności u innych autorów.

Uzyskane wyniki własne oraz te z piśmiennictwa pozwalają zdefiniować grupę pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. Niemniej większość z tych czynników nie podlega modyfikacji (wiek, choroba podstawowa). Narzuca to obowiązek dalszych analiz i poszukiwania innych zmiennych mających wpływ na czas użytkowania cewnika.

9.4. Porównania: Cewnik tunelizowany vs port naczyniowy

W dostępnym piśmiennictwie (68,144,157) prowadzona jest dyskusja porównująca zalety i wady wynikające z zastosowania dwóch najczęściej spotykanych długoterminowych dostępów dożylnych: cewnika tunelizowanego i portu naczyniowego. Dotyczy ona głównie powikłań związanych z ich użytkowaniem i konieczności przedwczesnego usunięcia. W badanej populacji zastosowano 55 portów naczyniowych i 52 cewniki tunelizowane, co umożliwiło przeprowadzenie analizy porównawczej. W jej wyniku stwierdzono, że całkowity czas utrzymania portu naczyniowego jest dłuższy niż cewnika tunelizowanego. Obliczenia obejmują także cewniki, które należało usunąć przedwcześnie. Wynik ten potwierdza większość dostępnych w piśmiennictwie analiz (68,70,157). Autorzy zaznaczają, że może mieć to związek z faktem, iż port naczyniowy implantowany jest w przypadku planowanej dłuższej chemioterapii. Niemniej w badaniu własnym stwierdzono, że średni czas utrzymania portu naczyniowego był dłuższy niż cewnika centralnego, także w przypadku wystąpienia powikłań i konieczności usunięcia cewnika. Pozwala to wnioskować, że czas skutecznego użycia portu bez powikłań jest dłuższy niż cewnika tunelizowanego. Podobne wyniki w swoich analizach uzyskał Miro i wsp. (158), który w badaniu prospektywnym w grupie dzieci z implantowanym portem lub cewnikiem tunelizowanym stwierdzili, że w przypadku portów naczyniowych czas wolny od powikłań, w tym od powikłań infekcyjnych jest znamienne dłuższy niż w przypadku cewnika tunelizowanego. Wniosek podobny dotyczył również czasu do przedwczesnego usunięcia cewnika.

W badanej grupie dokonano analizy porównawczej liczby powikłań według definicji podanych we wstępie. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie powikłań wczesnych i późnych. Nie stwierdzono także różnicy w liczbie cewników usuniętych przedwcześnie

z powodu zdarzeń niepożądanych. W dostępnym piśmiennictwie wielokrotnie przedstawiano wyniki analiz, z których wynika, że stosowanie portów naczyniowych wiąże się z mniejszą liczbą powikłań, głównie infekcyjnych. Podobne wnioski wynikające z badań w populacji dorosłych (157,159), znalazły potwierdzenie w populacji dziecięcej. (158,69) Autorzy ci rekomendują zastosowanie długoterminowych portów naczyniowych ze względu na potwierdzony niższy poziom powikłań i dłuższy okres wolny od zdarzeń niepożądanych. Niemniej spotykane są prace polemiczne jak np. analiza Mirro i wsp. (158), w której badający nie wykazali różnicy w liczbie powikłań w wyodrębnionych grupach.

W celu przeprowadzenia dokładniejszej analizy, niektórzy autorzy (68,71,101) prowadzili swoje obserwacje w grupie dzieci leczonych z powodu jednej jednostki chorobowej. Dzięki temu uzyskali bardziej jednolitą grupę badawczą. W badanej populacji własnej także wyodrębniono taką grupę pacjentów: chorzy leczeni z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. W grupie tej porównywano liczbę powikłań w zależności od rodzaju implantowanego cewnika, nie stwierdzono istotnych różnic. White i wsp. (68) wykazali, że w podobnej demograficznie populacji (323 cewniki u dzieci z rozpoznaniem ALL) użycie portu naczyniowego wiąże się ze znamienne mniejszą liczbą powikłań infekcyjnych i częstością nieelektrywnych usunięć cewnika. Jednocześnie zauważyli oni, że włączenie do analizy kryterium zaawansowania choroby i podział pacjentów wg tych wytycznych skutkuje wnioskiem, że liczba powikłań i konieczność przedwczesnego usunięcia cewnika jest porównywalna. W konsekwencji autorzy sugerują, że poziom powikłań może być bardziej zależny od stopnia zaawansowania choroby niż od rodzaju implantowanego cewnika. W populacji własnej również wyodrębniono pacjentów o standardowym i podwyższonym ryzyku wznowy choroby podstawowej, ale analiza nie wykazała różnic w liczbie powikłań w zależności od implantowanego cewnika.

Przeprowadzono analiza badanej populacji nie wykazała różnic w liczbie powikłań w zależności od stosowanego cewnika centralnego. Stwierdzono natomiast, że czas wolny od powikłań i czas utrzymania cewnika jest znamienne dłuższy w przypadku portów naczyniowych. Biorąc pod uwagę dane z aktualnych doniesień naukowych, należy wskazać na port naczyniowy jako rodzaj długoterminowego dostępu

naczyniowego , którego użytkowanie powinno wiązać się z mniejszą liczbą powikłań w populacji dzieci leczonych onkologicznie. Obecnie nie są zdefiniowane jednoznaczne wytyczne dotyczące rodzaju zalecanego cewnika. Kwalifikacja do implantacji określonego cewnika powinna być przeprowadzona dla każdego pacjenta indywidualnie przez cały zespół leczący w porozumieniu z pacjentem i jego opiekunami(68).

