

lek. Justyna Romańska

**Optimalizacja wykorzystania cewników centralnych
do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków z bardzo
małą urodzeniową masą ciała**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Szczapa

Warszawski Uniwersytet Medyczny

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: noworodek urodzony przedwcześnie, cewnik centralny, żywienie enteralne, żywienie parenteralne, wzrastanie, zakażenie krwi związane z cewnikiem centralnym

Keywords: premature infant, central line, enteral nutrition, parenteral nutrition, growth, central line-associated bloodstream infection

Nazwa i numer projektu badawczego

Badanie oceniające wpływ usuwania cewnika centralnego założonego w celu prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała przy niższej i wyższej tolerowanej ilości pokarmu na ich masę ciała po osiągnięciu 36 tygodni wieku postmenstrualnego zostało wykonane w ramach grantu promotorskiego Fundacji Nutricia (RG 2/2020).

Dedykacje

Dziękuję wszystkim, bez których ta praca by nie powstała.

Mamie i Tomkowi – za wszystko.

Mojemu Promotorowi, prof. dr. hab. Tomaszowi Szczapie, za życzliwe i merytoryczne uwagi.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Romańska J, Borszewska-Kornacka MK. Zakażenia krwi towarzyszące obecności linii centralnej u noworodków. *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2014;11:593–600.

Romańska J, Margas W, Bokiniec R, Krajewski P, Seliga-Siwecka J. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030167. doi:10.1136/bmjopen-2019-030167.

Romańska J, Wawrzoniak T, Krajewski P, Seliga-Siwecka J, Brunets N, Lehman I, Bokiniec R, Adamska E, Królak-Olejniak B, Modzelewski J, Szczapa T. Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;14(22):4766. doi:10.3390/nu14224766.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
Streszczenie	7
Summary	9
Wstęp	11
Założenia i cele pracy	30
Publikacje	31
Podsumowanie i wnioski	61
Piśmiennictwo	66
Opinia Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	76
Oświadczenia współautorów publikacji	77

Wykaz stosowanych skrótów

CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom
CL	ang. <i>central line</i> , cewnik centralny
CLABSI	ang. <i>central line-associated bloodstream infection</i> , zakażenie krwi związane z cewnikiem centralnym
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
PICC	ang. <i>peripherally inserted central catheter</i> , cewnik centralny zakładany z dostępu obwodowego
UVC	ang. <i>umbilical venous catheter</i> , żylny cewnik pępkowy
VLBW	ang. <i>very low birth weight</i> , bardzo mała urodzeniowa masa ciała

Streszczenie

Sposób żywienia wcześniaków na wczesnym etapie życia wpływa nie tylko na ich wzrastanie i krótkoterminową chorobowość, ale też na odległe wyniki neurorozwojowe oraz stan zdrowia w życiu dorosłym. W okresie wprowadzania i stopniowego zwiększania żywienia enteralnego składniki odżywcze dostarczane są również drogą dożylną przez cewnik centralny. Ponieważ stosowanie cewników centralnych wiąże się z ryzykiem groźnych dla życia powikłań, ich użycie należy zawsze rozpatrywać w kontekście potencjalnych korzyści i narażeń.

Celem cyklu powiązanych tematycznie publikacji tworzących rozprawę była ocena prób optymalizacji zastosowania cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie.

W pierwszej pracy zbioru retrospektywnie przeanalizowano dane dotyczące cewników centralnych w grupie 169 noworodków leczonych na jednym z warszawskich oddziałów intensywnej terapii w 2011 roku (**Standardy Medyczne/Pediatrica. 2014;11:593–600**). Uzyskane wyniki porównano z danymi z rejestru zakażeń szpitalnych w Stanach Zjednoczonych (National Healthcare Safety Network), stwierdzając kilkakrotnie wyższą częstość zakażeń odcewnikowych (ang. *central line-associated bloodstream infection*, CLABSI). Publikację uzupełniono o przegląd strategii zapobiegania CLABSI, obejmujących m.in. minimalizację czasu utrzymywania cewnika centralnego przez usuwanie go przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej. W analizowanej grupie pacjentów podaż enteralna w momencie usuwania cewnika wyniosła średnio 138 ml/kg/dobę, przekraczając zalecaną przez ekspertów podaż 100–120 ml/kg/dobę. Wysłunięto przypuszczenie, że obawa przed negatywnym wpływem usuwania cewnika centralnego przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej na wzrastanie wcześniaków, wynikająca z braku dowodów naukowych na bezpieczeństwo tej strategii, może skutkować niechęcią do zastosowania jej w praktyce. W związku z powyższym zaplanowano wieloośrodkowe badanie z randomizacją porównujące

usuwanie cewnika przy niższej i wyższej podaży enteralnej w odniesieniu do wzrastania wcześniaków w trakcie ich hospitalizacji. Badanie przeprowadzono zgodnie z opublikowanym protokołem, będącym drugą pracą zbioru (**BMJ Open. 2019;9(9):e030167**). Założono, że do uznania praktyki usuwania cewnika centralnego przy niższej podaży enteralnej za bezpieczną wystarczy wykazanie, że takie postępowanie nie wpływa negatywnie na wzrastanie wcześniaków (badanie typu *non-inferiority*, czyli „nie mniejszej skuteczności”). Wyniki badania przedstawione zostały w trzeciej pracy zbioru (**Nutrients. 2022;14(22):4766**). W toku badania, w latach 2019–2022, 211 noworodków z urodzeniową masą ciała <1500 g zostało losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup. W grupie eksperymentalnej cewnik centralny usuwano w momencie osiągnięcia podaży enteralnej ≥ 100 ml/kg/dobę, w grupie kontrolnej – w momencie osiągnięcia podaży enteralnej ≥ 140 ml/kg/dobę. Pierwotnym punktem końcowym była masa ciała pacjentów oceniana w wieku postmenstruacyjnym 36 tygodni. Na podstawie analizy przeprowadzonej zgodnie z zaplanowanym leczeniem stwierdzono podobną masę ciała pacjentów w ocenianym punkcie czasowym, tj. 2232 g i 2200 g odpowiednio w grupie eksperymentalnej i kontrolnej. Średnia różnica w masie ciała między grupami wyniosła 32 g (95% CI, od -68 do 132; $p = 0,531$) i nie przekroczyła założonego marginesu nieistotności, ustanowionego na poziomie -210 g. Również w odniesieniu do większości wtórnych punktów końcowych, w tym zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną interwencją, wyniki w obu grupach były podobne.

Podsumowując, wykazano, że usuwanie cewnika centralnego założonego w celu prowadzenia żywienia pozajelitowego przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej nie wpływa negatywnie na wzrastanie wcześniaków do momentu wypisu ze szpitala.

Summary

Optimization of central venous catheter use for parenteral nutrition in very low birth weight neonates

Early nutrition in preterm infants affects both short- and long-term growth as well as health and neurodevelopmental outcomes in adulthood. During the introduction and gradual increase of enteral feeding, nutrients are also provided intravenously through a central line. Since these lines pose a risk of life-threatening complications, their use should always be considered taking the risk-to-benefit ratio into account. The works covered here aimed to assess the effects of interventions for optimizing central line utilization in preterm neonates. The results of the research were presented in a monothematic group of three publications.

The first study retrospectively analyzed data on central lines in a group of 169 newborns treated in a neonatal intensive care unit in Warsaw, Poland, in 2011 (**Standardy Medyczne/Pediatrics.2014;11:593-600**). The central line-associated bloodstream infection (CLABSI) rate was several times higher when compared to the data from National Healthcare Safety Network, the USA's healthcare-associated infection tracking system. Strategies for preventing CLABSIs were reviewed, including minimizing days with a central line in place by removing the access before the achievement of full enteral feeding. Within the analyzed group of patients the mean feeding volume at the time of central line removal was 138 mL/kg/day, as compared to the 100-120 mL/kg/day recommended by experts for reducing the risk of CLABSI; it was assumed that reluctance to implement this recommendation into everyday practice was caused by uncertainty about its negative impact on growth in preterm infants.

To resolve these concerns, a multicenter, randomized controlled trial was planned to compare the effect of central line removal at different enteral feeding

volumes on growth in very low birth weight infants. The study was conducted according to a published protocol (**BMJ Open.2019;9(9):e030167**) which comprises the second publication in the series. The trial intended to prove that the impact on growth in preterm infants from central line discontinuation at lower enteral feeding volumes is not worse than removal at full enteral feeding volumes using a non-inferiority trial design.

The results of this study were published as the third publication in the series (**Nutrients.2022;14(22):4766**). During the study period (2019-2022), 211 very low birth weight neonates were randomly assigned to one of two groups: in the intervention group the central line was discontinued at an enteral feeding volume of ≥ 100 mL/kg/day, as compared to at ≥ 140 mL/kg/day in the control group. The primary outcome examined in the trial was weight at 36 weeks of postmenstrual age (PMA). The mean weights at 36 weeks PMA in the intervention and control groups were 2232 g and 2200 g, respectively. The mean difference in weight at 36 weeks PMA between the two groups was 32 g (95% CI, -68 to 132; $p = 0.531$), which did not exceed the specified non-inferiority margin of -210 g. No significant differences between the two study groups were observed for the majority of secondary outcomes, including intervention-related adverse events.

Among preterm infants, central line removal before the achievement of full feeds did not negatively impact in-hospital growth, tipping the balance in favour of earlier removal to reduce the risk of CLABSI.

Wstęp

Rocznie na całym świecie odnotowuje się ponad 15 milionów urodzeń przedwczesnych.¹ Wobec obserwowanego na przestrzeni ostatnich dekad znaczącego wzrostu przeżywalności noworodków urodzonych przedwcześnie¹ wyzwania współczesnej neonatologii koncentrują się na redukcji krótko- i długoterminowej chorobowości związanej z wcześniactwem. Wyniki wielu badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko nieprawidłowego rozwoju, zaburzeń psychiatrycznych, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek, zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu oddechowego wśród osób dorosłych urodzonych przedwcześnie.² Zgodnie z teorią programowania metabolicznego (inaczej żywieniowego) bodźce środowiskowe, w tym żywienie, oddziałując na organizm na wczesnych etapach życia, wpływają na ryzyko rozwoju wielu z tych chorób.³⁻⁵ Wcześniaki są zaś grupą szczególnie narażoną na działanie tego typu niekorzystnych bodźców zarówno w okresie prenatalnym, jak i we wczesnym okresie postnatalnym. Żywienie tej grupy pacjentów na wczesnym etapie życia jest zatem niezwykle ważnym narzędziem mogącym działać zarówno ochronnie, jak i niekorzystnie na ich odległą chorobowość.

Dane z piśmiennictwa wskazują na pozytywny związek między wzrastaniem wcześniaków w pierwszych latach życia a ich wynikiem neurorozwojowym.⁶ Warto jednak podkreślić, że przegląd systematyczny dotyczący tego zagadnienia dostarczył rozbieżnych wyników w zależności od typu analizowanych badań.⁷ Pozytywny związek między większymi przyrostami masy ciała oraz obwodu głowy a rozwojem

neurologicznym ocenianym w wieku dziecięcym oraz w dorosłości został jednoznacznie udokumentowany jedynie w badaniach obserwacyjnych.⁷ Tego typu zależność nie znalazła natomiast potwierdzenia w większości badań interwencyjnych.⁷ Równolegle rośnie liczba dowodów naukowych na związek forsowania zbyt dużego tempa wzrastania ze zwiększonym ryzykiem otyłości oraz chorób cywilizacyjnych w późniejszym wieku.^{5,7}

Dodatkowym problemem jest fakt, że nadal nieznany jest optymalny przebieg krzywej wzrastania wcześniaków. Zwyczajowo przyjęto, że jednym z głównych celów wsparcia żywieniowego tej grupy pacjentów jest zapobieganie tzw. zewnątrzmacicznemu zahamowaniu wzrastania (ang. *extrauterine growth restriction*, EUGR). Pojęcie EUGR, definiowane jako masa ciała <10. percentyla po osiągnięciu 36–40 tygodni wieku postmenstruacyjnego (ang. *postmenstrual age*, PMA), jest stosowane jako wskaźnik nieprawidłowego wzrastania.⁸ W ostatnich latach wśród ekspertów w dziedzinie żywienia wcześniaków pojawiło się wiele krytycznych głosów wskazujących na konieczność zmiany powyższego podejścia. Po pierwsze, dowiedziono, że urodzeniowa masa ciała noworodków o dojrzałości <32 tygodni jest niższa niż masa ciała płodów w tym samym wieku ciążowym.⁹ Po drugie, typowa krzywa wzrastania wcześniaków obejmuje początkowy spadek, wynikający z obserwowanej w pierwszych dniach życia fizjologicznej redukcji zewnątrzkomórkowej przestrzeni płynowej.¹⁰ Powszechnie używane siatki centylowe, wyznaczone na podstawie urodzeniowych pomiarów antropometrycznych, nie uwzględniają jednak powyższego zjawiska. Z tego powodu osiągnięcie przez dziecko rekomendowanych przez Europejskie Towarzystwo

Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)¹¹ i Amerykańską Akademię Pediatrii (American Academy of Pediatrics)¹² przyrostów masy ciała wzorowanych na tempie wzrastania płodu skutkuje przebieganiem krzywej wzrastania poniżej percentyla urodzeniowej masy ciała.^{9,10} Dodatkowym argumentem przeciwko stosowaniu pojęcia EUGR jest brak jego związku z nieprawidłowym rozwojem w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym.⁸ Zamiast oceniać wzrastanie wcześniaków na podstawie pojedynczego pomiaru (EUGR), eksperci zalecają analizę krzywej wzrastania przez dłuższy czas, z uwzględnieniem stosowanej diety, potencjału genetycznego dziecka oraz współistniejącej chorobowości.⁶ Takie postępowanie redukuje ryzyko postawienia błędnej diagnozy zaburzeń wzrastania i zastosowania niepotrzebnych czy wręcz szkodliwych interwencji żywieniowych.

Obecnie najczęściej stosowaną strategią żywienia wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. *very low birth weight*, VLBW) w pierwszych tygodniach życia jest wczesne rozpoczynanie żywienia pozajelitowego.¹³ Postępowanie to ma na celu uniknięcie deficytów żywieniowych wynikających z nagłego przerwania przezłożyskowego transportu składników odżywczych. Równocześnie wprowadza się i stopniowo zwiększa dojelitową podaż pokarmu, aż do momentu zastąpienia żywienia pozajelitowego pełną podażą enteralną.¹⁴ Autorzy przeglądu systematycznego oraz metaanalizy badań porównujących wczesne i późne rozpoczęcie żywienia pozajelitowego udokumentowali bezpieczeństwo tej strategii przy jednoczesnym pozytywnym wpływie na niektóre krótkoterminowe parametry wzrostowe.¹⁵ Wczesne rozpoczęcie żywienia

pozajelitowego skutkowało skróceniem czasu do odzyskania urodzeniowej masy ciała oraz mniejszą utratą masy ciała bezpośrednio po urodzeniu.¹⁵ Nie wykazano jednak jednoznacznie pozytywnego wpływu na parametry wzrostowe oceniane przy wypisie ze szpitala.¹⁵

Pomimo istnienia wytycznych, zarówno międzynarodowych^{11,16-18}, jak i krajowych towarzystw naukowych¹³, skład jakościowy i ilościowy roztworów żywieniowych pozostaje przedmiotem nieustannej debaty. Sytuację tę dobrze ilustrują wątpliwości dotyczące czasu rozpoczęcia podaży roztworu aminokwasów, jego składu oraz optymalnej dawki. Duża ilość danych naukowych, pochodzących głównie z badań obserwacyjnych, wskazuje na poprawę wzrastania oraz rozwoju wcześniaków poprzez zwiększenie podaży białka we wczesnym okresie po urodzeniu.^{16,19-22} Ze względu na ograniczenia metodologiczne większości z tych badań niemożliwe jest jednak ustalenie zależności przyczynowo-skutkowej. Natomiast przegląd systematyczny i metaanaliza badań z randomizacją, porównujących wczesną i późną oraz niższą i wyższą podaż aminokwasów, nie wykazały znaczących różnic pod względem wzrastania i rozwoju pacjentów.²³

W odniesieniu do żywienia enteralnego jego optymalizacja, poza poprawą krótko- i długoterminowego wzrastania oraz odległego wyniku neurorozwojowego, ma również na celu minimalizację ryzyka jednego z najpoważniejszych powikłań wcześniactwa – martwiczego zapalenia jelit.²⁴ Wytyczne oparte na analizie dostępnych dowodów naukowych zalecają wczesne rozpoczynanie żywienia enteralnego i jego stopniowe zwiększanie w zależności od obserwowanej tolerancji karmień.²⁴⁻²⁷

Preferowanym pokarmem jest mleko kobiece, w szczególności mleko matki, a w przypadku jego braku pokarm dawczyń z banku mleka kobiecego.²⁵⁻²⁷ W grupie najbardziej niedojrzałych wcześniaków zaleca się stosowanie wzmocnionego mleka kobiecego w ilości dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta.²⁸

Interesującą strategią żywieniową, minimalizującą użycie dostępow centralnych i stosowanie żywienia pozajelitowego, jest wyłączenie żywienia enteralnego wcześniaków z urodzeniową masą ciała 1000–1500 g. Wyniki badań przeprowadzonych w krajach rozwijających się wskazują na bezpieczeństwo takiego protokołu żywieniowego.^{29,30} Korzyści dla pacjentów żywionych w ten sposób obejmują uniknięcie ryzyka związanego z utrzymaniem dostępu naczyniowego oraz stosowaniem żywienia pozajelitowego, krótszy czas do osiągnięcia pełnej podaży enteralnej, skrócenie czasu hospitalizacji, wyższe przyrosty masy ciała w trakcie pobytu w szpitalu oraz we wczesnym okresie po wypisie ze szpitala.^{29,31} Koncepcja wyłącznego żywienia enteralnego wcześniaków o dojrzałości 30–32 tygodni ciąży jest obecnie poddawana ocenie w ramach badania z randomizacją toczącego się w Wielkiej Brytanii. Pierwotnym punktem końcowym jest długość trwania hospitalizacji.³²

Dążenie do sprostania zaleceniom dotyczącym żywienia pozajelitowego noworodków z VLBW skutkuje wysoką osmolalnością stworzonych na ich podstawie płynów żywieniowych. Właściwości roztworów żywieniowych (wysokie stężenie aminokwasów i/lub glukozy, wysoka osmolalność) oraz konieczność utrzymania dostępu dożylnego przez długi czas wymuszają ich podaż przez żylny dostęp centralny.^{33,34} Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN, by zmniejszyć ryzyko zakażenia

odcewnikowego, cewnik centralny założony do prowadzenia żywienia pozajelitowego powinien być używany wyłącznie w tym celu.³⁵ Następujące typy cewników centralnych znajdują zastosowanie w neonatologii: (1) żylny cewnik pępkowy (ang. *umbilical venous catheter*, UVC), (2) cewniki centralne zakładane z dostępu obwodowego (ang. *peripherally inserted central catheter*, PICC), (3) cewniki centralne zakładane przez żyłę głęboką (żyłę udową, żyłę podobojczykową, żyłę szyjną wewnętrzną), (4) tunelizowane cewniki centralne z mankietem (typu Broviac, Hickman i Groshong).

U urodzonych przedwcześnie noworodków wymagających założenia cewnika centralnego do prowadzenia żywienia pozajelitowego najczęściej używane są cewniki typu UVC i PICC. Nie dysponujemy rekomendacjami opartymi na dowodach naukowych dotyczącymi wskazań do założenia cewnika centralnego na potrzeby żywienia pozajelitowego w tej grupie pacjentów. Próbę standaryzacji zastosowania UVC w grupie noworodków o dojrzałości <33 tygodni ciąży podjęto w badaniu opisanym przez Shahid i wsp.³⁶ Zgodnie z protokołem badania żylny cewnik centralny zakładano noworodkom o dojrzałości <29 tygodni ciąży. W grupie noworodków o dojrzałości ≥ 29 tygodni ciąży wskazanie do założenia cewnika centralnego stanowiły trudności w uzyskaniu obwodowego dostępu naczyniowego lub niestabilny stan kliniczny pacjenta. Autorzy badania wykazali zmniejszenie użycia UVC o 32% bez jednoczesnego wzrostu użycia cewników centralnych innego typu (głównie PICC), w wyniku czego interwencja została uznana za wykonalną oraz bezpieczną.

