

## メタアナリシス 血友病における中心静脈カテーテル

### Central venous access devices in haemophilia

L. A. Valentino, B. Ewenstein, R. J. Navickis and M. M. Wilkes

RUSH Hemophilia and Thrombophilia Center, RUSH University and RUSH Children's Hospital, Chicago, IL; Baxter BioScience, Westlake Village, CA; and Hygeia Associates, Grass Valley, CA, USA

**要約：**中心静脈カテーテル (CVAD) は、血友病患者に対する反復的あるいは緊急の凝固因子製剤の投与を容易にする。今回我々は、CVADの使用における合併症発生率および予後を左右する危険因子についてメタアナリシスによる系統的検討を行った。対象文献は48編で、合計2,704例、2,973件のCVADの使用について検討した。CVADの主な使用理由は免疫寛容導入療法 (全症例の34.9%)、静脈アクセス困難 (31.8%) および定期補充療法 (予防投与療法) (29.1%) であった。全症例の77.4%では完全埋め込み型CVADが使用され、残りの22.6%では体外型が使用されていた。1,190件の感染症が報告され、発生率はカテーテル使用1,000日当たり0.66件であった [信頼区間 (CI) : 0.44 ~ 0.97 件]。CVAD留置から最初の感染症が発生するまでの留置期間は平均295日 (CI : 181 ~ 479 日) であった。インヒビターの存

在は感染症発生の独立危険因子であり、発生率比 (IRR) は1.67 (CI : 1.15 ~ 2.43) であった。6歳を超えた患児および完全埋め込み型CVADを使用した症例では感染症の発生率が低く、IRRはそれぞれ0.46 (CI : 0.27 ~ 0.79)、0.31 (CI : 0.12 ~ 0.86) であった。血栓症に関する情報は限られており、55例が報告されたのみであった。留置されたCVADのうち、31.3%は最終的に抜去され、うち69.9%は感染症のため、4.1%は血栓症が理由で抜去されていた。抜去されるまで (あるいは観察終了まで) の留置期間は1 CVAD当たり平均578日 (CI : 456 ~ 733 日) であった。CVADは、長期の静脈アクセスを必要とする血友病患者にとって非常に有益であるとともに、重篤合併症の発生は稀である。

**Key words :** 血友病, 感染症, メタアナリシス, 抜去, 血栓症, 静脈カテーテル

## 緒言

末梢静脈穿刺は現時点においても未だ静脈アクセスの第一選択であるが、血友病患者では凝固因子製剤の反復投与や緊急投与を容易にするために中心静

脈カテーテル (CVAD) が利用される機会が増えている<sup>(1~22)</sup>。定期補充療法 (予防投与療法) や免疫寛容導入療法 (ITT) などの特定の治療レジメンや静脈穿刺の利用がしばしば困難で精神的な外傷を伴う小児などの一定の患者群におけるCVADの有用性はよく認識されている。また、CVADは在宅療法や定期補充療法をより早期に開始することを可能とする。静脈アクセスは通常4歳になれば困難さが解消されると考えられているが、CVADを利用することにより、それよりほぼ3年早い12か月の時点で在宅療法を開始することができる<sup>(23)</sup>。

血友病患者では2つのタイプのCVADが最も一般的に使用されており、1つはトンネル型完全埋め込

Correspondence: Leonard A. Valentino, MD, Associate Professor of Pediatrics, Director, RUSH Hemophilia and Thrombophilia Center, RUSH University and RUSH Children's Hospital, 1653 West Congress Parkway, Chicago, IL 60612-3833, USA.  
Tel.: +1-312-942-8114; fax: +1-312-563-2317;  
e-mail: lvalentino@rush.edu

み型（一般的に「ポート」と呼ばれる）、他の1つはカテーテルのハブが体外に露出したタイプである。いずれのタイプにも長所と短所があるが、これまでの文献からは、ポートがより頻繁に使用されているようである。

CVADの使用には感染症や血栓症のリスクが伴うことから、血友病患者に対するCVADの使用については慎重な姿勢が取られてきた。血友病患者を対象としたこれまでの研究では、CVADの利用頻度および合併症の発生率にかなりのバラツキがあり、血友病治療におけるCVADの位置づけを困難なものにしてきた。これまでに得られているエビデンスは少数の患者群を対象とした研究や症例報告に基づいているため、これまでのところ系統的にレビューされてこなかった。本稿は、血友病におけるCVADの使用傾向、合併症の発症率と予後、予後不良の危険因子に関する初の包括的メタアナリシス・レビューである。

## 対象と方法

### 文献の選択基準

血友病患者を対象にCVADの使用頻度および関連する合併症について検討した発表・未発表の研究を検索した。研究デザインについては特に制限を設けず、前方視的研究、後方視的研究、調査、症例報告など、すべてを対象とした。

### 検索方法

MEDLINEデータベースによるコンピューター検索を行うとともに、インターネットを用いて会議報告や抄録、参考文献集および学術雑誌掲載記事をGOOGLEおよびALLTHEWEBサーチエンジンで検索した。さらに、*Haemophilia, Thrombosis and Haemostasis*, ならびに American Society of Haematology および国際血栓止血学会 (ISTH) の大会で発表された抄録を手作業で検索し、選択基準を満たすものを選択した。キーワードには、U.S. National Library of Medicine Medical Subject Heading (MeSH) 用語の “catheterization, central venous”, “haemophilia A”, “haemophilia B”, “infection”, “venous thrombosis” を用いた。原著論文や総説における引用

状況も検討した。さらに、U. S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) および CVAD の使用に関する現在進行中の研究を行っている研究者らに依頼して未発表のデータを入手した。

### データの抽出

2人の研究者が個別にデータを抽出し、相違点がある場合は協議を通じてコンセンサスを得た。研究デザイン、患者の人口統計学的特性、インヒビターの有無、HIV感染、治療レジメン、CVADのタイプ、CVADの使用理由、留置期間、アクセス頻度、主要合併症の発生率および予後に関するデータを抜粋した。トンネル型CVADに関するデータのみを収集した。また、可能な場合は、個別の患者のデータおよび共変量のパターンも抽出した。これら以外の場合には、単に抄録のデータを抽出した。各研究における症例の重複を避けてデータを完全なものとするため、著者、治療実施施設、研究期間、患者の人口統計学的データ、その他の情報を綿密にチェックした。複数の研究で研究対象となった症例が見いだされた場合は、最も完全あるいは最も新しいデータを解析対象とした。

### 統計解析

研究属性、患者属性、CVADの使用頻度、抜去頻度、合併症の発生頻度について記述統計値を計算した。データの分布は中央値および対応する4分位数範囲 (IQR) を用いてその特徴を表した。