9.5. Porównanie metody implantacji cewnika: met. punkcji przezskórnej vs. metoda otwarta

Dyskusja dotycząca metody implantacji długoterminowego dożylnego cewnika centralnego nadal toczy się w aktualnym piśmiennictwie. W oparciu o dane uzyskane w populacji własnej podjęto próbę analizy tego zagadnienia. Wyodrębniono dwie podgrupy: tę w której implantacji dokonano metodą otwartej wenesekcji oraz te, w której cewnik założony został drogą przez skórną punkcję naczynia żylnego. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie powikłań w zależności od metody implantacji cewnika. Nie wykazano też przewagi żadnej z metod w kontekście przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. Analiza wykazała natomiast, że w grupie pacjentów u których cewnik został usunięty elektywnie, po zakończonej terapii , znamienne częściej dokonywano implantacji metodą punkcji przezskórnej. Wnioski płynące z aktualnych publikacji (60,79) nie wskazują jednoznacznie metody implantacji cewnika permanentnego. Trzy analizy (160,161,162), w tym dane z bazy Cochrane potwierdzają, podobnie jak w obserwacjach własnych, że nie ma istotnej różnicy w liczbie powikłań śródoperacyjnych, wczesnych i późnych w zależności od metody implantacji cewnika centralnego. Jednocześnie też wskazują na metodę Seldingera, jako skuteczniejszą i tańszą, nawet uwzględniając powikłania. Również Basford i wsp. (60), w swojej analizie wykazali znacznie mniejszą liczbę powikłań wczesnych i późnych, co podkreśla przede wszystkim, oraz konieczność przedwczesnego usunięcia cewnika w grupie pacjentów z cewnikiem implantowanym metoda Selingera. Podobne wyniki, sugerujące metodę wenesekcji, jako metodę z wyboru przy implantacji cewnika wskazują inni badacze (155,95,163). Basford przeprowadził ponadto analizę bardziej szczegółową, w której wyodrębnił grupę pacjentów z implantowanym portem naczyniowym i cewnikiem tunelizowanym i porównał liczbę powikłań w zależności od

metody wprowadzenia cewnika. Stwierdził, że liczba powikłań infekcyjnych i mechanicznych zarówno dla portów jak i dla cewników tunelizowanych jest znacząco mniejsza w grupie po przebytej implantacji metodą Seldingera. W populacji własnej przeprowadzono podobną kategoryzację i wykazano, że po użyciu portów naczyniowych implantowanych metodą otwartą, znacznie częściej dochodziło do powikłań późnych, w tym infekcyjnych niż w grupie portów wprowadzonych metodą wenepunkcji. Natomiast w grupie pacjentów z cewnikami tunelizowanymi analiza wykazała, że stosowanie metody otwartej skutkuje znamienne większą liczbą powikłań mechanicznych. Wyniki te sugerują, że wprowadzenie cewnika centralnego metodą wenepunkcji w populacji dzieci leczonych onkologicznie wiąże się z mniejszą ilością powikłań późnych infekcyjnych w przypadku portu naczyniowego i mechanicznych w przypadku cewnika tunelizowanego. Dla pełnego obrazu należy dodać, iż liczba powikłań w pozostałych kategoriach była porównywalna. Przewagę metody implantacji drogą wenepunkcji w swojej pracy z 2017 r. wykazuje także Blum i wsp. (76). Pogląd ten opierają na fakcie, iż metoda Seldingera jest mniej inwazyjna, wymaga mniej czasu operacyjnego i pozwala na kilkukrotne użycie jednej lokalizacji anatomicznej do wprowadzenia cewnika. Zauważa on też, iż w przypadku metody otwartej w jego populacji tylko 60% wypreparowanych żył (tu żył odpromieniowych) nadawało się do pierwotnego wprowadzenia cewnika. Z kolei Blum wykazał, że skuteczność punkcji żyły pod kontrolą USG w jego populacji to blisko 96%. Niemniej, porównał liczbę powikłań śródoperacyjnych i stwierdził, że znacznie częściej w ich populacji doszło do nich w przypadku implantacji metodą Seldingera. Można wnioskować, iż obie metody, otwarta i punkcja przezskórnej są bezpiecznymi sposobami wprowadzenia cewnika do żyły centralnej.

Kaji i wsp. (78) natomiast, jako najbezpieczniejszą wskazuje otwartą metodę implantacji. W swojej analizie ponad 500 zabiegów opisuje, jak sam podkreśla, przełomowy dla jego zespołu przypadek perforacji żyły bezimiennej (ramiennie – głowowej), która zakończyła się torakotomią i pilną interwencją kardiochirurgiczną. Po tym incydencie autorzy uznali metodę otwartą implantacji cewników centralnych u dzieci za metodę z wyboru. Jednocześnie też zastrzegali, że stałe szkolenie w wykonywaniu wenepunkcji pod kontrolą USG upoważnia do podjęcia próby implantacji

cewnika metoda wenepunkcji. Arle i wsp. (164) udowodnili, że doskonalenie tych umiejętności pozwala bezpiecznie przeprowadzić zabieg wenepunkcji u dzieci z masą ciała poniżej 5 kg.

Brytyjskie wytyczne NICE (National Institute of Clinical Excellence) rekomendują elektywną implantację cewników centralnych długoterminowych w populacji dziecięcej metodą wenepunkcji żyły szyjnej wewnętrznej pod kontrolą USG (165). Jak wynika z przytoczonych argumentów, nie można jednoznacznie wskazać metody z wyboru przy implantacji cewnika centralnego. Jednakże wielu autorów (165, 164) podobnie jak badania własne wskazują, że nowy trend udoskonalania techniki podąża w kierunku przezskórnej implantacji pod kontrolą USG w czasie rzeczywistym.

10. Podsumowanie

1. W badanej populacji najczęściej obserwowano powikłania infekcyjne w stosowaniu cewników dożylnych długoterminowych.
2. Powikłania infekcyjne były najczęstszą przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego długoterminowego.
3. Czas utrzymania portu naczyniowego wolny od powikłań jest znamienne dłuższy niż cewnika tunelizowanego.
4. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w liczbie powikłań w zależności od rodzaju cewnika (cewnik tunelizowany vs. port naczyniowy) i sposobu implantacji cewnika (metoda otwarta vs. metoda Seldingera).
5. W grupie cewników tunelizowanych implantowanych metodą Seldingera wykazano do częstsze występowanie późnych powikłań infekcyjnych w stosunku do portów naczyniowych implantowanych tą samą metodą.
6. W grupie cewników tunelizowanych implantowanych metodą otwartą stwierdzono znamienne większą liczbę późnych dysfunkcji cewnika niż w grupie implantowanych metodą Seldingera.
7. W grupie portów naczyniowych implantowanych metodą otwartą stwierdzono znamienne większą liczbę późnych powikłań infekcyjnych niż w grupie portów implantowanych metodą Seldingera.
8. Wykazano zależność pomiędzy wagą pacjenta <30 kg a zwiększoną liczbą przedwczesnych usunięć cewnika centralnego.

11. Wnioski

1. Powikłania infekcyjne są najczęstszą przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego.
2. Zastosowanie portu naczyniowego niesie ze sobą mniejsze ryzyko przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego, niż w przypadku użycia cewnika tunelizowanego.
3. Implantowanie żylnego cewnika centralnego metodą wenepunkcji przezskórnej Seldingera wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania późnych powikłań infekcyjnych i mechanicznych.
4. Waga pacjenta <30 kg jest czynnikiem ryzyka przedwczesnego usunięcia żylnego cewnika centralnego.