Niestety stosowaniu cewników centralnych nierozdzielnie towarzyszą powikłania. Należą do nich: (1) zakażenie krwi związane z cewnikiem centralnym (ang.

central line-associated bloodstream infection, CLABSI), (2) powikłania zakrzepowozatorowe, (3) wyciek płynu do jam ciała, (4) tamponada osierdzia, (5) wynaczynienie płynu żywieniowego do tkanek otaczających cewnik, (6) okluzja cewnika, (7) mechaniczne uszkodzenie cewnika oraz (8) zapalenie żył, w których świetle znajduje się cewnik centralny.^{33,37} Odsetek powikłań związanych z cewnikami typu PICC może wynosić nawet 30% i jest on ponad dwukrotnie wyższy w przypadku cewników, których końcówka nie znajduje się w położeniu centralnym, tj. w żyłę głównej górnej lub żyłę głównej dolnej.³⁸ Z kolei autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy badań dotyczących powikłań cewników pępkowych raportują, że około 13% UVC związanych jest z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, z których najczęstszymi są nieprawidłowe położenie końcówki cewnika oraz jego przemieszczenie.³⁹

Dominującym powikłaniem związanym z cewnikiem centralnym, stanowiącym zagrożenie dla życia i zdrowia pacjentów oddziałów intensywnej terapii noworodka, jest zakażenie odcewnikowe.³³ Istnieje wiele definicji zakażenia odcewnikowego, a większość z nich zakłada konieczność uzyskania dodatniego posiewu krwi u pacjenta z obecnym cewnikiem centralnym, przy braku infekcji zlokalizowanej w innym miejscu.⁴⁰⁻⁴² W przypadku bakterii komensalnych, by móc uznać je za przyczynę zakażenia, musi zostać spełnione dodatkowe kryterium. W zależności od definicji może nim być konieczność wyhodowania tej samej bakterii w przynajmniej dwóch odrębnych posiewach krwi i/lub stwierdzenie u noworodka objawów klinicznych uogólnionej infekcji oraz antybiotykoterapia trwająca ≥ 5 dni. Autorka niniejszej rozprawy

w przeprowadzonym przez siebie badaniu użyła definicji zakażenia odcewnikowego zaproponowanej przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC).⁴¹ Kryteria konieczne do rozpoznania CLABSI zostały przez nią szczegółowo opisane w pierwszej publikacji cyklu.⁴³ Dla celów epidemiologicznych zaleca się przedstawianie częstości zakażeń odcewnikowych w postaci wskaźnika CLABSI, tj. liczby zakażeń na 1000 dni utrzymywania cewników centralnych (cewnikodni).⁴¹ Liczbę „cewnikodni” ustala się, sumując długość utrzymywania cewników centralnych u wszystkich pacjentów w określonym czasie. We współczesnej literaturze przedstawiane są różne dane na temat częstości zakażeń odcewnikowych. W przeglądzie systematycznym dotyczącym strategii raportowania tego typu zakażeń odnotowano około siedmiokrotne różnice wartości wskaźnika CLABSI, wynoszącego od 3,2 do 21,8 na 1000 cewnikodni.⁴² Obserwowane różnice są do pewnego stopnia wynikiem zastosowanej definicji. Wprowadzona przez CDC w 2008 roku zmiana w definicji CLABSI, zakładająca konieczność uzyskania dwóch dodatnich posiewów krwi w przypadku bakterii komensalnych, wpłynęła na zmniejszenie raportowanej częstości zakażeń nawet o 40%.⁴⁴ Pewne różnice wynikają również ze specyfiki konkretnego oddziału czy też specyfiki leczonych w nim pacjentów. Jednakże, jak wynika z raportu CDC z 2013 roku, 50% ośrodków neonatologicznych w USA zadeklarowało wskaźnik CLABSI wynoszący 0 u noworodków z urodzeniową masą ciała >750 g.⁴⁵ Ten wynik wiązany jest przede wszystkim z wprowadzeniem wielokierunkowych zmian w opiece nad pacjentami z cewnikiem centralnym w ramach programów poprawy jakości, szeroko rozpowszechnionych w neonatologii w XXI wieku.⁴⁶

Opisano cztery mechanizmy, w których przebiegu dochodzi do rozwinięcia się zakażenia: (1) mikroorganizmy kolonizują wewnątrz cewnika centralnego, przedostając się do niego przez porty dostępu do cewnika, (2) mikroorganizmy obecne na skórze, w miejscu wkłucia, kolonizują zewnętrzną powierzchnię cewnika, postępując wzdłuż niego aż do jego końca, (3) do kolonizacji cewnika dochodzi na drodze krwiopochodnej, w sytuacji, gdy źródło infekcji jest zlokalizowane w innym, odległym miejscu, (4) mikroorganizmy zasiedlają wewnątrz cewnika poprzez kontakt ze skażonymi płynami infuzyjnymi.^{47,48} Uważa się, że do przeważającej liczby zakażeń u noworodków, zwłaszcza w przypadku długiego czasu utrzymywania cewnika, dochodzi w drodze kolonizacji jego wnętrza przez porty dostępu do cewnika.⁴⁸ Drobnoustrojami odpowiedzialnymi za większość zakażeń są gronkowce koagulazoujemne, które powszechnie kolonizują skórę noworodków leczonych na oddziałach intensywnej terapii.⁴⁹ Bakterie te, dzięki zdolności adhezji do różnorodnych materiałów, tworzą na powierzchni cewnika, zarówno zewnętrznej, jak i wewnętrznej, biofilm składający się z drobnoustrojów otoczonych wytwarzaną przez nie zewnątrzkomórkową macierz.⁵⁰ Poza gronkowcami koagulazoujemnymi częstymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia odcewnikowe są gronkowce złociste, enterokoki, pałeczki Gram-ujemne oraz grzyby z rodzaju *Candida*.^{49,50} Jak wskazują wyniki badań obserwacyjnych, gronkowce koagulazoujemne dominują jako czynnik etiologiczny w pierwszych tygodniach utrzymywania cewnika centralnego, w kolejnych tygodniach ustępując miejsca bakteriom Gram-ujemnym.^{51,52}

Znajomość patogenezы CLABSI umożliwia określenie czynników zwiększających ryzyko zakażenia. Do najistotniejszych należą niski wiek ciążowy i mała urodzeniowa masa ciała, przy czym największe ryzyko zakażenia dotyczy skrajnie niedojrzałych wcześniaków oraz noworodków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała.^{49,51} Zależność ta wynika z niekorzystnej interakcji między niedojrzałością układu immunologicznego, mniej szczelną i podatną na jatrogenne uszkodzenia barierą skórno-słuzówkową oraz narażeniem na inwazyjne procedury diagnostyczne i lecznicze.⁴⁹ Stosowane najczęściej w tej grupie noworodków mechaniczna wentylacja, centralne dostępy naczyniowe czy żywienie pozajelitowe stanowią niezależne czynniki ryzyka zakażeń odcewnikowych.⁴⁷ Duże znaczenie ma również czas narażenia na dany czynnik. Przykładowo, wartość ilorazu szans dla wystąpienia sepsy o późnym początku wzrasta 20-krotnie w przypadku żywienia pozajelitowego trwającego powyżej 21 dni.⁵³ Większość badań obserwacyjnych jest zgodna co do zwiększającego się ryzyka zakażenia wraz z wydłużaniem się czasu utrzymywania cewnika centralnego, jednakże zależność ta nie jest liniowa, a wyniki badań opisujące szczegóły tej zależności nie są spójne.^{51,52}

Chociaż przy użyciu preparatów przeciwdrobnoustrojowych i leczenia wspomagającego zakażenia odcewnikowe są z pozoru powikłaniem wyleczalnym, nie pozostają one bez konsekwencji. Do krótkoterminowych następstw CLABSI należą zwiększenie chorobowości oraz śmiertelności, wydłużenie czasu hospitalizacji i zwiększenie kosztów leczenia.^{47,49,54} Co więcej, dane z piśmiennictwa wskazują na związek przebytego w okresie noworodkowym zakażenia z niekorzystnym odległym wynikiem neurorozwojowym.⁵⁵ Związek ten wykazano także w przypadku

przebiegających zazwyczaj łagodniej zakażeń wywołanych przez gronkowce koagulazoujemne.⁵⁶ Wyniki badań oceniających efekty działań ukierunkowanych na redukcję zakażeń potwierdzają natomiast związek między redukcją zakażeń a zmniejszeniem ryzyka zaburzeń neurorozwojowych.⁵⁷ Wydaje się zatem, że koncentracja na zapobieganiu CLABSI i jego powikłaniom jest korzystniejszą strategią niż skupienie się na wczesnym wykrywaniu i leczeniu.

Wstępem do działań mających na celu redukcję zakażeń szpitalnych, w tym zakażeń odcewnikowych, jest monitorowanie ich częstości. Pozyskane dane pozwalają na porównanie wyników pomiędzy ośrodkami oraz na śledzenie wyników własnego ośrodka w czasie, a także na identyfikację praktyk skutecznych w redukcji zakażeń.⁵⁸ W wielu krajach rozwiniętych, jak USA, Wielka Brytania, Francja czy Niemcy, od kilkudziesięciu lat funkcjonują krajowe rejestry zakażeń szpitalnych.⁵⁸ Raportowanie do nich jest niejednokrotnie obowiązkowe, a zebrane informacje podawane są do publicznej wiadomości. Dane z piśmiennictwa wskazują na pozytywny wpływ prowadzenia rejestrów zakażeń szpitalnych, a w szczególności ich upubliczniania, na podejmowanie działań naprawczych w tym obszarze.⁵⁸ W Polsce nie dysponujemy krajowym rejestrem zakażeń szpitalnych w oddziałach neonatologicznych pozwalającym na raportowanie danych w jednolity i przejrzysty sposób. Istniejący ogólnokrajowy rejestr zakażeń szpitalnych ze względu na słabą jakość zbieranych danych nie stanowi niestety wiarygodnego źródła informacji.⁵⁹

Dzięki dużej ilości zgromadzonych danych powszechnie panujące przekonanie o nieuchronności wystąpienia zakażenia u pacjentów wymagających intensywnego

leczenia szpitalnego zostało podane w wątpliwość, a następnie odrzucone jako błędne.⁴⁷

W przypadku działań zmierzających do redukcji częstości CLABSI dysponujemy pozytywnym doświadczeniem wielu inicjatyw podejmowanych zarówno w populacji pacjentów dorosłych, dzieci, jak i noworodków.^{44,46,60-63} Ze względu na mnogość przyczyn wystąpienia zakażeń odcewnikowych efektywne zapobieganie polega na jednoczesowym prowadzeniu wielokierunkowych działań naprawczych, określanych w literaturze jako *care bundles*.⁴⁷ Stanowią one zbiór interwencji, których skuteczność potwierdzono w badaniach naukowych, dotyczących higieny rąk, praktycznych aspektów zakładania czy obsługi cewnika centralnego, jak i działań wpływających na organizację i kulturę pracy oddziału.⁶⁴ W pierwszej pracy cyklu autorka rozprawy przeprowadziła analizę zastosowania cewników centralnych typu PICC oraz związanych z nimi zakażeń na oddziale intensywnej terapii noworodka w 2011 roku.⁴³ Analiza zakażeń oparta na definicji CDC oraz przedstawienie wyników w postaci wskaźnika CLABSI umożliwiły określenie skali problemu w oddziale poprzez odniesienie do statystyk międzynarodowych. Stwierdzona wysoka częstość zakażeń odcewnikowych skłoniła autorkę do przeglądu praktyk opartych na dowodach naukowych skutecznych w redukcji CLABSI, które zostały przedstawione w pierwszej pracy cyklu.⁴³

Podstawę inicjatyw podejmowanych w celu redukcji CLABSI stanowi edukacja dotycząca higieny rąk oraz konkretne zalecenia precyzujące, w jakich sytuacjach, z użyciem jakiej techniki i jakiego preparatu ją przeprowadzać.⁴⁴ Uważa się, że działania te są znacznie skuteczniejsze, jeżeli skupiają się na właściwej higienie rąk w sytuacjach związanych z manipulacjami cewnikiem centralnym.⁵⁰

Kolejną grupą zaleceń są wytyczne standaryzujące proces zakładania cewnika centralnego. Okazały się one szczególnie efektywne w grupie pacjentów dorosłych, u których cewniki centralne są stosowane krócej.⁶⁰ Stanowią jednak nieodzowny element inicjatyw podejmowanych na oddziałach noworodkowych.^{44,62,63} Powszechnie stosowaną praktyką, zalecaną przez wiele towarzystw naukowych, jest zakładanie cewnika centralnego z zachowaniem zasad aseptyki, przy zastosowaniu adekwatnej higieny rąk, użyciu czepka, maski, jałowego fartucha, jałowych rękawiczek oraz jałowych serwet do przykrycia pacjenta.⁶⁵ Zalecenia dotyczą również wyboru środka służącego do dezynfekcji skóry przed założeniem cewnika centralnego. U pacjentów dorosłych najskuteczniejszym i wobec tego powszechnie rekomendowanym preparatem jest 2-proc. roztwór chlorheksydyny w 70-proc. roztworze alkoholu.³⁵ Jego użycie jednak, ze względu na obawy związane z ryzykiem poważnych uszkodzeń skóry, szczególnie u wcześniaków, jest w tej grupie pacjentów albo niezalecane, albo zalecane z zachowaniem ostrożności, albo pozostaje kwestią nierozstrzygniętą.^{35,47,65} Zakładanie cewników centralnych przez wyznaczony zespół, użycie gotowych zestawów do ich zakładania, stosowanie checklisty do monitorowania i nadzoru procedury – to inne przykłady działań zastosowanych w programach redukujących częstość CLABSI.⁴⁷ Ciekawym elementem wielośrodkowej inicjatywy podjętej wspólnie przez oddziały intensywnej terapii noworodka w stanie Ohio w USA było wprowadzenie zasady zatrzymania procedury zakładania cewnika w momencie zauważenia przez osobę nadzorującą złamania zasad aseptyki.⁶² Inspiracją do tego typu praktyki była ta sama zasada stosowana w celu podniesienia jakości w fabrykach koncernu motoryzacyjnego

Toyota.⁶⁶ Zgodnie z nią dowolny pracownik może wstrzymać pracę linii produkcyjnej w przypadku napotkania problemu (ang. *stop-the-line*). Wśród noworodków, u których cewniki centralne utrzymywane są przez dłuższy czas, szczególne znaczenie w redukcji powikłań infekcyjnych ma standaryzacja praktyk dotyczących obsługi cewnika. Wytyczne określają m.in. sposób zabezpieczania miejsca założenia cewnika opatrunkiem, częstość i sposób wymiany opatrunku, drenów oraz portów dostępu do cewnika, a także szczegółowo opisują właściwy sposób uzyskiwania dostępu do cewnika.^{44,65} Zgodnie z wytycznymi CDC preferowanym portem dostępu do cewnika centralnego są łączniki bezigłowe, umożliwiające obsługę cewnika w układzie zamkniętym.⁶⁵ W świetle aktualnej wiedzy uzyskanie dostępu do cewnika powinno odbywać się z użyciem techniki aseptycznej po uprzedniej dezynfekcji portów dostępu roztworem 2-proc. chlorheksydyny w 70-proc. alkoholu.^{35,65,67} Podczas wykonywania tej czynności ważne jest nie tylko użycie preparatu do dezynfekcji o dowiedzionej największej skuteczności, ale również właściwa technika, polegająca na mocnym pocieraniu powierzchni łącznika przez minimum 15 sekund (ang. *scrub-the-hub*).⁵⁰

Składową kilku innych inicjatyw były wytyczne skłaniające do codziennej oceny konieczności utrzymania cewnika centralnego. W projekcie podjętym wspólnie przez oddziały intensywnej terapii noworodka w stanie Karolina Północna w USA⁶¹ zdecydowano się rozbudować ten element. Poza zaleceniem usuwania cewnika centralnego po osiągnięciu przez noworodka tolerowanej objętości pokarmu wynoszącej 120 ml/kg/dobę lekarze opiekujący się pacjentem zobligowani zostali do codziennej analizy konieczności utrzymania cewnika na podstawie dwóch wcześniej ustalonych

pytań. Pierwsze z nich brzmiało: „Czy linia centralna jest nadal potrzebna?”, zaś drugie: „Gdyby pacjent nie posiadał linii centralnej, czy dzisiaj zapadłaby decyzja o jej założeniu?”.⁶¹ Warto wspomnieć, że po wprowadzeniu projektu osiągnięto zarówno jedną z najwyższych, jak i trwałą redukcję zakażeń odcewnikowych. Autorzy publikacji wskazali również na możliwy pozytywny wpływ unikatowych dla tego programu rozwiązań będących efektem współpracy z rodzinami pacjentów. Ich zaangażowanie zaowocowało m.in. powstaniem krótkiego filmu *Gabby*. Jeden z rodziców wspomina w nim narodziny swojej córki Gabby, jej życie i śmierć z powodu CLABSI. Spojrzenie na problem zakażeń szpitalnych z perspektywy rodzica, który opowiada o nim w emocjonalny i bezpośredni sposób, miało za zadanie zwrócić uwagę personelu na powagę problemu i zmotywować go do pilnego podjęcia działań naprawczych.

Wyniki przeglądu systematycznego potwierdzają słuszność założenia, że minimalizacja liczby dni utrzymywania cewnika centralnego wpływa na zmniejszenie częstości CLABSI.⁶⁸ Decyzja dotycząca zakończenia żywienia pozajelitowego prowadzonego przez cewnik centralny musi jednak zostać podjęta z uwzględnieniem zarówno potencjalnych korzyści, jak i strat. Każdy dzień utrzymywania cewnika centralnego oferuje możliwość dostarczenia pacjentowi adekwatnej do jego potrzeb ilości składników odżywczych, mineralnych oraz elektrolitów. Odbywa się to jednak kosztem zwiększającego się z czasem ryzyka poważnych powikłań związanych z obecnością dostępu centralnego. Obecnie nie dysponujemy opartymi na dowodach naukowych zaleceniami odnoszącymi się do tego zagadnienia, czego efektem są różnice obserwowane w praktyce klinicznej. Według aktualnych zaleceń, formułowanych na

podstawie opinii ekspertów, u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała cewnik centralny należy usunąć przy tolerowanej przez dziecko podaży enteralnej w zakresie 100–150 ml/kg/dobę.¹³ Badanie autorstwa Perrem i wsp. jest jedynym badaniem z randomizacją dotyczącym tego zagadnienia. W badaniu porównano usuwanie cewnika centralnego, z jednoczesnym zakończeniem żywienia pozajelitowego, przy podaży enteralnej 100 ml/kg i 140 ml/kg w grupie noworodków z VLBW.⁶⁹ Autorzy badania wykazali istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, jakim był czas do odzyskania urodzeniowej masy ciała. Noworodki z grupy, w której cewnik centralny usuwano wcześniej, odzyskiwały urodzeniową masę ciała średnio 1,5 doby później. Analiza dokonana w podgrupie noworodków z urodzeniową masą ciała <1000 g wykazała, że różnica ta wynosiła średnio 2,8 doby. Pozostaje pytanie, czy obserwowana różnica jest istotna klinicznie, zwłaszcza w obliczu faktu, że masa ciała pacjentów z obu grup przy wypisie ze szpitala była podobna.

Celem przeprowadzonego przez autorkę rozprawy badania było dostarczenie dodatkowych dowodów naukowych dotyczących wpływu usuwania cewnika centralnego przy niższej i wyższej podaży enteralnej na wzrastanie wcześniaków w trakcie pobytu w szpitalu bezpośrednio po urodzeniu. Do podjęcia tego tematu badawczego skłoniły autorkę wyniki wspomnianej analizy zakażeń odcewnikowych na oddziale intensywnej terapii noworodka, opisane w pierwszej pracy cyklu.⁴³ Zgromadzone dane świadczyły o wysokiej częstości CLABSI, zaś analiza poszczególnych przypadków zakażeń wskazywała na jego wystąpienie na krótko przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej (tj. 140–150 ml/kg/dobę), to jest w okresie względnej konieczności utrzymywania

cewnika centralnego. Zgodnie z opublikowanym protokołem opisanym w drugiej pracy cyklu⁷⁰ autorka przeprowadziła badanie wśród noworodków z VLBW polegające na losowym przydziale pacjentów do grupy, w której cewnik centralny usuwano po osiągnięciu dziennej podaży enteralnej wynoszącej ≥ 100 ml/kg versus ≥ 140 ml/kg. W odróżnieniu od badania autorstwa Perrem i wsp. – po usunięciu cewnika centralnego u pacjentów istniała możliwość kontynuacji żywienia pozajelitowego drogą naczyń obwodowych, a punkt końcowy w postaci masy ciała w wieku 36 tygodni PMA był bardziej odległy. Wyniki badania potwierdziły hipotezę badawczą, stanowiącą, że usuwanie dostępu centralnego przy niższej podaży enteralnej nie jest gorszym rozwiązaniem niż usuwanie go przy wyższej podaży enteralnej w odniesieniu do parametrów wzrostowych ocenianych przy wypisie ze szpitala – badanie typu *non-inferiority*.