CVAD関連の感染症および血栓症の頻度、ならびにCVAD抜去に関するデータを用いて定量的メタアナリシスを行った。各研究をランダム効果とした混合効果ポアソン回帰分析で全研究における総合的比率を推定した<sup>(24)</sup>。これは研究間の不均一性を調節するためのものである。Generalized Linear Latent And Mixed Models (GLLAMM) プログラムを用いた適応型求積法 (adaptive quadrature)<sup>(25)</sup> によりモデルを推定した。Stata 7.0 統計ソフトウェア (Stata Corp., College Station, TX, USA) を用いてGLLAMM プログラムならびにその他のあらゆる統計解析を行った。各事象の発生頻度は、CDC および Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations の

推奨<sup>(26)</sup>に従い、カテーテル留置1,000日当たりの発生件数で表した。この単位は、留置期間を適切に補正した発生頻度を表す。

合併症の発生に関連する因子の影響については、多変量解析により評価した。これらの共変量には年齢やインヒビターの有無、使用されたCVADのタイプが含まれる。解析項目は、個々の患者または部分的患者集団にマッチさせた共変量データと今回我々が注目している事象（感染症、血栓症、CVADの抜去）に限定した。例えば、単にインヒビターや感染症が発生した症例のまとめの比率のみの場合は、多変量解析では感染症発生症例のインヒビターの有無に関するデータは存在しないものとした。

多変量解析のモデルでは、発生率比（IRR）およびその95%信頼区間（CI）を算出した。IRRが1を超えた場合に、予後不良のリスクが有意に増大したと考慮した。

## 結 果

1982～2003年に報告された48編がメタアナリシスの対象となり、総症例数は2,704例、CVADの総留置数は2,973件であった（Table 1）<sup>(2～4, 6, 7, 9～22, 27～55)</sup>。未発表の研究はなかった。48編のうち15編のデータは、他の研究でも引用されていた<sup>(5, 8, 56～74)</sup>。48編中15編（31.2%）は前方視的研究であった。個別の患者のデータが報告されていたのは23編176例であった<sup>(3, 9～12, 15～17, 20, 21, 27～32, 35, 40, 41, 43, 48, 53, 54)</sup>。他のデータは要約形式で報告されていた。研究が実施された国は様々で（Table 1）、定期補充療法およびITTの使用頻度が大きく異なる国々が広く含まれていた。

各研究においてCVADが使用された症例数の中央値は15例（IQR：6～39）であった。48編中19編では、CVADを使用していない血友病症例の数も記載されており<sup>(3, 4, 9, 11, 13, 17, 19, 33, 34, 36, 37, 42, 45～48, 50, 51, 54)</sup>、各研究においてCVADが使用されている患者の割合の中央値は28.6%（IQR：11.0～52.0%）であった。

CVAD挿入時における予備的補充療法のレジメンについては、13編で記載されていた<sup>(2, 9, 12, 16, 17, 22,</sup>

27, 31, 32, 38, 39, 43, 44)。典型的なレジメンは、術前に特定凝固因子製剤による予備的補充療法で循環血中凝固因子レベルを100%に維持し、術後に持続輸注またはボラス投与で凝固因子レベルを50～100%に2～3日維持し、その後徐々に用量を減らし、1～5日間凝固因子レベルを30～75%に維持するというものであった。インヒビター症例の周術期における予備的補充療法は、一般的に活性化プロトロンビン複合体製剤または遺伝子組換え活性型FVII（rFVIIa）製剤で成功していた。

CVADを抜去する時点または観察期間終了時においてCVADは留置された本来の位置（*in situ*）にとどまっておらず、累積日数は $1.17 \times 10^6$ 日であった。留置期間中のアクセス数に関するデータは16編に記載されていた<sup>(4, 14～17, 21, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 39, 42, 43, 50)</sup>。1 CVAD当たりのアクセス頻度は全体で262（回）[CI：194～352（回）]であった。抄録、患者および使用されたCVADに関する追加的データをTable 2に示した。

重篤合併症が5例報告され、その内訳は敗血症性関節炎2例<sup>(4, 35)</sup>、細菌性心内膜炎2例<sup>(9, 40)</sup>、心筋症1例<sup>(53)</sup>であった。CVADの使用に起因する死亡例はなかった。

## 感染症

42編で感染症が報告され<sup>(2～4, 6, 7, 9～18, 20～22, 27～33, 35, 37～44, 46, 47, 49, 50, 52～55)</sup>、累積発生数は1,190件であった。全研究における感染症の発生率はCVAD使用1,000日当たり0.66件であった（CI：0.44～0.97件）。CVAD留置から感染症が発生するまでの平均留置日数は295日（CI：181～479日）であった。発生した感染症のほとんどは全身性であったが<sup>(10, 14, 16, 21, 27, 39, 40, 43, 53)</sup>、全身性と局所性の感染症の発生率を別々に推定できる程の詳細なデータは報告されていなかった。サーベイランスの一環として定期的に行われる血液およびCVAD周辺組織の半定量的培養について記述されていたのは1編のみであった<sup>(43)</sup>。

感染菌のタイプは21編で報告され<sup>(4, 6, 8～13, 17, 20, 21, 27, 32, 35, 38～40, 43, 54, 64, 75)</sup>、最も頻度の高かった細菌は、*Staphylococcus epidermidis*（コアグラールゼ陰性