Streszczenie

Od lat 70-tych XX wieku do powszechnego użytku w procesie terapeutycznym wprowadzone zostały długotrwałe dożylnie dostępy centralne. Początkowo stosowane w żywieniu pozajelitowym i dializoterapii, z czasem znalazły zastosowanie w innych dziedzinach medycyny, w tym w onkologii i hematologii. Cewniki centralne przez to, że zapewniają dostęp do dużych naczyń żylnych, umożliwiają terapię, wymagającą podawania leków o wysokim stężeniu, miejscowo drażniących lub preparatów o dużej objętości

Celem badania była ocena powikłań związanych z zastosowaniem długoterminowych dożylnych cewników centralnych, analiza zależności między występowaniem powikłań a określonymi zmiennymi charakteryzującymi grupę badaną, a także ocena wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych jako potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań okołocewnikowych.

Materiał i metoda: Przeprowadzono retrospektywne badanie populacji 81 dzieci, leczonych z powodu chorób onkologicznych i hematologicznych, u których implantowano 107 dożylnych długoterminowych cewników centralnych (55 portów naczyniowych i 52 cewniki tunelizowane). Całkowity czas obserwacji wynosił 31 856 dni. Cewniki implantowano dwiema metodami: otwartą (38%) i wenepunkcją Seldingera (62%). Powikłania podzielono na wczesne (do 30 dnia od implantacji) i późne (po 30 dniu od implantacji cewnika). Ze względu na przyczynę wyróżniono powikłania infekcyjne, zakrzepowe i mechaniczne. Ponadto dokonano porównania liczby powikłań w zależności od rodzaju zastosowanego cewnika centralnego oraz metoda implantacji cewnika.

Wyniki: W okresie obserwacji doszło do 104 powikłań: 63 infekcyjnych, 13 zakrzepowych i 28 mechanicznych. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika były powikłania infekcyjne. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie powikłań w zależności od rodzaju użytego cewnika centralnego i sposobu jego implantacji. Po wyodrębnieniu grupy pacjentów z implantowanymi portami naczyniowymi, stwierdzono, że znamienne częściej dochodziło do późnych powikłań infekcyjnych i mechanicznych w grupie, gdzie implantacji dokonywano metodą otwartą ($p=0,03$). Jedynym znamienym statystycznie czynnikiem ryzyka w badanej grupie dzieci była waga poniżej 30 kg ($p=0,029$).

Podsumowanie: Powikłania infekcyjne są najczęstszą przyczyną przedwczesnego usunięcia cewnika centralnego. Implantowanie portu naczyniowego metodą Seldingera wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia późnych powikłań infekcyjnych i mechanicznych. Waga pacjenta <30 kg jest czynnikiem ryzyka przedwczesnego usunięcia żylnego cewnika centralnego

Summary

Central venous catheters are widely used for children who need long, complex therapy. It is essential for children affected by oncological and haematological diseases. Introduced in 1970's CVCs allow to provide reliable, safe and atraumatic access for drug infusion, blood sampling or parenteral nutrition. However, CVC is considered to be a major risk factor for severe complications. Due to its pivotal role in treatment process, it is crucial to define and monitor risk factors for CVC complication.

Aim: The aims of this study were to establish frequency and risk factors of CVC related complications and premature CVC removal.

Material and method: Analysis were based on 7-years long retrospective, observational study at a single center. At that time 107 CVC (55 totally implanted ports and 52 tunneled CVCs) were inserted in 81 children for total period of 31 856 days. Two methods of implantation were performed: surgical (38%) and Seldinger technique (62%). Complications were categorized based on time from insertion for early (up to 30 days) and late (after 30 days), and according to its cause: infections, mechanical complications and thrombosis. Statistical measures aimed on comparing rate of complication in groups of ports and tunneled CVC.

Results: Overall 104 complications were noted: 63 infections, 13 thrombosis and 28 mechanical complication. The most common cause of premature CVC removal were infections. The overall time of use was longer in case of totally implantable ports ($p=0,0002$). There were no significant difference found between ports and tunneled CVC in the rate of complications in every defined category. Also according to method of implantation, no significant difference in the rate of complication was found between open and Seldinger technique. A higher level of late infections was found in a group of patients with ports implanted with surgical method rather than Seldinger technique ($p=0,03$). The only factor significantly associated with premature removal of CVC was patients weight below 30 kg ($p=0,029$).

Conclusion: CVC related infections are the most common cause of premature catheter removal. Insertion of totally implanted ports with Seldinger technique is related to the lower rate of late infections and mechanical complications. Lower patients' weight is the only prognostic factor negatively affecting CVC life span.

Bibliografia

1. **Pittiruti M., Hamilton H., Pertkiewicz M.** ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition*. 2009, Tom 28.
2. **Szczepańska M., Szpryngie K., Stoksik P., Morawiec-Knysak A., Adamczyk P.** Zastosowanie centralnych dostępów dożylnych typu Port u dzieci z przewlekłymi chorobami nerek - doświadczenia własne. *Wiad Lek.* 2006, 59, 11-12.
3. **Athale U, Siciliano S, Cheng J, et al.** Central venous line dysfunction is an independent predictor of poor survival in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012, 34, 3, 188-193.
4. **Bucki B., Tomaszewska R., Bubala H., Sońta-Jakimczyk D., Karpe J., Stoksik P.** Zastosowanie długoterminowego, implantowanego podskórnie akcesu do układu żył centralnych typu "PORT" w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Zabrze - 15 lat obserwacji własnych. *Wiad.Lek.* 2009, 62, 2-6.
5. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb>. [Online]
6. **Potrykowska A., Strzelecki Z., Szymborski J., Witkowski J.** *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*. Warszawa 2014 : Rządowa Rada Ludnościowa, 2014. strony 117-146.
7. **Peers, J.L.** The history of central venous access. [aut. książki] Hellen Hamilton. *Central venous catheters*. Wiley - Blackwell, 2009.
8. **Forssmann W.** Die Sondierung des Rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift* 1929,8:2085.
9. **Cournand A, Ranges HA.** Catheterisation of the right auricle in man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1941, 46.
10. **Broviac JW, Cole JJ, ScribnerBH.** A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1973, 136, 12-18.
11. **Hickman RO, Buckner CD, Clift R et al.** A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1979, 148, 34-39.
12. **Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E.** Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery*. 1982, 4, 92, 706-12.
13. **Piątek K., Kaczmarek - Borowska B.** Zastosowanie portów naczyniowych u chorych leczonych chemicznie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*. 2009, 3, 306-311.
14. **Niederhuber, John C. Mansour John E.** Establishing and Maintaining Vascular Access. [aut. książki] John E. Niederhuber. *Abeloff's Clinical Oncology*. brak miejsca : Elsevier Inc, 2014, 381-392.