Należy podkreślić, że powodzenie programów poprawy jakości nie zależy jedynie od wartości merytorycznej proponowanych interwencji. Równie istotny jest sposób wprowadzania zmian.^{46,50} Edukacja personelu w ramach warsztatów, webinarów, konferencji oraz telefonicznych sesji coachingowych stała się niemal obowiązkowym elementem projektów ukierunkowanych na redukcję CLABSI. Podkreśla się większą skuteczność działań edukacyjnych podejmowanych wspólnie przez personel, zarówno w obrębie pojedynczego oddziału, jak też we współpracy między oddziałami zrzeszonymi w ramach konkretnych inicjatyw.⁵⁰ Kolejnym narzędziem używanym z dobrym efektem jest cykl Deminga, tzw. cykl PDSA (ang. *Plan-Do-Study-Act*), czyli schemat pracy nad doskonaleniem jakości.⁵⁰ Algorytm ten zakłada, że proces ciągłego

ulepszania jest procesem dynamicznym, w którym szczegółowo zaplanowany pomysł wprowadzany jest w życie jako projekt pilotażowy, jego realizacja i efekty są analizowane, a w razie potrzeby poprawiane lub wprowadzane jako standard. W inicjatywach poprawy jakości uwzględniono również elementy systemu produkcyjnego koncernu Toyota (ang. *Toyota Production System*), jak wspomnianą już koncepcję *stop-the-line* oraz techniki radzenia sobie z błędami i szkolenia personelu stosowane w lotnictwie.^{66,71} Oprócz wyboru odpowiedniej strategii wprowadzania pozytywnych zmian ważne jest środowisko, w którym mają się one dokonać. Wyniki wielu badań wskazują na związek konkretnych rozwiązań dotyczących organizacji pracy czy zarządzania oddziałem z częstością zakażeń szpitalnych. Autorzy przeglądu publikacji dotyczących tego zagadnienia wskazują na szereg czynników sprzyjających wyższej częstości zakażeń.⁶⁴ Należą do nich brak właściwego przywództwa zarówno na poziomie oddziału, jak i na wyższych szczeblach, brak czytelnych procedur postępowania, brak wyraźnego podziału obowiązków i zakresu odpowiedzialności za powierzone zadania i funkcje czy też brak multidyscyplinarnych zespołów zapobiegania zakażeniom.⁶⁴ Dodatkowe czynniki ryzyka obejmują niskie morale pracowników, ich dużą rotację z jednoczesowym dużym obciążeniem pracą, wyrażającym się między innymi wysokim obłożeniem miejsc dla pacjentów.⁶⁴ Z kolei oddziały o wysokiej kulturze pracy, zorientowane na bezpieczeństwo pacjentów i aktywnie działające w tym kierunku, cechują się niższą częstością występowania błędów medycznych, w tym zakażeń szpitalnych.^{60,72,73} Wyróżnia je otwartość w komunikacji, zwracanie ciągłej uwagi na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, aktywne im zapobieganie,

jak i łagodzenie ich skutków.⁷⁴ Niezwykle istotnym elementem pracy oddziału charakteryzującego się wysoką niezawodnością jest prowadzona na bieżąco analiza przyczyn zdarzeń niepożądanych, która przebiega w atmosferze wolnej od obwiniania, ze wsparciem pracowników z największym doświadczeniem w danej dziedzinie – bez względu na panującą w oddziale hierarchię.^{73,74}

Założenia i cele pracy

Nadrzędnym celem badań objętych rozprawą była ocena prób optymalizacji wykorzystania cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie.

Cele szczegółowe obejmowały:

- przegląd raportowanych w piśmiennictwie praktyk dotyczących używania (zakładania, obsługi i usuwania) cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u wcześniaków;
- analizę efektów zastosowania powyższych praktyk, w szczególności dotyczących długości utrzymywania cewnika centralnego, w odniesieniu do możliwych korzyści (poprawa wzrastania wcześniaków) oraz potencjalnego ryzyka (zakażenia odcewnikowe);
- ocenę bezpieczeństwa strategii minimalizacji czasu utrzymywania cewnika centralnego polegającej na usuwaniu go przy niższej (≥ 100 ml/kg/dobę) vs. wyższej (≥ 140 ml/kg/dobę) dojelitowej podaży pokarmu w kontekście wzrastania wcześniaków w badaniu prospektywnym z randomizacją.

Publikacje

Publikacja 1

Romańska J, Borszewska-Kornacka MK. Zakażenia krwi towarzyszące obecności linii centralnej u noworodków. *Standardy Medyczne/Pediatrya*. 2014;11:593–600.



Zakażenia krwi towarzyszące obecności linii centralnej u noworodków

Central line-associated bloodstream infections in neonates

Justyna Romańska, Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Cel: Celem pracy było określenie częstości występowania sepsy odcewnikowej w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2011 roku. Otrzymane wyniki zostały porównane z danymi z roku 2011 opublikowanymi przez Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) w USA.

Materiały i metody: Analizowane dane zostały zebrane retrospektywnie. Do analizy włączono noworodki przyjęte do oddziału od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2011 roku, u których żywienie pozajelitowe prowadzono przez cewnik centralny zakładany z dostępu obwodowego (*peripherally inserted central venous catheter - PICC*). Przyjęto zalecaną przez CDC definicję zakażenia krwi towarzyszącego obecności linii centralnej (*central line-associated bloodstream infection - CLABSI*). Częstość występowania CLABSI obliczono w oparciu o wskaźnik zalecany przez CDC wyrażony liczbą CLABSI na 1000 dni utrzymywania cewnika centralnego tzw. cewnikodni.

Wyniki: Analizie poddano łącznie 169 noworodków. W tej grupie założono 216 PICC. W ciągu 2523 cewnikodni odnotowano 23 przypadki CLABSI. Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za zakażenie był gronkowiec koagulazoujemny oporny na metycylinę (21 przypadków). Wskaźnik CLABSI wyniósł 11,8 na 1000 cewnikodni dla noworodków z urodzeniową masą ciała ≤ 750 g, 7,44 dla noworodków z masą ciała 751-1000 g, 7,71 w przedziale 1001-1500 g i 12,17 w przedziale 1501-2500 g.

Wnioski: Wyniki przedstawionego badania wskazują na wysoką częstość występowania sepsy odcewnikowej w naszym oddziale i na konieczność wprowadzenia zmian w opiece nad pacjentami z dostępem centralnym. Programy poprawy jakości w tym zakresie powinny obejmować ustawiczne kształcenie personelu medycznego, nadzór nad właściwym wykonywaniem procedur oraz dobór odpowiedniego sprzętu i materiałów.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2014 ■ T. 11 ■ 593-600

SŁOWA KLUCZOWE: ■ NOWORODEK ■ CEWNIK CENTRALNY ■ SEPSA ■ POPRAWA JAKOŚCI

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the CLABSI rate in the Neonatal Intensive Care Unit in the Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Medical University of Warsaw in 2011. We compared our results with data collected in 2011 and published by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Methods: Data were collected retrospectively. The analysis included infants admitted to the department from January 1, 2011 to December 31, 2011, in whom parenteral nutrition was administered through a peripherally inserted central venous catheter (PICC). We defined central line-associated bloodstream infection (CLABSI) using the criteria recommended by CDC. The incidence of CLABSIs was calculated according to the formula recommended by CDC and expressed as a number of CLABSIs per 1000 catheter-days.

Results: We analyzed a total of 216 PICCs placed in 169 neonates. We identified 23 cases of CLABSI which occurred over 2523 catheter-days. The most frequently isolated pathogen within those cases was methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus (21 cases). The rate of CLABSI was 11.8 per 1000 catheter-days for infants with birth weight ≤ 750 g, 7.44 for infants with birth weight 751-1000 g, 7.71 in the range of 1001-1500 g and 12.17 in the range of 1501-2500 g.

Conclusions: The results of our study indicate a high incidence of CLABSIs in our department and the need to introduce changes in the care of patients with central access. Quality improvement programs in this area should include continuing education of medical care providers, supervision of sterile procedures performed by staff and the selection of appropriate equipment and materials. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2014 ■ T. 11 ■ 593-600

KEY WORDS: ■ NEONATE ■ CENTRAL VENOUS CATHETER ■ SEPSIS ■ QUALITY IMPROVEMENT

Wstęp

Zakażenia szpitalne są częstym powikłaniem leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie. Oprócz wpływu na zwiększenie zachorowalności oraz śmiertelności, zakażenia te wydłużają czas hospitalizacji

i wpływają na koszty leczenia. Większość zakażeń szpitalnych w oddziałach intensywnej terapii noworodka jest związana z obecnością cewników zakładanych do żył centralnych (linii centralnych)¹.



Monitorowanie częstości tego typu zakażeń za pomocą obiektywnych wskaźników jest konieczne przy wdrażaniu interwencji służących poprawie i utrzymaniu jakości opieki nad pacjentami oraz ocenie ich skuteczności. Celem przedstawianej pracy było określenie częstości występowania sepsy odcewnikowej w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2011 roku, a także zgromadzenie szczegółowych danych dotyczących zakładania, utrzymania i usuwania linii centralnych. Otrzymane wyniki zostały porównane z danymi z roku 2011 opublikowanymi przez Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) w USA². Dokładna analiza zebranych danych pomogła również w określeniu słabych i mocnych punktów w opiece nad noworodkiem wymagającym cewnikowania naczyń centralnych w naszym oddziale.

Metody

Analizowane dane zostały zebrane retrospektywnie. Do analizy włączono noworodki przyjęte do Oddziału Intensywnej Terapii Noworodka od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2011 roku, którym założono linię centralną. W badaniu uwzględniono jedynie cewniki centralne zakładane z dostępu obwodowego (*peripherally inserted central venous catheter - PICC*). Przyjęto zalecaną przez CDC definicję zakażenia krwi towarzyszącego linii centralnej (*central line-associated bloodstream infection - CLABSI*)³. CLABSI rozpoznawano u noworodków z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem krwi (*laboratory-confirmed bloodstream infection - LCBI*), u których cewnik centralny obecny był w dniu spełnienia kryteriów zakażenia lub w dniu poprzednim, a czas jego utrzymywania wynosił powyżej 2 dni. Kryteria rozpoznawania zakażenia różniły się w zależności od rodzaju drobnoustroju wyhodowanego w posiewie krwi (**Tabela 1**). Spełnienie kryterium 1 polegało na wyhodowaniu w posiewie krwi bakterii patogenicznej, np. *Pseudomonas aeruginosa*.



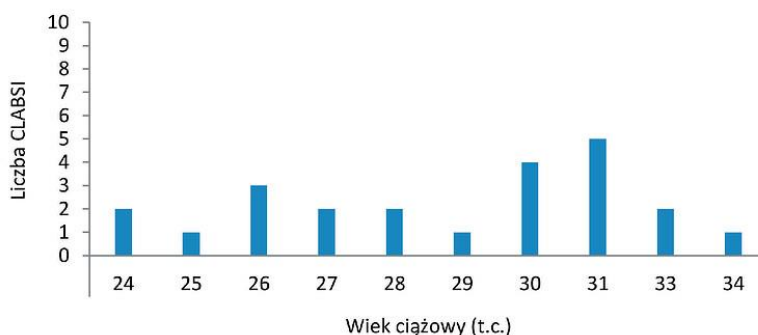
GLÓWNE TEZY

Określenie częstości występowania sepsy odcewnikowej w oparciu o zalecaną przez CDC definicję CLABSI pozwala na właściwą ocenę skali zjawiska.

W przypadku wyhodowania w posiewie krwi bakterii komensalnej, np. *Staphylococcus epidermidis*, konieczne było otrzymanie dwóch dodatnich posiewów krwi i udokumentowanie wystąpienia klinicznych objawów sepsy u noworodka (kryterium 2 i 3). W sytuacji, w której nie pobrano wymaganego drugiego posiewu krwi, CLABSI rozpoznawano, jeśli antybiotykoterapia stosowana była przez ≥ 5 dni. We wszystkich wymienionych sytuacjach wyhodowana bakteria nie mogła być związana z zakażeniem obecnym w innym miejscu. Częstość zakażeń odcewnikowych obliczono w oparciu o wskaźnik zalecany przez CDC wyrażony liczbą CLABSI na 1000 dni utrzymywania cewnika centralnego tzw. cewnikodni. W oddziale, w czasie objętej analizą, obowiązywały procedury dotyczące sposobu zakładania cewnika centralnego, pielęgnacji miejsca wkłucia oraz wymiany zestawu do przetoczeń i uzyskiwania dostępu do cewnika centralnego opracowane na podstawie wytycznych CDC. W trakcie zakładania cewnika centralnego i zmiany opatrunku nad miejscem wkłucia personel obowiązywało pełne przestrzeganie zasad aseptyki - maska, czepek, jałowe rękawiczki, jałowy fartuch oraz jałowe obłożenie ciała. Podczas uzyskiwania dostępu do cewnika centralnego, w tym wymiany zestawu do przetoczeń, stosowano jałowe rękawiczki oraz jałowe serwety. Do dezynfekcji skóry pacjenta, jak i do dezynfekcji portów dostępu do linii centralnej, stosowano roztwór zawierający dichlorowodorek oktenidyny i alkohol fenoksyetylowy zamiennie ze środkiem zawierającym izopropanol, etanol i alkohol benzylowy. Miejsce wkłucia zabezpieczano przezroczystym opatrunkiem. Dla każdego cewnika centralnego prowadzono pisemną dokumentację w postaci karty monitorowania cewnika centralnego. Linia centralna

Tabela 1. Kryteria rozpoznania laboratoryjnie potwierzonego zakażenia krwi (*laboratory-confirmed bloodstream infection, LCBI*)

Kryterium 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wzrost bakterii patogenicznej, np. <i>E.coli</i>, <i>S.aureus</i>, <i>E.cloacae</i> w posiewie krwi oraz ■ Wyhodowana bakteria nie jest powiązana z zakażeniem obecnym w innym miejscu
Kryterium 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ Co najmniej jeden z objawów klinicznych: gorączka, dreszcze, hipotensja oraz ■ Wzrost bakterii komensalnej, np. <i>S.epidermidis</i> w ≥ 2 posiewach krwi oraz ■ Wyhodowana bakteria nie jest powiązana z zakażeniem obecnym w innym miejscu
Kryterium 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Co najmniej jeden z objawów klinicznych: gorączka, hipotermia, bezdech, bradykardia u pacjenta w wieku ≤ 1 roku oraz ■ Wzrost bakterii komensalnej, np. <i>S.epidermidis</i> w ≥ 2 posiewach krwi oraz ■ Wyhodowana bakteria nie jest powiązana z zakażeniem obecnym w innym miejscu



RYC. 1 Wiek ciąży u pacjentów z rozpoznaniem CLABSI

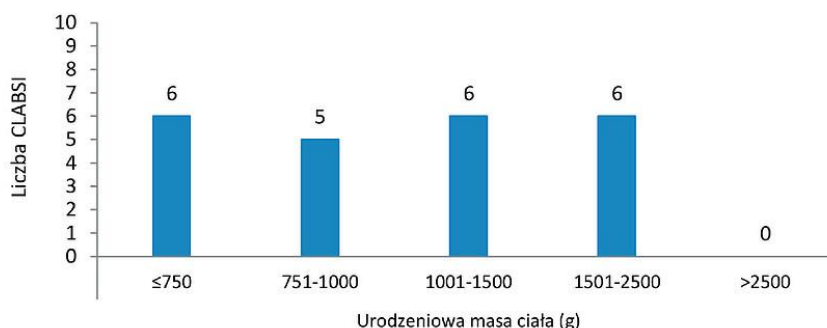
u analizowanych pacjentów służyła do prowadzenia żywienia pozajelitowego. Sporadycznie cewnik był używany do podaży leków, co skutkowało częstszym niż raz dziennie wykorzystaniem portów dostępu do cewnika.

Wyniki

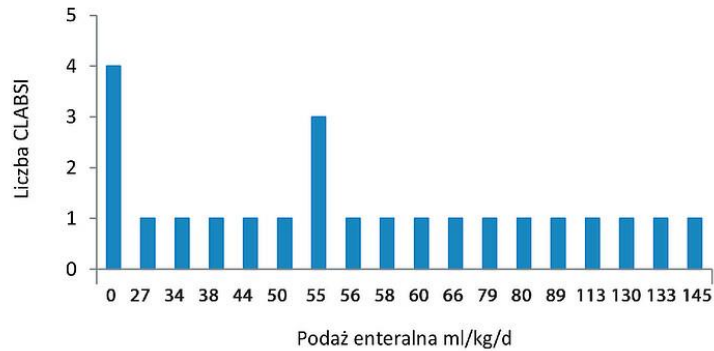
W 2011 roku w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka leczono 169 noworodków, u których żywienie parenteralne prowadzone było przez linię centralną typu PICC. Średnia urodzeniowa masa ciała w tej grupie pacjentów wynosiła 1367 g (520-3770), średni czas utrzymywania linii centralnej wynosił 11,7 dni (1-34). Analizie poddano łącznie 216 PICC i 2523 cewnikodni. W tym czasie w oddziale używano dwóch rodzajów cewników centralnych: cewnika poliuretanowego o średnicy 1Fr (87%) i silikonowego o średnicy 2Fr (13%). W 56% przypadków linię centralną założono przez żyłę obwodową kończyny górnej, w 44% przez żyłę obwodową kończyny dolnej. Cewniki zakładane przez żyłę obwodową koń-

czyny górnej znacznie częściej wymagały korekcji głębokości, na którą założono cewnik, z powodu nieprawidłowego położenia końcówki cewnika w badaniu radiologicznym (72%), w porównaniu do 27% cewników zakładanych przez żyłę obwodową kończyny dolnej.

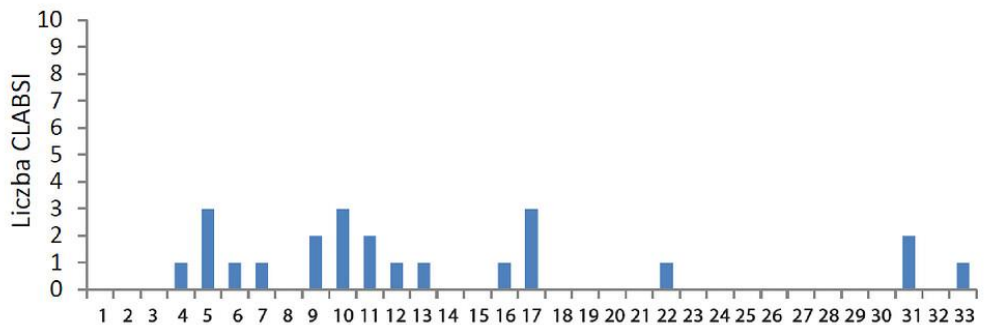
Odnotowano 23 przypadki CLABSI. Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za zakażenie był gronkowiec koagulazoujemny oporny na metycylinę (21 przypadków). W pozostałych 2 przypadkach czynnikiem etiologicznym były *Klebsiella oxytoca* i *Enterococcus faecalis*. Średnia urodzeniowa masa ciała noworodków z rozpoznaniem CLABSI wynosiła 1171 g w porównaniu do 1399 g w grupie noworodków, które nie zachorowały, średni wiek ciąży 28,9 tygodni vs. 29,9 tygodnia, 69% vs. 61,64% stanowili chłopcy (**Rycina 1, Rycina 2**). Średni czas utrzymywania cewnika centralnego u pacjentów z CLABSI wynosił 13,1 doby w porównaniu do 11,2 doby u pacjentów, u których nie stwierdzono sepsy odcewnikowej. Zakażenie rozpoznano śred-



RYC. 2 Urodzeniowa masa ciała u pacjentów z rozpoznaniem CLABSI



RYC. 3 Podaż enteralna w momencie rozpoznania CLABSI



RYC. 4 Doba utrzymywania linii centralnej do podaży pozajelitowej w momencie rozpoznania CLABSI

nio w 14. dobie utrzymywania cewnika, przy podaży enteralnej wynoszącej 60 ml/kg/d (**Rycina 3**, **Rycina 4**). Wskaźnik CLABSI wyniósł 11,8 na 1000 cewnikodni dla noworodków z urodzeniową masą ciała ≤ 750 g, 7,44 dla noworodków z masą ciała 751-1000 g, 7,71 w przedziale 1001-1500 g i 12,17 w przedziale 1501-2500 g (**Tabela 2**). Na

sepsę odcewnikową zachorowało 25% noworodków z dostępem centralnym i urodzeniową masą ciała ≤ 750 g, 14% noworodków z masą ciała 751-1000 g, 11,3% w przedziale wagowym 1001-1500 g i 12,5% w przedziale 1501-2500 g. Średni czas utrzymywania cewnika w wymienionych podgrupach przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Wskaźnik CLABSI dla noworodków w poszczególnych przedziałach urodzeniowej masy ciała

	≤ 750 g	751-1000 g	1001-1500 g	1501-2500 g
Liczba CLABSI	6	5	6	6
Łączna liczba cewnikodni	508	672	778	493
Średni czas utrzymywania cewnika centralnego	22,1	19,2	14,7	10,3
Wskaźnik CLABSI	11,8	7,44	7,71	12,17
Wskaźnik CLABSI - CDC	2,5	2	1,3	0,9



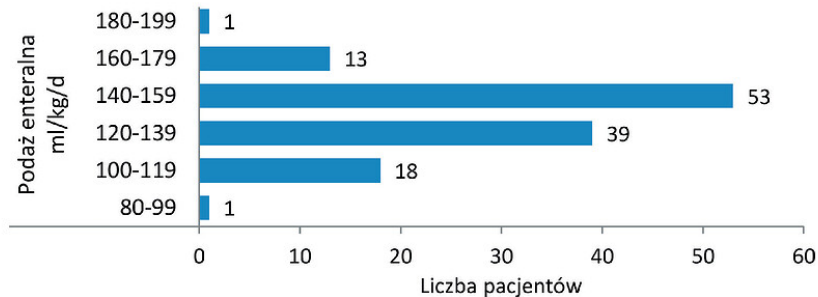
Dyskusja

Od kiedy utrzymanie przy życiu noworodków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała przestało być celem samym w sobie, coraz więcej uwagi poświęca się przewidywanej jakości życia pacjentów. Autorzy prac wyznaczających aktualne kierunki badań poszukują odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób zwiększyć szanse skrajnie niedojrzałych noworodków na prawidłowy rozwój. Oprócz wielu innych czynników, przebieg sepsy bez wątpienia wpływa w sposób negatywny na rozwój neurologiczny noworodków⁴. Większość zakażeń szpitalnych w oddziałach intensywnej terapii noworodka to zakażenia odcewnikowe¹. Działania ukierunkowane na redukcję tego typu zakażeń powinny zatem pozostawać w centrum uwagi personelu opiekującego się wcześniakami.