**Table 1.** Included studies in chronological order.

Study	Design	Countries	Patients	CVAD types	Therapy
Joshi <i>et al.</i> [27]	Case report	UK	1 A, severe	Hickman	On demand
Miser <i>et al.</i> [28]	Case report	USA	1 A, severe	Broviac	Prophylaxis, every other day
McWhirter and Gray [29]	Case report	Australia	1 A, severe	Port-A-Cath	Prophylaxis; 28 IU kg <sup>-1</sup> on alternate days starting 6 weeks post implantation
Hockenberry <i>et al.</i> [30]	Case report	USA	1 A	Infuse-A-Port	On demand
Schultz <i>et al.</i> [31]	Case report	USA	1 A, severe	Infuse-A-Port	On demand
Girvan <i>et al.</i> [2]	Single-centre cohort plus Canadian Haemophilia Centre Directors Group multicentre survey	Canada	8 A and 1 B cohort; survey population unspecified	Seven Hickman and four Port-A-Cath in cohort; 56 CVADs in survey	Home infusion for cohort; survey regimen unspecified
Lilleyman [3]	Retrospective	UK	4 A with inhibitors	Port-A-Cath	Home ITT
Manco-Johnson <i>et al.</i> [4]	Prospective	USA	12 A, 1 B	Five Medi-Port; three Broviac	Secondary prophylaxis
Goldsmith <i>et al.</i> [6]	Single-centre cohort	USA	20 haemophiliacs	36 Hickman/Broviac, three Port-A-Cath	17 ITT, three difficult venous access
Hilgartner and Kleinert [7]	Retrospective	USA	17 A, one factor IX and V deficiency; all severe	15 Infuse-A-Port, seven Broviac	ITT, prophylaxis, venous access
Blanchette <i>et al.</i> [9]	Prospective	Canada	17 A, 2 B; 18 severe, one moderate	23 Port-A-Cath, one Hickman, one Roko	13 prophylaxis, two intermittent, two ITT, two HIV complication therapy
Perkins <i>et al.</i> [10]	Retrospective	USA	25 A, 7 B, three vWD; 6 A and 2 B with inhibitors	Port-A-Cath	Difficult venous access
Ragni <i>et al.</i> [11]	Survey of 202 HTC's	USA and Puerto Rico	183 A and B	Implanted, Broviac, Hickman	107 prophylaxis, 76 ITT
Warrier <i>et al.</i> [12]	Single-centre cohort	USA	18 A, 4 B, one vWD	25 Broviac, 10 Port-A-Cath	ITT, treatment of intracranial haemorrhages, and HIV-related complications, primary and secondary prophylaxis
Geraghty and Kleinert [13]	Survey of 153 HTC's	USA and Puerto Rico	528 haemophiliacs	353 internal, 178 external	218 venous access, 122 ITT, 86 secondary prophylaxis, 69 primary prophylaxis
Ljung <i>et al.</i> [14]	Retrospective, seven HTC's	Sweden, Denmark, The Netherlands, Finland, Germany	45 A (41 severe, three moderate, one mild); 8 B (six severe, two moderate)	Port-A-Cath	Difficult venous access
Medeiros <i>et al.</i> [15]*	Retrospective	USA	19 A, 2 B	Port-A-Cath	13 prophylaxis, six ITT, two on demand
Miller <i>et al.</i> [16]	Retrospective, two affiliated Children's Hospitals	USA	37 A, 8 B; 42 severe or moderate, three mild	41 internal, eight external	26 venous access for prophylaxis or frequent on-demand therapy, eight ITT, seven HIV, four prophylaxis after intracranial haemorrhage
Santagostino <i>et al.</i> [17]	Prospective	Italy	15 A; 14 severe, one moderate	Port-A-Cath	Prophylaxis and ITT
Blanchette <i>et al.</i> [18]	Prospective	Canada	16 haemophiliacs	Internal	Unspecified
Kreuz <i>et al.</i> [19]	Prospective	Germany	Six CVAD recipients among 21 A and B patients (severe and moderate)	Port-A-Cath	Prophylaxis
Vidler <i>et al.</i> [20]	Case reports	UK	2 severe A with inhibitors	Port-A-Cath	ITT
Bollard <i>et al.</i> [32]	Retrospective	New Zealand	13 A, 1 B	Port-A-Cath	Seven primary prophylaxis, four on demand/secondary prophylaxis, two ITT, one poor venous access
Damiano <i>et al.</i> [33]	Retrospective survey of 17 HTC's	USA	75 CVAD recipients among 98 A and 6 B with inhibitors	Unspecified	ITT
Feldman <i>et al.</i> [34]	Prospective, inception cohort	Canada	9 severe A	Unspecified	Primary prophylaxis
Li <i>et al.</i> [35]	Case report	China	1 severe A	Groshong	Continuous secondary prophylaxis
Ljung <i>et al.</i> [36]	Survey of 20 HTC's	16 European countries	135 haemophiliacs	Port-A-Cath preferred	Primary and secondary prophylaxis, on demand
Manco-Johnson <i>et al.</i> [37]	Prospective	USA	40 severe A	Unspecified	21 prophylaxis, 19 on demand
McMahon <i>et al.</i> [38]	Retrospective	UK and Ireland	42 A, 4 B, seven other severe inherited coagulation defects, four congenital platelet disorders, one unspecified; inhibitors in 13 A and 1 B	77 Port-A-Cath, five external	34 prophylaxis, 12 on demand, 12 ITT
Rothschild <i>et al.</i> [39]	Prospective	France	10 A; nine severe, one mild	Baby Port	Nine ITT, one prophylaxis
Hothi <i>et al.</i> [40]	Case report	UK	1 severe B	Port-A-Cath	Prophylaxis
Journeycake <i>et al.</i> [41]	Retrospective	USA	13 A, 2 B; all severe	Internal (e.g. Port-A-Cath)	12 primary prophylaxis, three ITT
Mannucci <i>et al.</i> [42]	Prospective, randomized	Italy	11 severe A	Unspecified	Prophylaxis
Morado <i>et al.</i> [43]	Single-centre cohort	Spain	14 A (12 severe, two moderate), 1 B	Eight Hickman, six Port-A-Cath	ITT
Santagostino <i>et al.</i> [44]	Prospective	Italy	21 severe A, one severe factor VII deficiency	Port-A-Cath	19 prophylaxis, three ITT
van den Berg <i>et al.</i> [45]	Retrospective	The Netherlands	Six CVAD recipients among 70 A and 5 B	Port-A-Cath	Difficult venous access
CDC [46]	Prospective, CDC Universal Data Collection Program from 134 federally funded HTC's	USA	912 and 35 CVAD recipients from 7664 haemophiliacs and 1667 vWD patients, respectively	Unspecified	On demand, prophylaxis
DiMichele and Kroner	Survey	USA and Canada	164 A, 16 B; 150 A severe, 14 B severe	Internal and external	ITT
Eitingshausen <i>et al.</i> [48]	Prospective	Germany	25 severe A; all previously untreated	Internal, Hickman	Prophylaxis, ITT, on demand
Girisch <i>et al.</i> [49]	Unspecified	Germany	5 A, 1 B	Port-A-Cath	Four prophylaxis, two ITT
Panicker <i>et al.</i> [50]	Single-centre cohort	USA	22 A, 3 B; all severe	Unspecified	Secondary prophylaxis
Tussell <i>et al.</i> [51]	Prospective	Spain	Five severe haemophiliacs	Unspecified	Prophylaxis
Tussell <i>et al.</i> [52]	Registry, seven HTC's	Spain	33 A, 1 B, three vWD, one factor V deficiency	Unspecified	32 ITT, 10 prophylaxis, five ITT followed by prophylaxis, one on demand
van Dijk <i>et al.</i> [55]	Retrospective	The Netherlands	19 A, 3 B; all severe; four with inhibitors	Port-A-Cath	Venous access problems
Wiegand <i>et al.</i> [53]	Case report	Germany	One severe A, 7 with inhibitors	Implanted	ITT
Yee <i>et al.</i> [54]	Inception cohort for prospective study	UK	A, 1 B	Three Port-A-Cath, one MRI Port, seven unspecified	Primary and secondary prophylaxis
Domm <i>et al.</i> [21]	Single-centre retrospective	USA	22 severe A; all paediatric; nine with inhibitors	27 Port-A-Cath, two Broviac, one Hickman	Prophylaxis or ITT
Tarantino <i>et al.</i> [22]	Single-centre prospective	USA	59 haemophiliacs	Internal	Difficult venous access

CVAD, central venous access device; A, haemophilia A; B, haemophilia B; HTC, haemophilia treatment centre; ITT, immune tolerance therapy; vWD, von Willebrand disease. \*Data for nine patients appeared in a subsequent report [41]. Only the later data for these patients were used in the meta-analysis.