15. **Southorn P.A.** The Massa or Rochester Plastic Needle. *Mayo clinic Proc.* 2008, 10, 83, 1165-1167.
16. **Aubaniac R.** L'injection intraveineuse sous claviculaire. *Presse M'edicale.* 1952, 60, 1456.
17. **Wilson NJ, Grow JB, Demong CV.** Central venous pressure in optimal blood volume maintenance. *Arch Surg.* 1962, 85, 563.
18. **Seldinger S.I.** Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta radiologica.* 1953, 39, 368-376.
19. **Sansivero G.E.** Venous anatomy and physiology. Considerations for vascular access device placement and function. *J Intraven Nurs.* 1998, 21, 107-14.
20. **Culverwell E.** *Central venous Access Devices.* Canterbury District Health Board, 2014.
21. **Foust J.** *Blood flow simulation past e cathetere positioned in the SVC IVC RA junction: steady and unsteady flow consideration.* : Lehigh University, 2004, 78-79.
22. **Dudric S.** Historia dostępu naczyniowego. *Postepy żywienia klinicznego.* 2006, Tom 1, Numer zjazdowy, 6-15.
23. **Adam Bochenek, Michał Reiter.** *Anatomia człowieka.* PZWL, 1993. Tom III.
24. **Michael P Bannon, Stephanie F Heller, Mariela Rivera.** Anatomic considerations for central venous cannulation. *Risk Management and Healthcare Policy.* 2011, 4, 27-29.
25. **Chandrasekaran S, Chandrasekaran VP.** Anatomical variations of the internal jugular vein in relation to common carotid artery in lesser supraclavicular fossa - a colour doppler study. *Int J Bacis Med Sci.* Tom 1. available at www.ijbms.com/anatomy/supra-clavicular-fossa.
26. **Blaivas M, Adhikari S.** An unseen danger: frequency of posterior vessel wall penetration by needles during attempts to place internal jugular vein central catheters using ultrasound guidance. *Crit Care Med.* 2009, 37(8), 2345-9.
27. **America Assotiation of Clinical Anatomist, Educational Affairs Committee.** The clinical anatomy of several invasive procedures. *Clin Anat.* 1999, 12, 43-54.
28. **Cahill D.R.** Central venous catheterization. *Lachman`s Case Studies in Anatomy.* New York : Oxford University Press, 1997.
29. **Sandu N.S.** Transpectoral ultrasound - guided catheterization of the axillary vein: an alternative to sandard catheterization of the subclavian vein. *Anesth Analg.* 2004, 99, 183-187.
30. **Romão RL, Valinetti E, Tannuri AC, Tannuri U.** Percutaneous central venous catheterization through the external jugular vein in children: improved success rate with body maneuvers and fluoroscopy assistance. *J Pediatr Surg.* 2008, 43, 7, 1280-3.
31. **Gibson F., Bodenham A.** Misplaced central venous catheters: applide anatomy and practical management. *Br J Anaesth.* 2013, 10, 1-14.

32. **Chantler J.** Applied anatomy of the central veins. [aut. książki] Bodenham A. Hamilton H. *Central venous catheters*. brak miejsca : Wiley - Blackwel, 2009, 16-33.
33. **Bucki B., Karpe J, Stoksik P., Legaszewski T.** Nieprawidłowy spływ układu żyły głównej górnej jako przyczyny uniemożliwiająca wszczepienie portu naczyniowego. *Wiad Lek.* 2006, 59, 9-10.
34. **Higgs A., Paris S., Potter F.** Discovery of left - sided superior vena cava during central venous catheterization. *Br J Anaesth.* 1998, 81, 260-1.
35. **Bohun C., Potts J., Casey B.** A population - based study of cardiac malformations and outcomes associated with dextrocardia. *Am J Cardiol.* 2007, 100, 305-9.
36. **Shankar K.R., A.T. Anbu, and P.D. Losty.** Use of the Gonadal Vein in Children With Difficult Central Venous Access. *J Pediatr Surg.* 2001, 3, 36-39.
37. **di Costanzo J, Sastre B, Choux R, Kasparian M.** Mechanism of thrombogenesis during total parenteral nutrition: role of catheter composition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988, 12, 190-4.
38. **Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD.** Catheter materials affect the incidence of late blood-borne catheter infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2001, 2, 225-9.
39. **Mehall JR, Smith SD** Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit CareMed.* 2002, 30, 908-12.
40. **System, Bard Acces.** *Hickman, Leonard and Broviac Catheters*. brak miejsca : Bard Acces System, 1994.
41. **Góraj E.J., Misiak M.** Zastosowanie wszczepialnych portów naczyniowych – wskazania, obsługa, pielęgnacja i powikłania. *Medycyna Paliatywna.* 2013, 5(3), 67-69.
42. **Janik, James E.** Percutaneous central access in patients younger than 5 years: Size does matter. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009, 39.
43. **Raymond P. Onders, Robert R. Shenk, Thomas A. Stellato.** Long-term central venous catheters: size and location do matter. *The American Journal of Surgery.* 2006, 191, 396–399.
44. **George Holocomb III, Patric Murphy.** *Ashcrafts Pediatric Surgery.* Elsevier, 2014.
45. **Cesaro S., Tridello G., Cavaliere M., Magagna L., Gavin P., Cusinatom R.** Prospective, Randomized Trial of Two Different Modalities of Flushing Central Venous Catheters in Pediatric Patients with cancer. *journal of Clinical Oncology.* 2009, 27, 126-131.
46. **Popińska K., Łyszkowska M., Podemska M., Połońska B., Banaś E., Książyk J.** Jak długo można utrzymać cewnik permanentny w domowym żywieniu pozajelitowym u dzieci? *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 2010, 4.
47. **McGee D.C., Goud M.** Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *The N Engl J Med.* 2003, 348, 1657-1659.