Właściwe monitorowanie częstości występowania zakażeń szpitalnych jest pierwszym krokiem do poprawy jakości opieki nad noworodkami w tym zakresie⁵. Poważnym problemem jest brak jednolitych kryteriów rozpoznawania zakażenia odcewnikowego, co stanowi przeszkodę w postawieniu właściwej diagnozy i wpływa na bardzo różny sposób raportowania zakażeń przez poszczególne oddziały i szpitale⁵. Przez wiele lat rozpoznawanie zakażeń odcewnikowych w naszym oddziale opierało się na stwierdzeniu dodatniego posiewu krwi oraz dodatniego posiewu z końcówki cewnika centralnego. Używając tych kryteriów, wykrywaliśmy jedno lub dwa zakażenia odcewnikowe rocznie. Stało to w dużej sprzeczności z liczbą dodatnich posiewów krwi uzyskiwanych w tej samej grupie pacjentów i w tym samym czasie, a przede wszystkim z liczbą noworodków leczonych antybiotykami. U jednego z pacjentów z obecnym dostępem centralnym leczonego w naszym oddziale otrzymano kolejno trzy dodatnie posiewy krwi, a końcówka cewnika centralnego pozostała jałowa. U innego pacjenta posiew krwi pobranej przez cewnik centralny oraz posiew krwi pobrany przez nakłucie żyły były dodatnie, zaś końcówka cewnika centralnego - jałowa (dane niepublikowane). W obu przypadkach noworodki prezentowały objawy uogólnionej infekcji i były leczone antybiotykami, nie spełniły jednak kryterium zakażenia odcewnikowego. Częste powtarzanie się podobnych sytuacji uświadomiło nam konieczność stosowania bardziej czułego narzędzia w diagnozowaniu tego typu zakażeń.

W naszym badaniu użyliśmy definicji sepsy odcewnikowej zalecanej przez CDC. Zakłada ona pobranie dwóch posiewów krwi z osobnego nakłucia żyły, co może zwiększyć szanse na wykrycie przyczyny zakażenia i zmniejszyć nadrozpoznawalność u noworodków z wynikiem fałszywie dodatnim związanym z zanieczyszczeniem próbki. Wadą takiego postępowania jest narażenie noworodka na ból związany z pobraniem krwi, trudności techniczne w uzyskaniu

materiału do badania oraz utrata większej objętości krwi. Chociaż pobranie posiewu krwi przez nakłucie żyły jest preferowane, CDC dopuszcza pobranie drugiego posiewu krwi przez cewnik centralny. Wobec powyższych komplikacji nie dziwi fakt, że znacznie bardziej rozpowszechniona jest definicja, która zakłada rozpoznanie zakażenia u pacjenta z objawami klinicznymi sepsy, pojedynczym dodatnim posiewem krwi i antybiotykoterapią trwającą minimum 5 dni⁶. Jak można się spodziewać, taka definicja prowadzi do przeszacowania liczby zakażeń. Bardzo przystępny sposób diagnozowania zakażeń odcewnikowych został zaproponowany przez Craft i Finera w artykule z 2001 roku⁶. Prezentowany przez autorów schemat ułatwia rozróżnienie prawdziwego zakażenia, od zanieczyszczenia próbki podczas jej pobierania oraz od kolonizacji linii centralnej. Konieczne jest jednak pobranie dwóch posiewów krwi, w tym jednego przez zaaspirowanie krwi przez cewnik. W przypadku bardzo popularnych w neonatologii cewników centralnych zakładanych z dostępu obwodowego tego typu działanie wiąże się z dużym ryzykiem zatkania cewnika i koniecznością jego usunięcia. Czyni to tego rodzaju definicję mniej użyteczną. Warto podkreślić, że rozpoznawanie zakażenia odcewnikowego na podstawie dodatniego posiewu z końcówki cewnika centralnego nie jest zalecane w ocenie częstości zakażeń⁷. Wyniki przeprowadzonej analizy umożliwiły obiektywną ocenę skali problemu zakażeń odcewnikowych w naszym oddziale i porównanie wyników z danymi z roku 2011 opublikowanymi w raporcie CDC². Średnia częstość sepsy odcewnikowej, wynosząca 9,1 na 1000 cewnikodni, okazała się zdecydowanie wyższa niż wartość opublikowana przez CDC. Według dokumentu, aż w 25% oddziałów intensywnej terapii noworodka w USA nie stwierdza się sepsy odcewnikowej. Powszechnie wiadomo, że większość zakażeń związanych z linią centralną u noworodków jest powodowana przez bakterie komensalne, np. gronkowce koagulazoujemne. Wobec tego, pewnym zaskoczeniem jest wynik analizy CDC, wskazujący na bakterie patogenne jako najczęstszy czynnik etiologiczny. W przypadku bakterii patogennych wymagany jest tylko jeden dodatni posiew krwi. Czy kryterium zakładające, że w przypadku bakterii komensalnych wymagane jest uzyskanie dwóch dodatnich posiewów krwi, powoduje tak duże niedoszacowanie zakażeń w sytuacji, gdy jeden z posiewów jest ujemny? Odpowiedzią na to pytanie mogą być rezultaty retrospektywnej analizy prawie 5000 tysięcy linii centralnych przeprowadzonej przez Milstone i wsp¹. Wynika z niej, że zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, rodzaj drobnoustrojów wywołujących zakażenia odcewnikowe zmienia się wraz z upływem czasu utrzymywania linii centralnej. W pierwszych dwóch tygodniach dominują gronkowce koagulazo-



RYC. 5 Podaż enteralna, przy wprowadzeniu której usunięto linię centralną

ujemne, natomiast w późniejszym czasie bakterie Gram-ujemne. Oddziały raportujące swoje dane do CDC wykazują bardzo niską częstość zakażeń. Jest prawdopodobne, że bardzo dobra opieka nad liniami centralnymi, powoduje, że zakażenia ograniczone są do cewników utrzymywanych długo i przebiegają z przewagą bakterii Gram-ujemnych^{1,8}. W naszej analizie 91% zakażeń było wywołanych przez gronkowce koagulazoujemne odporne na metycylinę. W porównaniu do danych zawartych w raporcie CDC, częstość zakażeń w naszym ośrodku jest jednak wysoka, a średni czas utrzymywania cewnika w momencie rozpoznania zakażenia wynosi nieznacznie poniżej dwóch tygodni. W tego typu sytuacji dominacja gronkowców koagulazoujemnych nie jest więc zaskoczeniem.

Częstość występowania zakażeń odcewnikowych jest tym większa, im niższe są wiek ciążowy i urodzeniowa masa ciała^{1,8}. Wyniki naszego badania są w dużej mierze spójne z tą tezą. Istnieją jednak pewne różnice. Wysoki wskaźnik CLABSI (11,8 na 1000 cewnikodni) odnotowaliśmy w grupie noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 750 gramów. W kolejnych przedziałach wagowych wskaźnik ten maleje (wskaźnik CLABSI 7,4 i 7,7 odpowiednio dla noworodków z urodzeniową masą ciała 751-1000 g i 1001-1500 g). Dużym zaskoczeniem jest wysoki wskaźnik CLABSI u noworodków z masą ciała 1501-2000 g wynoszący 12,1. Jest on ponad dziesięć razy wyższy od wskaźnika przedstawionego przez CDC (średnio 0,9 na 1000 cewnikodni). Noworodki z urodzeniową masą ciała 1500-2000 g to noworodki bardziej dojrzałe i większość komplikacji związanych ze skrajnym wcześniactwem i ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała występuje w tej grupie pacjentów dużo rzadziej. Czas do osiągnięcia pełnej podaży enteralnej u takich dzieci nie jest długi, a konieczność zakładania dostępu centralnego jest w związku z tym dyskusyjna. Być może w tej grupie pacjentów skuteczną strategią redukującą liczbę zakażeń byłoby ograniczanie liczby zakładanych linii centralnych i prowadzone w sposób bardziej agresywny żywienie

enteralne. Wiadomo, że w przypadku żywienia pozajelitowego prowadzonego drogą dostępu obwodowego ryzyko powstawania deficytów energii i białka związanych z koniecznością podawania roztworów o ograniczonej osmolalności jest większe. Faktem jest, że niższe przyrosty masy ciała i obwodu głowy w trakcie hospitalizacji zwiększają ryzyko nieprawidłowego rozwoju psychomotorycznego^{9,10}. Odpowiednie żywienie noworodków już od pierwszych godzin po urodzeniu wydaje się mieć zatem poważne i odległe konsekwencje¹¹. Większość badań stwierdzających te zależności dotyczy jednak noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g. Z drugiej strony istnieje coraz więcej dowodów na to, iż przebieg zakażenia odcewnikowego pogarsza rokowanie dotyczące rozwoju neurologicznego¹². Korzyść kliniczna płynąca z intensywnego żywienia pozajelitowego, którego prowadzenie umożliwia dostęp centralny, powinna być więc rozpatrywana w kontekście zwiększonego ryzyka zakażenia i jego możliwych powikłań. Kolejnym problemem jest moment zakończenia żywienia pozajelitowego i usunięcia cewnika. Rekomendacje dotyczące podaży enteralnej, przy której należy usunąć dostęp centralny, oparte są na opiniach ekspertów. Najczęściej zalecane jest usunięcie cewnika w momencie osiągnięcia podaży enteralnej wynoszącej 100-120 ml/kg/d^{13,14}. W prezentowanym badaniu podaż enteralna w momencie rozpoznania CLABSI wynosiła średnio 60 ml/kg/d. W 4 przypadkach CLABSI rozpoznano u noworodków, które osiągnęły zalecaną podaż enteralną 113-145 ml/kg/d (Rycina 3). Istnieje duże prawdopodobieństwo, że wcześniejsze usunięcie cewnika umożliwiłoby uniknięcie zakażenia. W większości projektów zmierzających do ograniczenia liczby zakażeń odcewnikowych podkreśla się konieczność codziennej weryfikacji wskaźników do utrzymania dostępu centralnego^{14,15}. W 2011 roku w naszym ośrodku podaż enteralna, przy której usuwano linię centralną wynosiła średnio 138 ml/kg/d (Rycina 5). Niewątpliwie brak jednoznacznych wytycznych dotyczących momentu usunięcia dostępu centralnego, w badanym cza-

sie należy uznać za słaby punkt w opiece nad pacjentami w naszym oddziale. Na podstawie analizy zgromadzonych danych i porównania dotychczasowych praktyk z zaleceniami CDC udało się wskazać inne słabe punkty, takie jak: duża liczba cewników zakładanych zbyt głęboko i wymagających korekcji położenia, częstsze niż raz na dobę korzystanie z dostępu do cewnika, brak regularnych szkoleń w zakresie stosowania jałowej techniki podczas realizacji procedur związanych z cewnikiem centralnym. Warto podkreślić, że środek dezynfekcyjny zawierający oktenidynę, powszechnie stosowany w oddziałach noworodkowych w Polsce, w tym także w naszym oddziale, nie jest zalecany przez CDC do stosowania podczas zakładania dostępu centralnego, nie jest także zalecany do pielęgnacji miejsca wkłucia czy dezynfekcji portów dostępu. Substancją rekomendowaną do stosowania w wymienionych sytuacjach jest chlorheksydyna, której skuteczność została udowodniona w badaniach naukowych⁷. Do mocnych stron sprawowanej przez nas opieki nad pacjentami z cewnikiem centralnym należą z pewnością: obowiązywanie szczegółowych procedur dotyczących zakładania i utrzymania cewnika centralnego, biegłość w zakładaniu linii centralnych, duże doświadczenie w stosowaniu jednego rodzaju produktu. Wzrost świadomości dotyczącej zakażeń odcewnikowych i możliwości ich zapobiegania wśród personelu naszego oddziału oraz opracowanie zaleceń dotyczących momentu usuwania cewnika centralnego skutkują obserwowaną aktualnie tendencją do usuwania linii centralnej przy niższych podażach pokarmu. Wykazano, że ryzyko zakażenia jest dużo wyższe w przypadku cewników centralnych utrzymywanych > 2 tygodni w porównaniu do cewników utrzymywanych krócej^{1,8}. Zatem wszystkie wysiłki powinny zmierzać do krótszego utrzymywania cewnika, co stanowi skuteczny sposób na redukcję zakażeń. Podkreśla się jednak, że nie pojedyncza interwencja, ale wiele współgrających ze sobą interwencji na różnych etapach opieki na cewnikiem centralnym, jest najskuteczniejszą metodą prowadzącą do zmniejszenia liczby zakażeń^{14,15}. Skonstruowane w oparciu o ten model programy poprawy jakości umożliwiły redukcję liczby zakażeń nawet o 80%^{7,14}. Regularne szkolenia mające na celu pogłębianie, utrwalanie i aktualizację wiedzy dotyczącej analizowanego zagadnienia są niezbędne, by nastąpiła poprawa w zakresie bezpieczeństwa pacjenta z dostępem centralnym. Aseptyczna technika zakładania cewników centralnych z użyciem odpowiednich środków do dezynfekcji jest bardzo ważna. Dużo większe znaczenie ma jednak odpowiednia opieka nad pacjentem z cewnikiem centralnym, w tym sposób, w jaki zmieniany jest opatrunek i podłączany jest płyn żywieniowy. Utrzymywanie odpowiedniego poziomu opieki nie wydaje

DO ZAPAMIĘTANIA

- Zakażenia odcewnikowe w znaczący sposób wpływają na chorobowość wśród noworodków leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej.
- Właściwy nadzór nad częstością występowania zakażeń odcewnikowych wymaga użycia odpowiedniego narzędzia (definicja CLABSI).
- Wyliczenie wskaźnika CLABSI, czyli liczby CLABSI na 1000 cewnikodni, umożliwia porównanie własnych wyników z wynikami innych ośrodków, w których stosuje się tę samą zestandaryzowaną metodę.
- Wysoka częstość zakażeń wymaga podjęcia działań obejmujących krytyczną ocenę dotychczasowego sposobu opieki nad pacjentem z dostępem centralnym oraz wdrożenia programów poprawy jakości w tym zakresie.

się możliwe bez zastosowania sprzętu i środków dobrej jakości. W końcu niezbędne jest raportowanie liczby zakażeń we właściwy sposób, który umożliwi porównanie własnych wyników z wynikami innych ośrodków i pozwala na ocenę skuteczności wprowadzanych zmian.

Wnioski

1. Właściwy nadzór nad częstością zakażeń odcewnikowych w oddziałach intensywnej terapii noworodka wymaga użycia właściwego narzędzia (liczba CLABSI na 1000 cewnikodni).
2. Wykazana w badaniu częstość sepsy odcewnikowej u noworodków była wysoka i przekraczała wartości, które podawano w innych opublikowanych raportach.
3. W związku z otrzymanymi wynikami, konieczna jest kompleksowa ocena oraz weryfikacja dotychczasowego sposobu postępowania z dostęпами centralnymi u noworodków. ■

lek. Justyna Romańska

✉ Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej
00-315 Warszawa, ul. Karowa 2

justyna_romanska@gazeta.pl

Autorstwo manuskryptu:

Justyna Romańska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, analiza statystyczna, napisanie artykułu,

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka - merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.



PIŚMIENNICTWO

- ¹ Milstone AM, Reich NG, Advani S i wsp. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics* 2013;132:1609-1615.
- ² Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD i wsp. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2011, Device-associated Module. www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/nhsn-report-2011-data-summary.pdf
- ³ Centers for Disease Control and Prevention. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) Event. www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrrent.pdf
- ⁴ Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I i wsp. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-2365
- ⁵ Folgori L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:518-523.
- ⁶ Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention. *J Perinatol* 2001;21:186-192.
- ⁷ O'Grady NP, Alexander M, Burns LA i wsp. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;5:162-193.
- ⁸ Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M i wsp. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics* 2010;125:648-653.
- ⁹ Torrazza RM, Neu J. Evidence-based guidelines for optimization of nutrition for the Very Low Birthweight Infant. *Neoreviews* 2013;14:340-347.
- ¹⁰ Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR i wsp. Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-1261.
- ¹¹ Stephens BE, Walden RV, Gargus RA i wsp. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337-1343.
- ¹² Alshaikh B, Yee W, Lodha A i wsp. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014;34:125-129.
- ¹³ California Perinatal Quality Care Collaborative. Nutritional Support of the Very Low Birth Weight Infant. Toolkit Rev.2008 www.cpqcc.org/quality_improvement/qi_toolkits/nutritional_support_of_the_vlbw_infant_rev_december_2008
- ¹⁴ Fisher D, Cochran KM, Provost LP i wsp. Reducing Central Line-Associated Bloodstream Infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics* 2013;132:1664-1671.
- ¹⁵ Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing Central Line Associated Bloodstream Infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol* 2010;37:247-272.

Publikacja 2

Romańska J, Margas W, Bokiniec R, Krajewski P, Seliga-Siwecka J. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030167. doi:10.1136/bmjopen-2019-030167.

BMJ Open Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial

Justyna Romańska,¹ Wojciech Margas,² Renata Bokiniec,³ Paweł Krajewski,¹ Joanna Seliga-Siwecka³

To cite: Romańska J, Margas W, Bokiniec R, *et al.* Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e030167. doi:10.1136/bmjopen-2019-030167

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030167>).

Received 01 March 2019
Revised 14 August 2019
Accepted 20 August 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit of First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

²HTA Consulting, Cracow, Poland

³Neonatal and Intensive Care Department, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

Correspondence to

Dr Joanna Seliga-Siwecka;
joanna.seliga@wum.edu.pl

ABSTRACT

Introduction Uncertainty exists regarding the optimal time for removal of central lines used to provide parenteral nutrition in preterm infants. The aim of this study is to determine whether earlier central line removal is non-inferior to its removal after reaching full enteral intake, in respect to growth outcome of preterm infants.

Methods and analysis Very low birthweight premature infants will be recruited. Eligible infants will be randomised in equal proportions between two groups. In the intervention group central lines will be removed when infants reach 100 mL/kg/day of enteral intake. In the control group central lines will be removed when infants reach 140 mL/kg/day of enteral intake (full enteral intake). The primary outcome measure will be the difference between the two groups in weight at 36 weeks' postmenstrual age. Non-inferiority will be declared if the mean weight of children in the intervention group will be no worse than the mean weight of children from the control group, by a margin of –210 g.

Ethics and dissemination The Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw approved the study protocol prior to recruitment. The findings of this trial will be submitted to a peer-reviewed journal (neonatology, paediatrics or nutrition). Abstracts will be submitted to relevant national and international conferences.

Trial registration number NCT03730883.

Protocol version Version 3. 14.08.2019.

INTRODUCTION

Over the last decades survival rates among very low birthweight (VLBW) infants have improved substantially. Beyond the risk of death and short-term morbidities, extreme prematurity results in an increased risk of long-term disabilities, which affect the quality of life among VLBW survivors and present a major public health issue.^{1,2} Optimising long-term outcome associated with prematurity is therefore the area of great interest in modern neonatology. Postnatal growth failure is one of the most common morbidities affecting

Strengths and limitations of this study

- A precise clinical question has been posed to fill a gap in knowledge: Is removing a central line prior to achieving full enteral intake safe, in respect to growth outcome of preterm infants?
- The intervention is simple and limited to a specific time point, which should promote adherence to the study protocol.
- The study protocol complies with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials statement.
- The primary outcome of the study is relatively short term and it may not reflect a longer term effect of the intervention if any.
- The non-inferiority margin may be questioned as it was arbitrarily set at 210 g after analysing epidemiological data from our hospital.