Table 2. Summary study, patient and CVAD data.

	%	n
Studies		
Study design		
Prospective	31.2	15
Other	68.8	33
Patients with CVADs*		
Age at CVAD placement (years)		
<2	9.6	144
2-6	62.5	942
>6	27.9	420
Congenital coagulation disorder		
Haemophilia A	77.6	308
Haemophilia B	9.6	38
von Willebrand disease	9.3	37
Other	3.5	14
Haemophilia severity		
Severe	94.9	261
Non-severe	5.1	14
Inhibitors		
Absent	62.5	499
Present	37.5	299
HIV		
Negative	95.3	322
Positive	4.7	16
Indication for CVAD		
On demand	3.3	27
Prophylaxis	29.1	236
ITT	34.9	283
Difficult venous access	31.8	258
Other	0.9	7
History of prior CVAD use		
No	78.5	124
Yes	21.5	34
Diagnostic imaging†		
Not used	60.8	118
Used in some or all patients	39.2	76
CVADs*		
Tunnelled CVAD design		
Fully implanted	77.4	902
External	22.6	263
CVAD type		
Port-A-Cath	67.5	289
Broviac	12.6	54
Hickman	6.6	28
Other	13.3	57

CVAD, central venous access device; ITT, immune tolerance therapy.

\*Data not reported for these parameters in all studies.

†Primarily venography or, less frequently, ultrasonography used to diagnose or confirm thrombosis.

ブドウ球菌)と *Staphylococcus aureus* であった。ブドウ球菌が多く認められたことは、カテーテル由来感染症のほとんどの病原菌は患者の皮膚菌叢に由来することを示している<sup>(76)</sup>。感染症の原因となったグラム陰性菌は主に *Pseudomonas* 種および

Table 3. Predictors of infection by multivariate analysis.

Variable	Incidence rate ratio	CI
Age		
<2 years vs. 2-6 years	1.09	0.66-1.80
>6 years vs. 2-6 years	0.46	0.27-0.79
Inhibitors present	1.67	1.15-2.43
Use of fully implanted CVAD	0.31	0.12-0.86

CVAD, central venous access device.

*Enterobacter cloacae* であった。他のグラム陰性菌としては *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Serratia liquefaciens*, *Acinetobacter* 属が報告されていた。

多変量解析では、6歳以上であること、そして完全埋め込み型を使用していることが感染症リスクの有意な低下と関連していた一方で、インヒビターの存在は有意なリスクの上昇と関連していた (Table 3)。6歳を超えた患児における感染症の発生率は、2～6歳の患児の46%にすぎなかった。また、インヒビター症例では感染症発生率が67%増大していた。また、完全埋め込み型を使用していた症例における感染症の発生頻度は体外型を使用していた症例の31%にすぎなかった。インヒビター症例のみのサブグループ解析においても完全埋め込み型の有意な感染防御効果が認められ、ポートを使用していた症例における感染症の発生頻度は、体外型を使用していた症例の33%にすぎなかった [年齢補正 IRR = 0.33 (CI : 0.12 ~ 0.91)]。

## 血栓症

19編で55件の血栓症が報告されていた<sup>(6, 10, 12, 14-18, 20, 21, 29, 32, 38, 39, 41, 43, 47, 48, 55)</sup>。全体的な血栓症の発生頻度はカテーテル留置1,000日当たり0.056件であった (CI : 0.016 ~ 0.196件)。カテーテルが原因と考えられる肺塞栓症や上大静脈症候群の報告はなかった。多変量解析では、年齢もインヒビターも血栓症の発生に有意な影響を及ぼしていないことが示された (Table 4)。

## 抜去

CVADが抜去されたか否かについては36編で記載されていた<sup>(2, 3, 6, 7, 9, 10, 12-18, 20-22, 27-33, 35, 38-44, 47, 49, 53-55)</sup>。これらの研究では、計1,553件のCVAD

**Table 4.** Predictors of thrombosis by multivariate analysis.

Variable	Incidence rate ratio	CI
Age		
<2 years vs. 2–6 years	1.02	0.26–4.08
>6 years vs. 2–6 years	0.60	0.17–2.14
Inhibitors present	0.80	0.24–2.70

が留置され、うち 31.3% (486 件) が抜去されていた。このうち 469 件について抜去の理由が記載されており、69.9% (328 件) は感染症、4.1% (19 件) は血栓症が理由であった。他の理由としては、CVAD の機能不良や、不要になった、あるいは患者の要望が 18.5% (87 件)、理由不特定が 7.5% (35 件) であった。理由の如何を無視した場合の全体的抜去頻度はカテーテル留置 1,000 日当たり 0.46 件 (CI: 0.32 ~ 0.66) であった。抜去または観察期間終了までの留置日数は 1 CVAD 当たり平均 578 日であった (CI: 456 ~ 733 日)。

## 考 察

今回我々は、メタアナリシスを通じて血友病症例における CVAD の利用に関してこれまでに得られている証拠の全般的収集を試みた。その結果、CVAD 関連感染症の現時点における最も正確な推定発生頻度が示され、年齢、インヒビター、CVAD のタイプの 3 点が感染症の独立した危険因子であることが明らかになった。

現在 CVAD は、定期補充療法や ITT を受けている患者、静脈アクセスが困難な患者における長期使用において優良な成績を収めている。また、重篤な合併症は稀である。今回の文献レビューでは、集中的で様々な技術が必要とされる今日の血友病治療レジメンにおいて、CVAD はそれらを容易化するうえで中心的役割を果たしていると多くの研究者が考えていることが示された。CVAD に対する患者およびその親の満足度も一貫して高い (2, 8, 10, 14, 17)。しかし、いくつかの問題が未解決である。すなわち、最も適切な CVAD のタイプ、感染症発生頻度、合併症の危険因子、合併症を防止および管理するための適切な手法である。血友病患者における CVAD の使用に関す

るこれまでの研究は、小規模で統計学的検出力に欠けていた。しかし、メタアナリシスでは複数の小規模研究を合わせることで精度を高め、より確かな結論を導き出すことができる。今回のメタアナリシスでは、2,700 例を超える患者における 3,000 件近い CVAD 留置に関するデータが収集され、解析された。