48. **Zaremba ML, Borowski J.** *Mikrobiologia Lekarska Dla Studentów Medycyny.* Warszawa : PZWL, 1997.
49. **Maki DG, Weise CE, Sarafin HW.** A semiquantitative culture method for identifying intravenous - catheter related infections. *N Engl J Med.* 1977, 296, 1305-1309.
50. **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 infections: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of america.
51. **T.Celkan PhD, MD.** Thrombosis in Pediatric Acute Leukoblastic Leukemia. *Austral-Asian Journal of Cancer.* 2008, 7, 5.
52. **Jarosz J., Misiak M.** Wszczepialne systemy dostępu naczyniowego do podawania chemioterapii.
http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_18_Porty%20dozynne.pdf. [Online] 2013.
53. **Rey C.** Mechanical complications during central venous cannulations in pediatric patients. *Intensive Care Medicine.* 2009, 35, 18-21
54. **Barash P., Landoni G.,.** Vascular complications of central venous catheter placement: evidence - Based Methods for Prevention and Treatment. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2014, 28, 2.
55. **Cheng-Chung C., Tsung- Neng T., Chung-Chi Y.** Percutaneous retrieval of dislodged totally implantable central venous access system in 92 cases; experoience in a single hospital. *European Journal of Radiology.* 2009, 28, 2.
56. **Bass J., Halton J.M.** Skin erosion over totally implanted vascuar access device in children. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2009, 18.
57. **Polnik D., Kalicinski P., Kornacka M.K., Łaniewski-Wołk P., Migdał M., Świetliński J.** Zalecenia dotyczące stosowania i obsługi cewników tunelizowanych z mankietem (typu Broviac, Hickman i Groshong) u noworodków i niemowląt – propozycje. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2008, 12,1-10
58. **Jarosz J, Krzakowski M, Dworzański K i wsp.** Wszczepialne systemy dostępu naczyniowego o długotrwałym zastosowaniu("porty"). *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2006, 2, 40-9.
59. **Nicpoń J., Karczmarek - Borowska B., Pelc M., Freygant K.** Żylen cewniki centrlane a powikłania. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie.* 2014, 1, 97-106.
60. **Basford T.J., Poenaru D., Silva M.** Comparison of delayed complications of central venous catheters placed surgically or radiologically in pediatric oncology patients. *Journal of Pediatric Surgery.* 2003, 38, 5, 788-792.

61. **Fu, A. B., Hodgman, E. I., Burkhalter, L. S., Renkes, R., Slone, T., & Alder, A. C.** Long-term central venous access in a pediatric leukemia population. *Journal of Surgical Research*. 2016, 205, 2.
62. **Bucki, B., Tomaszewska, A., Karpej, R.** Nieoczekiwane powikłanie stosowania centralnego dostępu żylnego typu port związane z dynamicznym wzrastaniem dzieci. *Onkol Pol*. 2005, 8, 31-34.
63. **Fratino, G., Molinari, A. C., Parodi, S., Longo, S., Saracco, P., Castagnola, E., & Haupt, R.** Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Annals of Oncology*. 2004, 16, 4, 17-19..
64. **Fallon, S. C., Larimer, E. L., Gwilliam, N. R., Nuchtern, J. G., Rodriguez, J. R., Lee, T. C., Kim, E. S.** Increased complication rates associated with Port-a-Cath placement in pediatric patients: location matters. *Journal of pediatric surgery*. 2013, 48, 6, 1263-1268.
65. **Athale UH, Siciliano S, Cheng J, Thabane L, Chan AK.** Central venous line dysfunction is an independent predictor of poor survival in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 4 2012, 34, 3, 188-93.
66. **Davidoff A.M., Fernandez-Pineda I.** Complications in the Surgical Management of Children With Malignant Solid Tumors . *Semin Pediatr Surg*. 2016, 6, 25.
67. **Gonzalez G., Davidoff A.M., Howard S.C., Pui C-H., Rao B.N.,.** Safety of central venous catheter placement at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 58, 4, 498-502.
68. **White, A. D., Othman, D., Dawrant, M. J., Sohrabi, S., Young, A. L., & Squire, R.** Implantable versus cuffed external central venous catheters for the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia.. *Pediatric surgery international*. 2012, 12, 28.
69. **Pasha, F., Mahajan, A., Kaul, S., & Nayyar, R. V.** Implantable ports in pediatric oncology patients. *Apollo Medicine*. 2004, 1, 2, 105-108.
70. **Cesaro, S., Corrà, R., Pelosin, A., Gamba, P., Zadra, N., Fusaro, F., Cavaliere, M.** A prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related complications in pediatric patients affected by hematological and oncological diseases. *Annals of hematology*. 2004, 83, 3, 183-188.
71. **Adler, A., Yaniv, I., Steinberg, R., Solter, E., Samra, Z., Stein, J., Levy, I.** Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology–oncology patients. *Journal of Hospital Infection*. 2006, 62, 3, 358-365.
72. **Bold, R. J., Winchester, D. J., Madary, A. R., Gregurich, M. A., Mansfield, P. F.** Prospective, randomized trial of Doppler-assisted subclavian vein catheterization. *Archives of Surgery*. 198, 133, 10, 1089-1093.

73. **Mansfield, P. F., Hohn, D. C., Fornage, B. D., Gregurich, M. A., Ota, D. M.** Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *New England Journal of Medicine*. 1994, 331, 26, 1735-1738.
74. **Gualtieri E, Deppe SA, Sipperly ME, Thompson DR.** Subclavian venous catheterization: greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance. *Critical care medicine*. 1995, 23, 4, 692-697.
75. **Froehlich C. D., Rigby M.R., Rosenberg E.S.** Ultrasound-guided central venous catheter placement decreases complications and decreases placement attempts compared with the landmark technique in patients in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care*. March 2009, 37, 3, 1090-1096.
76. **Blum, L. V., Abdel-Rahman, U., Klingebiel, T., Fiegel, H., Gfroerer, S., Rolle, U.** Tunneled central venous catheters in children with malignant and chronic diseases: A comparison of open vs. percutaneous implantation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017, 52, 5, 810-812.
77. **M. Loukas, C.S. Myers, Ch.T. Wartmann, R.S. Tubbs, T. Judge, B. Curry, R. Jordan.** The clinical anatomy of the cephalic vein in the deltopectoral triangle. *Folia Morphol* . 2008, 67, 1.
78. **Kaji, T., Kawano, T., Yamada, W., Yamada, K., Onishi, S., Nakame, K., Takamatsu, H.** The changing profile of safe techniques for the insertion of a central venous catheter in pediatric patients—improvement in the outcome with the experiences of 500 insertions in a single institution. *Journal of pediatric surgery*. 2016, 51, 12.
79. **Qinming, Z., Lili, J., Hong, Z.** Comparison of implantable central venous ports with catheter insertion via external jugular cut down and subclavian puncture in children: single center experience. *Pediatric surgery international*. 2009, 25, 6.
80. **Shaul, D. B., Scheer, B., Rokhsar, S., Jones, V. A., Chan, L. S., Boody, B. A., Mason, W. H.** Risk factors for early infection of central venous catheters in pediatric patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998, 186, 6.
81. **Hall, N. J., Hartley, J., Ade-Ajayi, N., Laughlan, K., Roebuck, D., Kleidon, T., Pierro, A.** Bacterial contamination of central venous catheters during insertion: a double blind randomised controlled trial. *Pediatric surgery international*. 2005, 21, 7.
82. **Howell, P. B., Walters, P. E., Donowitz, G. R. Farr, B. M.** Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer*. 1995, 75, 6, 14-19.
83. **Press, O. W., Ramsey, P. G., Larson, E. B., Fefer, A., Hickman, R. O.** Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine*. 1984, 63, 4, 37-39.
84. **Mueller, B. U., Skelton, J., Callender, D. P., Marshall, D., Gress, J., Longo, D., Pizzo, P. A.** A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. . *Journal of clinical oncology*. 1992, 10, 12.