VLBW infants. It is defined as weight <10th percentile at 36 weeks' postmenstrual age (PMA) or at discharge.³ Although by definition it is limited to early postnatal life, the effect of growth faltering often persists into early childhood and even later.² It has been proven by numerous studies that the risk of postnatal growth failure is inversely related to birth weight.⁴ In a review written by Dusick *et al*, the authors stated that among a cohort of extremely low birthweight (ELBW) infants cared for at centres participating in the National Institute for Child and Human Development Neonatal Research Network during 2000–2001, 16% of infants were identified as growth restricted at birth, while at 36 weeks' PMA, 89% of infants experienced growth failure.⁴ A positive relationship between nutritional support, growth and neurodevelopmental outcome is well documented in a number of trials. Stephens *et al*

demonstrated that for each 10 kcal/kg/day increase in energy intake and each 1 g/kg/day increase in protein intake during the first week of life, there was an associated 4.6 point increase and 8.2 point increase in Bayley Mental Developmental Index at 18 months' corrected age (CA), respectively.² Furthermore, Ehrenkranz and coworkers reported, that as the velocity of weight gain and head circumference growth increased, the incidence of severe neurodevelopmental impairment decreased, among ELBW infants during their stay at the neonatal intensive care unit (NICU).⁵ Early aggressive nutrition is a standard of care in VLBW infants nowadays. This strategy is considered safe and may be beneficial in improving growth of premature infants.⁶ Adequate nutrition support in the first weeks of life is based mainly on parenteral nutrition that can be provided via central line (CL) access only. Thus, modern intensive care of the newborn cannot be implemented without using CLs that secure reliable intravenous access for weeks. On the other hand, CL insertion is an invasive procedure that puts a neonate at risk of mechanical and infectious complications. Central line-associated bloodstream infections (CLABSI) are the most common type of hospital-acquired infections in neonates.⁷ Such infections result in higher mortality rates and exert a detrimental effect on short-term morbidity and long-term neurodevelopment among survivors.⁷ Stoll *et al* demonstrated an association between bloodstream infections in preterm neonates and increased risk of poor neurodevelopmental outcome, including significantly lower mental and psychomotor Bayley Scales of Infant Development II scores, vision and hearing impairment and cerebral palsy.⁸ Coagulase-negative staphylococcus (CONS) is the most frequent pathogen responsible for CLABSI. Although the mortality rate of CONS sepsis is low, there is an increased risk of cognitive delay among survivors.⁹ In addition, CLABSIs prolong hospitalisation and result in significant increase in hospital costs.^{7 10 11} With recognition of all the negative consequences of CLABSIs mentioned above, an effort to prevent such infections cannot be overstated. Current guidelines for preventing CLABSIs consist of a group of evidence-based practices called the CL bundle.^{11 12} The key components of the CL bundle include hand hygiene, maximal barrier precaution during insertion, chlorhexidine skin antiseptics, optimal catheter-site selection and prompt removal of an unnecessary line. The daily review of the need for a CL comes from an assumption that catheter dwell time is an important risk factor for CLABSI. This hypothesis has already been proven by a number of studies conducted in neonates.^{13 14} In the vast majority of VLBW infants, while parenteral nutrition is provided, enteral feedings are started and advanced until full enteral intake is achieved. There is a point in time where the advantages of continued parenteral nutrition are outweighed by the risk of prolonged central vascular access and infection. To our knowledge, there is only one randomised controlled trial that addresses the issue of discontinuation of parenteral nutrition and removing of CLs. In the study, VLBW

infants were assigned to have CLs removed and parenteral nutrition discontinued at 100 mL/kg/day vs 140 mL/kg/day. Early CL removal resulted in a delay in time taken to regain birth weight, which was the primary outcome in the study.¹⁵ In the absence of evidence from randomised trials regarding the issue of CL removal, recent guidelines are based mainly on experts' opinions and tend to vary considerably. Currently, many quality improvement initiatives targeted at reducing the rate of CLABSI incorporate guidelines for CL necessity and removal into the CL bundle. The California Perinatal Quality Care Collaborative and the Perinatal Quality Collaborative of North Carolina (PQCNC) suggest removing CLs when an infant reaches >120 mL/kg/day of enteral nutrition.^{16 17} The PQCNC CLABSI project resulted in the largest reduction in CLABSI rate among different NICU collaboratives. The authors stated that standardised practice of timely CL removal was one of the key factors in CLABSI reduction.¹⁶ In spite of existing guidelines, significant diversity in practice among neonatologists and among different NICUs still exists.¹⁶ This results from the perception that earlier CL removal conflicts with optimal nutrition and increases the risk of suboptimal growth. There is a gap in knowledge regarding the safety of early CL removal in respect to growth outcome. Therefore, we decided to conduct a study in order to determine whether earlier CL removal is non-inferior to its removal after reaching full enteral intake in respect to weight of preterm infants at 36 weeks' PMA.

METHODS AND ANALYSIS

The study protocol closely follows reporting guidelines included in the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials statement.¹⁸

Objectives

The primary objective of the trial is to determine whether earlier CL removal is non-inferior to its removal after full enteral intake is achieved, in respect to weight of preterm infant at 36 weeks' PMA. Secondary objectives include the influence of the intervention on the incidence of all-cause death, the incidence of CLABSI, time to regain birth weight, growth parameters at 36 weeks' PMA and at the age of 18 months' CA.

Trial design

The study is designed as a non-inferiority randomised controlled trial with two parallel groups. A stratified randomisation will be performed using permuted blocks of varying sizes with a 1:1 allocation.

Study setting

The study started in January 2019 at the neonatal department (a tertiary care clinical hospital for women: Neonatal and Intensive Care Department, The Medical University of Warsaw, Poland) with approximately 100 VLBW infants cared for annually. Providing parenteral nutrition via CL

is standard of care used in a majority of these patients. In view of low rate of recruitment we included a second neonatal department (Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, First Department of Obstetrics and Gynaecology, The Medical University of Warsaw, Poland) in March 2019. We plan to include two more neonatal departments in the following 6 months. The enrolment period will extend over 24 months (January 2019 to January 2021).

Eligibility criteria

Caregivers must provide written informed consent before any study procedures occur.

At study inclusion patients must comply with all of the following criteria: (1) birth weight ≤ 1500 g, (2) birth weight ≥ 3 rd percentile at a given gestational age, (3) CL inserted (PICC, Peripherally Inserted Central Catheter or UVC, Umbilical Venous Catheter), (4) oral intake not exceeding 100 mL/kg/day at randomisation, and (5) lack of congenital illness or malformation that may affect growth.

The exclusion criteria will be as follows: (1) birth weight > 1500 g, (2) birth weight < 3 rd percentile at a given gestational age, (3) no CL inserted, (4) oral intake ≥ 100 mL/kg/day at randomisation, (5) congenital illness or malformation that may affect growth, and (6) participation in other intervention trials that may affect primary outcome.

Intervention

Eligible infants will be randomised in equal proportions between two groups. In the intervention group (early CL removal) CLs will be removed at the time the infants reach 100 mL/kg/day of enteral intake. In the control group (standard CL removal) CLs will be removed at the time the infants reach 140 mL/kg/day of enteral intake (full enteral intake). CLs will be removed after three consecutive well-tolerated feedings with no contraindications for CL removal present such as:

- ▶ Necessity of administration of drugs that must be given via central venous access.
- ▶ Necessity of administration of drugs that must be given intravenously along with difficulties to secure peripheral venous access.
- ▶ Necessity of prolonged (> 7 days) administration of drugs that must be given intravenously.
- ▶ Decision to continue parenteral nutrition along with difficulties to secure peripheral venous access.

Assessment of feeding tolerance will be at discretion of the physician taking care for the infant. After CL removal, infants in the intervention group may continue to receive parenteral nutrition via peripheral venous access depending on the decision of the physician. The solution used to provide parenteral nutrition via peripheral venous access will contain at maximum 2.5% amino acids, 10% glucose and no calcium or phosphate preparations to ensure the fluid's osmolality does not exceed 900 mOsm/L and that the solution will be well tolerated when administered via peripheral vein.

Parenteral nutrition will be prescribed according to the local protocol.

Enteral nutrition will be initiated during the first days of life and advanced gradually at the discretion of the physician.

Criteria for discontinuing allocated intervention

If an infant presents with a serious complication of central venous catheterisation such as CLABSI, pleural or pericardial effusion, cardiac tamponade, ascites, pericarditis or catheter-related thrombosis and requires earlier CL removal, this will be done regardless of the study protocol. The assigned intervention will be discontinued, unless a second CL is inserted. Excluded patients will be retained in the study to enable data collection and management. The infants' data will be included in the statistical analysis to compare the rate of CLABSI between two study groups. If an infant is diagnosed with a disease known to significantly impair growth (ie, short bowel syndrome) he will be excluded from the study.

Compliance

Medical records (MR) of patients included in the study will be visibly marked to promote adherence to the study protocol. A flow chart explaining inclusion, exclusion and discontinuation criteria will be available in the patient's MR. Before starting the study, a meeting will be scheduled to introduce the staff to the study protocol. This meeting will include:

- ▶ Brief presentation of the study protocol including justification for undertaking the trial and possible impact of the study outcome on everyday practice.
- ▶ Instructions about the way the intervention should be applied.

Face-to-face adherence reminder sessions will take place on a monthly basis at the department where the study will be conducted. Staff will be asked about any problems they are experiencing with implementing the study.

Explanation for choice of comparators

In the intervention group, we chose to discontinue CLs at ≥ 100 mL/kg/day of oral feeds, following a common conception, that this reduces the rate of CLABSI. In the control group, we chose to remove CLs at ≥ 140 mL/kg/day of oral feeds (full enteral intake), as this is considered the standard of care in the study site. Its selection as comparator is therefore justified.

Outcome measures

The primary outcome measure will be weight at 36 weeks' PMA. Non-inferiority will be declared if a lower bound of the 95% CI around the estimated mean difference in weight at 36 weeks' PMA between the two intervention arms lies above the non-inferiority margin set at -210 g.

Secondary outcomes will include:

- ▶ Head circumference at 36 weeks' PMA.
- ▶ Length at 36 weeks' PMA.
- ▶ The rate of CLABSI within the intervention period and 2 days after completion.

Table 1 The timeline of the study

	V0	V1	V2	V3	V4
Study plan	At birth	0–14 days	≥100 mL/kg of enteral intake versus ≥140 mL/kg of enteral intake	36 weeks' PMA	18 months' CA
Enrolment					
Eligibility assessment		x			
Informed consent reception		x			
Allocation and randomisation		x			
Intervention					
Anthropometry	x		x	x	x
Data collection	x				

CA, corrected age; PMA, postmenstrual age.

- ▶ Growth parameters (weight, length and head circumference) at 18 months' CA.
- ▶ All-cause death.
- ▶ Time to regain birth weight.
- ▶ Number of peripheral intravenous accesses inserted until discontinuation of parenteral nutrition provided after CL removal.
- ▶ Need for CL insertion within 7 days following intervention because of feeding intolerance.
- ▶ Length of hospital stay.

Participant timeline

The intervention period, in terms of data necessary for the primary outcome, will last until infants reach 36 weeks' PMA.

Anthropometric measurements (weight, length and head circumference) will be collected on three separate occasions, that is, at birth, at 36 weeks' PMA and at 18 months' CA.

The timeline of the study is presented in table 1.

Sample size

Based on retrospective epidemiological data of approximately 117 VLBW neonates retrieved from the MRs of the Neonatal and Intensive Care Department of the Medical University of Warsaw, the estimated mean (SD) weight at 36 weeks' PMA or at the day of discharge was 2096 (357) g. Equal value of SD was assumed for the sample size estimation for both groups in the present study. However, due to earlier cessation of feeding through CL compared with the control group, growth rate in the intervention group could be impaired until full enteral intake is reached. This leads to an increased risk of failure to demonstrate non-inferiority, and consequently inflates the minimum sample size required to reach test validity. As a standard hospital practice, after CL removal neonates receive parenteral nutrition via peripheral venous access when needed, which may partially counterbalance growth slowdown after earlier cessation of parenteral nutrition provided by CL. The sample size was estimated to detect a putative 50 g mean weight difference between both groups, assessed by the non-inferiority test for two independent

means ($\alpha=0.025\%$ and 80% power). The non-inferiority margin was set at -210 g, which represents a 10% decrease in mean body weight estimated from retrospective epidemiological data. Moreover, the value of 210 g is within one centile range. Assuming equal sized groups and the 20% dropout rate, the number of subjects to be recruited to each group will be 99. Sample size calculations were performed with a cost-free available power and sample size calculator provided at <http://powerandsamplesize.com/Calculators> (HyLown Consulting, USA).¹⁹

Sequence generation

Participants will be randomly assigned to either the intervention or control group with a 1:1 allocation as per a computer-generated randomisation schedule.

A separate randomisation list will be created for each stratum defined as the cross-classification of two balancing factors: gender (girls vs boys) and gestational age (≤ 26 weeks+6 days vs ≥ 27 weeks+0 days).

The allocation sequence will be generated by the service managed by an external statistical team. The randomisation schedule will remain with the statistical team for the whole duration of the study, investigators will be blinded to block lengths; however, sufficiently short lengths will be used to minimise the possible imbalance between groups. This adopted strategy complies with the International Conference on Harmonisation (ICH) E9 Guidance on statistical principles for clinical trials.²⁰

Allocation concealment mechanism and implementation

Allocation concealment will be ensured, as the statistical team will not release the randomisation code until the patient has been recruited into the trial, which takes place after all baseline measurements have been completed. Randomisation will be requested by one of the recruitment staff. The information about treatment allocation will then be given to the staff taking care of the patient. The staff will be aware of the past treatment allocations. In order to reduce the risk of predictability and selection bias, variable block sizes will be chosen at random from a specified subset of block lengths.

Blinding

Due to the nature of the intervention, staff cannot be blinded to allocation.

Data collection and management

All patients' data will be collected using an electronic case report form. Access to the study data will be restricted to involved researchers only. A password system will be used to control access.

Researchers will be responsible for obtaining anthropometric measurements. In order to perform accurate, precise and standardised measurements they will follow guidelines from the Anthropometry Handbook prepared by the INTERGROWTH-21 (st) Anthropometry Group.²¹

Daily protein, glucose, lipid and energy intakes will be collected by chart review during provision of parenteral nutrition. Data regarding daily enteral intakes for the first 4 weeks of life will be collected. Mean daily protein and energy intakes will be calculated for weeks 1, 2, 3 and 4 and presented as the amount received per kilogram of body weight per day. Moreover, the data on the type of enteral feeding at discharge will be collected.

CLABSI will be defined according to the Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network criteria. The CLABSI rate per 1000 CL-days will be calculated by dividing the number of CLABSIs by the number of CL-days and multiplying the result by 1000.²²

In infants in whom only one blood culture will be obtained, which turns out positive for a common skin commensal, we will apply criteria from Vermont Oxford Network to classify the event as a bloodstream infection.

In order to determine the day of regaining birth weight we will follow the definition used in the study conducted by Drenckpohl *et al.* If the infants remain above their birth weight for 3 consecutive days, the first day of the three weights will be used as the date of regaining birth weight.²³

These data will be obtained from the patients' MR.

Randomised infants prematurely discontinued from the study will have the same clinical evaluations performed as if they remained in the study. All participants will be included in the intention-to-treat (ITT) analysis, regardless of adherence. In addition, per-protocol (PP) analysis of patients whose observations have been completed in accordance with the protocol will be performed to estimate the effect of missingness or protocol deviations on the statistical analysis. The analysis for both, ITT and PP population, is advised in non-inferiority trials according to ICH E9 Note for Guidance and The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products guidance, as both ITT and PP play different roles in the analysis.

Statistical methods

Baseline characteristics will be presented for all children in the ITT and PP analysis sets, by the treatment group. Dichotomous and nominal variables will be presented as frequencies, ordinal and discrete variables as a median

and IQR and continuous variables as a mean and SD, along with 95% CI. In case of missing data that is, due to adverse events (AE) or dropouts, in the follow-up analysis a weighted average to take account of changes in the gender ratio will be applied. Continuous variables will be tested against normality of distribution and the equality of variances between groups. For continuous variables distributed normally the differences in means will be tested using t-test, for continuous variables not distributed normally and for discrete and ordinal variables between groups comparison will be performed using Mann-Whitney U test. The primary outcome will be assessed with one-tailed unpaired two-sample t-test for non-inferiority. Secondary and safety outcomes will be tested for two-sided superiority. Proportions of dichotomous variables will be tested using χ^2 or Fisher's exact test, whichever is appropriate. In addition, the risk ratio (RR), the OR and the number needed to treat will be assessed. For secondary outcomes, the difference will be considered significant when p values calculated in statistical tests will be <0.05 or when the 95% CI for the mean difference will not include 0, or 1 in case of RR or OR.

Monitoring and harms

Data monitoring committee has not been established since the intervention within the trial does not differ from standard of care in VLBW infants.

We will define an AE as any untoward medical occurrence in a subject without regard to the possibility of a causal relationship. AEs will be collected after the subject has provided consent and enrolled in the study. All AEs occurring after entry into the study and until hospital discharge will be recorded. An AE that meets the criteria for a serious adverse event (SAE) between study enrolment and hospital discharge will be reported to the local ethical committee. An SAE for this study is any untoward medical occurrence that is believed by the investigators to be causally related to study intervention and results in any of the following: fatal or life-threatening condition, permanent disability or prolonged hospitalisation. SAEs occurring after a subject is discontinued from the study will not be reported unless the investigators feel that the event may have been caused by a protocol procedure.

The study will monitor for the following CL-related AEs: CLABSI, pleural or pericardial effusion, cardiac tamponade, ascites, pericarditis or catheter-related thrombosis. The list of anticipated CL-related AEs will be an integral part of the electronic questionnaire. The opened section 'other adverse events' will also be included in the questionnaire. The possibility of continuing parenteral nutrition by peripheral venous access is aimed to reduce the risk of dehydration and malnutrition attributed to earlier CL removal. Taking into account the possible AEs related to the peripheral venous access and the pain caused by its insertion we will collect data on the number of peripheral intravenous accesses inserted until discontinuation of parenteral nutrition and AEs related to its usage. We will monitor patients for the necessity of

CL insertion because of feeding intolerance within 7 days following intervention. The data also will be noted in the electronic questionnaire.

The data on AEs will be presented for each study group of the trial and each type of AE separately. For events with many recurrences we will provide the number of affected participants and the number of events for each study group.

Patient and public involvement

Patients and public were not involved in the design of the study.

Ethics and dissemination

Any important modifications to the protocol including changes of study objective, study design, patient population, sample sizes or study procedure will be documented in the study protocol as formal amendments. Such amendments will be submitted to the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw for a review.

Patients eligible for the study will be offered to participate in the trial by one of the researchers. Parents considering participation will receive oral and written information about the study and they will be given the opportunity to ask questions. The researcher prior to enrolment in the study will obtain written consent from the patient's caregiver (see online supplementary appendix 1).

All individual participant data collected during the trial will be available, after deidentification. The study protocol will also be available. The above documents will be accessible to anyone who provides a methodologically sound proposal, immediately following the publication with no end date.

The findings of this trial will be submitted to a peer-reviewed journal (neonatology, paediatrics or nutrition). Abstracts will be submitted to relevant national and international conferences.

Acknowledgements Advice given by Tomasz Wawrzoniak has been a great help in planning the study and editing the protocol. We also thank Dr Tomasz Pomianek for proofreading the protocol.

Contributors JR and JSS conceptualised the study. WM contributed to the study design. JR, JSS and WM planned the statistical analysis. JR wrote the first draft of the protocol. RB and PK critically reviewed the protocol and accepted the final manuscript as submitted. All authors read and approved the final version.

Funding This work is supported by the Medical University of Warsaw internal departmental fund.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Obtained.

Ethics approval The Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw approved the study protocol before recruitment started.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Behrman R, Butler A. *Preterm birth*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2007.
- Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337–43.
- Poindexter B. Approaches to growth faltering. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:228–38.
- Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, et al. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:302–10.
- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–61.
- Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:482–6.
- Garber SJ, Puopolo KM. Prevention of central line-associated bloodstream infections among infants in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews* 2015;16:e211–20.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–65.
- Alshaiikh B, Yee W, Lodha A, et al. Coagulase-Negative Staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014;34:125–9.
- Donovan EF, Sparling K, Lake MR, et al. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol* 2013;30:179–84.
- How-to guide: prevent central line-associated bloodstream infections. Cambridge, MA: Institute for healthcare improvement, 2012. Available: www.ihl.org
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:759–69.
- Milstone AM, Reich NG, Advani S, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics* 2013;132:e1609–15.
- Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, et al. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics* 2010;125:648–53.
- Perrem LM SJ, O'Sullivan A, et al. Randomised controlled trial comparing PICC removal and parenteral nutrition discontinuation at 100mls/kg/day versus 140 mls/kg/day enteral feeding in preterm infants less than 1500g. *Eur J Pediatr* 2016;175:1517.
- Fisher D, Cochran KM, Provost LP, et al. Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics* 2013;132:e1664–71.
- Nutritional support of the very low birth weight infant, 2008. Available: https://www.cpqcc.org/sites/default/files/NUTRITIONAL_SUPPORT_OF_THE_VLBW_INFANT_-_REVISED_2008EntireToolkit.pdf [cited 6 Feb 2019].
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. Spirit 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- HyLown Consulting LLC G. Compare 2 Means 2-Sample Non-Inferiority or Superiority | Power and Sample Size Calculators | HyLown [Internet]. Powerandsamplesize.com, 2018. Available: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Means/2-Sample-Non-Inferiority-or-Superiority> [cited 6 Feb 2019].
- International Conference on Harmonisation, E-9 Document, Guidance on statistical principles for clinical trials. Federal Register 1998;63:49583–49598, 1998. Available: <http://www.fda.gov/cder/guidance/91698.pdf>
- Cheikh Ismail L, Knight HE, Ohuma EO, et al. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st project. *BJOG* 2013;120(Suppl 2):48–55.
- Cdc.gov. Ach surveillance for BSI (CLABSI) | NHSN | CDC, 2019. Available: <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/clabsi/index.html> [Accessed 6 Feb 2019].
- Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 2008;122:743–51.

Publikacja 3

Romańska J, Wawrzoniak T, Krajewski P, Seliga-Siwecka J, Brunets N, Lehman I, Bokinięc R, Adamska E, Królak-Olejniki B, Modzelewski J, Szczapa T. Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;14(22):4766. doi:10.3390/nu14224766.

Article

Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial

Justyna Romańska, Tomasz Wawrzoniak, Paweł Krajewski, Joanna Seliga-Siwecka, Natalia Brunets, Izabela Lehman, Renata Bokinić, Ewa Adamska, Barbara Królak-Olejnik, Jan Modzelewski et al.