最も高頻度に報告された合併症は感染症で、その発生頻度は CVAD 留置 1,000 日当たり 0.66 件であった。この頻度は、非血友病患者群における頻度とほぼ同等である (77 ~ 83)。これらの全般的リスクにはあらゆるタイプそしてあらゆる部位 [局所 (出口部感染)、一定領域 (皮下トンネル感染またはポケット感染) あるいは全身 (留置カテーテル敗血症および菌血症)] における CVAD 関連感染症が含まれている。特に注記すべきことは、現時点では敗血症性感染をカテーテル由来感染と分類するための基準に大きな相違があるため、すべてのカテーテル由来感染症の発生頻度を明らかにすることが困難なことである (26)。また、CVAD が真に感染しているか否かは、CVAD を抜去して直接培養しない限り明らかにできないことがしばしばである (84)。

今回のメタアナリシスでは、全留置 CVAD の 40.0% (1,190/2,973 件)、全症例の 44.0% (1,190/2,704 例) で感染症が発生していた。初回感染までの平均留置期間は 295 日 (CI: 181 ~ 479 日) で、ポート使用の癌症例におけるデータ (271 日) とほぼ一致していた (85)。CVAD 挿入後ほぼ 10 か月で感染症が発生したというこの観察所見は、無菌法の不備が感染症発生の主な原因であることを示唆している。無菌法は定期的に管理しなければ、有効性が低下するため、治療計画には必ず CVAD の適切な管理に関する継続的な患者教育と定期的なチェックを含めるべきである。

一方、これまでの文献では、CVAD を抜去しなくてもほとんどの場合は感染症を管理可能であることが示されている (2, 3, 6, 7, 9, 10, 12 ~ 18, 20 ~ 22, 27 ~ 33, 35, 38 ~ 44, 47, 49, 53 ~ 55)。CVAD 抜去件数は感染症全発生件数の 40.8% (486/1,190 件) に相当するにすぎず、これは感染症発生症例の半数以上は CVAD を抜去せずに治療可能であることを示唆している。

コアグララーゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル由

来感染症は、もっぱら発熱のみ、またはカテーテル出口部位の炎症を伴う発熱として出現する。また、ほとんどの症例は比較的良好な臨床経過を辿るが、稀に明らかな敗血症で予後が不良になることがある。コアグラゼ陰性ブドウ球菌のカテーテル由来血流感染は、カテーテルを抜去することにより抗生物質を投与せずに解消できることもある。しかし、これらの感染症に対する抗生物質の使用は一般的に支持されている<sup>(86)</sup>。*S. aureus*感染は特に問題の多い感染症である。血友病患者においては、*S. aureus*は症例報告で敗血症性関節炎の病原細菌であることが示唆されているとともに<sup>(35)</sup>、細菌性心内膜炎の病原細菌であることも示唆されている<sup>(40)</sup>。

コアグラゼ陰性ブドウ球菌に比べてグラム陰性菌の感染は、より高頻度にCVADの抜去が必要になることが示されている<sup>(38)</sup>。*Candida*感染も報告されている。真菌感染は比較的頻度が低いが、重大な結果を招き得る<sup>(87)</sup>。患者が真菌血症を引き起こした場合は、ほとんどの臨床医が抗菌療法を試みることなく直ちにCVADを抜去している<sup>(84)</sup>。

今回の多変量解析では、感染症の発生頻度を増加させる因子として、CVAD挿入時の年齢が2～6歳であること (vs. >6歳)、インヒビターの存在、体外型カテーテルの使用の3点が見いだされた (Table 3)。6歳を超えた患児における感染症の発生頻度は、2～6歳の患児のわずか46%であった。過去の研究においても若年患児は感染症に対してより感受性であることが示唆されているが、今回の結果はそれらの観察所見を再確認するものであった<sup>(10, 11)</sup>。一例として、感染症が発生した患児の平均年齢は3.2歳であったのに対して、発生しなかった患児の平均年齢は6.6歳であった<sup>(10)</sup>。若年患児における感染症リスクの高さには多くの因子が寄与していると考えられる。多くの場合、若い患児では静脈が細いためにアクセスが困難であるとともに、一定の姿勢を維持することや、無菌野を確保することも困難である。また、乳幼児ではEMLAクリーム麻酔薬がより頻繁に使用されるが、この脂質残留物が細菌や酵母の繁殖巣となり得る<sup>(10)</sup>。今回の検討では、患児の72%がCVAD挿入時に6歳以下であった。残念な結果であるが、CVADが最も必要とされる若年患児集団で

も感染症リスクが高いと考えられた。

インヒビター症例では感染症の発生頻度が67%高かった。これまでの多数の研究においても、インヒビター症例では非インヒビター症例に比べて高い感染率が報告されている<sup>(11, 14, 38, 57)</sup>。この理由の1つとして考えられるのは、インヒビター症例では非インヒビター症例に比べてアクセスの頻度がより高いことが考えられる。しかし、この可能性はU.S. Haemophilia Joint Preservation Studyの予備的結果からは支持されず、この研究ではポートを1日おきに定期的に使用した場合と出血時のみに使用した場合の感染症の発生頻度は前者でより低いことが示唆されている<sup>(37)</sup>。しかし、この研究では定期補充療法において定期的にポートにアクセスした親の投与技術が、出血時のみにアクセスした親の投与技術よりも優れていた結果、無菌状態がより良好に維持された可能性もある。スウェーデンで実施された研究でも、感染症の発生頻度と穿刺回数との間に相関は認められていない<sup>(14)</sup>。他の可能性としては、インヒビター症例におけるポート周囲または出口部周囲の出血が感染を起しやすくすることである<sup>(7, 14)</sup>。あるいは、インヒビター患者では免疫系に障害があるため、CVAD由来細菌に対する宿主防御能が低下しているのかもしれない。

今回の検討では、完全埋め込み型CVADを使用している症例における感染症の発生頻度は、体外型CVADを使用している症例のわずか31%であることが示唆された。他の多数の研究においても、体外型カテーテルを使用している症例に比べてポートを使用している症例では感染症の発生頻度が低いことが示唆されている<sup>(78, 88~91)</sup>。さらに、この結果は米国血友病治療センターによる調査結果からも支持され、この調査では、完全埋め込み型CVADを使用していた患者群では159例(45%)に感染症が発生したのに対し、体外型CVADを使用していた症例では126例(71%)に感染症が発生した<sup>(13)</sup>。しかし、米国血友病治療センターの別の調査では、体外型CVADを使用した患者群とポートを使用した患者群の感染頻度に差は認められていない<sup>(11)</sup>。別の研究では、インヒビター症例ではポートを使用した患者群で感染頻度が高かった<sup>(43)</sup>。

今回の我々のメタアナリシスにおいて特記すべき知見の1つは、インヒビター症例においてポートを使用した患者群における感染症の発生頻度は、体外型 CVAD を使用した患者群のわずか33%にすぎなかった点である。これまで、どのタイプのカテーテルがインヒビター症例に最も適しているかは明確ではなかった。一部の研究者らは、出血時におけるポートのポケット内への血液の侵入が感染を起りやすくすること、そしてインヒビター症例では体外型カテーテルの方が好ましいことを提唱している。しかしながら、活性化プロトロンビン複合体製剤あるいはrFVIIa製剤を用いた今日の予備的補充療法では、出血リスクを有意に抑制することができる。今回の我々の結果は、インヒビター症例における完全埋め込み型ポートの使用は感染頻度を増加させるというよりも、むしろ低下させることを支持している。