85. **Al-Hathal, M., Malmfors, G., Garwicz, S., Békéssy, A. N.** Port-A-Cath in children during long-term chemotherapy: complications and outcome. . *Pediatric hematology and oncology*. 1989, 6, 1-12.
86. **Raad, I., Davis, S., Becker, M., Hohn, D., Houston, D., Umphrey, J., Bodey, G. P.** Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters: a safe and cost-effective alternative for long-term venous access. *Archives of Internal Medicine*. 1993, 153, 15, 1791-1796.
87. **Zaghal, A., Khalife, M., Mukherji, D., El Majzoub, N., Shamseddine, A., Hoballah, J., Faraj, W.** Update on totally implantable venous access devices. *Surgical Oncology*. 2012, 21, 3, 207-215.
88. **Kakkos, A., Bresson, L., Hudry, D., Cousin, S., Lervat, C., Bogart, E., Regis, C.** Complication-related removal of totally implantable venous access port systems: Does the interval between placement and first use and the neutropenia-inducing potential of chemotherapy regimens influence their incidence? A four-year prospective study of 4. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017, 43, 4, 689-695.
89. **Narducci, F., Jean-Laurent, M., Boulanger, L., El Bédoui, S., Mallet, Y., Houpeau, J. L., Fournier, C.** Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2011, 37, 10, 913-918.
90. **Karanlik, H., Odabas, H., Yildirim, I., Ozgur, I., Kilic, B., Sen, F.,Aydinler, A.** Is there any effect of first-day usage of a totally implantable venous access device on complications? *International journal of clinical oncology*,. 2015, 20, 6, 1057-1062.
91. **Özdemir, N. Y., Abalı, H., Öksüzoğlu, B., Budakoğlu, B., Akmangit, İ., Zengin, N.** It appears to be safe to start chemotherapy on the day of implantation through subcutaneous venous port catheters in inpatient setting. . *Supportive care in cancer*. 2009, 17, 4, 112-119.
92. **Bannon, M. P., Heller, S. F.,Rivera, M.** Anatomic considerations for central venous cannulation. *Risk management and healthcare policy*. 4, 27, 27-33
93. **Głuszek, S., Kot, M., Matykiewicz, J.** Cardiac tamponade as a complication of catheterization of the subclavian vein—prevention and principles of management. *Nutrition*. 1999, 15, 7, 33-39
94. **Wu, C. Y., Fu, J. Y., Feng, P. H., Liu, Y. H., Wu, C. F., Kao, T. C.,Hsieh, H. C.** Risk factors and possible mechanisms of intravenous port catheter migration. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012, 44, 1.
95. **Wiener, E. S., McGuire, P., Stolar, C. J., Hampton, R., Albo, V. C., Ablin, A. R.,Versteeg, C.** The CCSG prospective study of venous access devices: an analysis of insertions and causes for removal. *Journal of pediatric surgery*. 1992, Tom 27, 2, 155-164.
96. **Alfieris, G. M., Wing, C. W., Hoy, G. R.** Securing Broviac catheters in children. *Journal of pediatric surgery*. 1987, 22, 9.

97. **Babu, R., Turner, A., Nicholls, G., Spicer, R. D.** Surgical risk factors for Hickman catheter sepsis: a prospective study. *Pediatric surgery international*. 2004, 20, 5, 369-371.
98. **Biffi, R., De Braud, F., Orsi, F., Pozzi, S., Mauri, S., Goldhirsch, A., Andreoni, B.** Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy: a prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Annals of Oncology*. 1998, 9, 7, 767-773.
99. **O'grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O., Raad, I. I.** Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*. 2011, 52, 9.
100. **Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'grady, N. P., Warren, D. K.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009, 49, 1, 1-45.
101. **Yip, C., Rotstein, C.** Hickman catheter-related infections in patients with cancer. *International journal of antimicrobial agents*. 1998, 10, 3.
102. **Bass J., Halton J.** Skin erosion over totally implanted vascular access. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2009, 18, 84-86.
103. **Tomlinson, D., Mermel, L. A., Ethier, M. C., Matlow, A., Gillmeister, B., Sung, L.** Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clinical infectious diseases*,. 2011, 53, 7.
104. **Theaker, C.** Infection control issues in central venous catheter care. . *Intensive and critical care nursing*. 2005, 21, 2.
105. **Biffi, R., Orsi, F., Pozzi, S., Pace, U., Bonomo, G., Monfardini.** Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Annals of Oncology*. 2009, 20, 5, 935-940.
106. **Cecinati, V., Brescia, L., Tagliaferri, L., Giordano, P., Esposito, S.** Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. , 2012, 31, 11, 119-127.
107. **Abbas, A. A., Fryer, C. J., Paltiel, C., Chedid, F., Felimban, S. K., Yousef, A. A., Khattab, T. M.** Factors influencing central line infections in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a single institutional study. *Pediatric blood & cancer*. 2004, 42, 4, 325-331.
108. **Delińska-Galińska, A., Arłukowicz, E., Plata-Nazar, K., Luczak, G., Kozielska, E., Kotłowska-Kmieć, A., Borkowska, A.** Blood culture analysis in children with central venous catheter. *Przegląd epidemiologiczny*, 62(1), 47-53. 2008, 62, 1.
109. **Raad, I., Hanna, H., Maki, D.** Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *The Lancet infectious diseases*. 2007, 7, 10, 645-657.

110. **Viscoli, C., Castagnola, E., Giacchino, M., Cesaro, S., Properzi, E., Tucci, F., Bonetti, F.** Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. *European Journal of Cancer*. 1999, 35, 5, 224-230.
111. **Fowler Jr, V. G., Sanders, L. L., Sexton, D. J., Kong, L., Marr, K. A., Gopal, A. K., Corey, G. R.** Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1998, 27, 3, 478-486.
112. **Ghanem, G. A., Boktour, M., Warneke, C., Pham-Williams, T., Kassis, C., Bahna, P., Raad, I.** Catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine*. 2007, 86, 1, 54-60.
113. **Raad, I., Hanna, H., Boktour, M., Girgawy, E., Danawi, H., Mardani, M., Bodey, G. P.** Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clinical infectious diseases*. 2004, 38, 8, 1119-1127.
114. **Hollyoak, M. A., Ong, T. H., Leditschke, J. F.** Critical appraisal of surgical venous access in children. *Pediatric surgery international*. 1997, 12, 2, 177-182.
115. **Penel, N., Neu, J. C., Clisant, S., Hoppe, H., Devos, P., Yazdanpanah, Y.** Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer*. 2007, 110, 7, 1586-1592.
116. **Hengartner, H., Berger, C., Nadal, D., Niggli, F. K., Grotzer, M. A.** Port-A-Cath infections in children with cancer. *European Journal of Cancer*. 2004, 40, 16, 2452-2458.
117. **Elihu, A., Gollin, G.** Complications of implanted central venous catheters in neutropenic children. *The American surgeon*. 2007, 73, 10, 1079-1082.
118. **Junqueira, B. L., Connolly, B., Abla, O., Tomlinson, G., Amaral, J. G.** Severe neutropenia at time of port insertion is not a risk factor for catheter-associated infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010, 116, 18, 4368-4375.
119. **Tsai, H. C., Huang, L. M., Chang, L. Y., Lee, P. I., Chen, J. M., Shao, P. L., Lu, C. Y.** Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology–oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015, 48, 6, 639-646.
120. **R. Berruenco, S. Rives, A. Català, T. Toll, A. Gene, A. Ruiz.** Prospective surveillance study of blood stream infections associated with central venous access devices (port-type) in children with acute leukemia: an intervention program. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013, 35, 3, 194-199.
121. **Cogliati, A. A., Dell'Utri, D., Picardi, A., Testi, A. M., Micozzi, A., Pasotti, E., Rosa, G. (1995).** Central venous catheterization in pediatric patients affected by hematological malignancies. *Haematologica*. 1995, 80, 5, 448-450.
122. **Chambers, S. T., Sanders, J., Patton, W. N., Ganly, P., Birch, M., Crump, J. A., Spearing, R. L.** Reduction of exit-site infections of tunneled intravascular catheters among neutropenic

patients by sustained-release chlorhexidine dressings: results from a prospective randomized controlled trial. *61, 1, 53-61.*

123. **Das, I., Philpott, C., George, R. H.** Central venous catheter-related septicaemia in paediatric cancer patients. *Journal of Hospital Infection, 36(1), 67-76.* 1997, 36, 1, 67-76.

124. **Vidal, M., Genillon, J. P., Forestier, E., Trouiller, S., Pereira, B., Mrozek, N., Lesens, O. (2016).** Outcome of totally implantable venous-access port-related infections. *Medecine et maladies infectieuses.* 2016, 46, 1, 32-38.

125. **Baskin, J. L., Pui, C. H., Reiss, U., Wilimas, J. A., Metzger, M. L., Ribeiro, R. C., Howard, S. C.** Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *The Lancet.* 2009, 374, 9684, 159-169.

126. **Glaser, D. W., Medeiros, D., Rollins, N., & Buchanan, G. R.** Catheter-related thrombosis in children with cancer. *The Journal of pediatrics.* 2001, 138, 2, 255-259.

127. **van Rooden, C. J., Schippers, E. F., Barge, R. M., Rosendaal, F. R., Guiot, H. F., van der Meer, F. J., Huisman, M. V.** Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology.* 2005, 23, 12, 2655-2660.

128. **van Rooden, C. J., Schippers, E. F., Barge, R. M., Rosendaal, F. R., Guiot, H. F., van der Meer, F. J., Huisman, M. V.** Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology.* 2005, 23, 12, 2655-2660.

129. **Matsushima, K., Frankel, H. L.** Bedside ultrasound can safely eliminate the need for chest radiographs after central venous catheter placement: CVC sono in the surgical ICU (SICU). *Journal of Surgical Research.* 2010, 163, 1, 155-161.

130. **Gaitini, D., Beck-Razi, N., Haim, N., Brenner, B.** Prevalence of upper extremity deep venous thrombosis diagnosed by color Doppler duplex sonography in cancer patients with central venous catheters. *Journal of ultrasound in medicine.* 2006, 25, 10, 1297-1303.

131. —. Prevalence of upper extremity deep venous thrombosis diagnosed by color Doppler duplex sonography in cancer patients with central venous catheters. *Journal of ultrasound in medicine.* 2006, 25, 10, 1297-1303.

132. **Chin, E. E., Zimmerman, P. T., Grant, E. G.** Sonographic evaluation of upper extremity deep venous thrombosis. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2005, 24, 6, 829-838.

133. **Baarslag, H. J., van Beek, E. J., Koopman, M. M., Reekers, J. A.** Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Annals of Internal Medicine.* 2002, 136, 12, 865-872.

134. **Male, C., Chait, P., Ginsberg, J. S., Hanna, K., Andrew, M., Halton, J., Cherrick, I.** Comparison of Venography and Ultrasound for the Diagnosis of Asymptomatic Deep Vein

Thrombosis in the Upper Body in Children Results of the PARKAA Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2002, 87, 4, 593-598.

135. **Dix, C. H. K., Yeung, D. T. O., Rule, M. L., & Ma, D. D. F.** Essential, but at what risk? A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. 2012. *Internal medicine journal*, 42, 8, 901-906.

136. **Massicotte, M. P., Dix, D., Monagle, P., Adams, M., & Andrew, M.** Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *The Journal of pediatrics*. 1998, 133, 6, 770-776.

137. **Van Rooden, C. J., Rosendaal, F. R., Barge, R. M., Van Oostayen, J. A., Van Der Meer, F. J., Meinders, A., Huisman, M. V.** Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *British journal of haematology*. 2003, 123, 3, 507-512.

138. **M., Joks.** Analiza częstości występowania oraz czynników ryzyka zakrzepicy odcewnikowej u pacjentów hemtologicznych. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2012.

139. **Di Costanzo, J., Sastre, B., Choux, R., Kasparian, M.** Mechanism of thrombogenesis during total parenteral nutrition: role of catheter composition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1988, 12, 2, 190-194.

140. **Cesaro, S., Tridello, G., Cavaliere, M., Magagna, L., Gavin, P., Cusinato, R., Carli, M.** Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. , 27(12), 2059-2065. *Journal of clinical oncology*. 2009, 27, 12, 2059-2065.

141. **Baskin, J. L., Reiss, U., Wilimas, J. A., Metzger, M. L., Ribeiro, R. C., Pui, C. H., Howard, S. C.** Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica, haematol-2011,11,12-18*.

142. **Lapalu, J., Losser, M. R., Albert, O., Levert, A., Villiers, S., Faure, P., & Douard, M. C.** Totally implantable port management: impact of positive pressure during needle withdrawal on catheter tip occlusion (an experimental study). *The journal of vascular access*. 2010, 11, 1, 46-51.

143. **Guiffant, G., Durussel, J. J., Flaud, P., Vigier, J. P., Merckx, J.** Flushing ports of totally implantable venous access devices, and impact of the Huber point needle bevel orientation: experimental tests and numerical computation. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2012, 5, 31-33.

144. **Cesaro, S., Corrà, R., Pelosin, A., Gamba, P., Zadra, N., Fusaro, F., Cavaliere, M.** A prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related complications in pediatric patients affected by hematological and oncological diseases. *Annals of hematology*. 2004, 83, 3, 183-188.

145. **Gish, J., Wright, T., Gadepalli, S., Jarboe, M.** Avoiding postoperative malposition of upper body tunneled central venous catheters in children: Evaluating technique and depth of placement. *Journal of pediatric surgery*, 51(8), 1336-1340. 2016, 51, 8, 1336-1340.
146. **Petersen, J., Delaney, J. H., Brakstad, M. T., Rowbotham, R. K., Bagley, C. M. (1999).** Silicone venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *The American journal of surgery*. 1999, 178, 1, 38-41.
147. **Wu, C. Y., Fu, J. Y., Feng, P. H., Liu, Y. H., Wu, C. F., Kao, T. C., Hsieh, H. C.** Risk factors and possible mechanisms of intravenous port catheter migration. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012, 44, 1, 82-87.
148. **Aslamy, Z., Dewald, C. L., & Heffner, J. E.** MRI of central venous anatomy: implications for central venous catheter insertion. *Chest*. 1998, 114, 3, 820-826.
149. **Weiner, M. M., Geldard, P., Mittnacht, A. J.** Ultrasound-guided vascular access: a comprehensive review. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 27. 2013, 27, 2, 345-360.
150. **Góraj, E. J., Misiak, M.** Zastosowanie wszczepialnych portów naczyniowych-wskazania, obsługa, pielęgnacja i powikłania. *Palliative Medicine/Medycyna Paliatywna*. 2013, 3, 223-228.
151. **de Jonge, R. C., Polderman, K. H., & Gemke, R. J. (2005).** Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005, 6, 3, 112-118.
152. **Pinon, M., Bezzio, S., Tovo, P. A., Fagioli, F., Farinasso, L., Calabrese, R., Giacchino, M.** A prospective 7-year survey on central venous catheter-related complications at a single pediatric hospital. *European journal of pediatrics*. 2009, 168, 12, 1505-1512.
153. **Kostic, S., Kovcin, V., Granić, M., Jevdic, D., Stanisavljevic, N.** Disconnection of chamber and catheter as a complication of central venous catheter type port-a-cath. *Medical Oncology*. 2011, 28, 4, 1176-1179.
154. **Lam, A. W. C., Chen, Y. M., Yang, K. Y., Tsai, C. M., Perng, R. P.** Disconnection of a venous Port-A-Cath followed by embolization after saline flush: rare case report. *Japanese journal of clinical oncology*. 1999, 29, 12, 643-645.
155. **Nosher, J. L., Shami, M. M., Siegel, R. L., DeCandia, M., Bodner, L. J.** Tunneled central venous access catheter placement in the pediatric population: comparison of radiologic and surgical results. *Radiology*. 1994, 192, 1, 265-268.
156. **Ignatov, A., Hoffman, O., Smith, B., Fahlke, J., Peters, B., Bischoff, J., Costa, S. D.** An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009, 35, 3, 241-246.
157. **Ng, F., Mastoroudes, H., Paul, E., Davies, N., Tibballs, J., Hochhauser, D., Meyer, T.** A comparison of Hickman line-and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clinical Oncology*. 2007, 19, 7, 551-556.

158. **Mirro Jr, J., Rao, B. N., Stokes, D. C., Austin, B. A., Kumar, M., Dahl, G. V., Hancock, M.** A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *Journal of clinical Oncology*. 1989, 7, 2, 214-222.
159. **Stanislav, G. V., Fitzgibbons, R. J., Bailey, R. T., Mailliard, J. A., Johnson, P. S., Feole, J. B.** Reliability of implantable central venous access devices in patients with cancer. *Archives of Surgery*. 1987, 122, 11, 1280-1283.
160. **Biffi, R., Orsi, F., Pozzi, S., Pace, U., Bonomo, G., Monfardini, L., Fazio, N.** Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Annals of Oncology*. 2009, 20, 5, 935-940.
161. **Hsu, C. C. T., Kwan, G. N., Evans-Barns, H., Rophael, J. A., van Driel, M. L.** Venous cutdown versus the Seldinger technique for placement of totally implantable venous access ports. *The Cochrane Library*. 2016.
162. **Biffi, R., Pozzi, S., Bonomo, G., Della Vigna, P., Monfardini, L., Radice, D., Orsi, F.** Cost effectiveness of different central venous approaches for port placement and use in adult oncology patients: evidence from a randomized three-arm trial. *Annals of surgical oncology*, 21(12), 3725-3731. 2014, 21, 12, 3725-3731.
163. **Funaki, B., Szymiski, G. X., Hackworth, C. A., Rosenblum, J. D., Burke, R., Chang, T., & Leef, J. A.** Radiologic placement of subcutaneous infusion chest ports for long-term central venous access. *American journal of roentgenology*. 1997, 169, 5, 1431-1434.
164. **Bayci, A. W., Mangla, J., Jenkins, C. S., Ivascu, F. A., Robbins, J. M.** Novel educational module for subclavian central venous catheter insertion using real-time ultrasound guidance. *Journal of surgical education*. 2015, 72, 6, 1217-1223.
165. **Grebenik, C. R., Boyce, A., Sinclair, M. E., Evans, R. D., Mason, D. G., Martin, B. N. I. C. E.** NICE guidelines for central venous catheterization in children. Is the evidence base sufficient?. *British journal of anaesthesia*. 2004, 92, 6, 827-830.