Special Issue

[Intravenous Feeding in Infants and Children](#)

Edited by

Dr. Miguel Saenz de Pipaon and Dr. Walter A. Mihatsch



<https://doi.org/10.3390/nu14224766>

Article

Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial

Justyna Romańska ^{1,*}, Tomasz Wawrzoniak ², Paweł Krajewski ¹, Joanna Seliga-Siwecka ³, Natalia Brunets ⁴, Izabela Lehman ⁵, Renata Bokinić ³, Ewa Adamska ⁴, Barbara Królak-Olejnik ⁵, Jan Modzelewski ⁶, and Tomasz Szczapa ⁷

¹ Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, The Medical University of Warsaw, Starynkiewicza Sq. 1/3, 02-015 Warsaw, Poland

² Department of Neonatology, Centre of Postgraduate Medical Education, Czerniakowska 231 St., 00-416 Warsaw, Poland

³ Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, The Medical University of Warsaw, Karowa 2 St., 00-315 Warsaw, Poland

⁴ Department of Prematurity and Neonatal Pathology, ŻELAZNA Medical Center Ltd. St. Sophia's Specialist Hospital, Żelazna 90 St., 01-004 Warsaw, Poland

⁵ Department of Neonatology, Wrocław Medical University, Borowska 213 St., 50-556 Wrocław, Poland

⁶ 1st Clinic of Obstetrics and Gynecology, Centre of Postgraduate Medical Education, Żelazna 90 St., 01-004 Warsaw, Poland

⁷ 2nd Department of Neonatology, Neonatal Biophysical Monitoring and Cardiopulmonary Therapies Research Unit, Poznań University of Medical Sciences, Polna 33 St., 60-535 Poznań, Poland

* Correspondence: jromanska@uczkin.pl; Tel.: +48-22-5830340



Citation: Romańska, J.; Wawrzoniak, T.; Krajewski, P.; Seliga-Siwecka, J.; Brunets, N.; Lehman, I.; Bokinić, R.; Adamska, E.; Królak-Olejnik, B.; Modzelewski, J.; et al. Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial. *Nutrients* **2022**, *14*, 4766. <https://doi.org/10.3390/nu14224766>

Academic Editors: Miguel Saenz de Pipaon and Walter A. Mihatsch

Received: 21 October 2022

Accepted: 8 November 2022

Published: 11 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Very preterm infants are usually supported by parenteral nutrition delivered through central lines (CLs) while progressing with enteral intake, although the optimal time point for their removal is unclear. This study evaluated the impact of the CL discontinuation time on the short-term growth outcomes of preterm infants. A non-inferiority, parallel-group, randomized controlled trial was conducted in four neonatal intensive care units in Poland. Preterm infants with very low birth weight (VLBW) without congenital abnormalities were eligible. Patients were allocated to discontinuous central access at an enteral feeding volume of 100 mL/kg/day (intervention group) or 140 mL/kg/day (control group). The study's primary outcome was weight at 36 weeks' postmenstrual age, with a non-inferiority margin of -210 g. Overall, 211 patients were allocated to the intervention or control groups between January 2019 and February 2021, of which 101 and 100 were eligible for intention-to-treat analysis, respectively. The mean weight was 2232 g and 2200 g at 36 weeks' postmenstrual age in the intervention and control groups, respectively. The mean between-group difference was 32 g (95% confidence interval, -68 to 132; $p = 0.531$), which did not cross the specified margin of non-inferiority. No intervention-related adverse events were observed. Early CL removal was non-inferior to the standard type for short-term growth outcomes in VLBW infants.

Keywords: premature infant; central line; enteral nutrition; parenteral nutrition; growth; central-line-associated bloodstream infection

1. Introduction

Optimizing nutrition is necessary to improve the neurodevelopmental and growth outcomes of preterm infants with very low birth weight (VLBW). The typical nutritional strategy for very preterm infants is that of gradually increasing the enteral feeding volume until full enteral intake is reached. During this period, infants are supported by parenteral nutrition delivered via central lines (CLs). By enabling administration of more concentrated parenteral nutrition for a prolonged period of time, central lines are still favored for optimal

intravenous access in VLBW infants [1]. Studies have demonstrated early nutrition's long-lasting effects on neurodevelopment, with lower nutrient intake correlated with poorer outcomes [2,3]. On the other hand, longer parenteral nutrition exposure increases the risk of infectious and mechanical complications associated with central venous catheters [4]. Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) is one of the major complications of central catheters. Such infections are associated with increased mortality, short-term morbidity, longer duration of hospitalization, and higher hospital costs [4]. Observational studies have also shown a higher risk of long-term morbidity among neonatal sepsis survivors [5,6]. Care bundles have proved to be effective in reducing the rate of line-related sepsis in neonatal units [7]. Among other elements of care bundles, daily line-need assessment, complemented by removing central lines before the infant reaches full enteral intake, were components of quality improvement projects most effective in reducing CLABSIs [8]. However, the optimal time point for CL removal in relation to tolerated enteral milk volume remains uncertain because of the competing concerns mentioned above. Furthermore, given the limited evidence-based data, current clinical practice is mainly informed by expert opinions.

This pragmatic study aimed to evaluate the impact of the time when CL access was discontinued on the growth outcomes of preterm infants. We hypothesized that earlier CL removal, which is when an infant reaches 100 mL/kg/day of enteral intake (intervention group), would be non-inferior to its removal after reaching full enteral intake, defined as when an infant reaches 140 mL/kg/day of enteral intake (control group) regarding the weight of preterm infants at 36 weeks' postmenstrual age (PMA). We selected a non-inferiority trial design, assuming that when earlier CL removal was non-inferior, it could tip the balance in its favor.

2. Materials and Methods

This study followed the reporting guidelines included in the Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT) Statement and its extension for reporting non-inferiority and equivalence trials [9,10]. The study was prospectively registered on ClinicalTrials.gov (NCT03730883) and conducted according to a published protocol [11].

2.1. Trial Design

This was a multicenter, non-inferiority, parallel-group, randomized controlled trial conducted in tertiary neonatal intensive care units (NICUs) in Poland: Neonatal and Intensive Care Department, The Medical University of Warsaw; Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, The Medical University of Warsaw; Department of Reproductive Health, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw; and Department of Neonatology, Wrocław Medical University.

2.2. Participants

Eligible participants were all VLBW neonates with a central catheter whose birth weight was at or above the 3rd percentile at a given gestational age according to the 2013 Fenton Preterm Growth Chart [12]. There were no restrictions on the type of central catheter. Neonates with congenital illness or malformation that might affect growth or who may not survive were considered ineligible. After the parents signed the informed consent, infants receiving < 100 mL/kg/day of milk were randomly assigned to one of the two study groups.

2.3. Intervention

Patients in the intervention and control groups had their CLs removed after the infants reached 100 and 140 mL/kg/day of milk intake, respectively. The CLs were removed after three consecutive feedings of the targeted volume. Other aspects of parenteral and enteral nutrition followed the Polish Neonatal Society recommendations [13,14]. The decision to

continue parenteral nutrition via the peripheral route was at the attending physician's discretion. In addition, patients received routine clinical care in individual units.

2.4. Outcomes

This study's primary outcome was weight at 36 weeks' PMA. Secondary outcomes included length and head circumference at 36 weeks' PMA, time to regain birth weight, all-cause death, CLABSI rate within the intervention period and 2 days after completion, the duration of hospital stay, the number of peripheral catheters inserted to continue parenteral nutrition after the intervention, and the need for CL insertion due to feeding intolerance within 7 days following intervention. CLABSI was defined according to the Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network criteria [15]. In addition, the CLABSI rate was calculated by dividing the number of CLABSIs by the number of CL days and multiplying the result by 1000. We applied the criteria from the Vermont Oxford Network to classify the event as a bloodstream infection if only one blood culture was drawn and was positive for coagulase-negative *Staphylococcus* [16]. Other morbidities that occurred from birth to discharge home were compared between the groups, including the incidence of intraventricular hemorrhage grades 3 and 4 according to the criteria of Papile, periventricular leukomalacia (grade 2 or higher), bronchopulmonary dysplasia (oxygen therapy at 36 weeks' PMA), Bell's stage 2 or 3 necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus (requiring medical treatment or surgical ligation), retinopathy of prematurity requiring treatment, and presumed (treated with antibiotics \geq 5 days) or microbiologically confirmed late-onset sepsis. Apart from CLABSI, we monitored for the following CL-related adverse events (AEs): pleural, pericardial, and peritoneal effusions; cardiac tamponade; pericarditis; soft-tissue infiltration; and thrombosis. The list of AEs, which was supplemented with the open-ended section "other adverse events", was an integral part of the electronic questionnaire. We recorded AEs occurring from birth until hospital discharge.

After the trial began, we added two more growth outcomes, which included growth velocity and change in Z-score for weight and head circumference, according to the Standardized Reporting of Neonatal Nutrition and Growth (StRONNG) checklist [17]. Specifically, the growth velocity was measured from birth to 36 weeks' PMA using the exponential method [18]. The change in Z-score for weight and head circumference was calculated from birth to 36 weeks' PMA based on the Fenton and Kim dataset using PediTools Web calculators [12,19].

The following instruments were used to perform anthropometric measurements: the electronic scale of the incubator, electronic baby scale, measuring board, and head circumference tape. The measurers followed the *Anthropometry Handbook* guidelines prepared by the INTERGROWTH-21st Anthropometry Group to obtain accurate, precise, and standardized readings [20]. Nutritional intake (enteral and parenteral) data for the first 4 weeks of life were collected. Mean weekly protein, lipid, carbohydrate, and energy intakes were calculated for weeks 1, 2, 3, and 4. Enteral feeds comprised the mother's milk and donor human milk (with or without human milk fortifier) or preterm formula. We followed the recommendations presented in the StRONNG checklist to calculate the energy intake from the intravenous nutrition [17]. Calculations of enteral nutrients and energy intake from preterm formulas and human milk fortifiers were based on manufacturer information. We assumed that preterm breast milk provides 1.27 g, 3.46 g, 7.34 g, and 65.6 kcal per 100 mL of protein, fat, carbohydrate, and energy, respectively, and term breast milk and donor human milk provide 1.05 g, 3.9 g, 7.2 g, and 68 kcal per 100 mL of protein, fat, carbohydrate, and energy, respectively [21]. Enteral nutrients were considered 100% bioavailable, and calculations were based on the administered volumes to comply with the StRONNG checklist [17].

2.5. Sample Size

We calculated the mean \pm standard deviation (SD) weight at 36 weeks' PMA or the day of discharge as 2096 (357) g using retrospective data from 117 neonates with VLBW obtained

in one of the study settings. The non-inferiority margin was set at -210 g, representing a 10% decrease in the mean body weight estimated based on retrospective data. We also considered the margin clinically justified because the value of 210 g is less than 1 SD below the mean for our historical cohort and is located within the one-centile range at 36 weeks' PMA. Equal SD values for both groups were assumed for the sample size calculation. The sample size was estimated to detect a putative 50 g mean weight difference between both groups, as assessed by the non-inferiority test for two independent means ($\alpha = 0.025\%$ and 80% power). Furthermore, we determined that 198 participants should be recruited by assuming equal-sized groups and a dropout rate of 20% .

2.6. Sequence Generation, Allocation Concealment, and Blinding

Participants were assigned to one of the two study groups based on a computer-generated randomization list. The randomization sequence was stratified by sex and gestational age (≤ 26 weeks + 6 days versus ≥ 27 weeks + 0 days) with a 1:1 allocation using blocks of varying sizes. A randomization sequence was created using an external statistical team. Allocation concealment was ensured as the statistical team released the assignment only after informed consent had been obtained from the eligible patient. Although the investigators and healthcare providers were aware of past assignments, the allocation schedule was concealed. Therefore, variable block sizes were chosen randomly from a specified subset of block lengths to prevent predictability and selection bias when using blocked randomization. Furthermore, neither the researchers nor the clinical team knew of the block lengths used.

The research and clinical teams were unblinded to group allocation because of the intervention's nature. Similarly, the trial investigators who collected data and obtained anthropometric measurements, and also the data analysts, were aware of the trial-group assignments. Therefore, we used an objective and reliable primary outcome to minimize potential bias from the lack of blinding.

2.7. Statistical Analysis

The main hypothesis representing the primary outcome was tested for non-inferiority, whereas the other outcomes were tested for superiority. Statistical significance was assessed using a one-tailed, unpaired, two-sample Welch's t -test, with a significance level set at 0.025 for the primary outcome. The non-inferiority margin was set at -210 g. We conducted intention-to-treat and per-protocol analyses of the primary outcome. Secondary growth and nutritional intake outcomes were analyzed using intention-to-treat, which were subject to data availability. In addition, all randomized patients were analyzed for major preterm complications, parenteral nutrition characteristics, and AEs, which were subject to data availability. AEs are presented using descriptive statistics. Dichotomous variables are summarized as numbers and percentages. Odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated for dichotomous variables. Inter-group differences were tested using the χ^2 test. Normally and non-normally distributed continuous variables are presented as means \pm SDs and medians (interquartile ranges), respectively. The mean difference and 95% CI are presented for normally distributed continuous outcomes. Means between the treatment groups were compared for significance using Welch's t -test. For non-normally distributed continuous outcomes, the median difference and 95% CI are presented. Differences between the groups were compared using the Mann-Whitney test. Significant differences were considered at $p < 0.05$, or when the CI excluded 0 for the mean/median difference or 1 for the OR. All analyses were performed using the SciPy Python package.

3. Results

3.1. Trial Participants

Overall, 211 neonates from four study centers were recruited between January 2019 and February 2021. Five infants were withdrawn due to necrotizing enterocolitis, spontaneous

intestinal perforation, or other abdominal surgery, but their data were analyzed based on initial assignments. Parental consent for participation and data collection was withdrawn from one patient. In addition, five and four infants in the early- and standard-removal groups died before 36 weeks' PMA, respectively. The remaining patients were included in the intention-to-treat analysis of the primary outcomes (Figure 1). In the early-removal group, 16 patients in the intention-to-treat analysis were excluded from the per-protocol analysis, including 13 who did not receive the allocated intervention because of clinician preference, 1 who discontinued the intervention due to an AE, and 2 who were withdrawn before intervention. Conversely, 16 patients did not receive the allocated intervention because of clinician preference, and 4 discontinued the intervention because of AEs in the standard-removal group. Therefore, 85 and 80 infants in the intervention and control groups, respectively, were suitable for the per-protocol analysis. No clinically relevant differences between the two trial groups were observed in the baseline characteristics (Table 1).

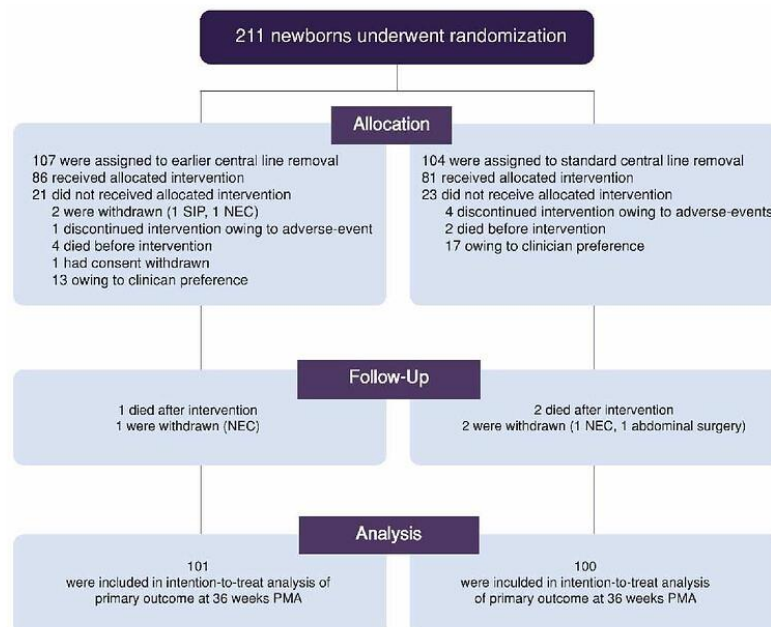


Figure 1. Consolidated Standard of Reporting Trial flow diagram. Abbreviations: PMA, postmenstrual age; SIP, spontaneous intestinal perforation; NEC, necrotizing enterocolitis.

3.2. Primary Outcomes

The mean weight at 36 weeks' PMA in the intervention and control groups was 2232 g and 2200 g, respectively. The mean difference in weight at 36 weeks' PMA between the early- and standard-removal groups was 32 g (95% CI, -68 to 132 ; $p = 0.531$), which did not exceed the specified non-inferiority margin of -210 g (Figure 2). The per-protocol analysis yielded similar results: the mean weight at 36 weeks' PMA in the intervention and control groups was 2225 g and 2180 g, respectively (mean difference, 76 g; 95 CI, -38 to 189 ; $p = 0.19$).

3.3. Secondary Outcomes

No significant differences between the two study groups were observed regarding the time to regain birth weight, growth velocity, weight, length, or head circumference at 36 weeks' PMA. The early- and standard-removal groups showed decreased Z-scores for weight and head circumference between birth and 36 weeks' PMA. In addition, the early-removal group experienced a mean change in Z-score for head circumference of -0.71 ,

compared to -0.32 in the standard-removal group (mean difference, -0.39 ; 95% CI, -0.69 to -0.09 ; $p = 0.011$). Changes in Z-score for weight, weight and head circumference < 10th percentile at 36 weeks' PMA were similar between the two groups. Table 2 summarizes the secondary growth outcomes.

Table 1. Patients' baseline characteristics.

Characteristic	Early-Removal Group, n = 106	Standard-Removal Group, n = 104
Female sex—n (%)	49 (48.5%)	49 (49.0%)
Gestational age at delivery—mean \pm SD, wk	28.3 (2.3)	28.7 (2.3)
Birth weight—mean \pm SD, g	1122 (259)	1139 (233)
Birth weight < 1000 g—n (%)	30 (29.7%)	30 (30.0%)
Birth weight < 10th percentile of gestational age—n (%)	5 (5.0%)	7 (7.0%)
Z-score for birth weight—mean \pm SD	-0.12 (0.82)	-0.29 (0.82)
Apgar score at 5 min—median (IQR)	8.0 (2.0)	7.0 (1.0)
Cesarean delivery—n (%)	82 (81.2%)	91 (91.0%)
Received antenatal steroids, any—n (%)	99 (98.0%)	95 (95.0%)
Multiple pregnancy, any—n (%)	37 (36.6%)	47 (47.0%)
	n = 100	n = 99
HC at birth—mean \pm SD, cm	26.3 (2.5)	26.4 (2.2)
HC at birth < 10th percentile of gestational age—n (%)	7 (6.9%)	11 (11.0%)

Abbreviations: HC, head circumference; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

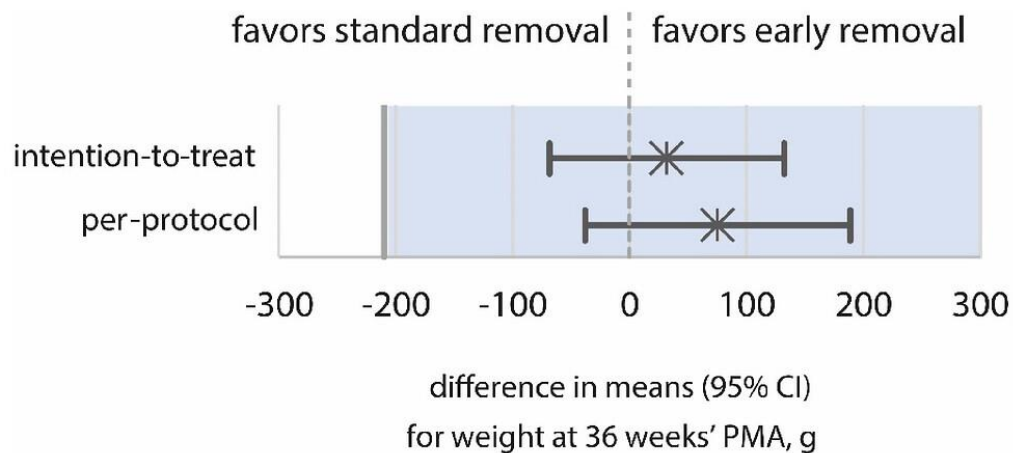


Figure 2. The mean difference in weight at 36 weeks' PMA between the early- and standard-removal groups. A solid line at the mean difference of -210 g indicates a non-inferiority margin; the area to the right of the mean difference of -210 g indicates values for which early central line removal is non-inferior to the standard central line removal. Abbreviations: PMA, postmenstrual age; CI, confidence interval.

Furthermore, no significant between-group differences were observed in mortality or major preterm complications (Table 3).

Table 4 presents the weekly mean protein, lipid, carbohydrate, and energy intakes for the first month of life. Notably, there were slight but significant differences in the mean protein, carbohydrate, and energy intake in week 1.

Table 2. Primary and secondary growth outcomes.