CVADと関連するもう1つの重大な合併症は血栓症である。今回解析対象となった研究で報告された感染症の発生件数は約1,200件であったが、血栓症はわずか55件であった。しかし、カテーテル由来血栓性事象の多くは無症候であるため、この数字は明らかに実際より少なく見積もられている<sup>(92)</sup>。CAVDの使用に伴うリスクは一般によく認識されているが、先天性血液凝固異常症である血友病患者では、過去においてこのリスクは比較的軽視される傾向があった。血友病患者が出血傾向を有することは確かであるが、rFVIIa製剤あるいはプロトロンビン複合体製剤によるFVIIIインヒビターバイパス療法を用いるか否かにかかわらず、高用量のFVIII製剤の頻回投与に加えた留置カテーテルの使用は、カテーテルチップ周囲において血栓が形成されやすい状態をつくりだすと考えられる<sup>(20, 93)</sup>。凝固因子製剤の投与により、カテーテル内に局所的凝血塊も形成され得る<sup>(93)</sup>。

今回の検討において血栓症の発生頻度はCVAD留置1,000日当たり0.056件であり、多変量解析では年齢もインヒビターも血栓症の発生に有意な影響を及ぼす因子ではなかった。血栓症の全般的発生頻度は留置CVADの件数に基づけば1.8% (55/2,973件)、症例数に基づけば2.0% (55/2,704例)であった。CVAD留置から血栓症発生までの期間はほとんど報告されていなかったが、1編では48か月以内に

静脈造影に異常がみられた患者は皆無であった<sup>(41)</sup>。今回の対象文献では、血友病患者において臨床的に重大なカテーテル由来血栓症と、X線検査で確認された臨床的重要性が定かでない微小血栓症の双方が報告されていた<sup>(9, 12, 18, 32, 41, 47, 48, 55, 94, 95)</sup>。多くの研究者らは、明らかに特定できる静脈血栓症はほとんどなかったと報告している<sup>(6, 10, 14~17, 29, 38, 39, 43)</sup>。血栓性合併症は感染症ほど広範に追跡されていないことに加え、ほとんどのカテーテル由来血栓性合併症は無症状である。したがって、この合併症の真の発生頻度と臨床的重要性に関しては今後さらに研究が必要である。

Pinch-off syndromeなどのカテーテルの不具合に関する報告は比較的少ないが、装置の問題に起因するカテーテル抜去の報告は多い<sup>(5, 14, 16, 20, 32, 49, 54)</sup>。Pinch-off syndromeとは、カテーテルが肋鎖空間で鎖骨と第一肋骨の間を通るときにカテーテルが断裂をきたすことと定義される。埋め込み型ポートに特異的なもう1つの問題はポートの腐食であり、これはポート隔壁の上を被う皮膚が破れ、皮下に埋め込まれた装置が曝露されたときに生じる<sup>(2, 12, 38, 43, 57)</sup>。また、小児では成長とともにカテーテルが合わなくなり、チップが循環の中心外にずれたり、薬剤の輸注や血液の吸引に困難をきたし、場合によってはカテーテル内の閉塞をきたすことがある<sup>(75)</sup>。

CVADの外科的挿入に関連する合併症も報告されている。しかし、十分な出血予防がなされていれば、重大出血や皮下出血をきたすことなく血友病患者にCVADを挿入できることが示されている<sup>(2, 6, 10, 96, 97)</sup>。出血は主にインヒビター症例で報告されている<sup>(12, 16, 32, 33, 43)</sup>。一般的に、CVAD挿入の周術期に発生している合併症は対処可能であり<sup>(38, 57)</sup>、血友病患者では縦隔内出血、穿孔、気胸、心膜タンポナーデなどの重篤な合併症は報告されていない。

以上をまとめると、適切なモニタリングさえ行っていれば、血友病患者におけるCVAD由来の合併症は管理可能である。CVADの使用に伴う最大の障害は、明らかに感染リスクである。今回のメタアナリシスにおいてカテーテル抜去例の約70%は感染症が原因であった。また、臨床的に明らかな血栓症の発生頻度は感染症に比べてはるかに低いようであるが、

血栓症は血友病患者において臨床的に重大な結果を招き得る。しかし、臨床的に無症状の血栓症が長期的にどのような影響を及ぼすかについては、未だ明らかではない<sup>(92)</sup>。

ほとんどの患者は感染症や、CVADの継続的使用を危うくする他の合併症を引き起こすことなく、長期にCVADがもたらす利益を受けることができると考えられる。仮に、感染症が生じたとしても、今回の検討では初回感染までの留置期間は平均295日程度であったことに加え、感染症発生症例においてもほとんどの場合はCVADの抜去を必要とするものではなかった。

また、これまでと同様に、カテーテル由来感染の予防の基礎は手洗いと無菌操作の厳格な実施である<sup>(76)</sup>。また、カテーテルの挿入に当たり、患児とその親に十分な指導と訓練を提供し、かつCVADが適切に使用されているかをチェックすることにより、感染リスクを最小限に抑えることができる。最近発表されたCDCのガイドラインでは、少なくとも成人においては感染の発生を抑制するため、中心静脈・動脈カテーテルは定期的に交換するべきではないとされている<sup>(26)</sup>。小児については未だ十分なデータが得られていないため、カテーテル交換の頻度については勧告は出されていない<sup>(26)</sup>。

医師は、CVADを継続して使用する必要があるかを定期的にチェックし、必要と考えられる限り留置しておくべきである。末梢静脈からの凝固因子製剤の投与が可能である場合は、この投与経路を優先的に使用するべきである。しかし、末梢静脈アクセスが可能でない場合は、CVADは有用である。この理由は、CVADを使用することにより、長期的に血友病性関節症を予防することができ、致命的出血を防ぐことのできる補充療法を速やかに行うことができるからである。

また、今回のメタアナリシスでは、今後検討が必要とされる少なくとも2つの問題が明示された。1つは、CVAD由来血栓症の発生をより綿密にモニタリングし、この合併症の長期的影響を評価する研究である。他の1つは、CVAD由来感染のリスクを最小限に抑えるための有効な方法をより理解するためのリサーチである。

## References

- 1 Fontes B, Ferreira Filho AA, Carelli CR, Fontes W, Birolini D, Bevilacqua RJ. Percutaneous catheterization of the subclavian vein in hemophiliac patients: report of 47 cases. *Int Surg* 1992; 77: 118–21.
- 2 Girvan DP, de Veber LL, Inwood MJ, Clegg EA. Subcutaneous infusion ports in the pediatric patient with hemophilia. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1220–3.
- 3 Lilleyman JS. Domiciliary desensitization therapy for young boys with haemophilia and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 1994; 86: 433–5.
- 4 Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol* 1994; 47: 113–7.
- 5 Vidler V. Use of Port-a-Caths in the management of paediatric haemophilia. *Prof Nurse* 1994; 10: 48–50.
- 6 Goldsmith JC, Miller R, Boody B, Atkinson J. Central venous catheter related complications in children with hemophilia. *Blood* 1995; 86: 872a.
- 7 Hilgartner MW, Kleinert D. Morbidity of central lines in patients with coagulation deficiencies. *Pediatr Res* 1995; 37: 158A.
- 8 Liesner RJ, Vora AJ, Hann IM, Lilleymann JS. Use of central venous catheters in children with severe congenital coagulopathy. *Br J Haematol* 1995; 91: 203–7.
- 9 Blanchette VS, Al-Musa A, Stain AM, Filler RM, Ingram J. Central venous access catheters in children with haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7 (Suppl. 1): S39–44.
- 10 Perkins JL, Johnson VA, Osip JM *et al.* The use of implantable venous access devices (IVADs) in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 339–44.
- 11 Ragni MV, Hord JD, Blatt J. Central venous catheter infection in hemophiliacs undergoing prophylaxis or immune tolerance with clotting factor concentrate. *Haemophilia* 1997; 3: 90–5.
- 12 Warriar I, Baird-Cox K, Lusher J. Use of central venous catheters in children with haemophilia: one haemophilia treatment centre experience. *Haemophilia* 1997; 3: 194–8.
- 13 Geraghty S, Kleinert D. Use and morbidity of venous access devices in patients with hemophilia. *J Intraven Nurs* 1998; 21: 70–5.
- 14 Ljung R, van den Berg M, Petrini P *et al.* Port-A-Cath usage in children with haemophilia: experience of 53 cases. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1051–4.
- 15 Medeiros D, Miller KL, Rollins NK, Buchanan GR. Contrast venography in young haemophiliacs with implantable central venous access devices. *Haemophilia* 1998; 4: 10–5.

- 16 Miller K, Buchanan GR, Zappa S *et al.* Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J Pediatr* 1998; 132: 934–8.
- 17 Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Mannucci PM. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol* 1998; 102: 1224–8.
- 18 Blanchette VS, Al-Trabolsi H, Stain AM *et al.* High risk of central venous line-associated thrombosis in boys with hemophilia. *Blood* 1999; 94: 234a.
- 19 Kreuz W, Ettingshausen CE, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B. Gelenkveränderungen bei hämophilen Kindern durch frühzeitige Prophylaxe. *Orthopädie* 1999; 28: 341–6.
- 20 Vidler V, Richards M, Vora A. Central venous catheter-associated thrombosis in severe haemophilia. *Br J Haematol* 1999; 104: 461–4.
- 21 Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. *Haemophilia* 2003; 9: 50–6.
- 22 Tarantino MD, Lail A, Donfield SM *et al.* Surveillance of infectious complications associated with central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 588–92.
- 23 van den Berg HM, Fischer K, Roosendaal G, Mause-Bunschoten EP. The use of the Port-A-Cath in children with haemophilia – a review. *Haemophilia* 1998; 4: 418–20.
- 24 Stram DO. Meta-analysis of published data using a linear mixed-effects model. *Biometrics* 1996; 52: 536–44.
- 25 Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles A. Reliable estimation of generalized linear mixed models using adaptive quadrature. *Stata J* 2002; 2: 1–21.
- 26 O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1–29.
- 27 Joshi R, Barrett AJ, Wastell C, Gibberd FB. Use of a Hickman catheter for permanent venous access in a patient with severe haemophilia. *Clin Lab Haematol* 1982; 4: 319–21.
- 28 Miser AW, Roach JE, Harmel RP Jr, Sayers MP, Miser JS. Insertion of a central venous catheter for long-term venous access in a child with severe hemophilia and recurrent intracranial hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 589.
- 29 McWhirter WR, Gray L. Indwelling intravenous catheter in a young haemophiliac. *Lancet* 1988; 2: 99–100.
- 30 Hockenberry MJ, Schultz WH, Bennett B, Bryant R, Falletta JM. Experience with minimal complications in implanted catheters in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 295–9.
- 31 Schultz WH, Ware R, Filston HC, Kinney TR. Prolonged use of an implantable central venous access system in a child with severe hemophilia. *J Pediatr* 1989; 114: 100–1.
- 32 Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 66–70.
- 33 Damiano ML, Hutter JJ Jr. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia* 2000; 6: 526–32.
- 34 Feldman BM, Rivard G, Israels S *et al.* Preliminary results from the Canadian Hemophilia Prophylaxis Trial. *Haemophilia* 2000; 6: 272.
- 35 Li CH, Ou Y, Lee AC, So KT. Septic arthritis in hemophilia with central venous catheter: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 187–9.
- 36 Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K *et al.* Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6: 619–24.
- 37 Manco-Johnson M, Nuss R, Abshire T, Richardson L, Shapiro A, Valentino L. Port infections in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 275.
- 38 McMahon C, Smith J, Khair K, Liesner R, Hann IM, Smith OP. Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders: complications and long-term outcome. *Br J Haematol* 2000; 110: 461–8.
- 39 Rothschild C, Merckx J, Clairicia M, Dazet D, Torchet MF, Pertuiset N. Experience with implantable venous access devices in haemophilic children treated intensively: a low rate of complications. *Haemophilia* 2000; 6: 276.
- 40 Hothi DK, Kelsall W, Baglin T, Williams DM. Bacterial endocarditis in a child with haemophilia B: risks of central venous catheters. *Haemophilia* 2001; 7: 507–10.
- 41 Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; 98: 1727–31.
- 42 Mannucci PM, Mendolicchio L, Gringeri A. Use of prophylaxis to prevent complications of hemophilia. *Adv Exp Med Biol* 2001; 489: 59–64.
- 43 Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A *et al.* Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2001; 7: 551–6.
- 44 Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Berardinelli L, Mannucci P. Prospective evaluation of permanent venous accesses in children with hemophilia: safety and feasibility of port-a-cath and arterio-venous fistula. *Thromb Haemost* 2001; 85: OC1745.
- 45 van den Berg HM, Fischer K, Mause-Bunschoten EP *et al.* Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561–5.
- 46 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Report on the Universal Data Collection Program (UDC), 2002. [www.cdc.gov/ncidod/dastlr/hematology/HDBpubs.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dastlr/hematology/HDBpubs.htm)

- 47 DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–7.
- 48 Ettingshausen CE, Kurnik K, Schobess R *et al.* Catheter-related thrombosis in children with hemophilia A: evidence of a multifactorial disease. *Blood* 2002; 99: 1499–500.
- 49 Girisch M, Rauch R, Lischetzki G, Ries M, Klinge J. Central venous catheters (Port-A-Cath) for treatment of children with haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 488.
- 50 Panicker J, Warriar I, Lusher J. The impact of prophylaxis on children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 489–90.
- 51 Tusell J, Cid AR, Sosa R, Villar A, Lucia JF. Haemophilia prophylactic treatment in Spain. *Haemophilia* 2002; 8: 729–32.
- 52 Tusell J, Villar A, Lopez-Fernandez F *et al.* Ports in children with congenital coagulopathies: Spanish registry. *Haemophilia* 2002; 8: 488.
- 53 Wiegand G, Rauch R, Effenberger W, Hofbecks M. Cardiomyopathy following port-implantation for immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2002; 8: 490.
- 54 Yee TT, Beeton K, Griffioen A *et al.* Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 76–82.
- 55 van Dijk K, van Den Berg HM, van der Bom JG. Complications of port-a-cath (PAC) in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 488.
- 56 Ljung R, Petrini P, Lindgren AK, Berntorp E. Implantable central venous catheter facilitates prophylactic treatment in children with haemophilia. *Acta Paediatr* 1992; 81: 918–20.
- 57 Ljung R, Lindgren AK, Tengborn L, Petrini P. The feasibility of long-term venous access in children with hemophilia. *Semin Hematol* 1994; 31 (Suppl. 2): 16–8.
- 58 Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S. A prophylactic program in the United States: experience and issues. *Semin Hematol* 1994; 31: 10–2.
- 59 Zappa SC, Johnson AG, Cochran CJ, Sanders JM, Buchanan GR. Implantable intravenous access devices in children with hemophilia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 327–30.
- 60 Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996; 92: 973–8.
- 61 Ljung R, van den Berg HM, Petrini P, Tengborn L, Scheibel E, Effenberger W. Experience with the Port-A-Cath in children with haemophilia: a multicentre study. *Haemophilia* 1996; 2 (Suppl. 1): 17.
- 62 Petrini P, Klementz G. Clinical experience of early prophylaxis in young haemophiliacs. *Haemophilia* 1996; 2 (Suppl. 1): 63.
- 63 Blanchette VS, Al-Musa A, Stain AM, Ingram J, Fille RM. Central venous access devices in children with hemophilia: an update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8 (Suppl. 1): S11–4.
- 64 Collins PW, Khair KS, Liesner R, Hann IM. Complications experienced with central venous catheters in children with congenital bleeding disorders. *Br J Haematol* 1997; 99: 206–8.
- 65 Liesner RJ. Prophylaxis in haemophilic children. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8 (Suppl. 1): S7–10.
- 66 Gringeri A, Bianchi A, Group ES. Evaluation study on prophylaxis: a randomized Italian trial (ESPRIT): two-year report. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl.): 1487.
- 67 Harrington C, Pollard D, Yee TT, Brown SA, Lee CA. Experience of home treatment training for children with severe haemophilia and their parents. *Haemophilia* 2000; 6: 274.
- 68 Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V *et al.* Complication of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6: 275–6.
- 69 Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Coluccia P, Berardinelli L, Mannucci P. Study on long-term safety of Port-a-Cath use in children with haemophilia: which alternatives? *Haemophilia* 2000; 6: 277.
- 70 Shapiro AD, Donfield SM. Infectious complications of central venous access devices (CVAD) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 278.
- 71 Yee TT, Beeton K, Harrington C, Miners A, Brown SA, Lee C. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 278.
- 72 Panicker J, Warriar I, Lusher JM, Thomas R. The impact of prophylaxis on children with severe hemophilia. *Blood* 2001; 98: 531a.
- 73 Lucia JF, Aznar JA, Sosa R, Villar A, Tusell J. Haemophilia prophylactic treatment in Spain. *Haemophilia* 2002; 8: 489.
- 74 van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl. 2): 43–6.
- 75 Vora A, Lilleyman JS. Vascular access in young hemophiliacs: use of indwelling central venous catheters. *Int J Ped Hem Onc* 1994; 1: 521–7.
- 76 Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 262–77.
- 77 Gleason-Morgan D, Church JA, Bagnall-Reeb H, Atkinson J. Complications of central venous catheters in pediatric patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 11–4.
- 78 Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin P, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 130–6.
- 79 Abdul-Rauf A, Gauderer M, Chiarucci K, Berman B. Long-term central venous access in patients with sickle

- cell disease. Incidence of thrombotic and infectious complications. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 342–5.
- 80 Rubie H, Juricic M, Claeysens S *et al.* Morbidity using subcutaneous ports and efficacy of vancomycin flushing in cancer. *Arch Dis Child* 1995; 72: 325–9.
- 81 Daghistani D, Horn M, Rodriguez Z, Schoenike S, Toledano S. Prevention of indwelling central venous catheter sepsis. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 405–8.
- 82 Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, Stokes KB, Robertson CF. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998; 53: 285–9.
- 83 Aitken ML, Tonelli MR. Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10-year review. *Chest* 2000; 118: 1598–602.
- 84 Whitman ED. Complications associated with the use of central venous access devices. *Curr Probl Surg* 1996; 33: 309–78.
- 85 Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT *et al.* Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1168–74.
- 86 Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2001; 24: 180–205.
- 87 Decker MD, Edwards KM. Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 579–612.
- 88 Pegues D, Axelrod P, McClarren C *et al.* Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992; 49: 156–62.
- 89 Mirro J Jr, Rao BN, Kumar M *et al.* A comparison of placement techniques and complications of externalized catheters and implantable port use in children with cancer. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 120–4.
- 90 Mirro J Jr, Rao BN, Stokes DC *et al.* A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 214–22.
- 91 O’Keefe SJ, Burnes JU, Thompson RL. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 256–63.
- 92 Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 369–74.
- 93 Ragni M. Infectious and thrombotic complications of central venous catheters in hemophilia patients. *Home Healthcare Consultant* 1998. [www.mmhc.com/hhcc/articles/HHCC9809/ragni.html](http://www.mmhc.com/hhcc/articles/HHCC9809/ragni.html)
- 94 Buchanan GR, Miller K, Zajac JL. Upper venous system thrombosis in haemophilia patients with long-term implantable central venous catheters. *Haemophilia* 2000; 6: 271.
- 95 Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with hemophilia A. *Blood* 2002; 99: 1500.
- 96 Matsuyama K, Ushijima K, Kano T, Tsuchiya H. Intraoperative use of plasma-derived activated factor VII (F VII a) in a hemophilia A patient with inhibitors. *Masui* 1996; 45: 235–8.
- 97 Smith OP, Hann IM. rVIIa therapy to secure haemostasis during central line insertion in children with high-responding FVIII inhibitors. *Br J Haematol* 1996; 92: 1002–4.