Outcome	Early-Removal Group n = 101	Standard-Removal Group n = 100	Effect Measure (95% CI) *	p-Value
Primary outcome				
Weight at 36 weeks' PMA—mean ± SD, g	2232 (364)	2200 (356)	32 (−68 to 132)	0.531
Secondary outcomes				
	n = 101	n = 100		
Z-score for weight at 36 weeks' PMA—mean ± SD	−1.05 (0.86)	−1.13 (0.87)	0.08 (−0.16 to 0.32)	0.517
Change in Z-score for weight from birth to 36 weeks' PMA—mean ± SD	−0.94 (0.62)	−0.84 (0.64)	−0.09 (−0.27 to 0.08)	0.302
Weight < 10th percentile at 36 weeks' PMA—n (%)	44 (43.6%)	42 (42.0%)	1.07 (0.61 to 1.86)	0.935
Time to regain birth weight—mean ± SD, days	10.62 (5.21)	10.14 (4.92)	0.48 (−0.93 to 1.89)	0.499
Growth velocity from birth to 36 weeks' PMA—mean ± SD, g/kg/day	13.6 (2.3)	13.8 (2.5)	−0.2 (−0.8 to 0.5)	0.645
	n = 89	n = 94		
HC at 36 weeks' PMA—mean ± SD, cm	31.7 (1.6)	31.8 (1.3)	−0.1 (−0.5 to 0.3)	0.567
Z-score for HC at 36 weeks' PMA—mean ± SD	−0.54 (1.01)	−0.44 (0.89)	−0.10 (−0.38 to 0.18)	0.479
Change in Z-score for HC from birth to 36 weeks' PMA—mean ± SD	−0.71 (1.13)	−0.32 (0.93)	−0.39 (−0.69 to −0.09)	0.011
HC < 10th percentile at 36 weeks' PMA—n (%)	16 (18.0%)	19 (20.2%)	0.85 (0.41 to 1.79)	0.816
	n = 91	n = 95		
Length at 36 weeks' PMA—mean ± SD, cm	43.7 (2.2)	44.0 (2.1)	−0.3 (−0.9 to 0.3)	0.313
Z-score for length at 36 weeks' PMA—mean ± SD	−1.27 (0.83)	−1.11 (0.81)	−0.15 (−0.39 to 0.09)	0.208
Length < 10th percentile at 36 weeks' PMA—n (%)	44 (48.4%)	39 (41.1%)	1.34 (0.75 to 2.40)	0.393

Abbreviations: HC, head circumference; PMA, postmenstrual age; CI, confidence interval; SD, standard deviation.
* Odds ratios and mean differences are shown for binary and continuous outcomes, respectively.

Table 3. Mortality and major preterm complications.

Event	Early-Removal Group, n = 106	Standard-Removal Group, n = 104	Odds Ratio (95% CI)	p-Value
		n (%)		
Death before discharge	5 (4.7%)	4 (3.8%)	1.24 (0.32–4.74)	1.000
Necrotizing enterocolitis, Bell's stage 2 or 3	6 (5.7%)	4 (3.8%)	1.50 (0.41–5.48)	0.769
Spontaneous intestinal perforation	3 (2.8%)	0 (0.0%)	6.03 (0.30–121.86)	0.252
Other abdominal surgeries	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0.49 (0.04–5.44)	0.987
RDS treated with a surfactant	70 (66.0%)	67 (64.4%)	1.07 (0.61–1.90)	0.920
BPD—oxygen dependency at 36 weeks' PMA	15 (14.2%)	12 (11.5%)	1.26 (0.56–2.85)	0.719
PDA requiring medical treatment or surgical ligation	21 (19.8%)	28 (26.9%)	0.67 (0.35–1.28)	0.291
Retinopathy of prematurity requiring treatment	13 (12.3%)	5 (4.8%)	2.77 (0.95–8.07)	0.092
Metabolic bone disease	10 (9.4%)	14 (13.5%)	0.67 (0.28–1.58)	0.484
Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4	9 (8.5%)	6 (5.8%)	1.52 (0.52–4.42)	0.619
Cystic periventricular leukomalacia	5 (4.7%)	5 (4.8%)	0.98 (0.28–3.49)	1.000
Early-onset sepsis	3 (2.8%)	1 (1.0%)	3.00 (0.31–29.32)	0.627
Late-onset sepsis other than CLABSI	39 (36.8%)	29 (27.9%)	1.51 (0.84–2.70)	0.218

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; PMA, postmenstrual age; CI, confidence interval.

For infants in the intervention group, the median number of central line days was 7.5 days, compared with 8 days in the control group (median difference, −0.5; $p = 0.064$), and the duration of parenteral nutrition delivered through peripheral access after the intervention was 2 days and 1 day, respectively (median difference, −1; $p = 0.163$) (Table 5).

Table 4. Nutritional intake in weeks 1–4.

Nutritional Intake, Mean ± SD	Early-Removal Group, n = 95	Standard-Removal Group, n = 96	Mean Difference (95% CI)	p-Value
Protein intake—g/kg/d				
Week 1	2.99 (0.31)	3.11 (0.23)	−0.12 (−0.20 to −0.04)	0.002
Week 2	3.41 (0.46)	3.44 (0.44)	−0.03 (−0.16 to 0.10)	0.607
Week 3	3.56 (0.63)	3.66 (0.57)	−0.10 (−0.28 to 0.07)	0.234
Week 4	3.56 (0.56)	3.71 (0.48)	−0.16 (−0.31 to −0.01)	0.041
Lipid intake—g/kg/d				
Week 1	2.69 (0.58)	2.79 (0.63)	−0.09 (−0.27 to 0.08)	0.291
Week 2	4.86 (1.15)	5.06 (1.08)	−0.19 (−0.51 to 0.12)	0.232
Week 3	5.61 (0.95)	5.83 (0.87)	−0.23 (−0.49 to 0.03)	0.089
Week 4	5.71 (0.87)	5.91 (0.71)	−0.19 (−0.42 to 0.03)	0.095
Carbohydrate intake—g/kg/d				
Week 1	10.92 (1.17)	11.32 (1.18)	−0.40 (−0.74 to −0.07)	0.019
Week 2	14.47 (1.77)	14.98 (1.46)	−0.51 (−0.98 to −0.05)	0.031
Week 3	14.93 (1.70)	15.10 (1.48)	−0.17 (−0.63 to 0.28)	0.454
Week 4	14.92 (1.43)	14.86 (1.48)	0.06 (−0.36 to 0.47)	0.790
Energy intake—kcal/kg/d				
Week 1	76.3 (8.5)	79.1 (8.8)	−2.8 (−5.3 to −0.3)	0.028
Week 2	112.9 (15.9)	116.3 (13.8)	−3.4 (−7.6 to 0.9)	0.121
Week 3	123.2 (14.8)	126.3 (13.4)	−3.2 (−7.2 to 0.9)	0.124
Week 4	124.4 (13.6)	126.8 (10.2)	−2.4 (−5.8 to 1.0)	0.171

Abbreviations: CI, confidence interval; SD, standard deviation.

Table 5. Characteristics of parenteral nutrition.

Characteristic	Early-Removal Group, n = 100	Standard-Removal Group, n = 102	Effect Measure (95% CI) *	p-Value
Days with a central catheter—median (IQR)	7.5 (5.0)	8.0 (5.0)	−0.5	0.064
Patients with central catheters reinserted during 7 days after intervention—n (%)	3 (3.0%)	3 (2.9%)	1.02 (0.20–5.18)	1.000
Patients with peripheral catheters inserted after intervention—n (%)	56 (56.0%)	28 (27.5%)	3.36 (1.87–6.05)	0.000071
Number of peripheral catheters per patient inserted after intervention—median (IQR)	2.0 (1.3)	2.0 (1.0)	0.0	0.517
Duration of PN delivered through the peripheral catheter after intervention—median (IQR)	2.0 (1.3)	1.0 (1.0)	1.0	0.163

Abbreviations: PN, parenteral nutrition; IQR, interquartile range; CI, confidence interval. * Odds ratios and median differences are shown for binary and continuous outcomes, respectively.

3.4. Adverse Events

Table 6 shows the AEs that occurred in the study population. CL-associated bloodstream infections were the most frequent AEs in both groups. The CLABSI rate was 10.35 and 10.2 in the early- and standard-removal groups, respectively. One infant in the intervention group presented with sudden cardiac instability from a CL-related cardiac tamponade on the first day of life. However, the infant was successfully resuscitated with favorable outcomes at hospital discharge. In the control group, one infant developed peritoneal effusion and two others experienced soft-tissue infiltration. Catheter-tip malposition was found in the above cases. No difference was found between the study groups concerning the number of CLs reinserted during the 7 days after the intervention. Infants in the early-removal group were twice as likely to have a peripheral line inserted after the intervention

to continue parenteral nutrition (56% and 27.5%, respectively). We found no difference in the median number of peripheral lines inserted per patient between the study groups.

Table 6. Adverse events.

Event	Early-Removal Group, n = 106	Standard-Removal Group, n = 104
CLABSI-rate-events/1000 catheter-days	10.35	10.20
Cardiac tamponade—n (%)	1 (0.9%)	0
Peritoneal effusion—n (%)	0	1 (1.0%)
Soft-tissue infiltration—n (%)	0	2 (1.9%)

Abbreviations: CLABSI, central line-associated bloodstream infection.

4. Discussion

In this pragmatic, multicenter, randomized trial involving infants with VLBW, CL removal at 100 mL/kg/day of milk proved to be non-inferior to that at 140 mL/kg/day, concerning the weight of infants at 36 weeks' PMA. Earlier CL removal also did not affect in-hospital growth velocity or most growth outcomes, which were assessed at 36 weeks' PMA, excluding the greater fall in Z-score for head circumference in the intervention group. This observation is of particular concern because of the consistent positive association between postnatal head growth and neurodevelopmental outcomes reported in observational studies [22]. The current strategy to improve very preterm infants' growth is to initiate parenteral nutrition and amino acid supplementation on the first postnatal day [23]. The macronutrient intake analysis for the first 4 weeks of life in our study cohort showed a minimal but significant decrease in the mean protein and energy intakes during week 1. Nevertheless, both groups achieved recommended protein and energy intakes [23,24]. A meta-analysis, including the early versus late introduction of parenteral nutrition studies, found that early parenteral nutrition effectively improved short-term growth outcomes, except for the head circumference [25]. In addition, a meta-analysis comparing low- and high-dose and early and late parenteral amino acid administration found no differences in short-term growth or long-term neurodevelopmental outcomes [26]. Contrary to these findings, a recent large cohort study's results by Roze et al. found a significant positive association between high early amino acid intake (>3.5 g/kg/day) and cognitive outcomes at the age of 5 years [27]. Therefore, considering these conflicting data, a conclusion cannot be drawn regarding the causal effect of the control group's slightly increased early nutrient intake and improved in-hospital head growth. Moreover, a measurement bias may have occurred since head circumference measurements were obtained at birth by the nursing staff, who attended deliveries and were performed during the infant's initial stabilization. Delivery room management of preterm infants using equipment for thermal control and respiratory support may conflict with obtaining precise measurements.

The only study to date that investigated the timing of CL removal regarding in-hospital growth outcomes was that by Perrem et al. [28]. In this study, infants with VLBW were randomly assigned to CL removal and parenteral nutrition discontinuation at two different volumes of enteral intake: 100 mL/kg/day versus 140 mL/kg/day of milk, with time to regain birth weight as the primary outcome. The authors found that early CL removal caused a slower regain of birth weight. The mean difference of 1.5 days was statistically significant but smaller than what the authors predefined as clinically significant. Indeed, it may be argued whether a difference of such magnitude is clinically important since the threshold for this clinical outcome has not been established. Here, the between-group mean difference of 0.5 days in the time to regain birth weight was not statistically significant. However, our findings, which demonstrate similar growth parameters at 36 weeks' PMA between the two study groups, are consistent with those of the study reported by Perrem et al.

Although earlier CL removal confers potential advantages in reducing CLABSI, we did not demonstrate a lower incidence of CLABSI in the intervention group. We suspect that the reasons for this could be two-fold. First, it is not a single intervention, but multiple practices implemented simultaneously as care bundles, which are proven to effectively prevent CLABSI [7]. Second, no obvious differences were observed between the study groups concerning days with CL access.

Since twice as many patients in the intervention group continued parenteral nutrition through peripheral access compared with those in the control group, these differences should be carefully considered. It could be stated that the advantage of decreasing the duration of central access might be balanced by the risk associated with peripheral access. Notably, the decision to continue parenteral nutrition through the peripheral line was left to the neonatal caregivers' discretion. Therefore, it cannot be excluded that it reflects a specific nutritional strategy in the participating units. An approach to providing parenteral nutrition either through central or peripheral lines until an infant attains full enteral intake has recently been challenged by the concept of exclusive enteral feeds, which is safe and feasible in stable infants with VLBW [29].

This trial had several strengths that should be noted. First, using appropriate methodology, the study answers a general question that neonatologists encounter in their everyday practice. Second, this multicenter trial design enhanced the results' generalizability. Third, we followed the recommendations from the StRONNG checklist to improve the quality of reporting nutrition and growth outcomes in our study [17]. Finally, since a simple intervention was applied to an almost unselected population of infants with VLBW, we believe it can be easily implemented in NICUs.

This study had some limitations. First, according to the study protocol, infants with a congenital anomaly that might have affected growth were considered ineligible, whereas those with gastrointestinal conditions requiring surgery were withdrawn. Therefore, our findings cannot be generalized to more selected population. Second, the study was unblinded because of the nature of the intervention. Thus, the possibility that knowledge of trial-group assignments could impact clinician practice cannot be excluded. Third, the primary outcome assessors were unblinded to the trial group assignments. We consider this unlikely to affect the objective primary outcome used in the study. Fourth, the non-inferiority margin may be debatable since it was chosen arbitrarily after analyzing epidemiological data from one of the study centers. Finally, weight at 36 weeks' PMA is only a short-term growth outcome and not predictive of later cognitive impairment, as recently reported by Fenton et al. [30]. However, our findings provide a background for further studies to examine early CL removal and later neurocognitive outcomes.

5. Conclusions

Among VLBW infants, earlier CL removal did not negatively impact in-hospital growth. Consequently, the risk of maintaining the CL until the infant reaches full enteral intake is not balanced by improved growth at 36 weeks' PMA. Therefore, this study's results may provide nutritional guidelines and affect clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization, J.R., J.S.-S. and T.W.; methodology, J.R. and T.W.; software, J.R.; validation, J.R.; formal analysis, J.R.; investigation, J.R., T.W., J.S.-S., N.B., E.A., I.L. and P.K.; resources, J.R.; data curation, J.R., N.B. and I.L.; writing—original draft preparation, J.R.; writing—review and editing, J.R., T.W., J.S.-S., N.B., I.L., P.K., R.B., E.A., J.M., T.S. and B.K.-O.; visualization, J.R.; supervision, T.S. and P.K.; project administration, J.R.; funding acquisition, J.R. and J.S.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Nutricia Foundation (grant number RG 2/2020). The APC was funded by the Nutricia Foundation.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (protocol code KB/187/2018, 8 October 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all participants involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank all the hospital staff who participated in this study. We also thank HTA Consulting for the statistical analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funder played no role in the design of the study; collection, analyses, or interpretation of data; writing of the manuscript, or decision to publish the results.

References

- Pettit, J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv. Neonatal Care* **2002**, *2*, 304–315. [CrossRef]
- Ehrenkranz, R.A.; Dusick, A.M.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Wrage, L.A.; Poole, W.K. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**, *117*, 1253–1261. [CrossRef]
- Stephens, B.E.; Walden, R.V.; Gargus, R.A.; Tucker, R.; McKinley, L.; Mance, M.; Nye, J.; Vohr, B.R. First-Week Protein and Energy Intakes are Associated With 18-Month Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **2009**, *123*, 1337–1343. [CrossRef]
- Garber, S.J.; Puopolo, K.M. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections Among Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews* **2015**, *16*, e211–e220. [CrossRef]
- Alshaiikh, B.; Yee, W.; Lodha, A.; Henderson, E.; Yusuf, K.; Sauve, R. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J. Perinatol.* **2014**, *34*, 125–129. [CrossRef]
- Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Adams-Chapman, I.; Fanaroff, A.A.; Hintz, S.R.; Vohr, B.; Higgins, R.D.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants with Neonatal Infection. *JAMA* **2004**, *292*, 2357–2365. [CrossRef]
- Payne, V.; Hall, M.; Prieto, J.; Johnson, M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2018**, *103*, F422–F429. [CrossRef]
- Fisher, D.; Cochran, K.M.; Provost, L.P.; Patterson, J.; Bristol, T.; Metzguer, K.; Smith, B.; Testoni, D.; McCaffrey, M.J. Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics* **2013**, *132*, e1664–71. [CrossRef]
- Moher, D.; Hopewell, S.; Schulz, K.F.; Montori, V.; Gotzsche, P.C.; Devereaux, P.J.; Elbourne, D.; Egger, M.; Altman, D.G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **2010**, *340*, c869. [CrossRef]
- Piaggio, G.; Elbourne, D.R.; Pocock, S.J.; Evans, S.J.; Altman, D.G. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: Extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* **2012**, *308*, 2594–2604. [CrossRef]
- Romańska, J.; Margas, W.; Bokinić, R.; Krajewski, P.; Seliga-Siwecka, J. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: A protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open* **2019**, *9*, e030167. [CrossRef]
- Fenton, T.R.; Kim, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* **2013**, *13*, 59. [CrossRef]
- Lauterbach, R. Żywnienie pozajelitowe. In *Standardy Opieki Medycznej nad Noworodkiem w Polsce*, 3rd ed.; Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka, R.B., Ed.; Media-Press: Warsaw, Poland, 2019; pp. 93–103.
- Mazela, J.; Chojnacka, K.; Czech-Kowalska, J.; Gawęcka, A.; Gulczyńska, E.; Michalczyk, B.; Sadowska-Krawczenko, I.; Wilińska, M.; Wróblewska-Seniuk, K. Żywnienie enteralne noworodka. In *Standardy Opieki Medycznej nad Noworodkiem w Polsce*, 3rd ed.; Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka, R.B., Ed.; Media-Press: Warsaw, Poland, 2019; pp. 82–92.
- Bloodstream Infection (BSI) Events. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Available online: <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/bsi/index.html> (accessed on 25 January 2022).
- 2022 Manual of Operations, Part 2. Vermont Oxford Network. 2022. Available online: <https://vtoxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/4405064008467-2022-Manual-of-Operations-Part-2-Release-26-1-PDF> (accessed on 25 January 2022).
- Cormack, B.E.; Embleton, N.D.; van Goudoever, J.B.; Hay, W.W., Jr.; Bloomfield, F.H. Comparing apples with apples: It is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr. Res* **2016**, *79*, 810–820. [CrossRef]
- Patel, A.L.; Engstrom, J.L.; Meier, P.P.; Jegier, B.J.; Kimura, R.E. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J. Perinatol.* **2009**, *29*, 618–622. [CrossRef]
- Chou, J.H.; Roumiantsev, S.; Singh, R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e16204. [CrossRef]

20. Cheikh Ismail, L.; Knight, H.E.; Ohuma, E.O.; Hoch, L.; Chumlea, W.C.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: The INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* **2013**, *120* (Suppl. S2), 48–55. [[CrossRef](#)]
21. Boyce, C.; Watson, M.; Lazidis, G.; Reeve, S.; Dods, K.; Simmer, K.; McLeod, G. Preterm human milk composition: A systematic literature review. *Br. J. Nutr.* **2016**, *116*, 1033–1045. [[CrossRef](#)]
22. Ong, K.K.; Kennedy, K.; Castañeda-Gutiérrez, E.; Forsyth, S.; Godfrey, K.M.; Koletzko, B.; Latulippe, M.E.; Ozanne, S.E.; Rueda, R.; Schoemaker, M.H.; et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 974–986. [[CrossRef](#)]
23. Van Goudoever, J.B.; Carnielli, V.; Darmaun, D.; Sainz de Pipaon, M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin. Nutr.* **2018**, *37*, 2315–2323. [[CrossRef](#)]
24. Joosten, K.; Embleton, N.; Yan, W.; Senterre, T.; The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Working Group on Pediatric Parenteral Nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin. Nutr.* **2018**, *37*, 2309–2314. [[CrossRef](#)]
25. Moyses, H.E.; Johnson, M.J.; Leaf, A.A.; Cornelius, V.R. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *97*, 816–826. [[CrossRef](#)]
26. Leenders, E.; de Waard, M.; van Goudoever, J.B. Low- versus High-Dose and Early versus Late Parenteral Amino-Acid Administration in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* **2018**, *113*, 187–205. [[CrossRef](#)]
27. Rozé, J.-C.; Morel, B.; Lapillonne, A.; Marret, S.; Guellec, I.; Darmaun, D.; Bednarek, N.; Moyon, T.; Marchand-Martin, L.; Benhammou, V.; et al. Association Between Early Amino Acid Intake and Full-Scale IQ at Age 5 Years Among Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2135452. [[CrossRef](#)]
28. Perrem, L.; Semberova, J.; O'Sullivan, A.; Kieran, E.A.; O'Donnell, C.P.F.; White, M.J.; Miletin, J. Effect of Early Parenteral Nutrition Discontinuation on Time to Regain Birth Weight in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2019**, *43*, 883–890. [[CrossRef](#)]
29. Nangia, S.; Vadivel, V.; Thukral, A.; Saili, A. Early Total Enteral Feeding versus Conventional Enteral Feeding in Stable Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomised Controlled Trial. *Neonatology* **2019**, *115*, 256–262. [[CrossRef](#)]
30. Fenton, T.R.; Nasser, R.; Creighton, D.; Tang, S.; Sauve, R.; Bilan, D.; Fenton, C.J.; Eliasziw, M. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J. Perinatol.* **2021**, *41*, 606–614. [[CrossRef](#)]

Podsumowanie i wnioski

Sposób żywienia wcześniaków na wczesnym etapie życia wpływa nie tylko na ich krótkoterminową chorobowość i wzrastanie, ale również na odległe wyniki neurorozwojowe i stan zdrowia w dorosłości.²⁻⁶ W okresie wprowadzania i stopniowego zwiększania podaży enteralnej składniki odżywcze dostarczane są również drogą dożylną przez cewnik centralny. Ponieważ stosowanie cewników centralnych wiąże się z ryzykiem groźnych dla życia oraz zdrowia powikłań, ich użycie należy zawsze rozpatrywać w kontekście potencjalnych korzyści i narażeń.^{5-7,33,37,55,56,69} Celem prac objętych rozprawą była ocena prób optymalizacji wykorzystania cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie.

W pierwszej pracy zbioru retrospektywnie przeanalizowano zastosowanie cewników centralnych typu PICC i związane z nimi zakażenia w grupie 169 noworodków ze średnią urodzeniową masą ciała 1367 g, leczonych na warszawskim oddziale intensywnej terapii w 2011 roku.⁴³ Analizie poddano 216 PICC oraz 2523 cewnikodni. W celu oceny częstości zakażeń odcewnikowych użyto definicji CLABSI, a otrzymane wyniki przedstawiono w postaci wskaźnika CLABSI. Po porównaniu wyników z danymi z rejestru zakażeń szpitalnych na oddziałach neonatologicznych opublikowanymi w 2011 roku przez CDC (wskaźnik CLABSI wynoszący średnio 1,52) stwierdzono wysoką częstość CLABSI w badanej grupie pacjentów. Wskaźnik CLABSI wyniósł 11,8 na 1000 cewnikodni dla noworodków

z urodzeniową masą ciała ≤ 750 g, 7,44 dla noworodków z masą ciała 751–1000 g, 7,71 w przedziale 1001–1500 g i 12,17 w przedziale 1501–2500 g. Publikację uzupełniono o opis strategii ukierunkowanych na redukcję częstości CLABSI, w tym minimalizacji czasu utrzymywania cewnika centralnego przez usuwanie go przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej. Zalecanym na podstawie opinii ekspertów postępowaniem jest usuwanie cewnika centralnego w momencie tolerowania przez wcześniaki podaży enteralnej na poziomie 100–120 ml/kg/dobę. Co istotne, w poddanej analizie grupie pacjentów enteralna podaż pokarmu w momencie usuwania cewnika wynosiła średnio 138 ml/kg/dobę. Wysłunięto przypuszczenie, że obawa o bezpieczeństwo strategii wczesnego usuwania cewnika centralnego w kontekście wzrastania wcześniaków, wynikająca m.in. z braku dowodów naukowych, może skutkować niechęcią do zastosowania jej w praktyce. W związku z powyższym zaplanowano badanie z randomizacją typu *non-inferiority* („nie mniejszej skuteczności”) porównujące usuwanie cewnika przy niższej i wyższej podaży enteralnej w odniesieniu do wzrastania wcześniaków w trakcie ich hospitalizacji. Badanie przeprowadzono zgodnie z opublikowanym protokołem, będącym drugą pracą zbioru.⁷⁰ Założono, że do uznania praktyki usuwania cewnika centralnego przy niższej podaży dojelitowej za bezpieczną, a zatem korzystniejszą dla pacjenta wystarczy wykazanie, że takie postępowanie nie wpływa negatywnie na wzrastanie wcześniaków. Badanie typu *non-inferiority* uznano za najbardziej odpowiednie do osiągnięcia celu badawczego.⁷⁵ Protokół badania został oparty na wytycznych zawartych w Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials Statement.⁷⁶ Liczebność próby została

oszacowana w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, dla wielkości różnicy między średnimi badanych grup wynoszącej 50 g, przy założeniu poziomu istotności testu i jego mocy odpowiednio 0,025 i 0,80. Margines nieistotności klinicznej przyjęto na poziomie -210 g. Jego wartość stanowi 10% średniej masy ciała pacjentów w wieku 36 tygodni PMA analizowanych w pierwszej pracy zbioru.

Wyniki badania przedstawiono w trzeciej pracy zbioru.⁷⁷ Badanie przeprowadzono w czterech ośrodkach intensywnej terapii noworodka w latach 2019–2021. W toku badania 211 noworodków z urodzeniową masą ciała <1500 g zostało losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup. Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic w podstawowej charakterystyce grup. W grupie eksperymentalnej cewnik centralny usuwano w momencie osiągnięcia podaży enteralnej ≥ 100 ml/kg/dobę, natomiast w grupie kontrolnej – w momencie osiągnięcia podaży enteralnej ≥ 140 ml/kg/dobę. Pierwotnym punktem końcowym była masa ciała pacjentów oceniana w wieku 36 tygodni PMA. Na podstawie analizy przeprowadzonej zgodnie z zaplanowanym leczeniem stwierdzono podobną masę ciała pacjentów w ocenianym punkcie czasowym. Średnia różnica w masie ciała pomiędzy grupą badaną i kontrolną wyniosła 32 g (95% CI, od -68 g do 132 g; $p = 0,531$), mieszcząc się w założonym marginesie braku niższości. Również w odniesieniu do większości wtórnych punktów końcowych, oceniających wzrastanie dzieci w trakcie hospitalizacji, wyniki w obu grupach były podobne. W celu podniesienia jakości raportowanych danych odnoszących się do podaży składników odżywczych oraz wzrastania wcześniaków wyniki przedstawiono w postaci punktów końcowych zalecanych przez międzynarodowych

ekspertów ds. żywienia noworodków.⁷⁸ Na podstawie zebranych danych możliwe było porównanie podaży białka, węglowodanów, lipidów i kalorii pomiędzy pacjentami w obu grupach w pierwszych 4 tygodniach życia. Wykazano istotną statystycznie, lecz nieistotną z klinicznego punktu widzenia różnicę w średniej podaży białka, węglowodanów i energii w pierwszym tygodniu życia na niekorzyść grupy badanej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do śmiertelności i związanej ze wcześniactwem chorobowości ani w częstotliwości zdarzeń niepożądanych, włączając CLABSI.

WNIOSKI

- W badaniu z randomizacją typu *non-inferiority* wykazano, że masa ciała wcześniaków oceniana w wieku 36 tygodni PMA w grupie, w której cewnik centralny założony do prowadzenia żywienia pozajelitowego usunięto przy podaży enteralnej ≥ 100 ml/kg/dobę, nie była niższa niż masa ciała wcześniaków w grupie, w której cewnik centralny usunięto przy podaży enteralnej ≥ 140 ml/kg/dobę.
- Wyniki badania wskazują na bezpieczeństwo strategii minimalizacji czasu utrzymywania cewnika centralnego polegającej na usuwaniu go przed osiągnięciem pełnej podaży enteralnej w odniesieniu do wzrastania wcześniaków krótko po urodzeniu.

ZNACZENIE BADAŃ

- Otrzymane wyniki stwarzają przesłanki dla racjonalizacji stosowania cewników centralnych u noworodków urodzonych przedwcześnie – utrzymywanie cewnika centralnego do uzyskania pełnej podaży enteralnej w celu poprawy wzrastania wcześniaków nie znajduje uzasadnienia i powinno zostać rozpatrywane w kontekście utrzymującego się ryzyka powikłań związanych z cewnikiem centralnym.
- Wyniki badania mogą stanowić podstawę naukową do aktualizacji zaleceń żywieniowych dla noworodków urodzonych przedwcześnie.

Piśmiennictwo

1. Cao G, Liu J, Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):787-796. 10.1001/jamapediatrics.2022.1622
2. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev.* 2020;150:105187. 10.1016/j.earlhumdev.2020.105187
3. Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology.* 2018;113(4):393-399. doi:10.1159/000487618
4. Nobile S, Di Sipio Morgia C, Vento G. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022;12(2). doi:10.3390/jpm12020157
5. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):93-106. doi:10.1159/000496471
6. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *J Perinatol.* 2020;40(5):704-714. doi:10.1038/s41372-020-0658-5
7. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974-986. doi:10.1111/apa.13128
8. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(3):606-614. doi:10.1038/s41372-020-00855-0
9. Greenbury SF, Angelini ED, Ougham K, et al. Birthweight and patterns of postnatal weight gain in very and extremely preterm babies in England and

- Wales, 2008-19: a cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(10):719-728. doi:10.1016/S2352-4642(21)00232-7
10. Rochow N, Raja P, Liu K, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res*. 2016;79(6):870-879. doi:10.1038/pr.2016.15
 11. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: *Energy*. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2309-2314. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.944
 12. Nutritional Needs of the Preterm Infant. W: Kleinman RE, Greer FR, red. *Pediatric Nutrition*. American Academy of Pediatrics; 2013.
 13. Lauterbach R. Żywnienie pozajelitowe. W: Borszewska-Kornacka MK, red. *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. 3 wyd. Media-Press; 2019:93-103.
 14. Mazela J, Chojnacka K, Czech-Kowalska J, et al. Żywnienie enteralne noworodka. W: Borszewska-Kornacka MK, red. *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. 3 wyd. Media-Press; 2019:82-92.
 15. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):816-826. doi:10.3945/ajcn.112.042028
 16. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2315-2323. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.945
 17. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2324-2336. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.946

18. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2337-2343. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.947
19. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics*. 2014;133(1):e120-e128. doi:10.1542/peds.2013-2207
20. Rozé J-C, Morel B, Lapillonne A, et al. Association Between Early Amino Acid Intake and Full-Scale IQ at Age 5 Years Among Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2135452-e2135452. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35452
21. Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2018;141(3): e20172169. doi:10.1542/peds.2017-2169
22. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-1343. doi:10.1542/peds.2008-0211
23. Leenders E, de Waard M, van Goudoever JB. Low- versus High-Dose and Early versus Late Parenteral Amino-Acid Administration in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2018;113(3):187-205. doi:10.1159/000481192
24. Group SI. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F470-F472. doi:10.1136/archdischild-2012-303260
25. Fenton TR, Griffin IJ, Groh-Wargo S, et al. Very Low Birthweight Preterm Infants: A 2020 Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2022;122(1):182-206. doi:10.1016/j.jand.2021.02.027

26. *WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant.* Geneva: World Health Organization; 2022.
27. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
28. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. Review. *Front Pediatr.* 2019;7:76. doi:10.3389/fped.2019.00076
29. Sanghvi KP, Joshi P, Nabi F, Kabra N. Feasibility of exclusive enteral feeds from birth in VLBW infants >1200 g--an RCT. *Acta Paediatr.* 2013;102(7):e299-304. doi:10.1111/apa.12254
30. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD013542. doi:10.1002/14651858.CD013542.pub2
31. Nangia S, Vadivel V, Thukral A, Saili A. Early Total Enteral Feeding versus Conventional Enteral Feeding in Stable Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomised Controlled Trial. *Neonatology.* 2019;115(3):256-262. doi:10.1159/000496015
32. Mitchell EJ, Meakin G, Anderson J, et al. The FEED1 trial: protocol for a randomised controlled trial of full milk feeds versus intravenous fluids with gradual feeding for preterm infants (30–33 weeks gestational age). *Trials.* 2022;23(1):64. doi:10.1186/s13063-021-05994-z
33. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care.* 2002;2(6):304-315. doi:10.1053/adnc.2002.36826

34. Menon G. Neonatal long lines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F260-F262. doi:10.1136/fn.88.4.f260
35. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2379-2391. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.952
36. Shahid S, Dutta S, Symington A, Shivananda S, McMaster University N. Standardizing umbilical catheter usage in preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(6):e1742-e1752. doi: 10.1542/peds.2013-1373
37. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 2. Detecting less frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(1):14-26. doi:10.1053/adnc.2003.50011
38. Colacchio K, Deng Y, Northrup V, Bizzarro MJ. Complications associated with central and non-central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2012;32(12):941-946. doi:10.1038/jp.2012.7
39. Gibson K, Sharp R, Ullman A, Morris S, Kleidon T, Esterman A. Adverse events associated with umbilical catheters: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2021;41(10):2505-2512. doi:10.1038/s41372-021-01147-x
40. Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention. *J Perinatol.* 2001;21(3):186-192. doi:10.1038/sj.jp.7200514
41. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-332. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002
42. Folgari L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F518-F523. doi:10.1136/archdischild-2012-303149

43. Romańska J, Borszewska-Kornacka MK. Zakażenia krwi towarzyszące obecności linii centralnej u noworodków. *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2014;11:593-600.
44. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011;127(3):436-444. doi:10.1542/peds.2010-2873
45. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control*. 2015;43(3):206-221. doi:10.1016/j.ajic.2014.11.014
46. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(5):F422-F429. doi:10.1136/archdischild-2017-313362
47. Garber SJ, Puopolo KM. Prevention of Central Line–Associated Bloodstream Infections Among Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews*. 2015;16(4):e211-e220. doi:10.1542/neo.16-4-e211
48. Garland JS, Alex CP, Sevallius JM, et al. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(3):243-249. doi:10.1086/526439
49. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1-16, vii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.002
50. Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2010;37(1):247-272. doi:10.1016/j.clp.2010.01.014
51. Milstone AM, Reich NG, Advani S, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1609-e1615. doi:10.1542/peds.2013-1645

52. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*. 2010;125(4):648-653. doi:10.1542/peds.2009-2559
53. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-291. doi:10.1542/peds.110.2.285
54. Donovan EF, Sparling K, Lake MR, et al. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol*. 2013;30(3):179-84. doi:10.1055/s-0032-1322516
55. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-2365. doi:10.1001/jama.292.19.2357
56. Alshaiikh B, Yee W, Lodha A, Henderson E, Yusuf K, Sauve R. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol*. 2014;34(2):125-129. doi:10.1038/jp.2013.142
57. Davis JW, Odd D, Jary S, Luyt K. The impact of a sepsis quality improvement project on neurodisability rates in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(6):F562-f564. doi:10.1136/archdischild-2016-310673
58. Hausteiner T, Gastmeier P, Holmes A, et al. Use of benchmarking and public reporting for infection control in four high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(6):471-481. doi:10.1016/S1473-3099(11)70018-4
59. Najwyższa Izba Kontroli. Zakażenia w szpitalach poważnym problemem. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/zakazenia-w-szpitalach-powaznym-problemem.html>. Opublikowano 17.05.2018. Dostęp 25.04.2022.
60. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725-2732. doi:10.1056/NEJMoa061115

61. Fisher D, Cochran KM, Provost LP, et al. Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1664-e1671. doi:10.1542/peds.2013-2000
62. Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF; Ohio Perinatal Quality Collaborative. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):427-435. doi:10.1542/peds.2010-2141
63. Wirtschafter DD, Powers RJ, Pettit JS, et al. Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model. *Pediatrics*. 2011;127(3):419-426. doi:10.1542/peds.2010-1449
64. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM. Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect*. 2009;73(1):1-14. doi:10.1016/j.jhin.2009.05.003
65. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-e193. doi:10.1093/cid/cir257
66. Stapleton FB, Hendricks J, Hagan P, DelBeccaro M. Modifying the Toyota Production System for continuous performance improvement in an academic children's hospital. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(4):799-813. doi:10.1016/j.pcl.2009.05.015
67. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M, Espen. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009;28(4):365-377. doi:10.1016/j.clnu.2009.03.015
68. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):724-734. doi:10.1016/S1473-3099(15)00409-0

69. Perrem L, Semberova J, O'Sullivan A, et al. Effect of Early Parenteral Nutrition Discontinuation on Time to Regain Birth Weight in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(7):883-890. doi:10.1002/jpen.1502
70. Romanska J, Margas W, Bokiniac R, Krajewski P, Seliga-Siwecka J. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030167. doi:10.1136/bmjopen-2019-030167
71. Helmreich RL. On error management: lessons from aviation. *BMJ.* 2000;320(7237):781-785. doi:10.1136/bmj.320.7237.781
72. McFerran S, Nunes J, Pucci D, Zuniga A. Perinatal Patient Safety Project: a multicenter approach to improve performance reliability at Kaiser Permanente. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2005;19(1):37-45. doi:10.1097/00005237-200501000-00010
73. Fischer HR, Stewart DL. Quality Improvement and Safety in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews.* 2017;18(4):e201-e208. doi:10.1542/neo.18-4-e201
74. Leonard M, Graham S, Bonacum D. The human factor: the critical importance of effective teamwork and communication in providing safe care. *Qual Saf Health Care.* 2004;13 Suppl 1(Suppl 1):i85-90. doi:10.1136/qhc.13.suppl_1.i85
75. Marko M, Pawliczak R. Noninferiority trials in clinical practice. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2019;6(4):152-159. doi:10.5114/pja.2019.91219
76. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-207. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
77. Romańska J, Wawrzoniak T, Krajewski P, et al. Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth

Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;14(22):4766. doi:10.3390/nu14224766

78. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Jr., Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res*. 2016;79(6):810-20. doi:10.1038/pr.2016.26

Opinia Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/187/2018

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 08 października 2018 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Prof.dr hab. n.med. Maria Borszewska-Kornacka
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka,
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt. „Porównanie wpływu usunięcia linii centralnej przy podaży enteralnej 100ml/kg/dobę vs. 140ml/kg/dobę na wzrastanie noworodków urodzonych przedwcześnie z masą < 1500 gramów-badanie z randomizacją”

wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

Oświadczenia współautorów publikacji

Poznań 23.04.2024

(miejscowość, data)

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Zakażenia krwi towarzyszące obecności linii centralnej u noworodków” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Propozycja tytułu pracy, refleksja i wystr. pracy
w kontekście metody pracy, adaptacja, omówienie
wzrost. pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ... 100%

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako ... 0%

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Obejmował on:

Wykonanie badań, opracowanie wyników w edycje
tekstu pracy - interpretacja wyników i metoda pracy
literatura i dyskusja i uw. słowo

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

8175250 Prof. dr hab. n. med.
Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
Specjalista pediatrii i neonatologii
tel. +48 602 808 333

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 05.02.2024 r.
(miejsowość, data)

Paweł Krajewski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 55%,

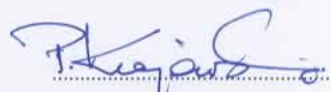
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 03.04.2024 r.
(miejsowość, data)

Joanna Seliga-Siwecka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, udział w powstaniu pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 55%.

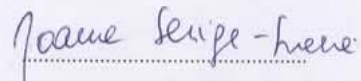
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 03.04.2024 r.
(miejsowość, data)

Renata Bokiniec
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 55%,

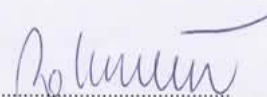
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wojciech Margas
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie metodologii, udział w powstaniu pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 55%,

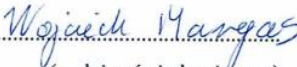
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 28.01.2024 r.
(miejscowość, data)

Tomasz Wawrzoniak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, interpretacja wyników, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

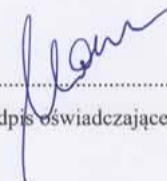
obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)



*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 05.02.2024 r.
(miejscowość, data)

Paweł Krajewski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 03.04.2024 r.
(miejsowość, data)

Joanna Seliga-Siwecka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

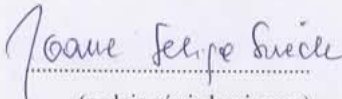
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.10.2024 r.
(miejscowość, data)

Natalia Brunets
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%.

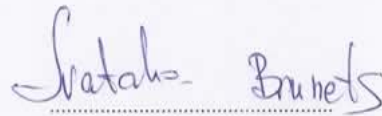
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 03.04.2024 r.
(miejsowość, data)

Renata Bokiniec
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

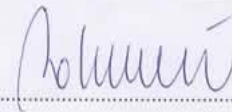
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 11.04.2024 r.
(miejsowość, data)

Ewa Adamska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%.


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Poznań, 02-01-2024
(miejsowość, data)

Tomasz Szczępa
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Late Birth Weight: A Non-Intervention, Randomised Clinical Trial* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: *interpretacja wyników, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako *7* %.

Wkład *Joanna Korndorff* w powstanie publikacji określam jako *51* %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: *przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.* (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr *Joanna Korndorff* (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Kierownik
II Kliniki Neonatologii
dr hab. n. med. Tomasz Szczępa prof. DMF
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

(miejsowość, data)

Izabela Lehman
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Izabela Lehman

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

(miejsowość, data)

Barbara Królak-Olejnik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 08.03.2024 r.
(miejsowość, data)

Jan Modzelewski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Effects of Early versus Standard Central Line Removal on the Growth of Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Non-Inferiority, Randomized Clinical Trial" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przeprowadzenie badania, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Justyny Romańskiej w powstawanie publikacji określam jako 51%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodologii, przeprowadzenie badania, analiza danych, interpretacja wyników, napisanie pierwszej wersji artykułu, sprawdzenie i zaakceptowanie ostatecznej wersji artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Justyny Romańskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Signed by /
Podpisano przez:
Jan Modzelewski
Date / Data:
2024-03-17
14:58

Dr n. med. Jan Modzelewski
specjalista położnictwa i
ginekologii, specjalista
perinatolog
2418617
Dokument podpisany podpisem
elektronicznym

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników