

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Komplikationen am Portsysteem

Analyse am Kollektiv einer onkologischen Großpraxis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Leyla Katharina Farahat
aus Gießen

promoviert am 06. Mai 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. S. Schmitz
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. Mylonas

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensätze wurden ausschließlich von mir selbst anhand der (elektronischen) PatientInnenakten des MV-Zentrums für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring in Köln erhoben. Es wurden keine Untersuchungen oder Befragungen von Patienten oder Patientinnen für diese Arbeit durchgeführt.

Die Daten wurden von mir mittels Microsoft® Excel und IBM® SPSS Statistics (Version 21 und 23) weiter verarbeitet und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10. August 2021

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephan Schmitz und meinem Betreuer Dr. med. Kai Severin für die Überlassung des Themas, die stets gute Zusammenarbeit und Unterstützung und für ihre Geduld.

Besonderer Dank geht außerdem an Dr. med. Susanne Brandner, ohne deren Hartnäckigkeit und Unterstützung in wissenschaftlichen und fachlichen Fragen diese Arbeit vermutlich niemals fertig geworden wäre, und an Melanie Heinz, die mir bei Fragen zur Praxis am Sachsenring stets unterstützend zur Seite stand.

Meinem Ehemann und meinen Eltern danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen, meiner Schwester und meiner Schwägerin für stets offene Ohren in wissenschaftlichen und sonstigen Lebensfragen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2.EINLEITUNG	12
2.1 Das Portsystem	12
2.2 Historische Entwicklung zentralvenöser Kathetersysteme.....	16
2.3 Fragestellung der Analyse	19
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 PatientInnenkollektiv	21
3.2 Methoden	21
3.2.1 Datenerhebung	21
3.2.2 Statistische Analysen.....	25
4. ERGEBNISSE	28
4.1 Deskriptive Statistik.....	28
4.1.1 Allgemeine Häufigkeiten	28
4.1.2 Hauptdiagnosen.....	28
4.1.3 Alter und Geschlecht	30
4.1.4 Verweildauer der Portsysteme.....	31
4.1.5 Ernährungszustand.....	32
4.1.6 Nebenerkrankungen	33
4.1.7 Über die Portsysteme verabreichte Substanzgruppen	34

4.1.8 Portassoziierte Spätkomplikationen	37
4.1.8.1 Portassoziierte Thrombosen	37
4.1.8.2 Portassoziierte Infektionen	38
4.1.8.3 Portokklusionen	40
4.1.8.4 Portkatheterdislokationen	40
4.1.8.5 Paravasate	41
4.2 Kreuztabellen.....	41
4.2.1 Portassoziierte Thrombosen	41
4.2.2 Portassoziierte Infektionen	43
4.2.3 Portokklusionen	44
4.3 Logistische Regression.....	45
4.3.1 Portassoziierte Thrombosen	45
4.3.2 Portokklusionen	46
4.4 Komplikationsfreies Überleben (Kaplan-Meier-Analyse).....	46
4.4.1 Portassoziierte Thrombosen	46
4.4.2 Portassoziierte Infektionen	48
4.4.3 Portokklusionen	48
4.5 Komplikationsfreies Überleben (Cox-Regression).....	50
4.5.1 portassoziierte Thrombosen	50
4.5.2 portassoziierte Infektionen	50
4.5.3 Portokklusionen	51
5. DISKUSSION	52

5.1 Das Gesamtkollektiv im Literaturvergleich	52
5.1.1 Epidemiologische Faktoren	52
5.1.2 Hauptdiagnosen.....	53
5.1.3 Nebenerkrankungen und Ernährungszustand.....	54
5.1.4 Über die Portkathetersysteme applizierte Substanzgruppen	55
5.1.5 Verwendete Portkathetersysteme	56
5.2 Portassozierte Komplikationen	56
5.2.1 Definition portassoziierter Komplikationen	56
5.2.2 Vergleich der Komplikationsraten von Portsyste­men zu anderen Kathetersystemen.....	57
5.2.3 Portassozierte Komplikationen im Literaturvergleich.....	59
5.3 Portassozierte Thrombosen.....	64
5.3.1 Definition portassoziierter Thrombosen.....	64
5.3.2 Epidemiologie katheterassoziierter Thrombosen	65
5.3.3 Risikofaktoren für portassozierte Thrombosen	68
5.3.3.1 Überblick über die aktuelle Datenlage	68
5.3.3.2 Ergebnisse der statistischen Analyse	70
5.3.3.3 Maligne Erkrankung als Risikofaktor	71
5.3.3.4 Therapie als Risikofaktor.....	72
5.3.3.5 Allgemeine PatientInnenbezogene Risikofaktoren.....	74
5.3.4 Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen	75
5.3.5 Therapie und Management katheterassoziierter Thrombosen.....	77
5.4 portassozierte Infektionen	80

5.4.1 Definition portassoziierter Infektionen	80
5.4.2 Epidemiologie portassoziierter Infektionen	81
5.4.3 Erregerspektrum portassoziierter Infektionen.....	84
5.4.4 Risikofaktoren für portassozierte Infektionen.....	86
5.4.4.1 Übergewicht als Risikofaktor	86
5.4.4.2 Parenterale Ernährung als Risikofaktor	87
5.4.4.3 Weitere mögliche Risikofaktoren.....	87
5.4.5 Diagnostik portassoziierter Infektionen.....	88
5.4.6 Therapie und Management portassoziierter Infektionen	89
5.5 Portokklusionen	94
5.5.1 Definition und Ätiologie der Portokklusionen	94
5.5.2 Ergebnisse der statistischen Analyse und Literaturvergleich	95
5.5.3 Therapie und Management der Portokklusionen.....	98
5.6 Empfehlungen zur Prävention portassoziierter Spätkomplikationen.....	100
5.6.1 Prävention von portassozierten Thrombosen und Okklusionen	100
5.6.2 Prävention von portassozierten Infektionen.....	105
6. LITERATURVERZEICHNIS	108
7. ANHANG.....	125
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	125
7.2 Tabellenverzeichnis	126
7.3 Aktivitätsstatus nach WHO/ECOG	127
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN.....	127

Abkürzungsverzeichnis

AHT	Antihormonelle Therapie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Index	anatomisch-therapeutisch-chemischer Klassifikationsindex
BMI	Body Mass Index
BSI	Blutstrominfektion
CABSI	Katheterassoziierte Blutstrominfektion
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CUP	Cancer of Unknown Primary
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Eastern Co-Operative Oncology Group
FOLFIRI	Chemotherapie-Regime aus Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluoruracil
FOLFOX	Chemotherapie-Regime aus Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluoruracil
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HR	Hazard Ratio (dt. Gefahrenquote)

IDSA	Infectious Diseases Society of America
KHK	Koronare Herzerkrankung
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut
KRK	Kolorektalkarzinom
MI	Myokardinfarkt
NMH	Niedermolekulare Heparine
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio (dt. Chancenverhältnis)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICC	peripherally inserted central venous catheter (dt. peripher eingeführter zentralvenöser Katheter)
RKI	Robert-Koch-Institut
SOP	Standard Operating Procedure
TEBT	Thrombose- und emboliebegünstigende Therapie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheits-Organisation)
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Analyse eines PatientInnenkollektivs einer onkologischen Großpraxis untersucht 481 zentrale Portkatheter der oberen Extremitäten, deren Komplikationen während der Benutzung zur intravenösen, ambulanten Therapie sowie den potenziellen zugrundeliegenden Risikofaktoren. Insbesondere durch die große Anzahl der verschiedenen untersuchten Risikofaktoren deckt die Studie ein breites Spektrum der relevanten Einflussgrößen im Bereich der praktischen Onkologie ab und trägt so zu einem umfassenden Bild über die klinische Realität in der ambulanten onkologischen Versorgung mit Portsystemen bei.

Die Auswertung liefert Hinweise auf eine Risikostratifizierung bestimmter PatientInnengruppen, die ein höheres Risiko für Komplikationen am Portsystem aufweisen und dadurch ggf. besonderer Beachtung und Pflege bzw. Prophylaxe bedürfen.

Bezüglich der Portokklusionen zeigte sich hier eine signifikante Risikoerhöhung bei PatientInnen, die über das Portsystem eine thrombose- und emboliebegünstigende Therapie erhielten. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz der sorgfältigen Pflege des Portsystems zum längeren Funktionserhalt. Für die der Untersuchung zugrundeliegenden Praxis könnten sich anhand der Ergebnisse der statistischen Analyse spezielle Maßnahmen zur Prophylaxe von Portokklusionen bei PatientInnen ableiten, die regelmäßig thrombose- und emboliebegünstigende Therapien über das Portsystem erhalten. Denkbar wäre beispielsweise eine prophylaktischer Urokinaseblock nach jeder Therapieverabreichung. Die Sinnhaftigkeit und Praktikabilität auch bezüglich des Kosten-Nutzen-Faktors müsste in einer bestenfalls prospektiven randomisierten Studie untersucht werden, bevor hier eine klare Empfehlung möglich ist.

Der tendenzielle Zusammenhang zwischen Portokklusionen und erhöhtem BMI, der in anderen Studien bereits als signifikanter Zusammenhang aufgezeigt wurde (1,2) und auch von Khorana et al. als Risikofaktor für chemotherapieinduzierte tiefe Venenthrombosen gewertet wird (3), könnte in einer breiter angelegten Studie zum Thema Portokklusionen ebenfalls interessant sein, da Übergewicht und Adipositas häufige Nebendiagnosen sind und so ggf. eine größere Risikogruppe für portassoziierte Komplikationen detektiert und entsprechende prophylaktische Maßnahmen abgeleitet werden könnten.

Bezüglich portassoziiertes Thrombosen zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms als Grunderkrankung bzw. der Verabreichung von

thrombose- und emboliebegünstigender Therapieformen und einem längeren komplikationsfreien Überleben. Diese Ergebnisse scheinen den oben genannten Ergebnissen, die Portokklusionen betreffend, auf den ersten Blick zu widersprechen. Hier ist, auch bei Betrachtung anderer aktueller Studien, zu vermuten, dass der thrombosebegünstigende Effekt der beim Kolorektalkarzinom eingesetzten Therapieregimen bei Portkathetern nicht so ausschlaggebend ist, wie zunächst angenommen¹. Die thrombosebegünstigenden Therapien scheinen die Funktion der Portsysteme durch Ablagerungen zu beeinträchtigen, was aber bei adäquatem Management nicht zwangsläufig zu einer Portthrombose oder gar einer portassoziierten Armvenenthrombose führt.

Das tendenziell vermehrte Auftreten portassoziiertes Thrombosen bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist aufgrund der kleinen Subgruppe nicht abschließend bewertbar. Auch hier wäre eine größer angelegte Studie sinnvoll, um womöglich Signifikanzen zu ermitteln.

Bezüglich der portassoziierten Infektionen ließen sich keine Signifikanzen hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren ermitteln. Die geringe Inzidenz der portassoziierten Infektionen von 3,5%, die sowohl Porttascheninfektionen als auch CABSIs umfasst, lässt allerdings darauf schließen, dass in der untersuchten Praxis die Portsysteme sorgfältig gepflegt werden und ein hygienischer Umgang mit den Portsystemen durch die MitarbeiterInnen gewährleistet ist.

Portsysteme sind ein wichtiger und quasi unumgänglicher Bestandteil der intravenösen Therapie onkologischer PatientInnen. Sie sind aus dem klinischen Alltag heutzutage nicht mehr wegzudenken und können aufgrund niedriger Komplikationsraten unter Beachtung der Empfehlungen zum Management² und der üblichen Hygienemaßnahmen bedenkenlos eingesetzt werden, wie diese Arbeit einmal mehr belegt. Von zentraler Bedeutung bleibt, dass jede Institution, die PatientInnen mit Portsystemen behandelt, die zuständigen MitarbeiterInnen regelmäßig schult und sie bezüglich neuer Erkenntnisse stets informiert hält, sodass eine sorgfältige und zeitgemäße Pflege der Portsysteme stets gewährleistet ist. Bezüglich einiger Risikogruppen wären in Zukunft umfassendere Studien wünschenswert, um die Komplikationsraten für die kommenden Generationen weiter zu verbessern.

¹ Siehe hierzu auch Kapitel 5.3.3.4

² Siehe Kapitel 5.6

2. Einleitung

Die vorliegende Studie untersucht zentralvenöse Portsysteme im ambulanten Rahmen einer onkologischen Großpraxis. Es wurden deren Indikation und Handhabung im klinischen Alltag retrospektiv ausgewertet und Risikoprofile für potenzielle Komplikationen erstellt. 481 PatientInnen und deren Portkathetersysteme (insgesamt ca. 180.000 Kathetertage) wurden eingeschlossen, über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet und die erhobenen Daten anschließend mittels Regressionsanalysen ausgewertet. Das Ziel der Analysen ist, mögliche Risikofaktoren für portassoziierte Komplikationen zu ermitteln, um ggf. gezielte pflegerische oder medikamentöse Maßnahmen und Prophylaxen empfehlen zu können. Ähnlich dem Khorana-Score³ (3), mit dem sich das individuelle Thromboserisiko von KrebspatientInnen bestimmen lässt, wäre so im besten Falle die gezielte Identifikation von Risikokonstellationen für portassoziierte Komplikationen möglich.

2.1 Das Portsystem

Ein sicherer venöser Zugang ist in der modernen Medizin in vielen Bereichen unerlässlich (4). Besonders im Bereich der Onkologie ist dieser von großer Bedeutung für eine suffiziente und ggf. länger andauernde Therapie (4,5). Insbesondere bei Zytostatika ist es von großer Wichtigkeit, dass die verwendete Substanz direkt in die Vene appliziert wird, da ein Paravasat bei vielen Substanzen, wie zum Beispiel Anthrazyklinen (6), zu schwerwiegenden Komplikationen, wie Ulzerationen und Nekrosen, führen kann.

Auch für eine dauerhafte oder vorübergehende parenterale Ernährung und bei häufig durchzuführenden Blutabnahmen ist ein suffizienter, großlumiger, venöser Zugang von enormer Wichtigkeit, sowohl für die Praktikabilität als auch für die Lebensqualität der PatientInnen (7).

Im klinischen Alltag in der Behandlung onkologischer PatientInnen sind dauerhafte großlumige und dauerhafte venöse Zugänge von großem Vorteil, da so häufige Punktionen der peripheren Gefäße vermieden werden und das Risiko für Paravasate vermindert werden kann.

Bei peripheren, kleinlumigen venösen Zugängen kommt es häufig zu einer lokalen Thrombophlebitis, bzw. zum Verschluss des Katheters, weshalb sie meist nur einige Tage in

³ Der Khorana-Score wird in Kapitel 5.6.1 näher erläutert.

situ belassen werden können. Für die Gabe von Zytostatika und parenteraler Ernährung, insbesondere auch bei der ambulanten Versorgung und insbesondere bei der Verwendung von intravenösen Dauerpumpen sind periphere venöse Zugänge daher nicht praktikabel (8,9). Auch im Vergleich mit nicht getunnelten externen Venenkathetern, sogenannten ZVK, zeigen Portkatheter deutlich geringere Komplikationsraten (10,11).

Die ersten Vorläufer der heute verwendeten Portsysteme wurden in den frühen 1980er Jahren entwickelt⁴ und werden seither in vielen Bereichen der Medizin flächendeckend eingesetzt. Die heute eingesetzten Portsysteme tragen zu einer erhöhten Lebensqualität der betroffenen PatientInnen bei und haben im besten Falle zudem ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis, da



sie bei Bedarf über mehrere Jahre genutzt werden können (4). Im klinischen Alltag der onkologischen Therapie sind zentralvenöse Portsysteme zu einem unverzichtbaren Bestandteil des täglichen Umgangs mit PatientInnen geworden. Die total implantierbaren Portsysteme sind hier aufgrund ihrer langen Verweildauer und des relativ geringen pflegerischen Aufwandes bei medizinischem Fachpersonal und auch bei PatientInnen beliebt (2,12).

Abb. 1. Portsystem, Quelle: pfm medical AG, 2020 (Es besteht keine Präferenz für den Hersteller.)

Portsysteme bestehen aus einem Reservoir, welches subkutan implantiert und durch eine Silikonmembran verschlossen wird, sowie einem Katheter, der zentralvenös platziert wird (13,14).

Die heute hergestellten Portsysteme unterscheiden sich vor allem in den verwendeten Materialien. Es gibt Portkammern aus Titan, Keramik oder Kunststoff und Katheter aus

⁴ Siehe hierzu auch Kapitel 2.2

Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan (PUR) oder Silikon (13-15). Außerdem wird zwischen Portsystemen mit Einzel- oder Doppelkammern unterschieden. Für Kinder sind kleinere Ports verfügbar und für die intrathekale Anwendung sind die Ports den anatomischen Gegebenheiten entsprechend abgeflacht (15). Doppelkammerige Ports sind zum Beispiel für eine parallele Chemotherapie und parenterale Ernährung von Vorteil; bei kachektischen PatientInnen empfehlen sich flachere, bei adipösen PatientInnen dickere Portkammern (4). Auch spezielle Portsysteme zur Kontrastmittelgabe für radiologische Bildgebung (Hochdruckportsysteme) sind auf dem Markt verfügbar (16).

Des Weiteren können Portsysteme bei entsprechender Therapieindikation auch intraarteriell, intraperitoneal, epidural und intrathekal gelegt werden. Intraarterielle Portsysteme werden vor allem zur lokalen Chemotherapie verwendet. Beispiele hierfür sind die transarterielle Chemoembolisation bei Leberzellkarzinomen oder die Therapie von fortgeschrittenen Endometrium- oder Zervixkarzinomen über die infrarenale Aorta abdominalis. Intrathekale und epidurale Ports werden für eine gezielte Schmerztherapie und Chemotherapie eingesetzt (15).

Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich ausschließlich mit zentralvenösen Portsystemen, die zum Zwecke einer intravenösen Chemotherapie oder parenteralen Ernährung eingesetzt wurden.

Der zentralvenöse Port wird vor allem zur Langzeitapplikation von Medikamenten, insbesondere Chemotherapeutika, aber auch zur parenteralen Ernährung, zur Bluttransfusion und Gabe von Immunglobulinen sowie zum Zwecke der Blutentnahme eingesetzt. Intravenöse Portsysteme werden in einer chirurgischen oder radiologischen Intervention implantiert. Die Implantation kann mittels der sogenannten klassisch chirurgischen „cut down“-, der radiologisch-interventionellen „landmark“-, bzw. Seldinger-Methode oder unter sonographischer Kontrolle erfolgen, wobei letztere den rein chirurgischen Verfahren überlegen ist (4,17). Es können unterschiedliche Gefäße punktiert werden: am häufigsten die Vena subclavia und die Vena cephalica, aber auch die Vena basilica am Ober- oder Unterarm, die Vena jugularis interna oder externa (letztere wird vor allem bei Kindern verwendet) und in sehr seltenen Fällen die Vena saphena magna am Oberschenkel (4). Debourdeau et al. legen sich in ihrem Review bezüglich der Lage zentraler Venenkatheter fest und empfehlen die rechte Vena jugularis mit distalem Ende des Katheters am Übergang der oberen Hohlvene in den rechten Herzvorhof, da hier nach der von den AutorInnen dargestellten Datenlage weniger katheterassoziierte Thrombosen auftreten (18). Andere AutorInnen empfehlen insbesondere bezüglich der Thrombose rate eine linksseitige Portanlage (5).

Die Katheterspitze liegt bei allen Implantationsverfahren optimalerweise direkt am rechten Herzvorhof, die korrekte Lage wird intra- und postoperativ mittels Röntgendurchleuchtung oder Sonographie kontrolliert (4,15). Die Portkammer wird dann in der Fossa infraclavicularis auf der Faszie des Musculus pectoralis major mit nicht resorbierbaren Fäden fixiert, wobei die anatomischen Gegebenheiten des/der PatientInnen/Patientin berücksichtigt werden muss, damit die Portkammer stabil sitzt, keine Druckpunkte entstehen und der Katheterverlauf keine Knickstellen aufweist(15).

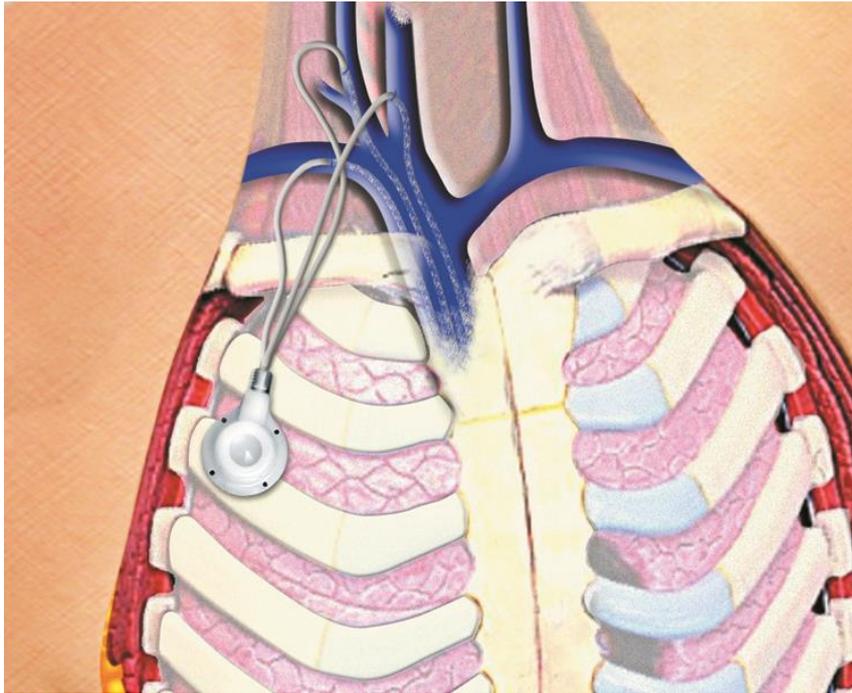
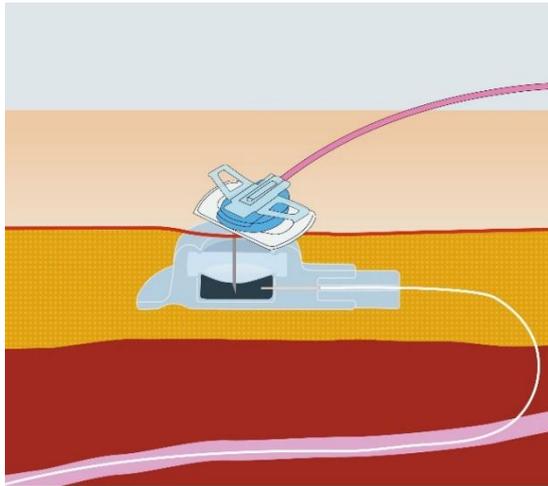


Abb. 2: Portsystem in situ mit exemplarischen Zugangswegen (Vena subclavia, Vena jugularis interna und externa), Quelle: pfm medical AG, 2020

Der Port kann in der Regel unmittelbar nach der Implantation benutzt werden. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin ®) ist davon ausgenommen, da dieser nachgewiesen die Wundheilung der Portimplantationsstelle stört (19). Hier wird in der Regel postoperativ eine dreiwöchige Pause bis zum Therapiebeginn eingehalten.



Das Portreservoir darf nur mit einer speziellen, nicht stanzenden Portnadel angestochen werden (13), damit die Silikonmembran nicht durch Stanzdefekte zerstört wird.

Abb. 3: Portnadel in situ, Quelle: pfm medical AG, 2020

Bei dem PatientInnenkollektiv, welches die Grundlage dieser Arbeit bildet, erfolgte die Portanlage meist ambulant in einer gefäßchirurgischen Praxis oder einem Krankenhaus. Selten erfolgte die Portanlage im Rahmen einer anderen Operation, wie z.B. einer Tumorexzision beim Mamma-Karzinom.

2.2 Historische Entwicklung zentralvenöser Kathetersysteme

Mit dem Voranschreiten der Forschung und der Entwicklung neuerer Therapieoptionen, insbesondere auf dem Gebiet der intravenösen Therapie mit Zytostatika, wurde – wie bereits zu Anfang ausgeführt - eine Alternative zum peripheren Zugang unumgänglich.

Ein früher Schritt in der Weiterentwicklung der venösen Zugänge war der zentrale Venenkatheter (ZVK), der 1949 von Duffy (20) erstmals in einer größeren PatientInnengruppe und mit längeren Verweildauern beobachtet wurde. Die Studie umfasste 72 PatientInnen, denen Polyethylen-Katheter erfolgreich implantiert wurden. Die Katheter wurden über die Vena femoralis, saphena magna, jugularis, basilica oder cephalica bis in die Vena cava superior vorgeschoben, sodass die Katheterspitze am rechten Vorhof zu liegen kam. Über die von Duffy beschriebenen Katheter wurden Penicilin, Heparin, Blutprodukte und Proteinlösungen verabreicht. Die längste komplikationsfreie Verweildauer lag damals bei 39 Tagen (20).

Der ZVK fand seither in immer mehr klinischen Gebieten Anwendung. Heute ist der ZVK fester Bestandteil des klinischen Alltags und wird vor allem in der Intensivmedizin als großlumiger Zugang zur Applikation von Infusionen, Medikamenten und Blutprodukten, zur Messung des zentralvenösen Drucks und zur parenteralen Ernährung eingesetzt. Er wird in der Regel im stationären Setting angewendet und hat eine begrenzte Liegedauer, da er durch die direkte Verbindung nach extrakorporal eine Eintrittspforte für Erreger darstellt und damit das Risiko für eine katheterassoziierte Infektion mit einer längeren Verweildauer ansteigt (15,21,22). Auch

katheterassoziierte Thrombosen limitieren die Nutzung des ZVK über einen längeren Zeitraum (23).

Die nächste Entwicklung der zentralvenösen Zugänge waren die ersten partiell implantierten Venenkatheter (auch „getunnelte“ Katheter genannt). In den frühen 70er Jahren entwickelte Broviac den nach ihm benannten partiell implantierten Silikon-Katheter. Dieser verfügt über eine längere subkutane („getunnelte“) Katheterstrecke entlang der vorderen Brustwand und eine subkutane Dacron-Kunststoff-Muffe, welche mit dem Gewebe verwächst und den Katheter so an seiner Position fixiert und eine Barriere für mögliche Keime bildet(15).

Die mit diesen Neuerungen verbundenen niedrigeren Komplikationsraten machten den Broviac-Katheter zu einer wichtigen neuen Entwicklung, die von Broviac 1973 (24) erstmals näher untersucht und beschrieben wurde. In seiner Arbeit wurden 18 PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet, die alle ambulante oder stationäre parenterale Ernährung erhielten. Insgesamt wurden 22 Kathetersysteme untersucht. Punktiert wurden nur die großen Venen im Schulter- und Nackenbereich, vor allem die Vena subclavia. Die durchschnittliche Verweildauer der Portsysteme lag bei 118 Tagen, die maximale Verweildauer betrug 15 Monate. Bei insgesamt 2599 Kathetertagen traten 5 Infektionen, davon 2 septische Verläufe auf. Der Autor empfahl, den Katheter für längere Zeiträume, d.h. ab einem Monat, für die Applikation von parenteraler Ernährung zu implantieren und PatientInnen, die ein hohes Risiko für infektiologische Komplikationen haben, von der Implantation auszuschließen (24).

Einige Jahre später entwickelte Hickman ein dem Broviac-Katheter sehr ähnliches Kathetersystem. Der Hickman-Katheter unterscheidet sich vom Broviac-Katheter lediglich durch eine etwas dickere Wand und einen breiteren Durchmesser. Außerdem verfügt er über zwei Dacron-Kunststoff-Muffen, eine nahe der Venenpunktionsstelle und eine unmittelbar vor der Austrittsstelle durch die Haut. Die bevorzugte Implantationsstelle ist hier die Vena cephalica. Hickman sah den Katheter trotz einer relativ hohen Komplikationsrate von 38% (davon 84 % katneterassoziierte Blutstrominfektionen) zur intravenösen Therapie sowie zur Blutentnahme bei PatientInnen mit Knochenmark-Transplantationen vor. Die hohe Komplikationsrate mag damit zusammenhängen, dass ausschließlich PatientInnen eingeschlossen wurden, die eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten und somit ein erhöhtes Infektionsrisiko aufwiesen. Hickman et al. betonen außerdem, dass die Komplikationsrate nicht höher war als bei entsprechenden Kollektiven ohne zentrale Venenkatheter und dass die zentralen Venenkatheter im Vergleich zu peripheren Kathetern die Therapie von knochenmarktransplantierten PatientInnen wesentlich erleichterten,

insbesondere im Hinblick auf Blutentnahmen, Blutproduktverabreichung und parenterale Ernährung (25).

Hickman- und Broviac-Katheter werden heute vor allem noch in der venösen Langzeittherapie bei Kindern, zum Beispiel in der pädiatrischen Onkologie oder bei chronisch erkrankten Kindern, eingesetzt (26,27). In der Erwachsenenmedizin wurden die Broviac- und Hickman-Katheter inzwischen weitgehend durch die voll implantierbaren Portsysteme ersetzt.

Das Zeitalter der voll implantierbaren Portsysteme begann mit der Entwicklung einer implantierbaren Pumpe zur Langzeitapplikation von Heparin im Jahr 1981 (Infusaid-Pumpe Modell 100®). Im gleichen Jahr wurde von der amerikanischen Firma Norfolk ein voll implantierbares System zur perkutanen Punktion entwickelt (15). Somit waren erstmals Kathetersysteme für die intravenöse Therapie vorhanden, die vollständig unter der Haut lagen, was vor allem das Infektionsrisiko deutlich verminderte (28,29). Die ersten Erfahrungen mit diesen Portsystemen, genauer mit dem Infuse-A-Port® der US-amerikanischen Firma Infusaid Corp., wurden 1982 beschrieben (30).

Gyves et al. untersuchten im gleichen Jahr ein Kollektiv von 20 PatientInnen, welche die Infusaid-Pumpen zur Applikation von Zytostatika erhielten. Die Systeme hatten im Median eine Verweildauer von 210 Tagen (Streuungsbreite 7 bis 450 Tage). Es kam nur vereinzelt zu Komplikationen, darunter vor allem Verschlüsse kleinlumiger Katheter. Thrombosen oder Infektionen wurden nicht beschrieben (31).

Somit war 1982 das erste Portsystem für die heute gängigen Anwendungen verfügbar. Durch das vollständig implantierbare Kathetersystem konnten Komplikations- und vor allem Infektionsraten, die bei perkutanen und getunnelten Kathetern, wie oben beschrieben, einen limitierenden Faktor darstellten, deutlich gesenkt werden (28,29,32). Des Weiteren wurde durch das subkutan implantierte Reservoir die ambulante Betreuung der Betroffenen erleichtert und so die Lebensqualität erhöht (4), da weniger Venenpunktionen notwendig waren und deutlich weniger Komplikationen auftraten. Auch die Behandlung im ambulanten Rahmen, mit z.B. Langzeit-Chemotherapien über 24 oder 48 Stunden wurden erst durch das Portsystem möglich. Bereits in der frühen Literatur wird eine exzellente Akzeptanz durch die PatientInnen beschrieben (30). Auch neuere Studien zeigen eine sehr hohe PatientInnenzufriedenheit im Umgang mit dem Portsystem von 93% bis 94% bei total implantierten venösen Portsystemen (2,12).

Seit der Einführung in den USA Anfang der 1980er Jahre haben sich zentralvenöse Portsysteme im klinischen Alltag als sicher erwiesen. Biffi et al. beschrieben 1997 das Portsystem als eine gute Option zur Applikation von Chemotherapien und Langzeitinfusionen mit niedriger Inzidenz für Komplikationen bei gleichzeitig einfachem Handling (33). In der Arbeit von Schwarz aus dem Jahr 1997 wurde eine stabile Portfunktion von 90% nach einem Jahr und 70% nach vier Jahren beschrieben (34).

Nachdem in den ersten Kapiteln die Bedeutung des Portsystems sowohl im historischen Kontext als auch im klinischen Alltag dargestellt wurde, wird nun, aufbauend darauf, im nächsten Kapitel die Fragestellung der vorliegenden Dissertationsschrift erörtert.

2.3 Fragestellung der Analyse

Trotz der hohen Zufriedenheit seitens der PatientInnen und dem behandelnden Fachpersonal im klinischen Alltag (2,12), dürfen auch portassoziierte Komplikationen nicht außer Acht gelassen werden, da diese zum Teil sowohl die Lebensqualität der Betroffenen als auch den Therapieverlauf erheblich beeinträchtigen können.

Portassoziierte Komplikationen werden in frühe und späte Komplikationen unterteilt. Meist werden erstere definiert als Komplikationen in Verbindung mit der Portanlage, bzw. solche, die bis zu 30 Tage nach der Portanlage auftreten. Spät komplikationen werden meist definiert als Komplikationen während der Portnutzung oder solche, die später als 30 Tage nach der Portanlage auftreten (35,36). Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit Spät komplikationen⁵. Als die beiden häufigsten Spät komplikationen werden von fast allen AutorInnen portassoziierte Infektionen sowie thrombotische Ereignisse beschrieben (2,37), wobei manche AutorInnen unter letzteren auch Portokklusionen zusammenfassen, welche in der hier vorliegenden Arbeit als einzelne Komplikation aufgeführt wird⁶. Weitere Spät komplikationen können Dislokationen und Paravasate sein.

Das Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, einen Überblick über die Inzidenz von portassoziierten Spät komplikationen in einer onkologischen Großpraxis zu erhalten, mögliche Ursachen und Risikofaktoren zu ermitteln und so ggf. Empfehlungen für potenzielle Veränderungen pflegerischer Maßnahmen oder bezüglich des Einsatzes gezielter

⁵ Mehr hierzu in Kapitel 5.2.1.

⁶ Mehr hierzu in Kapitel 5.3.1 und 5.5.1.

Prophylaxen zur Vorbeugung spezieller Risikofaktoren zu erarbeiten. Wichtig war hier, einen möglichst detaillierten Überblick über das PatientInnenkollektiv zu erhalten, indem epidemiologische, anamnestiche und therapeutische Daten von insgesamt 481 PatientInnen anhand elektronischer PatientInnenakten und eingescannter Dokumente erhoben wurden.

Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit dem PatientInnenkollektiv und der Methodik der Arbeit von der Datenerhebung bis hin zu den verschiedenen statistischen Analysen.

3. Material und Methoden

3.1 PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv der hier vorliegenden Untersuchung besteht ausschließlich aus PatientInnen der Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie am Sachsenring in Köln. Es handelt sich um 481 PatientInnen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2010 im Rahmen der ambulanten onkologischen Behandlung ein Portsystem implantiert bekamen. Insgesamt 31 PatientInnen erhielten nach dem ersten Portsystem noch mindestens ein weiteres implantiert, nachdem der erste Port wegen portassoziierter Spätkomplikationen oder Therapieende bzw. –pause explantiert worden war. In der Auswertung wurde allerdings nur das jeweils erste implantierte Portsystem berücksichtigt.

Der Grund für die Implantation war in fast allen Fällen die Verabreichung einer Chemotherapie zur Behandlung einer bösartigen Erkrankung.⁷

Einziges Einschlusskriterium war eine nachgewiesene Portanlage im angegebenen Zeitraum.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerhebung

Die Daten wurden ausschließlich mit Hilfe des CompuMed M1 – Arztinformationssystems erhoben. Diese Software findet in der onkologischen Praxis am Sachsenring seit 2008 Anwendung und hier werden sämtliche vorhandene medizinische Daten der in der Praxis behandelten PatientInnen, inklusive Laborbefunde, Dokumente der Bildgebung und Arztbriefe, erfasst. Seit 2009 verfügt das Programm auch über ein Praxisarchiv, in welchem Befunde und Arztbriefe von außerhalb der Praxis eingescannt und verwaltet werden.

Mit verschiedenen Suchläufen wurde zunächst das PatientInnenkollektiv herausgefiltert. Gesucht wurde nach Überweisungen in chirurgische Praxen und Kliniken mit dem Stichwort „Port“, die erstellt werden, wenn ein/e PatientIn aus der Praxis zur Im- oder Explantation eines Portsystems überwiesen wird. Da nicht alle PatientInnen eine Überweisung aus der onkologischen Praxis bekamen, wurde es Weiteren nach Therapieeinträgen gesucht, in denen

⁷ Weitere Gründe für die Implantation waren intravenöse Schmerztherapie, parenterale Ernährung und die Verabreichung von Bisphosphonaten.

Langzeitpumpen erwähnt wurden, da diese ausschließlich über Portsysteme angewendet werden. Es erfolgten außerdem Suchläufe nach Rezepten über die Zytostatika Epirubicin und Doxorubicin, welche häufig über ein Portsystem verabreicht werden, da sie als sehr venenreizend gelten und im Falle von Paravasaten zu Gewebsnekrosen führen können (38,39). Des Weiteren wurde nach Rezepten über Portzubehör, wie zum Beispiel spezielle Portnadeln, gesucht.

Die M1-Akten der so herausgefilterten PatientInnen wurden nun daraufhin überprüft, ob tatsächlich ein Portsystem implantiert wurde. Meist existierte darüber ein Eintrag unter den Kürzeln „BEF“ (Befund) und „T“ (Therapie). Auch eine praxisinterne Liste, in der PatientInnen mit Portsystem erfasst sind, wurde zu Rate gezogen.

Nachdem das Kollektiv von 481 PatientInnen erfasst war, wurden die M1-Akten der entsprechenden PatientInnen weiter ausgewertet um alle notwendigen Daten zu erheben.

Mit Microsoft® Excel wurde eine Tabelle angelegt, in der das Auftreten der portassoziierten Spätkomplikationen⁸ und die möglicherweise relevanten Einflussgrößen dokumentiert wurden. Über einen Zeitraum von mehreren Jahren wurden so die Daten vervollständigt.

Die erfassten portassoziierten Spätkomplikationen sind portassoziierte Thrombosen und Infektionen, Portverschlüsse, sowie Portdislokationen und Paravasate. An epidemiologischen Daten wurden Geschlecht und Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Portanlage erfasst.

Bezüglich der Portsysteme wurden Verweil- bzw. Beobachtungsdauer des Katheters, sowie die über die Portsysteme verabreichten Chemotherapeutika erfasst. Genauere Informationen bezüglich Hersteller und / oder Material der Portsysteme wurden nicht erfasst.

Bei der Erfassung der Verweildauer wurde im Laufe der Datenerhebung deutlich, dass mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht bei allen PatientInnen das Explantationsdatum bestimmt werden konnte. Bei vielen PatientInnen erfolgte nach der abgeschlossenen oder abgebrochenen Chemotherapie die Nachsorge über den Hausarzt oder die Hausärztin, so dass kein Kontakt mehr zur Praxis am Sachsenring bestand und der/die PatientIn demnach nicht bis zur Explantation des Systems beobachtet werden konnte. Aus diesem Grund wurden

⁸ Portassoziierte frühe Komplikationen wurden, wie in der Einleitung (Kapitel 2.3) beschrieben nicht berücksichtigt

für die Erfassung der Verweil- bzw. Beobachtungsdauer vier verschiedene Endpunkte bestimmt: Explantationsdatum des Portsystems, Tod des PatientInnen / der Patientin (mit liegendem Portsystem), „Lost to follow up“ (Datum des letzten Kontaktes des PatientInnen / der Patientin mit der Praxis) und der 30.06.2013 als Endpunkt der Datenerhebung (hierunter wurden alle PatientInnen zusammengefasst, deren Portsystem am 30.06.2013 noch in situ war). Die Verweildauer der Portsysteme in Monaten berechnet sich aus der Differenz zwischen dem so ermittelten Datum und dem Monat der Implantation. Der exakte Monat der Portexplantation konnte in 99 von 481 Fällen (20,58%) bestimmt werden, ein exaktes Datum für Im- und Explantation lag in den wenigsten Fällen vor.

Anhand der oben beschriebenen Daten wurden die sogenannten Kathetertage berechnet, also wie viele Tage die Portsysteme aller PatientInnen insgesamt in situ waren. Hierbei wurde für die Berechnung von 30 Tagen pro Monat ausgegangen.

Die über den Port applizierten Chemotherapeutika wurden exakt dokumentiert und nach verschiedenen Kriterien eingeteilt und ausgewertet.

Für die Fragestellung der Arbeit nach dem möglichen Einfluss auf portassoziierte Spätkomplikationen, war vor allem von Bedeutung, ob es sich bei den verabreichten Zytostatika um thrombose- und emboliebegünstigende Medikamente handelte. Als solche betrachtet wurden Bevacizumab (Avastin®) (40), Panitumumab (Vectibix®) (41), Oxaliplatin (Medoxa®) (42) und Temozolomid (Temodal®) (43) basierend auf den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittelhersteller. Als thrombose- und emboliebegünstigende Wirkstoffe werden hier alle Medikamente bezeichnet, bei denen laut Herstellerinformation Thrombosen und Embolien unter den sehr häufig, häufig oder gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen aufgelistet sind.

Bei den Fällen mit der Hauptdiagnose Mammakarzinom wurde zusätzlich noch die Verabreichung von oraler antihormoneller Therapie (AHT) dokumentiert.⁹ Diese erfolgte meist im Anschluss an die intravenöse Chemotherapie oder auch zwischen zwei verschiedenen Chemotherapien (z.B. im Falle eines Rezidivs). Es wurden nur die Therapien berücksichtigt, die die Patientinnen¹⁰ einnahmen während das Portsystem noch lag. Auch hier wurde nach

⁹ Soweit aus der Datenlage ersichtlich erhielt keine der Patientinnen eine intramuskulär verabreichte AHT.

¹⁰ Es gab im untersuchten Kollektiv keinen Mann mit der Hauptdiagnose Mammakarzinom.

solchen Medikamenten gefiltert, bei denen Nebenwirkungen wie Thrombose, Embolie oder auch Thrombophlebitis sehr häufig, häufig oder gelegentlich beschrieben waren. Als Quelle dienten auch hier die Fachinformationen der Arzneimittelhersteller. Berücksichtigt wurden Faslodex® (44), Femara® (45) und Tamoxifen® (46), bzw. die entsprechenden Wirkstoffe Fulvestrant, Letrozol und Tamoxifen.

Bei allen PatientInnen wurde die Hauptdiagnose erfasst, d.h. die onkologische Erkrankung, auf Grund derer der Port implantiert wurde. Diese Diagnosen wurden dann in 15 verschiedene Übergruppen eingeteilt (siehe Kapitel 4.1.2).

An Nebenerkrankungen wurden Diabetes mellitus Typ 2, venöse Thrombosen oder Embolien vor Portanlage, sowie arterielle Verschlussereignisse vor der Portanlage berücksichtigt. Unter Letztere fallen: Koronare Herzkrankheit (KHK) oder Myokardinfarkt (MI), sowie Apoplex bzw. Transitorische ischämische Attacke (TIA) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Des Weiteren wurden Größe und Gewicht der PatientInnen dokumentiert und daraus der Body-Mass-Index (BMI) und entsprechende Ernährungsklassen ermittelt. In 21 Fällen fehlten Angaben zu Körpergröße und Gewicht. In diesen Fällen wurden Größe und Gewicht vermutlich nur schriftlich in der Papierakte dokumentiert. Da die Papierakten kein Teil der Datenerhebung waren, wurden der Ernährungszustand in diesen Fällen als fehlender Wert dokumentiert.

Der BMI wurde wie folgt berechnet (47):

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$$

Die BMI-Werte der untersuchten PatientInnen wurden entsprechend der Vorgaben der WHO (48) für Erwachsene ab 20 Jahre in folgende Klassen eingeteilt:

Ernährungszustand	BMI
Untergewicht	Unter 18,5 kg/m ²
Normalgewicht	18,5 bis 24,9 kg/m ²
Präadipositas	25,0 bis 29,9 kg/m ²
Adipositas Grad I	30,0 bis 34,9 kg/m ²
Adipositas Grad II	35,0 bis 39,9 kg/m ²
Adipositas Grad III	Über 40,0 kg/m ²

Tab. 1 WHO-Klassifikation Ernährungszustand (48)

3.2.2 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm IBM® SPSS Statistics (Version 21 und 23) sowie mit Microsoft® Excel.

Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Kohorte wurden für kategoriale Faktoren absolute und relative Häufigkeiten berechnet und in Kreis- und Balkendiagrammen grafisch dargestellt. Bei stetigen Faktoren erfolgte die Ermittlung von Mittel-, Maximal- und Minimalwerten.

Korrelation zwischen Komplikationen und Risikofaktoren

Ziel der statistischen Auswertung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und dem Auftreten einer entsprechenden Komplikation zu finden.

Hierzu wurden für die kategorialen Variablen Kreuztabellen berechnet. Es wurden hierbei das Auftreten aller erfassten portassozierten Spätkomplikaionen betrachtet¹¹ und alle erhobenen Einflussfaktoren berücksichtigt¹².

Da in bisherigen Studien der Ernährungszustand und die Nebenerkrankung Diabetes Mellitus Typ 2 kaum Erwähnung finden, erfolgte zur Aufdeckung potenzieller Zusammenhänge außerdem die Berechnung neuer Variablen, die Übergewicht und Adipositas mit Diabetes kombinierten und so eine gesonderte Beobachtung dieses PatientInnenkollektivs ermöglichten.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Zellen der Tabellen wurde anschließend der zweiseitige exakte Test nach Fisher gerechnet. Dieser liefert auch bei geringen Fallzahlen zuverlässige Ergebnisse bezüglich der statistischen Signifikanz.

¹¹ Die portassozierten Spätkomplikaionen umfassen: Thrombose, Infektion, Verschluss/Dysfunktion, Dislokation, Paravasat.

¹² Bei den Einflussfaktoren handelt es sich um: Altersklassen, Geschlecht, Diabetes mellitus Typ 2, venöse Thrombosen und Embolien vor Portanlage, arterielle Verschlüsse vor Portanlage, TEBT, AHT, Kolorektal- und Mammakarzinom als häufigste Hauptdiagnosen, Übergewicht (BMI>25) und Adipositas (BMI >30)

Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Logistische Regression

In den Fällen, in denen der exakte Test nach Fisher eine statistische Signifikanz oder zumindest eine nichtsignifikante Tendenz zeigte, erfolgten weitere Analyseschritte mithilfe der binären logistischen Regression, um eine Aussage über Richtung und Stärke des Zusammenhangs treffen zu können. Die in dieser Analyse berechneten Chancenverhältnisse (Odds Ratio oder OR) geben an, wie groß die Chance des Auftretens einer Komplikation bei Vorhandensein des entsprechenden Risikofaktors ist.

Aufgrund des insgesamt geringen Auftretens an Komplikationen wurden die Analysen nur univariabel durchgeführt, d.h. nur ein Risikofaktor wurde pro Analyse berücksichtigt. Der durchgeführte Test auf statistische Signifikanz war hier der Log-Likelihood-Ratio-Test mit Rückwärtsselektion. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Überlebenszeitanalysen

Um das komplikationsfreie Überleben bezüglich einer portassozierten Spätkomplikation mit und ohne entsprechende Risikofaktoren zu analysieren, wurden Überlebenskurven nach der Methode von Kaplan und Meier und der LogRank Test gerechnet. Es wird der Einfluss der potenziellen Risikofaktoren auf das komplikationsfreie Überleben ermittelt.

Das komplikationsfreie Überleben war hierbei die Verweildauer des Portsystems bis zum Auftreten der Komplikation oder bis zu einem definierten Endpunkt¹³.

Auch hier gilt eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert $<0,05$.

Analog zur logistischen Regression wurde bei Fällen mit statistischer Signifikanz oder entsprechender Tendenz mithilfe einer Cox-Regression die Stärke des Einflusses des potenziellen Risikofaktors auf das komplikationsfreie Überleben berechnet. Hierbei gibt die Hazard Ratio (HR) an, wie hoch das Komplikationsrisiko unter Einfluss eines bestimmten Risikofaktors ist.

¹³ Wie oben bereits erwähnt, waren die definierten Endpunkte: Portexplantation, Tod des Patienten, „Lost to follow up“ und Endpunkt der Beobachtungszeit (30.06.2013).

Einflüsse mit einem p-Wert unter 0,05 aus dem Log-Likelihood-Ratio-Test mit Rückwärtsselektion wurden als signifikant gewertet.

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der statistischen Analysen umfassend dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Allgemeine Häufigkeiten

Alle 481 eingeschlossenen PatientInnen waren wegen onkologischer Erkrankungen in Behandlung und bekamen das Portsystem in den meisten Fällen zur Verabreichung einer Zytostatika-Therapie implantiert. 6 PatientInnen erhielten keine Chemotherapie über das implantierte Portsystem, da sie vor Therapiebeginn verstarben (2 PatientInnen), die Praxis wechselten (1 PatientIn) oder lediglich andere Therapien wie palliative Schmerztherapie, Bisphosphonate, Bluttransfusionen oder Immunglobuline über den Port erhielten (3 PatientInnen).

316 PatientInnen erhielten Zytostatika über eine sogenannte 24- oder 48-Stunden-Pumpe, für deren Anwendung in der hier untersuchten Praxis immer ein Portsystem implantiert wird. Dies betraf vor allem PatientInnen mit der Hauptdiagnose Kolorektales Karzinom (KRK), aber auch mit Karzinomen des Ösophagus, des Magens oder des Duodenums und einige andere Karzinome, die das FOLFOX¹⁴- oder FOLFIRI-Schema oder andere Kombinationen mit 5-Fluoruracil in hoher Dosierung erhielten.

4.1.2 Hauptdiagnosen

Von den 481 PatientInnen waren 19 an bösartigen hämatologischen Neubildungen und 462 an soliden Tumoren oder sogenannten CUP (cancer of unknown primary) erkrankt.

Die mit Abstand häufigste Erkrankung war das Kolorektalkarzinom (KRK). Unter diese Gruppe fallen bösartige Neubildungen des Dickdarms und des Rektums. In der hier untersuchten PatientInnengruppe waren 224 Personen an einem Kolorektalkarzinom erkrankt. Die nächst größere Gruppe war die der Mammakarzinome, die 79 Patientinnen umfasste, und die bösartigen Neubildungen des Magens, des Ösophagus und/oder des Duodenums mit 56 PatientInnen. Die genaue Verteilung der Hauptdiagnosen ist Tabelle 2 zu entnehmen.

¹⁴ Die Chemotherapieregime werden im Glossar näher erläutert.

Hauptdiagnose	Häufigkeit	Prozent
Kolorektalkarzinom	224	46,6
Mammakarzinom	79	16,4
Magen/Ösophagus/Duodenum	56	11,6
Pankreaskarzinom	25	5,2
Bronchialkarzinom	23	4,8
CUP (Cancer of unknown primary)	14	2,9
Sonstige Hämatologische / lymphatische Neoplasien (außer NHL)	10	2,1
NHL (Non Hodgkin Lymphom)	9	1,9
Analkarzinom	7	1,5
Karzinom der Gallenwege	7	1,5
Mund- / Larynx- / Pharynxkarzinom	5	1,0
Ovarialkarzinom	5	1,0
Sarkom/Weichteiltumor	5	1,0
Nierenkarzinom	3	,6
Sonstige	9	1,9
Gesamt	481	100,0

Tab. 2 Hauptdiagnosen

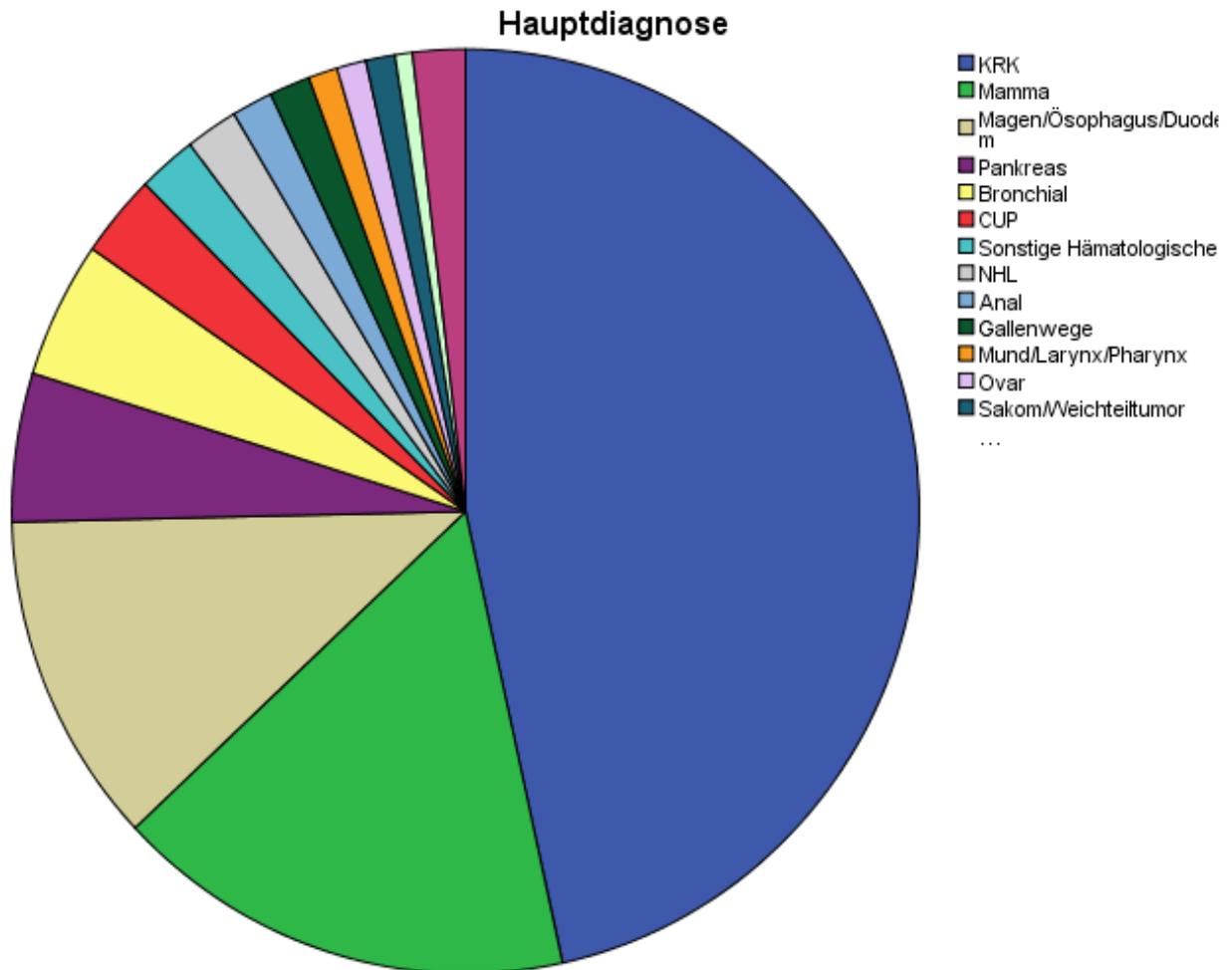


Abb. 4 Hauptdiagnosen

4.1.3 Alter und Geschlecht

Von 481 PatientInnen waren 243 männlich (50,5%) und 238 weiblich (49,5%).

Das Alter der PatientInnen bei Portanlage wurde in verschiedenen Altersgruppen zusammengefasst. Die Verteilung der einzelnen Gruppen beschreibt Tabelle 3.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Portanlage lag bei 63,28 Jahren (Median: 66,0 Jahre, Standardabweichung: 12,27 Jahre). Der/die jüngste PatientIn war 29 Jahre, der/die Älteste 89 Jahre alt.

Altersklasse	Alter	Anzahl	Anteil in %
1	20-29 Jahre	2	0,4
2	30-39 Jahre	17	3,5
3	40-49 Jahre	66	13,7
4	50-59 Jahre	73	15,1
5	50-69 Jahre	153	31,8
6	70-79 Jahre	144	29,9
7	80-89 Jahre	26	5,4
Gesamt		481	100

Tab. 3 Altersklassen.

4.1.4 Verweildauer der Portsysteme

Die Verweildauer der Portsysteme bewegt sich zwischen einem Zeitraum von weniger als einem Monat bis hin zu einem Zeitraum von 63 Monaten. Der Mittelwert lag bei 12,47 Monaten (Median: 8,0 Monate; Standardabweichung; 13,05 Monate).

Verweildauer gruppiert	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
<12 Monate	318	66,1	66,1
12 - 23,99 Monate	84	17,5	83,6
24 - 35,99 Monate	43	8,9	92,5
36 - 47,99 Monate	22	4,6	97,1
48 - 59,99 Monate	8	1,7	98,8
60 Monate o. mehr	6	1,2	100,0
Gesamt	481	100,0	100,0

Tab. 4 Verweildauer der Portsysteme

Aus der Verweildauer der einzelnen Portsysteme wurde die Anzahl der gesamten Kathetertage (wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben) berechnet. Insgesamt kam man bei 481 PatientInnen auf 179.970 Kathetertage.

Außerdem wurde die Verweildauer bis zum Eintreten der jeweiligen Komplikationen berechnet, um diese später für die statistischen Analysen zu verwenden. Die Verweildauer bis zum Eintritt einer portassoziierten Spätkompliation betrug im Mittelwert 6,04 Monate (Median: 2,5 Monate; Standardabweichung: 7,38 Monate; Minimum: 0,5 Monate; Maximum: 29 Monate).

4.1.5 Ernährungszustand

Bei den 460 PatientInnen, bei denen Größe und Gewicht ermittelt werden konnten, ergaben sich folgende Häufigkeitsverteilungen: Der mittlere BMI-Wert lag bei 26,18 (Maximum: 50,4, Minimum: 14,2; Standardabweichung: 5,01).

Insgesamt hatten 54,3% der PatientInnen einen BMI ≥ 25 kg/m² und 17,7% einen BMI ≥ 30 kg/m².

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Ernährungsklassen stellt sich wie folgt dar:

Ernährungszustand	Häufigkeit	Prozent
Untergewicht	17	3,5
Normalgewicht	182	37,8
Präadipositas	176	36,6
Adipositas Grad I	60	12,5
Adipositas Grad II	17	3,5
Adipositas Grad III	8	1,7
Gesamt	460	95,6
Fehlend	21	4,4
Gesamt	481	100,0

Tab. 5 Ernährungszustand

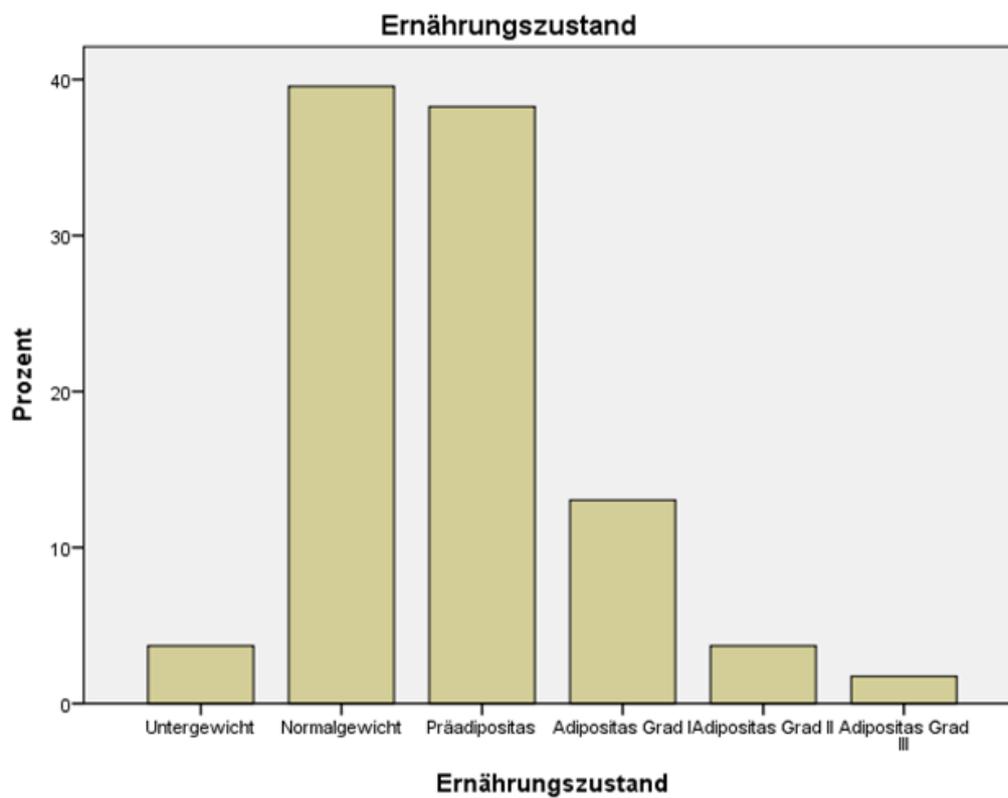


Abb. 5 Ernährungszustand

4.1.6 Nebenerkrankungen

Die erfassten Nebenerkrankungen traten in folgenden Häufigkeiten auf: Bei 481 PatientInnen gab es 74 Fälle mit Diabetes mellitus Typ 2 (15,4%). Venöse Thrombosen und Embolien vor der Portanlage traten in 17 Fällen (3,5%) auf. Arterielle Verschlussereignisse in der Anamnese traten bei 71 PatientInnen (14,8%) auf.

4.1.7 Über die Portsysteme verabreichte Substanzgruppen¹⁵

Wie bei einem derart großen Kollektiv einer onkologischen Großpraxis zu erwarten, wurden über die implantierten Portsysteme viele verschiedene Zytostatika in zahlreichen Kombinationen appliziert. Bei vielen PatientInnen wurden im Behandlungsverlauf mehrere unterschiedliche Regime angewandt.

Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die verwendeten Substanzgruppen nach dem ATC-Index der Pharmazeuten (49) unterteilt. Die am häufigsten verabreichten Substanzgruppen im untersuchten Kollektiv waren Pyrimidin-Analoga, allen voran 5-Fluoruracil, sowie platinhaltige Verbindungen. Auch monoklonale Antikörper, hier mit Abstand am häufigsten Bevacizumab, wurden über viele der untersuchten Portsysteme verabreicht.

Das am häufigsten angewandte Regime war das sogenannte FOLFOX-Regime, aus Folinat, 5-Fluoruracil und Oxaliplatin, welches vor allem beim Kolorektalkarzinom, aber auch bei bösartigen Neubildungen des Magens, des Pankreas und der Gallenwege zum Einsatz kommt. Es wurde bei insgesamt 167 PatientInnen eingesetzt. Häufig wurde es auch in Kombination mit Bevacizumab verabreicht. Das nächsthäufige Regime mit 97 PatientInnen stellte das FOLFIRI-Regime dar, bei welchem 5-Fluoruracil mit Folinat und Irinotecan kombiniert wird. Bei den PatientInnen mit Mammakarzinom war das häufigste Regime das FEC-Regime, bestehend aus 5-Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, häufig auch in Kombination mit Docetaxel.

Tabelle 6 zeigt eine genaue Auflistung der im untersuchten Kollektiv verwendeten Substanzgruppen, eingeteilt nach dem ATC-Index (49).

¹⁵ Berücksichtigt wurden sowohl klassische Zytostatika, als auch monoklonale Antikörper und antihormonelle Wirkstoffe.

Substanzgruppe nach ATC	Verwendete Zytostatika	Anzahl PatientInnen	Prozent PatientInnen
Alkylierende Substanzen			
Stickstofflostanaloga	Cyclophosphamid, Bendamustin, Ifosfamid	81	16,8
Alkylsulfona	Treosulfan	1	0,2
Andere	Dacarbazin	1	0,2
Antimetaboliten			
Folsäureanaloga	Metothrexat, Permetrexed	16	3,3
Purinanaloga	Thioguanin	1	0,2
Pyrimidinanaloga	5-Fluorouracil, Gemcitabine, UFT	378	78,6
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel			
Vinka-Alkaloide und Analoga	Vinorelbine, Vincristin, Vinblastin	38	7,9
Podophyltoxin-Derivate	Etoposid	5	1,0
Taxane	Docetaxel, Paclitaxel	57	11,9
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen			
Anthrazykline und verwandte Substanzen	Epirubicin, Doxorubicin, Mitoxantron	86	17,9
Andere zytostatische Antibiotika	Mitomycin, Bleomycin	14	2,9
Andere antineoplastische Mittel			

Platin-haltige Verbindungen	Oxaliplatin, Cisplatin, Carboplatin	265	55,1
Monoklonale Antikörper	Bevacizumab, Trastuzumab, Cetuximab, Rituximab, Panitunumab	156	32,4
Proteinkinase-Inhibitoren	Temsirolimus	2	4,2
Andere	Irinotecan, Bortezomib, Eribulin, Topotecan, Trabectedin	110	22,9

Tab.6 Zytostatische Substanzgruppen (ohne antihormonelle Präparate)¹⁶

Wie im Methodenteil (Kapitel 2.2.1) beschrieben, war die wichtigste Unterteilung der Substanzgruppen für die Frage nach dem Einfluss auf portassozierte Spätkomplikationen die Unterteilung nach einem beschriebenen erhöhten Thrombose- oder Embolie-Risiko.

Insgesamt 227 der untersuchten PatientInnen erhielten mindestens ein thrombose- bzw. emboliebegünstigendes Zytostatikum. 182 PatientInnen erhielten Oxaliplatin, 111 Bevacizumab, 5 Panitunumab und 2 wurden mit Temsirolimus behandelt¹⁷.

70 PatientInnen erhielten mehr als einen Wirkstoff mit erhöhtem Thrombose- oder Embolie-Risiko.

Von 79 Patientinnen mit der Hauptdiagnose Mammakarzinom erhielten 24 bei liegendem Portsyste eine orale antihormonelle Therapie. Von diesen Patientinnen erhielten wiederum 19 eine Therapie mit solchen Medikamenten, bei denen eine thrombosebegünstigende Wirkung bekannt ist. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, wurden hierbei der

¹⁶ Die Prozentzahlen sind dadurch zu erklären, dass einige PatientInnen Präparate aus mehreren verschiedenen Substanzgruppen erhielten. Die verschiedenen Therapieregime werden im Anhang erläutert.

¹⁷ Die Klassifikation dieser Substanzen als thrombose- und emboliebegünstigend wird im Methodenteil (Kapitel 3.2.1) näher erläutert.

Östrogenrezeptorantagonist Faslodex® (Fulvestrant), der Aromatasehemmer Femara® (Letrozol) und der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen® (Tamoxifen) als thrombosebegünstigend gewertet.

4.1.8 Portassozierte Spätkomplikationen¹⁸

Insgesamt traten bei 52 (10,81%) der 481 beobachteten PatientInnen portassozierte Komplikationen auf.

Wie in der Einleitung beschrieben, wurden ausschließlich Spätkomplikationen berücksichtigt. Zu diesen zählten: Portassozierte Thrombosen, portassozierte Infektionen, Dislokationen, Verschlüsse/Dysfunktionen und Paravasate. Um die Zahlen besser mit der aktuellen Literatur vergleichen zu können, wurde außerdem die Inzidenzdichte, also die Anzahl an portassozierten Komplikationen pro 1000 Kathetertage berechnet. Die Kathetertage wurden wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, näherungsweise bestimmt.

Komplikation	absolute Häufigkeit	Inzidenz [%]	Anteil an Komplikationen [%]	Inzidenzdichte [pro 1000 Kathetertage]
Thrombose	24	4,99	46,15	0,1333
Infektion	17	3,53	32,69	0,0945
Portokklusion	11	2,29	21,15	0,0611
Dislokation	7	1,46	13,46	0,0389
Paravasat	2	0,42	3,85	0,0111

Tab. 7 Portassozierte Spätkomplikationen

4.1.8.1 Portassozierte Thrombosen

Bei insgesamt 24 PatientInnen trat im Beobachtungszeitraum eine portassozierte Thrombose auf. Die häufigste Lokalisation war die V. subclavia. Häufig reichten die Thrombosen aber auch

¹⁸ Der Unterschied zwischen frühen und späten portassozierten Komplikationen wurde in Kapitel 2.3 erläutert.

bis in die V. axillaris oder brachialis, bzw. bis in die Katheterspitze in der oberen Hohlvene oder im rechten Vorhof.

Die mittlere Liegedauer bis zum Auftreten der Komplikationen betrug 2,56 Monate (Maximum 10 Monate, Minimum 0,5 Monate, Median 2 Monate).

Der Schweregrad der Thrombosen reichte von einem kleinen Katheterspitzen-Thrombus als CT-Zufallsbefund bis hin zur langstreckigen Thrombose mit deutlicher Beschwerde-Symptomatik (Schwellung und Schmerzen). Zu kardialen oder pulmonalen Embolien kam es nicht. Der Schweregrad der thrombotischen Ereignisse in der vorliegenden Studie entsprach demnach Grad 2 der thromboembolischen Ereignisse nach CTCAE oder Grad 3 der Komplikationen des Gefäßzugangs nach CTCAE (U.S. Department Of Health And Human Services, 2010).

In 2 Fällen kam es im Zusammenhang mit der Thrombose auch zu einer Portinfektion. In 3 Fällen war die Thrombose Folge einer Dislokation (z.B. Umklappen) des Portkatheters oder trat zeitgleich mit der Dislokation auf.

Bei einem/r PatientInnen/in traten Thrombosen beidseits in den Vv. Subclaviae und Jugulares ext. bei gleichzeitiger ZVK-Anlage auf der Gegenseite auf.

Die Therapie der Thrombosen erfolgte in den allermeisten Fällen (20) mit niedermolekularem Heparin (Clexane® u.a.) oder Fondaparinux (Arixtra®). 4 PatientInnen erhielten Marcumar® - Bei 12 PatientInnen musste trotz Antikoagulation das Portsystm aufgrund der Thrombose explantiert werden, da eine Rekanalisation nicht möglich war.

5 der PatientInnen mit portassoziiierter Thrombose bekamen nach der Port-Explantation ein neues Portsystm implantiert. Bei diesen traten im Beobachtungszeitraum keine weiteren Thrombosen auf.

Soweit in der Akte dokumentiert, blieben die PatientInnen nach erfolgter Therapie beschwerdefrei.

4.1.8.2 Portassoziierte Infektionen

Portassoziierte Infektionen traten bei insgesamt 17 PatientInnen (3,53% der Fälle) auf. Die mittlere Verweildauer bis zur Infektion betrug 6,76 Monate (Maximum 30 Monate, Minimum 0.5 Monate, Median 4 Monate).

Es wird unterschieden zwischen Infektionen mit Erregernachweis in der Blutbahn mittels Blutkulturen und sogenannten Porttascheninfektionen, d.h. Gewebe-Infektionen an der Implantationsstelle der Portkammer. Es wurden in dieser Untersuchung nur PatientInnen in die Auswertung eingeschlossen, bei denen eine eindeutige Infektion vorlag, also entweder positive Blutkulturen vorlagen oder klinisch eindeutig eine Porttascheninfektion diagnostiziert werden konnte. PatientInnen, bei denen lediglich eine Rötung der Portstelle oder der Verdacht auf eine Portinfektion, z.B. bei Auftreten von Fieber unklarer Genese, vorlag, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Ein Erregernachweis mittels Blutkulturen gelang bei 7 der 17 betroffenen PatientInnen. Folgende Erreger wurden bestimmt:

Erreger	Anzahl der betroffenen PatientInnen
Enterobacter cloacae	2
Staphylokokkus hominis	2
Staphylokokkus capitis	1
Staphylococcus aureus	1
Propionibakterien	1

Tab. 8 Ermittelte Erreger der Portinfektionen

Bei einem PatientInnen / einer Patientin wurde das Corynebacterium tuberculostearicum aus einem Abstrich an der Nahtstelle der Portimplantationsstelle nachgewiesen.

Bei den restlichen PatientInnen gab es klinisch eindeutige Hinweise für eine Porttascheninfektion, d.h. Auftreten von Eiter, deutliche Rötung und Überwärmung der Implantationsstelle, ggf. in Kombination mit Fieber oder allgemeinem Krankheitsgefühl. Bei 2 PatientInnen trat die Infektion im Zusammenhang mit einer Portthrombose auf.

Die Therapie der portassozierten Infektionen erfolgte individuell und war nicht in allen Fällen vollständig ermittelbar. Bei 9 PatientInnen wurde das Portsystem explantiert. 12 PatientInnen erhielten eine antibiotische Therapie: 6 PatientInnen wurden mit Clindamycin behandelt, 2 PatientInnen mit Ciprofloxacin, jeweils ein/e PatientIn mit Gentamycin, Vancomycin und Ampicillin/Sulbactam. Bei 3 PatientInnen erfolgte die antibiotische Therapie außerhalb der Praxis, sodass die verwendeten Wirkstoffe nicht bekannt sind. 2 PatientInnen erhielten zwei verschiedene Antibiotika aufgrund von Allergien oder Therapieresistenz.

Bei 2 PatientInnen erfolgte ein Antibiose-Block¹⁹ mit Vancomycin, zusätzlich zur systemischen Therapie mit Vancomycin. Bei einem/r PatientIn wurde der Port aufgrund eines Verschlusses mehrfach mit dem Antiseptikum TauroLock™ (Taurolidin) geblockt. Bei Vorliegen eines Keimnachweises mit Antibiogramm kann davon ausgegangen werden, dass eine antibiogrammgerechte Antibiose erfolgte, bzw. dass die bereits erfolgte Antibiose entsprechend angepasst wurde. 5 PatientInnen erhielten sowohl eine antibiotische Therapie, als auch eine Portexplantation. Bei einem/r PatientIn wurde nach Diagnose der Infektion die parenterale Ernährung über den Port beendet.

4.1.8.3 Portokklusionen

Eine Dysfunktion oder ein Verschluss des Portsystems, d.h. ein Portsystem, das sich nicht mehr oder nur mit hohem Druck anspülen ließ, trat bei insgesamt 11 PatientInnen auf. Die mittlere Verweildauer bis zum Verschluss betrug 13.36 Monate (Maximum 29 Monate, Minimum 1 Monat, Median 14 Monate). 6 Portsysteme wurden aus diesem Grund explantiert. 3 Portsysteme konnten durch Spülen mit Vitamin C wieder durchgängig gemacht werden. Ein Portsystem wurde in einer externen Praxis angespült, das hierbei verwendete Mittel konnte nicht eruiert werden. Die Ursachen für die Portokklusionen wurden in der Regel nicht ermittelt, bzw. nicht dokumentiert.

4.1.8.4 Portkatheterdislokationen

Eine Portdislokation trat bei insgesamt 7 PatientInnen auf. Die mittlere Verweildauer bis zur Dislokation betrug 6.93 Monate (Maximum 25 Monate, Minimum 0.5 Monate, Median 5 Monate). Es handelte sich dabei in 5 Fällen um ein Umklappen oder Drehen des Katheters. In 2 Fällen kam es zu einer Migration mit Lage der Katheterspitze in der V. subclavia.

In 5 Fällen musste der Port explantiert werden, bei gedrehtem Port reichte eine chirurgische Korrektur.

In 3 Fällen kam es im Zusammenhang mit der Dislokation zu einer Thrombose.

¹⁹ Unter einem Antibiose-Block versteht man das Applizieren eines Antibiotikums in die Portkammer und das Belassen des selbigen dort für 8-12 Stunden. Dem liegt die Theorie zugrunde, dass hohe Konzentrationen von Antibiotika, ggf. in Kombination mit Heparin, die über längere Zeit im Katheter bzw. im Portsystem verweilen, den dort entstandenen Biofilm durchdringen und so die für die Infektion ursächlichen Bakterien abtöten können (14).

Nach der erfolgten Therapie wurden bei den betroffenen PatientInnen keine Beschwerden mehr bezüglich des Portsystems dokumentiert.

4.1.8.5 Paravasate

Ein Paravasat trat bei 2 PatientInnen auf und zwar nach 10 und 3 Monaten nach Portanlage. Ein Portsystem musste deswegen explantiert werden. In beiden Fällen waren die PatientInnen im Verlauf beschwerdefrei.

Die Komplikationen Paravasat und Dislokation wurden in der weiteren Auswertung aufgrund der geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt. Berücksichtigt wurden lediglich Komplikationen mit mindestens 10 betroffenen PatientInnen.

4.2 Kreuztabellen

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Komplikationen und Risikofaktoren darzustellen, erfolgte zunächst die Auswertung aller Komplikationen und Risikofaktoren mittels Kreuztabellen wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben.

Betrachtete man alle portassoziierten Komplikationen als Gesamtgruppe im Zusammenhang mit den Risikofaktoren, so ließ sich anhand der Kreuztabellen kein statistischer Zusammenhang erkennen.

Im Folgenden werden die ermittelten Zusammenhänge zwischen den einzelnen portassoziierten Spätkomplikaionen und den entsprechenden Risikofaktoren beschrieben.

4.2.1 Portassoziierte Thrombosen

Bei der häufigsten Komplikation, der portassoziierten Thrombose, konnten keine Signifikanzen, aber für einige Risikofaktoren nichtsignifikante Tendenzen ermittelt werden.

Das Mammakarzinom macht mit 79 Fällen und einer relativen Häufigkeit von 16,4% einen eher geringen Teil des Gesamtkollektivs aus. Von den Fällen mit portassoziiierter Thrombose haben 29,2% (7 von 24 Fällen) ein Mammakarzinom als Grunderkrankung. Der p-Wert beträgt hierbei 0,092, es handelt sich also statistisch gesehen allenfalls um eine Tendenz.

		Mammakarzinom		Gesamt
		Nein	Ja	
portassozierte	nein	385 (84,2%)	72 (15,8%)	457 (100%)
Thrombosen	ja	17 (70,8%)	7 (29,2%)	24 (100%)
Gesamt		402 (83,6%)	79 (16,4%)	481 (100%)

Tab. 9 Kreuztabelle: Thrombosen – Mammakarzinom

Bei der Grunderkrankung Kolorektalkarzinom (KRK) ist der Anteil am Gesamtkollektiv hoch (46,6%), der Anteil der PatientInnen mit portassoziierter Thrombose, die an Kolorektalkarzinomen erkrankt sind, liegt lediglich bei 29,2% - bei $p=0,094$ handelt es sich auch hier lediglich um eine Tendenz.

		KRK		Gesamt
		Nein	Ja	
portassozierte	nein	240	217	457
Thrombosen		(52,5%)	(47,5%)	(100%)
	ja	17	7	24
		(70,8%)	(29,2%)	(100%)
Gesamt		257	224	481
		(53,4%)	(46,6%)	(100%)

Tab. 10 Kreuztabelle: Thrombosen - Kolorektalkarzinom

Die thrombose- und emboliebegünstigende Therapie (TEBT) zeigt einen ähnlichen Effekt wie das Kolorektalkarzinom. Bei einem Anteil von 47,4% am Gesamtkollektiv zeigt sich ein Anteil von 29,2% an den portassozierten Thrombosen ($p=0,092$).

		TEBT		Gesamt
		Nein	Ja	
portassozierte Thrombosen	nein	236 (51,6%)	221 (48,4%)	457 (100%)
	ja	17 (70,8%)	7 (29,2 %)	24 (100%)
Gesamt		253 (52,6%)	228 (47,4%)	481 (100%)

Tab. 11 Kreuztabelle: Thrombosen – TEBT

Diese Zahlen ließen (sofern sie eine statistische Signifikanz aufwiesen) einen protektiven Effekt in Bezug auf das Auftreten von Thrombosen vermuten, falls ein Kolorektalkarzinom vorliegt oder eine gefäßschädigende Therapie verabreicht wird. Die p-Werte liegen dabei jedoch sehr weit von einer statistisch relevanten Signifikanz entfernt und können somit tatsächlich nur als Tendenzen in die Diskussion einfließen.

Zu allen weiteren Risikofaktoren ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge oder Tendenzen bezüglich portassoziierter Thrombosen erkennen.

4.2.2 Portassozierte Infektionen

Bei der zweithäufigsten Komplikation, der Infektion, zeigten sich mit keinem der untersuchten Risikofaktoren signifikante Zusammenhänge.

Eine minimale nicht signifikante Tendenz ließ sich bei dem Risikofaktor Übergewicht in Kombination mit Adipositas ($BMI \geq 25\text{kg/m}^2$) erkennen. Mit einem p-Wert von $p=0,129$ ist dieser Zusammenhang allerdings sehr weit von einer statistischen Signifikanz entfernt. Er wird deshalb auch nicht mit weiteren statistischen Analysen untersucht werden, da nicht mit einem statistisch relevanten Ergebnis zu rechnen ist.

		Übergewicht/Adipositas		Gesamt
		BMI > 25	BMI ≥ 25	
Infektion	Nein	189	255	444
	Ja	10	6	16
Gesamt		199	261	460

6Tab. 12 Kreuztabelle: Infektionen – Übergewicht/Adipositas

4.2.3 Portokklusionen

Die Portokklusion, die bei 11 PatientInnen auftrat, zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Verabreichung einer thrombose- oder emboliebegünstigenden Chemotherapie ($p=0,029$).

		Thrombose- und embolie- begünstigende Therapie		Gesamt
		Nein	Ja	
Portokklusion	nein	251	219	470
	ja	2	9	11
Gesamt		253	228	481

Tab. 13 Kreuztabelle: Portokklusionen – TEBT

Betrachtet man die übrigen Risikofaktoren, zeigt sich bei der Portokklusion eine nicht signifikante, minimale Tendenz bei PatientInnen mit Übergewicht/Adipositas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Diabetes Mellitus als Nebenerkrankung. Der p-Wert lag auch hier mit $p=0.12$ weit entfernt von einer statistischen Signifikanz, weshalb auch dieser Einflussfaktor im Verlauf nicht weiter analysiert wurde.

		BMI25DM		Gesamt
		Nein	Ja	
Portokklusionen	nein	395	55	450
	ja	7	3	10
Gesamt		402	58	460

Tab. 14 Kreuztabelle: Portokklusionen – Übergewicht und Diabetes

4.3 Logistische Regression

Alle Kombinationen, die in der Analyse mit Kreuztabellen Signifikanzen oder nennenswerte nicht signifikante Tendenzen aufwiesen, wurden zusätzlich mit einer logistischen Regression analysiert, um den Einfluss der Risikofaktoren auf die Zielvariablen zu untersuchen. Berücksichtigt wurden hier Kombinationen, die in der Berechnung mit Kreuztabellen einen p-Wert von unter 0,1 ergaben.

4.3.1 Portassozierte Thrombosen

Die Berechnungen zeigen, dass das Vorliegen eines Mammakarzinoms als Grunderkrankung das Risiko einer Portthrombose verdoppelt (OR=2,2), allerdings ist dieses Risiko auch hier wie in der Berechnung mit Kreuztabellen allenfalls ein Trend (p=0,109, 95% KI [0,881; 5,5] (s. Tabelle 3.16).

Das Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms als Grunderkrankung oder die Verabreichung einer thrombose- und emboliebegünstigenden Therapie (TEBT) scheinen hingegen einen protektiven Effekt zu haben und das Risiko für portassozierte Thrombosen ungefähr zu halbieren (KRK: OR=0,455, p=0,074; TEBT: OR=0,440, p=0,062). (s. Tabelle 3.16). Auch hier können nur statistische Tendenzen ermittelt werden.

Risikofaktor	OR	95% KI	p-Wert
Mammakarzinom	2,2	[0,881;5,5]	0,109
TEBT	0,44	[0,179;1,081]	0,062
KRK	0,455	[0,185;1,119]	0,074

Tab. 15 Logistische Regression: portassozierte Thrombosen

4.3.2 Portokklusionen

Die Portokklusion zeigte auch in der logistischen Regressionsanalyse eine statistische Signifikanz im Zusammenhang mit der thrombose- und emboliebegünstigenden Therapie (OR=5,158, p=0,017, 95% KI [1,103; 24,127]). Die Gabe einer solchen Chemotherapie erhöht somit das Risiko für einen Verschluss oder eine Portdysfunktion um das Fünffache.

4.4 Komplikationsfreies Überleben (Kaplan-Meier-Analyse)

Betrachtet wird hier das komplikationsfreie Überleben zu einem bestimmten Zeitpunkt mit oder ohne entsprechenden Risikofaktor.

4.4.1 Portassozierte Thrombosen

Bei den portassozierten Thrombosen zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Auswertung mit Kreuztabellen (s. Tabelle 16, sowie die Abbildungen 6 und 7).

Das Kolorektalkarzinom und die Verabreichung einer thrombose- und emboliebegünstigenden Therapie (TEBT) über das Portsystm weisen erneut einen protektiven Effekt auf, wobei sich hier eine statistische Signifikanz berechnen lässt.

Der Risikofaktor Mammakarzinom scheint das komplikationsfreie Überleben zu verkürzen, wobei der p-Wert (0,093) erneut eine nichtsignifikante Tendenz darstellt.

Risikofaktor	Komplikationsfreies Überleben nach 5 Monaten	Komplikationsfreies Überleben nach 30 Monaten	p-Wert (Log-Rank-Test)
TEBT nein	92,9%	92,1%	0,03
TEBT ja	97,6%	96,2%	0,03
Mammakarzinom nein	96,1%	94,8%	0,093
Mammakarzinom ja	90,6%	90,6%	0,093
KRK nein	92,6%	92,6%	0,045
KRK ja	98,0%	95,9%	0,045

Tab. 16 Kaplan-Meier: portassozierte Thrombosen

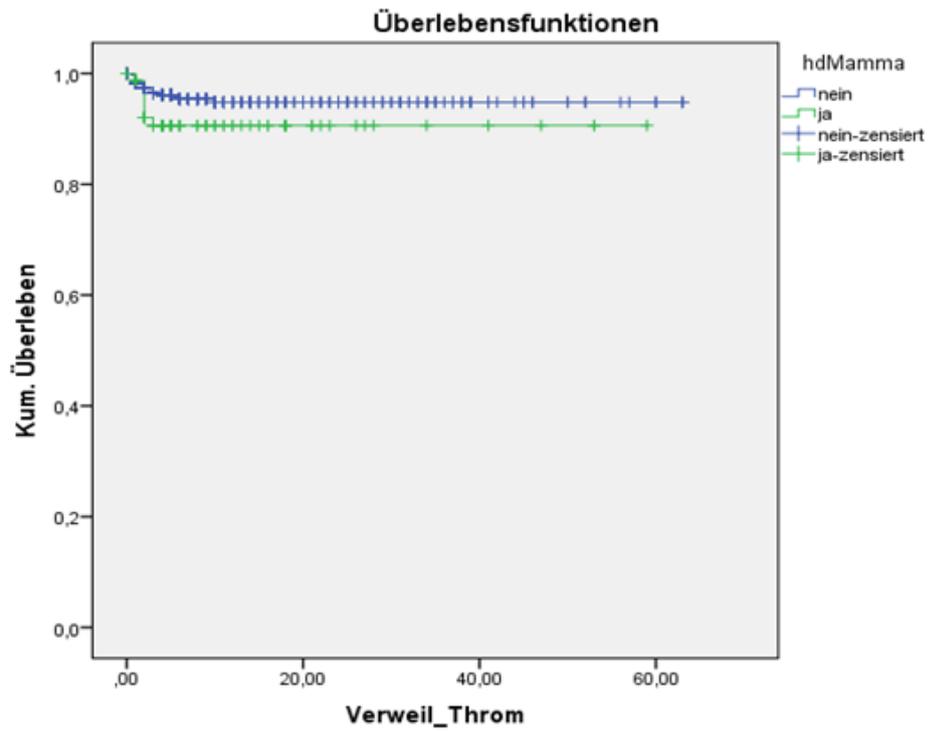


Abb. 6 Überlebenszeitkurve Thrombosen - Mammakarzinom

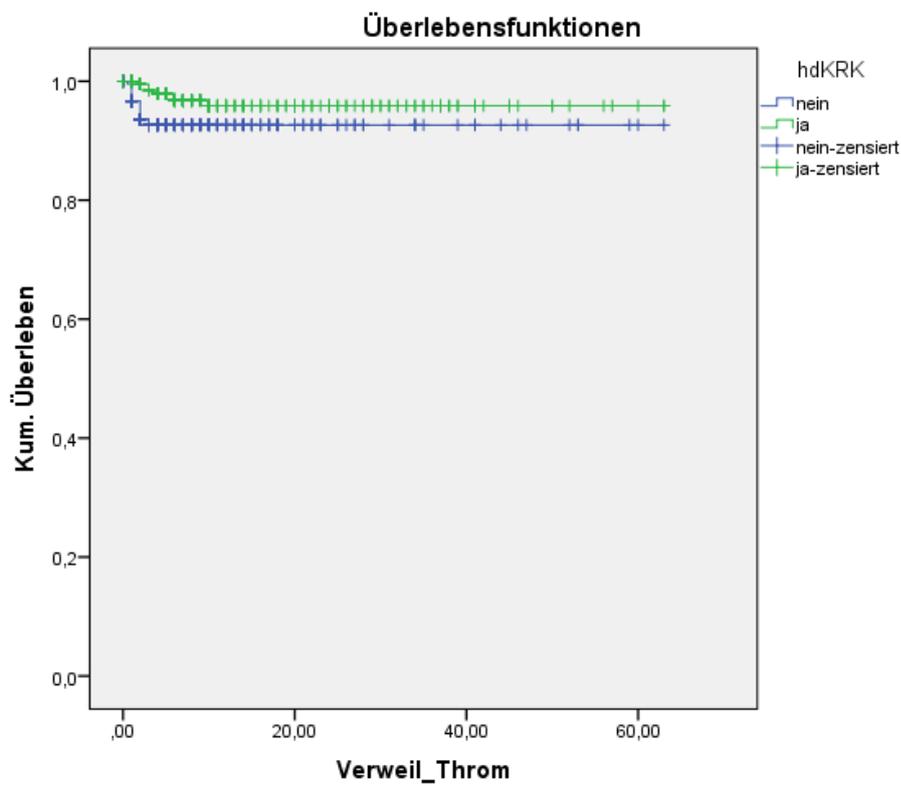


Abb. 7 Überlebenszeitkurve Thrombosen - Kolorektalkarzinom

4.4.2 Portassoziierte Infektionen

Hier zeigt sich ein scheinbar protektiver Effekt von Übergewicht bzw. Adipositas auf das Auftreten einer portassoziierten Infektion, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,092$).

Risikofaktor	Komplikationsfreies Überleben nach 5 Monaten	Komplikationsfreies Überleben nach 30 Monaten	p-Wert (Log-Rank-Test)
BMI < 25 kg/m ²	95,8%	91,3%	0,092
BMI ≥ 25 kg/m ²	99,2%	94,1%	0,092

Tab. 17 Kaplan-Maier: portassoziierte Infektionen

4.4.3 Portokklusionen

Beim Zusammenhang zwischen Portokklusion und Verabreichung einer thrombosebegünstigenden Therapie lässt sich eine verschlussbegünstigende Tendenz erkennen. Das komplikationsfreie Überleben bei der Komplikation Verschluss/Dysfunktion unterscheidet sich nach 5 Monaten um 1,4% und nach 30 Monaten um 6,6%. ($p=0,098$).

PatientInnen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 und einen BMI über 25 aufweisen, zeigen ebenfalls eine Tendenz zu mehr Portverschlüssen. Das komplikationsfreie Überleben unterscheidet sich nach 5 Monaten zwar nur um 0,8% (98,9% ohne, 98,1% mit Risikofaktor), aber um 14,7% nach 30 Monaten (95,5% ohne, 80,8% mit Risikofaktor; $p=0,094$).

Risikofaktor	Komplikationsfreies Überleben nach 5 Monaten	Komplikationsfreies Überleben nach 30 Monaten	p-Wert (Log-Rank-Test)
TEBT nein	99,5%	96,6%	0,098
TEBT ja	98,1%	90,0%	0,098
BMI25DM nein	98,9%	95,5%	0,094
BMI25DM ja	98,1%	80,8%	0,094

Tab. 18 Kaplan-Meier: Portokklusionen

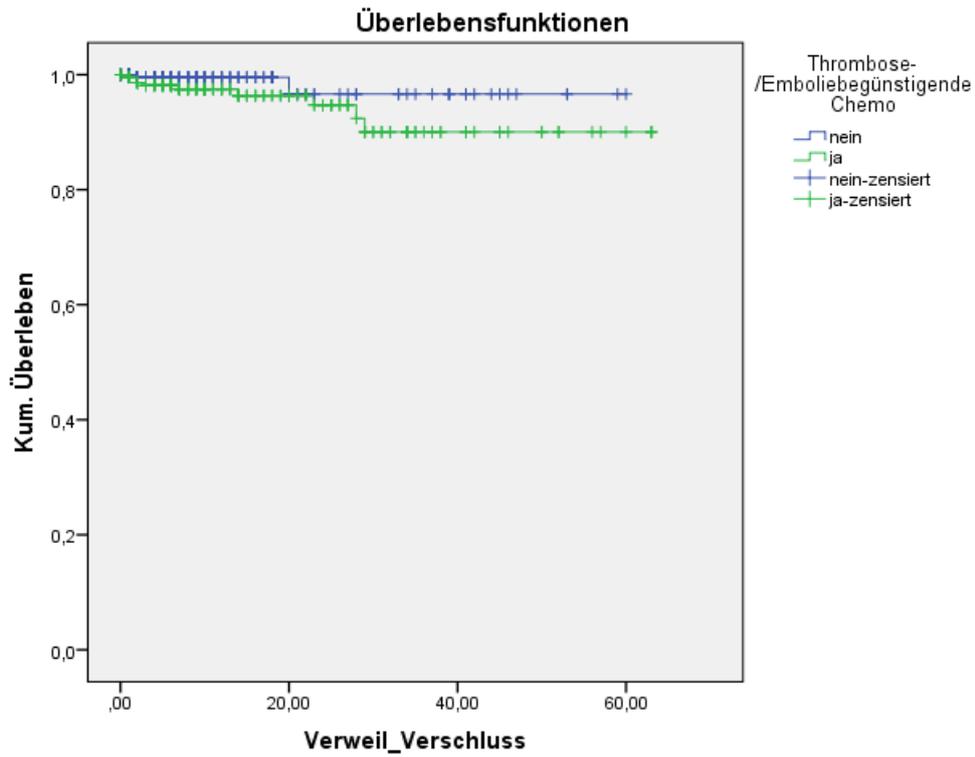


Abb. 8 Überlebenszeitkurve Portokklusionen - TEBT

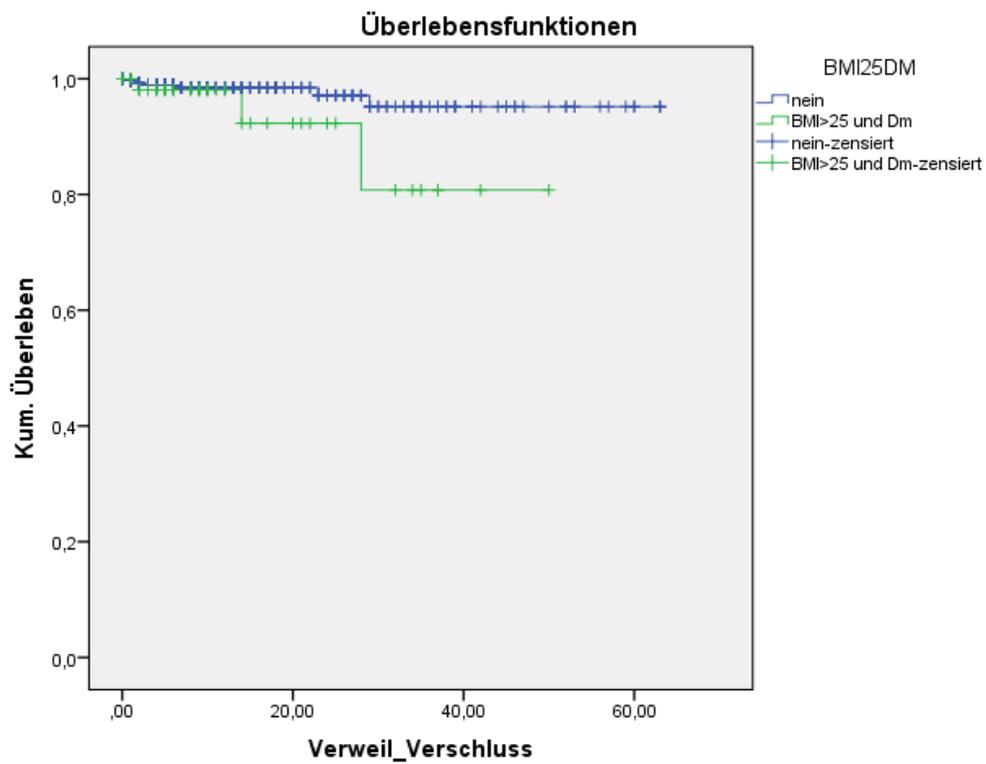


Abb. 9 Überlebenszeitkurve Portokklusionen – Übergewicht/Adipositas

4.5 Komplikationsfreies Überleben (Cox-Regression)

Analog zur logistischen Regression wurden auch die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen, die einen p-Wert kleiner 0,1 aufwiesen mittels Regressionsanalyse, in diesem Fall der Cox-Regression analysiert.

4.5.1 portassozierte Thrombosen

Mit der Cox-Regression zeigt sich beim Mammakarzinom erneut ein thrombosebegünstigender Effekt, allerdings erneut ohne eine statistische Signifikanz (HR=2,084, p=0,123).

Das Kolorektalkarzinom und die thrombosebegünstigenden Therapien (TEBT) zeigen wie mit dem logRank-Test der Kaplan-Meier-Analyse einen scheinbar protektiven Effekt mit statistischer Signifikanz (TEBT: HR=0,393, p=0,029; KRK: HR=0,419, p=0,043).

Risikofaktor	HR	95% KI	p-Wert
TEBT	0,393	[0,163;0,949]	0,029
Mammakarzinom	2,084	[0,864;5,029]	0,123
KRK	0,419	[0,174;1,011]	0,043

Tab. 19 Cox Regression: portassozierte Thrombosen

4.5.2 portassozierte Infektionen

Der scheinbare protektive Effekt aus der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich auch in der Cox-Regression (s. Tabelle 3.21). Es handelt sich erneut um eine statistisch nicht signifikante Tendenz.

Risikofaktor	HR	95% KI	p-Wert
BMI \geq 25kg/m ²	0,43	[0,156;1,183]	0,095

Tab. 20 Cox-Regression: portassozierte Infektionen

4.5.3 Portokklusionen

Die Portokklusion im Modell mit der thrombosebegünstigenden Chemotherapie zeigt auch hier einen verschlussbegünstigenden Effekt, der als statistisch nicht signifikante Tendenz zu werten ist (HR=3,414; p=0,082).

Im Modell mit dem Risikofaktor Übergewicht/Adipositas in Kombination mit einem Diabetes Mellitus zeigt sich ebenfalls ein verschlussbegünstigender Effekt (HR=3,004), allerdings ohne jede statistische Signifikanz oder nicht signifikante Tendenz (p=0,144).

Risikofaktor	HR	95% KI	p-Wert
TEBT	3,414	[0,729;15,994]	0,082
BMI25DM	3,004	[0,777;11,618]	0,144

Tab. 21 Cox-Regression: Portokklusionen

5. Diskussion

5.1 Das Gesamtkollektiv im Literaturvergleich

5.1.1 Epidemiologische Faktoren

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit erwachsenen Patienten und Patientinnen mit malignen Grunderkrankungen im ambulanten Therapiesetting. Viele ältere Studien zum Thema zentrale Venenkatheter wurden in Kliniken evaluiert, d.h. im stationären Rahmen dokumentiert, insbesondere solche, die sich mit PatientInnen in der Palliativversorgung und nicht getunnelten zentralen Venenkathetern (ZVK) beschäftigen (1,50,51). Studien zu Portsystemen im Rahmen der primär kurativen Behandlung finden sich häufiger im ambulanten Setting (2,35,52). Häufig sind Studien zu komplett implantierbaren Portsystemen auch im pädiatrisch-onkologischen Bereich angesiedelt. Letztere wurden in der hier vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, da pädiatrische PatientInnen sich in vielen Kriterien deutlich von Erwachsenen mit Krebserkrankungen unterscheiden. So kommen bei Kindern andere maligne Erkrankungen vor als bei Erwachsenen, sie benötigen daher auch andere zytostatische Therapien, was einen Vergleich erschwert. Die in dieser Studie häufigsten Erkrankungen, wie Kolorektal- und Mammakarzinom, kommen bei Kindern praktisch nicht vor. Kinder erkranken vor allem an Leukämien, Lymphomen oder Tumoren des zentralen Nervensystems (53). Auch sind Kinder in der Regel nicht im gleichen Maße wie Erwachsene vorerkrankt und weisen seltener zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2 auf.

Das Gesamtkollektiv der Studie entspricht in etwa dem deutschen Durchschnitt erwachsener, an Krebs erkrankter PatientInnen. Männer und Frauen sind zu gleichen Teilen vertreten (Männer 50,5%, Frauen 49,5%), das mittlere Alter bei Portanlage lag bei 63,28 Jahren, die am häufigsten vertretene Altersgruppe war die Gruppe der 50- bis 79-jährigen. Laut dem Bericht „Krebs in Deutschland“²⁰ lag das mittlere Erkrankungsalter für Krebserkrankungen im Zeitraum 2013/2014 für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 69 Jahren (53). Wenn man davon ausgeht, dass die beobachteten PatientInnen das Portsysteem zur primären Chemotherapie, also im Rahmen der Erstdiagnose erhalten, entsprechen die Zahlen der vorliegenden Studie in etwa denen der bundesdeutschen Vergleichsgruppe. Bedenkt man

²⁰ Gemeinsame Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut

allerdings, dass sicherlich einige PatientInnen das Portsystem erst deutlich nach der Erstdiagnose, z.B. bei Eintreten einer Rezidivsituation, erhielten, sind die Zahlen der vorliegenden Studie letztlich nicht gut mit den Zahlen des RKI vergleichbar.

5.1.2 Hauptdiagnosen

Die Verteilung der Hauptdiagnosen entspricht in unserer Studie nicht ganz dem gesamtdeutschen Durchschnitt. Dies liegt in erster Linie am PatientInnenkollektiv der untersuchten Praxis. Der Anteil der Patientinnen mit Mammakarzinom deckt sich weitgehend mit dem gesamtdeutschen Durchschnitt. Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau mit 30,5% der Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2014. Bei den Gesamtneuerkrankungen macht das Mammakarzinom 14,7% aus (53). Im hier untersuchten Kollektiv sind 33,2% der Frauen und 16,7% insgesamt am Mammakarzinom erkrankt. Hämatologische und lymphatische maligne Erkrankungen (d.h. Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome und Maligne Myelome) machen rund 8% der Gesamterkrankungen aus (53). Der Anteil an hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen liegt in unserem Kollektiv bei rund 4%. Diese Diskrepanz kann darin begründet sein, dass hämatologische Erkrankungen aufgrund der aggressiven Chemotherapien häufig im stationären Setting behandelt werden und somit im ambulanten Kollektiv weniger ins Gewicht fallen.

Laut dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ machen Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, sowie Prostata- und Bronchialkarzinom etwas mehr als die Hälfte der Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus, wobei das Mammakarzinom hier die häufigste Tumorerkrankung mit rund 69.000 Fällen (14,7%) ist, maligne Neoplasien des Darms liegen hier mit 12,8% auf Platz zwei (53). Im untersuchten Kollektiv macht das Kolorektalkarzinom alleine mit 224 von 481 Fällen (46,6%) fast die Hälfte des Kollektivs aus, während das Mammakarzinom mit 79 Fällen (16,4%) auf Platz zwei liegt. Diese Diskrepanz kann durch verschiedene Einflussfaktoren zustande kommen. Ein Grund ist sicher, dass es sich bei der Praxis um eine hämatoonkologische Praxis, d.h. eine internistische Praxis ohne gynäkologischen Schwerpunkt handelt. Mammakarzinome werden häufig in zertifizierten Brustzentren gynäkologischer Kliniken behandelt (54), wohingegen Darmneoplasien wie das Kolorektalkarzinom häufiger in internistischen Ambulanzen und Zentren behandelt werden. Ein weiterer Grund mag sein, dass Kolorektalkarzinome überdurchschnittlich häufig mit Chemotherapieregimen über eine Langzeitpumpe behandelt werden, für welche die Anlage eines Portsystems unumgänglich ist.

In den meisten aktuellen Arbeiten liegt aufgrund der speziellen Kollektive der zugrunde liegenden Klinik oder Praxis der Fokus auf bestimmten PatientInnengruppen bzw. Tumorentitäten. So betrachteten Sawayama et al. 2012 und Tsutsumi et al. die Komplikationen zentralvenöser Portsysteme speziell bei PatientInnen mit Kolorektalkarzinomen, die mit den Chemotherapierégimes FOLFOX oder FOLFIRI behandelt wurden (55,56). Ignatov et al. beschäftigen sich in ihrer Studie ausschließlich mit gynäkologischen Krebserkrankungen (2), Chang et al. geben als größte Gruppe das Mammakarzinom, gefolgt vom Non-Hodgkin-Lymphom an. Kolorektalkarzinome kommen in dieser Studie nicht vor (12). Kriegel et al. analysieren nur an Mammakarzinom erkrankte PatientInnen unter Bevacizumabtherapie (57), Grisariu et al. ein sehr spezielles Kollektiv von PatientInnen mit Promyelozytenleukämie (58).

5.1.3 Nebenerkrankungen und Ernährungszustand

Der Ernährungszustand der PatientInnen in unserer Studie entspricht weitgehend dem bundesweiten Durchschnitt. So zeigt etwa die Nationale Verzehrstudie II des Max-Rubner-Instituts einen Anteil an übergewichtigen Erwachsenen ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) von 58,2%, der Anteil der adipösen Personen ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vom Gesamtkollektiv machte 20,8% aus (59). In der hier vorliegenden Studie betrug der Anteil der übergewichtigen PatientInnen 54,3%, der Anteil der PatientInnen mit Adipositas betrug 17,7%. Der etwas geringere Anteil an Übergewicht und Adipositas im untersuchten PatientInnenkollektiv im Vergleich zum bundesdeutschen Gesamtdurchschnitt könnte durch das häufigere Vorkommen von Tumorkachexien oder starkem Gewichtsverlust aufgrund der malignen Erkrankung zustande kommen.

Auch die erfassten Nebenerkrankungen scheinen im untersuchten PatientInnenkollektiv im Hinblick auf die bundesdeutsche Prävalenz schlüssig. Diabetes Mellitus Typ 2 trat mit einer Häufigkeit von 15,4% auf. Im bundesdeutschen Durchschnitt liegt die Prävalenz dieser Erkrankung entsprechend den Daten des RKI im Jahr 2013 für 18- bis 79-jährige bei 7,2%, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter deutlich zunimmt (5% für unter 50-jährige, 22% für 70- bis 79-jährige) (60). Bei einem Altersdurchschnitt von 63 Jahren im in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv erscheint die Prävalenz von 15,4% im Vergleich zum gesamtdeutschen Durchschnitt plausibel.

Eine positive Anamnese zu venösen Thrombosen und Embolien vor der Portanlage wurde in 3,5% der Fälle dokumentiert. Im bundesdeutschen Durchschnitt lag die Prävalenz 2009 bei 2,9% bis 5,1% (61), was in etwa den Zahlen der vorliegenden Studie entspricht.

Arterielle Verschlussereignisse in der Anamnese zeigten sich in 14,8% der Fälle.²¹ Die Studienlage bietet zur Gesamtgruppe arterieller Verschlussereignisse keine Zahlen, jedoch lag die Prävalenz der Koronaren Herzerkrankung (KHK) 2013 bei 9,3% für 40- bis 79-jährige (62). Für Schlaganfälle lag die Prävalenz für 40- bis 79-jährige 2013 bei 2,9%, wobei hier nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen unterschieden wurde (63). Ein direkter Vergleich mit dem gesamtdeutschen Durchschnitt ist aufgrund der unterschiedlichen Struktur der Daten nicht möglich. Dennoch fällt auf, dass im vorliegenden Kollektiv eine relativ hohe Vorerkrankungsrate bezüglich arterieller Verschlussereignisse vorliegt. Dies kann durch das relativ hohe mittlere Alter von 63,28 Jahren bei der Portanlage begründet sein.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben, sind mit den zur Verfügung stehenden Mitteln zur Datenerhebung wahrscheinlich nicht alle Nebendiagnosen lückenlos erfasst worden. Dass die Zahlen im Vergleich zum gesamtdeutschen Durchschnitt schlüssig sind, lässt jedoch darauf schließen, dass diese Lücken überschaubar sind. Bisher wurden nur sehr wenige Studien zu Portkatheterkomplikationen und dem Einfluss des Ernährungszustands bzw. der Nebenerkrankungen durchgeführt. Einige Studien befassen sich speziell mit Gerinnungsstörungen wie der Faktor V Leiden-Mutation (50,64), welche hier nicht erfasst wurden. Einige wenige Studien erwähnen Übergewicht oder Diabetes mellitus als Risikofaktor für portassoziierte Komplikationen (2,65).

5.1.4 Über die Portkathetersysteme applizierte Substanzgruppen

Die über den Port applizierten Substanzen in dieser Studie ergeben sich aus dem PatientInnenkollektiv. Aufgrund der hohen Anzahl an PatientInnen mit Kolorektalkarzinom sind Chemotherapie-Regime mit 5-Fluoruracil und/oder platinhaltigen Verbindungen, sowie ein relativ hoher Anteil an Therapieregimen mit monoklonalen Antikörpern überrepräsentiert. Substanzen wie 5-Fluoruracil (56,66) und monoklonale Antikörper wie das häufig verwendete Bevacizumab (57,67) wurden aufgrund ihrer gefäßschädigenden Wirkung auch von anderen AutorInnen bezüglich ihrer Wirkung auf Portsysteme und andere zentrale Venenkatheter untersucht.²²

²¹ Unter arteriellen Verschlussereignissen wurden in der vorliegenden Studie Koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt (MI), sowie Apoplex bzw. Transitorische ischämische Attacke (TIA) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zusammengefasst.

²² Ausführlich hierzu in Kapitel 5.2.3 und 5.3.3.

5.1.5 Verwendete Portkathetersysteme

Die vorliegende Analyse untersucht zentralvenöse Portsysteme, die zur Verabreichung einer intravenösen Chemotherapie oder parenteralen Ernährung eingesetzt wurden. Es handelt sich bei allen Systemen um sog. Brust-Ports, wie sie in Kapitel 1 näher beschrieben wurden. Portsysteme über z.B. Armvenen waren nicht unter den untersuchten Systemen.

5.2 Portassozierte Komplikationen

5.2.1 Definition portassoziierter Komplikationen

In den letzten Jahrzehnten haben sich eine Vielzahl an AutorInnen mit dem Thema zentralvenöse Katheter und deren Komplikationen beschäftigt. Die Definitionen der einzelnen Komplikationen unterscheiden sich mitunter deutlich. In der hier vorliegenden Untersuchung werden nur Spätkomplikationen behandelt, da die Portanlagen extern erfolgten und so die Beobachtung der PatientInnen während der entsprechenden über das Portsystem applizierten Therapie und nicht unmittelbar nach der Portanlage erfolgte. Als frühe Komplikationen wurden hier Komplikationen definiert, die zeitlich unmittelbar mit der Portimplantation zusammenhängen, als späte Komplikationen solche, die im Verlauf während der Nutzung des Katheters auftreten. Viele Autoren wählen eine genaue zeitliche Begrenzung um frühe und späte Komplikationen voneinander zu unterscheiden, z.B. werden Frühkomplikationen mitunter definiert als solche, die bis zum 30. Tag nach Portanlage auftreten und Spätkomplikationen als solche, die ab dem 31. Tag auftreten (35,36). Spätkomplikationen treten deutlich häufiger auf als Frühkomplikationen (68). Des Weiteren sind Frühkomplikationen in einer hämatoonkologischen Praxis naturgemäß seltener, da sie meist zeitlich unmittelbar nach der Portanlage auftreten und so oft durch die Klinik oder Praxis diagnostiziert und therapiert werden, in der das Portsystem implantiert wird. Aus o.g. Gründen wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Spätkomplikationen untersucht und die aufgetretenen Komplikationen in fünf Gruppen eingeteilt – Thrombose, Infektion, Okklusion, Dislokation und Paravasat - wobei die Mehrzahl der Fälle in den ersten drei der genannten Gruppen auftraten und daher auch nur diese drei Gruppen in der Diskussion näher beleuchtet werden. Das Auftreten von Komplikationen wurde retrospektiv anhand der elektronischen Dokumentation einer onkologischen Großpraxis erfasst.²³

²³ Siehe hierzu ausführlich Kapitel 3.2.1.

In unserem Fall handelt es sich um eine retrospektive, nicht interventionelle klinische Studie ohne gezielte Befragungen der PatientInnen oder geplante radiologische Diagnostik. Die Daten wurden ausschließlich aus den elektronischen und konventionellen PatientInnenakten und den dort gespeicherten bzw. abgelegten Dokumenten erhoben. Bei diesem Vorgehen werden die einzelnen Komplikationen nach ihrer klinischen Symptomatik und anhand externer Befunde beurteilt und eingeteilt. Eine ähnliche Herangehensweise verfolgen auch andere retrospektive Studien, welche PatientInnenkollektive in internistischen Zentren, meist im Rahmen einer Chemotherapie beobachten (2,52). Abzugrenzen hiervon sind radiologische oder chirurgische (häufig prospektive) Studien, im Rahmen derer gezielte Untersuchungen wie radiologische Bildgebung, nach vorgegebenem Schema und unabhängig vom Auftreten von Symptomen, oder gezielte Untersuchungen des Katheters nach der Explantation erfolgen. In diesen Untersuchungen werden in der Regel mehr Komplikationen detektiert und die einzelnen Komplikationen können in detailliertere Untergruppen (so zum Beispiel die Unterteilung der Katheterokklusionen in Kathether thromben und fibrinöse Belege) unterteilt werden (35,69). Dem gegenüber können die exakten Ursachen vieler Komplikationen (z.B. bei Katheterokklusionen) im Rahmen eines retrospektiven Studiendesigns häufig nicht abschließend geklärt werden.

5.2.2 Vergleich der Komplikationsraten von Portsystemen zu anderen Kathetersystemen

Stellten Portsysteme in den frühen achtziger Jahren noch eine innovative Neuerung dar, sind sie heute omnipräsent und werden von verschiedensten Herstellern angeboten. Jedoch kommt es bei Portsystemen, wie auch bei den Vorläufern derselbigen, immer wieder zu verschiedenen Komplikationen. Vergleichende Studien zwischen Portkathetern und anderen Kathetersystemen, wie zum Beispiel getunnelten Kathetern (v.a. Hickman und Broviac) und nicht getunnelten Kathetern wie zentralen Venenkathetern (ZVK) zeigen zum Teil deutliche Vorteile bezüglich der Komplikationsraten zugunsten des Portsystems. Greene et al. beschrieben 1988 eine Infektionsrate von 15% und eine Thromboserate von 22% bei Broviac-Kathetern gegenüber 3% bzw. 1% bei Portkathetern. Eine prospektive Studie ermittelte hingegen keinen Unterschied in der Häufigkeit portassoziierter Thrombosen, Infektionen und mechanischer Komplikationen zwischen getunnelten Kathetern (Hickman-Kathetern) und subkutan implantierten Portsystemen (70), allerdings waren hier nur 100 PatientInnen eingeschlossen. Ein neueres Review von 2014 zeigt einen klaren Vorteil bezüglich der Komplikationsrate von komplett implantierbaren Portsystemen im Vergleich mit externen zentralen Venenkathetern bei PatientInnen unter Chemotherapie. Die Portsysteme weisen

drei- bis viermal weniger Infektionen, nicht-infektiöse Komplikationen und komplikationsbedingte Explantationen auf als die externen zentralen Venenkatheter (11). Baumann Kreuziger et al. beschreiben ebenfalls einen Vorteil für Portsysteme im Vergleich mit anderen zentralen Venenkathetern was das Thromboserisiko betrifft, allerdings zeigt sich kein Unterschied beim Auftreten von Lungenembolien (10). Beckers et al. beschreiben eine erhöhte Infektionsrate bei ZVK (66,6% Infektionsrate gegenüber 17,9% bei Portkathetern) und eine erhöhte Thromboserate bei Portkathetern (14,3% Thromboserate gegenüber 0,0% bei ZVKs). Alle Katheter in der Studie von Baumann Kreuziger lagen in der Vena subclavia, wobei die Portsysteme eine deutlich längere Liegedauer (267,5 versus 27,6 Tage) aufwiesen, was die unterschiedliche Thromboserate sicher zum Teil erklären kann. Zusätzlich waren auch die onkologischen Diagnosen in den beiden Gruppen sehr unterschiedlich verteilt. In der ZVK-Gruppe waren 93,3% der PatientInnen an hämatologischen Krebserkrankungen erkrankt, in der Port-Gruppe hingegen nur 25%, während die restlichen 75% solide Tumoren aufwiesen (50). Die Kollektive sind also nicht unmittelbar vergleichbar und die Studienergebnisse somit durchaus kritisch zu hinterfragen. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass eine kürzere Katheterstrecke zu niedrigeren Thromboseraten führt, was auch die niedrigeren Thromboseraten bei linksseitig implantierten Portsystemen erklären kann (5).

Auch im Vergleich mit peripher implantierten zentralen Venenkathetern, sogenannten PICC, schneiden die Portsysteme gut ab. Eine neuere randomisierte Studie vergleicht Portsysteme und PICC und ermittelt eine deutlich höhere Thromboserate (8% vs. 1%, $p=0,002$) für PICC. Auch die Gesamtkomplikationsrate lag bei PICC höher ($p<0,001$) (71). Auch Patel et al. ermitteln für Portsysteme eine niedrigere Komplikationsrate (HR 0,25; $p=0,034$) (72). Robinson et al. beschreiben in einem recht aktuellen Review ebenfalls bessere Komplikationsraten für Portsysteme im Vergleich zu PICC (Infektionen: 2,1% vs. 6,0%, Thrombosen: 2,6% vs. 8,9%). Allerdings beschreiben die AutorInnen die Qualität der Daten als nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung (73).

Greene et al. beschrieben bereits in den 1980er Jahren den finanziellen Vorteil, den das deutlich teurere Portsystem aufgrund der geringeren Komplikationsrate gegenüber perkutanen Kathetersystemen hat (28). Auch Teichgräber et al. sehen einen wirtschaftlichen Vorteil der Portsysteme aufgrund ihrer potenziell langen Nutzungsdauer (4).

In den meisten Studien werden Portsysteme im Rahmen der Chemotherapie verwendet und untersucht, so auch im ambulanten Setting im Zusammenhang mit der Verwendung von Dauerinfusionspumpen (66). Auch die parenterale Ernährung (69,74), die Verabreichung von Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen (12,16), sowie die Blutentnahme (75) oder

auch die Langzeittherapie mit Antibiotika (12) sind in den meisten Fällen komplikationsarm möglich.

Mit peripheren Portsystemen, die über die Vena basilica angelegt werden beschäftigten sich Kawamura et al. 2008. Infektionen traten hier in 5,3% der Fälle auf. Eine portassoziierte Thrombose trat nur bei einer/m PatientIn auf (0,9% der Fälle). Alle PatientInnen waren an einem Kolorektalkarzinom erkrankt und erhielten über das Portsystem Zytostatika. Die Autoren bewerten den Arm-Port als gute Alternative zum thorakalen Portsystem (76).

Hier werden wie weiter oben beschrieben ausschließlich komplett implantierbare zentralvenöse Portsysteme thematisiert, welche im Rahmen einer Chemotherapie oder zur Verabreichung von parenteraler Ernährung eingesetzt werden. Die Spätkomplikationen, die im Zusammenhang mit diesen Portsystemen auftreten werden im Folgenden näher beleuchtet.

5.2.3 Portassoziierte Komplikationen im Literaturvergleich

In Bezug auf die Gesamtkomplikationsrate von zentralvenösen Portsystemen gab es in den letzten Jahren zahlreiche Analysen. Im Folgenden werden die Ergebnisse aktueller Studien im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung diskutiert.

2009 untersuchten Ignatov et al. ein relativ großes PatientInnenkollektiv mit gynäkologischen malignen Tumoren auf Früh- und Spätkomplikationen. Als Spätkomplikationen wurden hier Infektion, Katheterspitzenthrombose, portassoziierte Armvenenthrombose, Dislokation, Paravasat und Andere (hier z.B. das Lösen des Katheters von der Portkammer) gewertet. Die Katheterspitzenthrombose war definiert als die Unmöglichkeit, den Port anzuspülen bzw. Blut über das Portsystem abzunehmen²⁴. Die Diagnose Armvenenthrombose wurde bei klinischem Verdacht sonographisch gesichert. Insgesamt kam es in 19% der Fälle zu Komplikationen, hiervon 92% Spätkomplikationen, die zu 84% in den ersten 6 Monaten nach Portanlage auftraten. Es wurden verschiedene potenzielle Einflussfaktoren untersucht, einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung portassoziierten Komplikationen zeigten der BMI (> 28.75 kg/m²), die Implantation des Portsystems auf der linken Seite oder in der Vena subclavia, sowie die Lage der Portkatheterspitze im peripheren Teil der Vena cava superior (2). Im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Ignatov et al. unter anderem die Lage der Portkatheter als potenzielle Risikofaktoren. Diese spielte in der hier vorliegenden

²⁴ Entspricht in unserem Kollektiv der Katheterokklusion.

Studie keine Rolle, da sie im Rahmen der Datenerhebung²⁵ nicht erfasst wurden. Der Risikofaktor Übergewicht bzw. Adipositas wurde in unserer Studie ebenfalls untersucht, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate. Es zeigte sich in unserer Studie vielmehr ein vermeintlich protektiver Effekt eines BMI ≥ 25 kg/m² ($p=0,092$; $p=0,095$) beim komplikationsfreien Überleben (Kaplan-Meier; Cox-Regression) bezüglich der Infektionsrate, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass in der Gruppe BMI ≤ 25 kg/m² die untergewichtigen PatientInnen miteingefasst sind. Eine Tumorkachexie kann das Immunsystem zusätzlich negativ beeinflussen und so zu häufigeren Infektionen führen (69). Bei stärkerem Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) zeigt sich ein solcher protektiver Effekt nicht, was die o.g. These stützt.

Teichgräber et al. untersuchten 2011 in einer großen Studie ein Kollektiv von über 3000 Portsysteemen, die in einem radiologischen Interventionszentrum implantiert wurden. Punktiert wurde v.a. die rechte V. jugularis interna. Die Portsysteeme wurden in 97% der Fälle zur Applikation einer Chemotherapie implantiert, in den übrigen Fällen wurde eine parenterale Ernährung verabreicht. Unterschieden wurde in Komplikationen im Rahmen der Portanlage (weniger als 24 Stunden nach Portanlage), frühe (weniger als 30 Tage nach Portanlage) und späte Komplikationen (mehr als 30 Tage nach Portanlage). Bei der Gruppe der späten Komplikationen zeigten sich portassoziierte Thrombosen (2,57%) und Infektionen (4,77%) als häufigste Komplikationen (37). Diese Zahlen sind insgesamt relativ nah an denen unserer Studie, allerdings stellen bei Teichgräber et al. die Infektionen die größte Gruppe der Portkomplikationen dar. Dieser Unterschied zwischen der vorliegenden Studie und der aktuellen Literatur mag darin begründet sein, dass womöglich die Portinfektionen im elektronischen Dokumentationssystem der Praxis im Gegensatz zu den portassoziierten Thrombosen weniger lückenlos erfasst wurden, da kleinere Portinfektionen, z.B. Porttascheninfektionen oder ungeklärte Infektionen wie vorübergehendes Fieber unklarer Genese oft nicht mit einer externen Diagnostik einhergehen und auch nicht immer zwangsläufig eine Portexplantation nach sich ziehen. Ein weiterer Grund kann die standardisierte Portpflege mittels einer Verfahrensanweisung sein, die zum Beispiel die gründliche Händedesinfektion und die Verwendung von Handschuhen bei der Punktion der Portsysteeme anweist (77).

²⁵ Siehe auch Kapitel 3.2.1

In einer Folgestudie von 2014 betrachteten Teichgräber et al. 1393 Portsysteme aus dem o.g. Kollektiv. Berücksichtigt wurden hier die sieben häufigsten Grunderkrankungen (Pankreas-, Bronchial-, Magen-, Kolorektal-, Mamma- und Ovarialkarzinom, sowie Non-Hodgkin-Lymphom). Die Studie zeigt statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Grunderkrankung und dem Auftreten von Komplikationen. Bei den späten Komplikationen war die portassozierte Sepsis mit 3,9% der gesamten Komplikationen die häufigste Komplikation, gefolgt von der portassozierten Thrombose (46,1% der Spätkomplifikationen, 3,4% der gesamten Komplikationen). Insgesamt war die Komplikationsrate bei Magenkarzinomen mit 11,8% deutlich höher als bei anderen Grunderkrankungen, das kolorektale Karzinom lag mit 6,7% eher im niedrigen Bereich. Die portinduzierte Sepsis war signifikant häufiger bei Magen- und Bronchialkarzinomen ($p=0,006$). Die portassozierte Thrombose trat am häufigsten bei Pankreas- und Magenkarzinomen auf ($p=0,045$). In dieser Studie zeigt sich wie bei uns, dass kolorektale Karzinome (welche häufig mit thrombosebegünstigenden Zytostatika behandelt werden) kein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen aufweisen. Es besteht sogar eine signifikant niedrigere Komplikationsrate für Spätkomplifikationen bei PatientInnen, die an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind, was dem protektiven Effekt, der in unserer Studie ermittelt wurde, nahekommt (36). Auch Chang et al. beschreiben eine längere komplikationsfreie Verweildauer der Portkatheter bei PatientInnen, die an einem Kolorektalkarzinom leiden (1).

Tsutsumi et al. betrachteten 2012 ein PatientInnenkollektiv, welches Chemotherapien mit den als thrombose- und emboliebegünstigend geltenden Regimen FOLFOX oder FOLFIRI erhielt. Es trat während der Behandlungszyklen keine portassozierte Thrombose auf und die Komplikationsrate war insgesamt mit 1,28% (16 von 1246 Behandlungszyklen) sehr gering. Die Autoren empfehlen aufgrund der niedrigen Komplikationsrate die Implantation von Portsystemen ausdrücklich für die Behandlung von PatientInnen mit Kolorektalkarzinom (56). Eine weitere thrombose- und emboliebegünstigende Therapie ist die Antikörpertherapie mit Bevacizumab (Avastin®) (40). Kriegel et al. beschäftigen sich mit den portassozierten Komplikationen unter Bevacizumabtherapie. Die AutorInnen beschreiben einen signifikanten Anstieg der Wundheilungsstörungen an der Portimplantationsstelle bei einem Beginn der Bevacizumabtherapie in den ersten sieben Tagen nach Implantation. Bezüglich der Thrombosehäufigkeit ließ sich hingegen keine Signifikanz nachweisen (57). Auch in der hier vorliegenden Studie ließ sich keine statistisch signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten von portassozierten Thrombosen bei der Verabreichung thrombosebegünstigender Zytostatika feststellen, sondern es ließ sich hier vielmehr ein protektiver Effekt bzw. eine

entsprechende statistische Tendenz nachweisen²⁶. Eine statistisch signifikante Risikoerhöhung ließ sich jedoch beim Auftreten von Portokklusionen nachweisen²⁷. Diese Komplikation wird in vielen Studien nicht gesondert aufgeführt oder fällt unter die Gruppe der Portthrombosen. Man kann davon ausgehen, dass vielen Portokklusionen intraluminale Thromben zugrunde liegen, die somit bei einer anderen Definition als portassozierte Thrombose zu werten wären.

Insgesamt unterscheiden sich die Komplikationsraten in den aktuellen Studien nur wenig, in einer größeren brasilianischen Studie zeigt sich eine Häufigkeit von 4,3% für portassozierte Infektionen, 1,2% für Porttascheninfektionen, 2,5% für portassozierte Thrombosen und 0,7% für Portokklusionen (52). In einer weiteren Arbeit von 2011 untersuchten Teichgräber et al. 182 Portsysteme, die aufgrund von Komplikationen explantiert werden mussten. Da hier nicht das PatientInnenkollektiv, sondern nur die komplikationsbedingt explantierten Portsysteme analysiert wurden, unterscheiden sich die Zahlen naturgemäß von den übrigen Studien und sind so nur bedingt vergleichbar. Hier stellte die portassozierte Sepsis mit 69,4% die häufigste Komplikation dar, gefolgt von der katheterassozierten Thrombose mit 14,5%, der nichtthrombotischen Dysfunktion (9,3%) und der Porttascheninfektionen (4,7%). Die höchste Infektionsrate hatten PatientInnen mit Mangelernährung und hämatologischen Erkrankungen. (69). Diese Analyse stützt die o.g. These, dass Untergewicht bzw. Tumorkachexie einen infektionsbegünstigenden Effekt haben kann.

Seok et al. untersuchten 2014 eine Gruppe von 156 PatientInnen mit 165 Portsystemen. Potenzielle Einflussfaktoren waren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Kathetertyp, vorherige Chemotherapie sowie Laborergebnisse wie Leuko- und Thrombozytenzahl, Hämoglobin und Gerinnungswerte. Insgesamt kam es in 19% der Fälle zu Spätkomplika-tionen, davon 6% Pilzinfektionen (per Blutkultur nachgewiesen), 3% Bakteriämien, 2% portassozierte Thrombosen. Signifikante Zusammenhänge zu den o.g. Einflussfaktoren wurden bei diesem kleinen Kollektiv im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie nicht ermittelt (68).

Chang et al. beschäftigten sich 2013 mit dem erhöhten Risiko für Portkomplika-tionen bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Karzinom-erkrankungen, die im palliativen Setting behandelt werden. Die häufigste Komplikation war auch hier die portassozierte Infektion (8,9%), diese

²⁶ Siehe Kapitel 4.2.1, 4.3.1, 4.4.1 und 4.5.1.

²⁷ Siehe Kapitel 4.2.3 und 4.3.3

traten signifikant häufiger bei palliativen PatientInnen (HR = 7,3, 95% CI = 1,2 – 46,0) auf (1). Während dieser Zusammenhang medizinisch schlüssig erscheint, da palliative PatientInnen durch die fortgeschrittene Grunderkrankung meist stärker immunsupprimiert sind, ist ein Vergleich mit der hier vorliegenden Analyse schwierig, da die Tumorstadien nicht Teil der Studie waren und der Anteil an hoch palliativen PatientInnen durch das ambulante Setting vermutlich deutlich geringer ausfällt als bei Erhebungen im stationären Setting.

Eine weitere große Studie zum Thema Portkomplikationen wurde von Schumacher et al. bereits 2007 durchgeführt. Das Kollektiv erfasste 3498 Portsysteme, in 99% der Fälle zur Verabreichung einer intravenösen Chemotherapie. Insgesamt traten in 5,7% der Fälle (199 PatientInnen) Komplikationen auf, davon 2,4% (85 PatientInnen) Infektionen und 1,8% (63 PatientInnen) Thrombosen, hiervon wiederum 43 reine Portthrombosen und 20 Thrombosen der oberen Extremitäten (78). Insgesamt ist hier die Komplikationsrate eher gering, auch im Vergleich zu unserer Analyse. Ein Grund kann die ausführliche Portpflege durch geschultes Personal sein. So wurde zum Beispiel nach dem Ende jeder Therapiesitzung das Portsystem mit einem Heparinblock versehen, welcher bei Nichtbenutzung alle 4 bis 6 Wochen erneuert wurde. Ein solcher Aufwand ist im Vergleich mit anderen Studien eher ungewöhnlich. Wie in fast allen Studien ist auch hier im Gegensatz zu unserer Studie die Portinfektion die häufigste Komplikation.

In unserer Studie lag die Gesamtkomplikationsrate bei 10,81%. Diese ist im Vergleich mit anderen Studien eher im unteren Bereich angesiedelt. Ein Grund hierfür kann zum einen die standardisierte Pflege in der Praxis mittels Verfahrensanweisung (SOP) (77) sein, welche klare Anweisungen zur Portpflege gibt. Ein weiterer Grund kann die bereits beschriebene nicht ganz lückenlose Dokumentationen aufgrund der Limitationen der elektronischen Datenerfassung²⁸ sein. Die drei häufigsten portassoziierten Spätkomplikationen waren Thrombose, Infektion und Okklusion, was sich mit der aktuellen Datenlage deckt. Allerdings trat in unserem Kollektiv die Thrombose mit 4,99% am häufigsten auf, gefolgt von der Portinfektion mit 3,53%. Dies weicht von den Ergebnissen der meisten anderen AutorInnen ab. Im Allgemeinen wird die Portinfektion als die häufigste Spätkomplikation angegeben. Die o.g. Punkte können gegebenenfalls auch die niedrige Infektionsrate erklären²⁹. Ebenfalls könnte auch die in der vorliegenden Arbeit gewählte Definition für portassoziierte Infektionen

²⁸ Siehe auch Kapitel 3.2.1.

²⁹ Siehe hierzu auch Kapitel 5.4.2.

ein Grund für die abweichenden Zahlen sein. So wurde hier beispielsweise Fieber unklarer Genese ohne Nachweis einer oberflächlichen oder tiefen Portinfektion nicht als Portkomplikation gewertet. Dies wird in anderen Studien zum Teil anders gehandhabt. Auf die Definition der portassoziierten Infektionen wird in Kapitel 4.3 näher eingegangen.

Insgesamt ist die Datenlage aufgrund der Vielzahl von Studien und den zum Teil doch sehr unterschiedlichen Studiendesigns eher unübersichtlich, direkte Vergleiche zu unserer Analyse sind nicht immer möglich, es zeigen sich jedoch durchaus interessante Parallelen und Unterschiede. Nach dem nun erfolgten Überblick über die Datenlage mit Bezugnahme auf die hier vorliegende Arbeit wird im Folgenden näher auf die einzelnen Komplikationen und die damit verbundenen Risikofaktoren eingegangen.

5.3 Portassoziierte Thrombosen

5.3.1 Definition portassoziiierter Thrombosen

In dieser Dissertationsschrift ist die portassoziierte Thrombose definiert als Thrombose des porttragenden Gefäßes, Katheterspitzenthrombus oder mit dem Portkatheter in Verbindung gebrachte Thrombose der oberen Extremitäten. Als Thrombose definiert wurde ein solches Ereignis nur, wenn die Diagnose durch Bildgebung und/oder eindeutige klinische Symptomatik durch die behandelnden Ärzte gestellt wurde. In der Literatur bezeichnen die meisten Autoren als katheterassoziierte Thrombosen solche Thrombosen, die die Vene(n), betreffen in welcher/n der Katheter zum Liegen kommt (79). Die S2-Leitlinie der DGA (Deutsche Gesellschaft für Angiologie) definiert die katheterassoziierte Thrombose als tiefe Armvenenthrombose, die durch liegende zentrale Venenkatheter (ZVK) oder Langzeitkatheter verursacht wird (80). Einige Autoren, so auch Teichgräber et al., fassen unter dem Begriff katheterassoziierte Thrombose auch Katheterokklusionen zusammen. Sie unterteilen die Thrombosen in präexistierende Thrombosen der zentralen Venen (nicht katheterassoziiert), murale Thrombosen an der Katheterspitze, Katheterspitzenthrombosen mit Katheterokklusion und die fibrinöse Ummantelung des Katheters (37). Im Gegensatz zu Teichgräber et al. werden Katheterokklusionen in der hier vorliegenden Arbeit von portassoziierten Thrombosen unabhängig betrachtet. Als Katheterokklusionen wurden Fälle definiert, in denen der Katheter sich nicht anspülen ließ, aber keine Zeichen einer Thrombose bestanden, bzw. eine solche nicht diagnostiziert werden konnte. Ein Katheterspitzenthrombus bzw. ein intraluminaler

Thrombus mögen bei einigen dieser Fälle vorgelegen haben, wurden aber nicht sicher per Bildgebung diagnostiziert.³⁰

Katheterassoziierte Thrombosen sind ernstzunehmende Komplikationen im klinischen Alltag von PatientInnen mit zentralen Venenkathetern und Langzeitkathetern. Die Folge können weitere, teils lebensbedrohliche Komplikationen, wie Embolien oder das postthrombotische Syndrom sein, welches sich durch Schmerzen in der betroffenen Extremität, Schweregefühl, Krämpfe, Schwellung, Ödeme, Varikosis und in schweren Fällen Ulzerationen auszeichnet (81,82).

5.3.2 Epidemiologie katheterassoziiierter Thrombosen

Katheterassoziierte Venenthrombosen stellen zusammen mit den katheterassoziierten Infektionen die häufigsten Komplikationen bei zentralen Venenkathetern dar. Ca. 10% aller tiefen Venenthrombosen sind Thrombosen der oberen Extremitäten (5), 70-80% dieser Thrombosen der oberen Extremitäten und ca. 10% aller venösen Thromboembolien treten in Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter auf (83). Meist sind die Vena subclavia, Vena axillaris, Vena jugularis interna oder die Vena brachiocephalica betroffen (5). Ein zuletzt beobachteter Anstieg im Auftreten von Thrombosen der oberen Extremitäten kann womöglich auf die vermehrte Nutzung von zentralen Venenkathetern seit Einführung und vermehrter Nutzung der Portkatheter zurückgeführt werden (84). Das Auftreten einer venösen Thrombose bei maligner Grunderkrankung hat einen negativen Einfluss auf das Outcome der entsprechenden PatientInnen. An Krebs erkrankte PatientInnen, die eine Thrombose hatten, haben laut Muñoz et al. ein erhöhtes Risiko für Blutungen, rezidivierende Thrombosen und eine geringere Überlebenserwartung im Vergleich zu nicht an Krebs erkrankten PatientInnen (85).

In der aktuell vorhandenen Literatur zum Thema werden mitunter sehr unterschiedliche Zahlen zur Häufigkeit von (port-)katheterassoziierten Thrombosen gemacht. Dies liegt unter anderem an den unterschiedlichen Studiendesigns. Retrospektive Studien betrachten in der Regel (wie die hier vorliegende Arbeit) nur Thrombosen, bei denen die PatientInnen Symptome zeigen. Symptomlose Thrombosen bleiben unberücksichtigt (1,2,37). Prospektive Studien führen zum

³⁰ Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Kapitel 5.5.1.

Teil unabhängig vom Vorliegen von Symptomen Ultraschallkontrollen oder andere bildgebende Verfahren durch und detektieren so auch asymptomatische Thrombosen (86-88). Verso gibt die Varianz in der Häufigkeit mit 0,3 bis 28,0% für symptomatische Thrombosen an und erklärt diese mit unterschiedlichen Studiendesigns und PatientInnenkollektiven. Bei prospektiven Studien mit symptomunabhängigem Phlebographiescreening liegt die Häufigkeit für katheterassoziierte Thrombosen laut Verso bei 27 bis 66% (89), in einer Studie von 2008 geben Verso et al. eine Thromboserate von 16% bei regelmäßigem sonographischem Screening an (51). Beckers et al. geben für symptomatische Thrombosen von Portkathetern eine Inzidenz von 4,3% an, allerdings bei einem sehr kleinen, und somit wenig repräsentativen, Kollektiv von 28 PatientInnen (50). Van Rooden et al. geben die Inzidenz der symptomatischen und asymptomatischen katheterassoziierten Thrombosen mit 2 bis 67% an, wobei die symptomatischen Thrombosen mit 0% bis 12% deutlich seltener auftreten und nicht nur Portkatheter, sondern auch ZVK in dieser Studie behandelt werden (90). Die Relevanz der asymptomatischen Thrombosen für die PatientInnen und den klinischen Alltag bleibt letztendlich fraglich (5), da symptomfreie PatientInnen mit funktionierenden Portsystemen keinen direkten Vorteil von der Therapie einer asymptomatischen Thrombose zu erwarten haben.

Weitere Gründe für die wenig verlässlichen Zahlen in der Literatur können das häufig retrospektive Studiendesign, heterogene Studiengruppen (z.B. ganze Studien mit nur einer Krebsentität), unklar definierte Follow-up-Intervalle und niedrige Fallzahlen sein (79).

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie traten portassozierte Thrombosen mit einer Inzidenz von 4,99% auf (Inzidenzdichte 0,1333 pro 1000 Kathetertage). Insgesamt gab es 24 Fälle mit gesicherten portassozierten Thrombosen. Die mittlere Liegedauer des Portsystems bis zum Auftreten der Komplikationen betrug 2,56 Monate (Maximum 10 Monate, Minimum 0,5 Monate, Median 2 Monate). Die Zahlen decken sich mit anderen aktuellen Studien. Teichgräber et al. beschreiben 3,7% portassozierte Thrombosen bei Chemotherapie-PatientInnen (69), Kamphuisen et al. beschreiben ca. 5% symptomatische Thrombosen bei PatientInnen mit zentralen Langzeitvenenkathetern (79), Ignatov et al. geben die Thromboserate bei Portsystemen mit 5,4% an, allerdings sind hier nach unserer Definition auch Portokklusionen mit erfasst (2).

Eine der wenigen prospektiven Studien zum Thema portassozierte tiefe Venenthrombosen der oberen Extremitäten ist eine Studie von 2010 an PatientInnen mit kolorektalen Karzinomen. Die PatientInnen wurden in bestimmten Intervallen sonographisch untersucht, unabhängig vom Auftreten von Symptomen. Es zeigte sich eine sehr hohe Rate an

katheterassoziierten Thromben. Bereits bei der ersten Ultraschallkontrolle nach einem Monat zeigten sich bei 70% der PatientInnen Thromben um den Katheter, allerdings ohne Okklusion des Katheterlumens, okkludierende Thromben zeigten sich in 3% der Fälle bei der ersten Kontrolle. Insgesamt gab es 10 Fälle mit okkludierenden Thromben, wobei hiervon nur 5 PatientInnen Symptome zeigten. Alle 10 PatientInnen erhielten eine antikoagulative Therapie und konnten die Chemotherapie uneingeschränkt fortführen (88). Die Relevanz der großen Zahl an asymptomatischen Thrombosen bleibt hier fraglich. Boddi et al. führten eine ähnliche prospektive Studie durch. Hier zeigten sich bei der ersten sonographischen Kontrolle nach einem Monat in 1,25% der Fälle katheterassoziierte asymptomatische Thromben. Die extrem niedrige Zahl der asymptomatischen Thrombosen im Vergleich zu anderen Arbeiten, wie z.B. Yukisawa et al. (s.o.) wird von den Autoren nicht näher beleuchtet, es wird lediglich auf die starken Schwankungen innerhalb der verschiedenen Studien bezüglich asymptomatischer katheterassoziiierter Thrombosen verwiesen (hier mit 6 bis 33% angegeben). Als einziger signifikanter Risikofaktor wurde die Portanlage auf der linken Körperseite angegeben (86). Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Zahlen können unterschiedliche PatientInnenkollektive sein (bei Yukisawa et al. wurden nur PatientInnen mit Kolorektalkarzinom erfasst, Boddi et al. gehen auf die malignen Grunderkrankungen nicht näher ein). Auch unterschiedliche Kriterien bei den regelmäßigen Sonographien könnten die Studienergebnisse beeinflussen. Letztere wurden in den beiden Studien nicht näher beschrieben.

Eine weitere Studie gibt eine Inzidenz symptomatischer portassoziierter Armvenenthrombosen von 1,29% (95% CI 0,2 ; 2,4) bei der Verwendung von Portsystemen an. Asymptomatische Thrombosen wurden hier nicht untersucht (91).

Ein klinisch relevantes Risiko bei katheterassoziierten Thrombosen stellen die möglichen Komplikationen Lungenembolie und postthrombotisches Syndrom dar. Die Lungenembolie nach katheterassoziiierter Thrombose wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 8 bis 25% angegeben (10,79,89,92,93). Das postthrombotische Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 10 bis 30% auf (5,93). Ein relativ aktuelles Review gibt für symptomatische Lungenembolien eine Häufigkeit von 5 bis 14% an, für rezidivierende Thrombosen eine Häufigkeit von 2 bis 5% (5).

In der hier vorliegenden Analyse wurden bei keiner der aufgetretenen Thrombosen Folgekomplikationen wie Lungenembolien, postthrombotische Syndrome oder Thromboserezidive beschrieben, sodass hier kein direkter Vergleich möglich ist. Es ist jedoch bei dem o.g. hohen Risiko für beispielsweise das Auftreten des postthrombotischen Syndroms

durchaus zu überlegen, ob einige PatientInnen entsprechende Symptome hatten und diese nicht angegeben bzw. nicht von den behandelnden Ärzten haben abklären lassen.

5.3.3 Risikofaktoren für portassoziierte Thrombosen

Zentrale Venenkatheter gelten in der aktuellen Literatur als unbestrittener Risikofaktor für das Auftreten von Thrombosen der oberen Extremitäten. Blom et al. beschreiben den Zusammenhang von Armvenenthrombosen mit Krebserkrankungen, zentralvenösen Kathetern und weiteren Risikofaktoren. KrebspatientInnen mit Krebserkrankungen ohne zentralvenösen Katheter zeigten bereits ein knapp achtfach erhöhtes Risiko für Thrombosen der oberen Extremität (OR_{crude}=7,7; 95%KI [4,6 ; 13,0]). PatientInnen mit zentralvenösem Katheter hatten darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Risiko für Armvenenthrombosen im Vergleich zur Kontrollgruppe (23% versus 0,04% in der Kontrollgruppe) (94).

5.3.3.1 Überblick über die aktuelle Datenlage

Welche PatientInnenkollektive ein besonders hohes Risiko haben, eine katheterassoziierte Thrombose zu entwickeln, ist in der aktuellen Literatur umstritten. Als allgemeine Risikofaktoren gelten Alter, maligne Erkrankung, Chemotherapie, Infektion, vorangegangene Thrombose und Hyperkoagulabilität (5). Schumacher et al. erarbeiteten basierend auf eigenen Zahlen und der Studienlage 2007 eine Liste von potenziellen Risikofaktoren für portassoziierte Thrombosen. Diese umfasst katheterbezogene Risikofaktoren wie Implantationstechnik, Material, Erfahrungsgrad der Operateure und der Pflege - sowie den Zeitpunkt der Implantation, ebenso wie PatientInnenbezogene Risikofaktoren wie maligne Erkrankung, Chemotherapie, generelle Risikofaktoren wie z.B. Alter, Übergewicht, Rauchen und Thromboseprophylaxe (78). Eine der größten Metanalysen aus dem Jahr 2011 umfasst insgesamt 5636 PatientInnen aus Studien aus den Jahren 1995 bis 2008 und ermittelt diverse Risikofaktoren, die mit katheterassoziierten Thrombosen assoziiert sind: Implantierte Portsysteme senken das Thromboserisiko im Vergleich zu Oberarm-Ports. (OR 0,43; 95% CI 0,23-0,80; p=0,008). Mögliche Gründe hierfür könnten seltener auftretende Infektionen sein oder die Tatsache, dass die Arm-Ports mehr Bewegungen ausgesetzt sind als die Brust-Ports. Thrombosebegünstigend waren tiefe Venenthrombosen in der Vorgeschichte (OR 2,03; 95% CI 1,05-3,92; p=0,034), Punktion der Vena subclavia (OR 2,16; 95% CI 1,07-4,34; p=0,029) und eine fehlerhafte Lage der Katheterspitze (OR 1,92; 95% CI 1,22-3,02; p=0,04) (95).

Blom et al. geben das Risiko für Armvenenthrombosen (unabhängig vom Vorliegen eines zentralen Venenkatheters) bei PatientInnen im Wochenbett als zweifach erhöht an. Auch eine

familiäre Thrombosebelastung, prothrombotische Gerinnungsstörungen, Operationen, Immobilisation des betroffenen Arms und orale Kontrazeptiva scheinen das Risiko für Armvenenthrombosen zu erhöhen. Hormonersatztherapie, Adipositas, Bewegungsmangel und Reisen führen alleine nicht zu mehr Armvenenthrombosen, allerdings haben adipöse PatientInnen bei Operationen ein 23-fach erhöhtes Risiko für Armvenenthrombosen (94).

Tabatabaie et al. beschreiben als Risikofaktoren für Portthrombosen in einer Kohortenstudie mit über 51.000 PatientInnen gastrointestinale Tumore (OR=1,51; p=0,003), metastasierte Tumoren (OR=1,78; p=0,003) und Bronchialkarzinome (OR=1,64; p=0,0008). Außerdem zeigten u.a. PatientInnen mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium ein erhöhtes Risiko für eine portassozierte Thrombose (OR=5,04; p<0.0001). Allerdings betrug der Anteil an Thrombosen in der Kohorte lediglich 1,81% (96).

Verso et al. geben als Risikofaktoren für symptomatische und asymptomatische katheterassozierte Thrombosen bei ZVK eine falsche Katheterlage, Radiotherapie im Brustbereich, ZVK-Lage links und Fernmetastasen an (51).

Die Risikofaktoren für katheterassozierte Thrombosen werden in der Literatur meist in katheterbedingte und PatientInnenbedingte Risikofaktoren unterteilt (5,82). Erstere umfassen das verwendete Material, die Anzahl der Punktionsversuche, die Anzahl der Lumen, die Katheterlänge u.a. die Lokalisation der Katheterspitze (5). Katheterbezogene Risikofaktoren spielen in unserer Studie keine Rolle, da die Portkatheter nicht in der untersuchten Praxis implantiert wurden und das Augenmerk der Analyse auf dem Verlauf während der Therapie liegt. In der Literatur werden sowohl die Katheterlage (rechts oder links, V. subclavia oder V. jugularis interna) als auch die Lage der Katheterspitze als potenzielle Risikofaktoren diskutiert (18,75,86,95).

Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich mit PatientInnenbezogenen Risikofaktoren. Diese können erneut unterteilt werden in allgemeine PatientInnenbedingte Risikofaktoren wie hohes Alter, männliches Geschlecht, Thromboembolien in der Eigenanamnese, diverse Komorbiditäten und Immobilisation; sowie zum anderen in krebsbedingte bzw. therapiebedingte Risikofaktoren wie Grunderkrankung, Erkrankungsstadium, Chemotherapie und andere onkologische Therapieformen, Operationen, Bestrahlung (81).

5.3.3.2 Ergebnisse der statistischen Analyse

In der hier vorliegenden Studie konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen bestimmten Risikofaktoren und dem Auftreten portassoziierter Thrombosen ermittelt werden, es zeigten sich jedoch einige nicht signifikante Tendenzen. Eine nichtsignifikante Tendenz konnte für das Auftreten von portassozierten Thrombosen bei Patientinnen mit Mammakarzinom ermittelt werden. Das Vorliegen eines Mammakarzinoms würde (bei statistischer Signifikanz) das Risiko verdoppeln ($OR=2,2$), allerdings lag der p-Wert in der logistischen Regression und auch den Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier und COX-Regression) über 0,05 und war somit nicht als statistische Signifikanz zu werten. In der Literatur gibt es nur wenige Daten, die einen thrombosebegünstigenden Effekt des Mammakarzinoms stützen. Eine These zur Risikoerhöhung für Thrombosen bei Mammakarzinom könnte die Verabreichung oraler antihormoneller Therapien beim Mammakarzinom sein. Allerdings ergab sich hier in der vorliegenden Arbeit keine statistische Signifikanz oder Tendenz. Die Anzahl der PatientInnen mit Mammakarzinom war allerdings im Vergleich zu anderen Entitäten mit 16,4% eher gering und es ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die PatientInnen bei den gängigen Chemotherapieregimen die antihormonelle Therapie erst im Anschluss an die Chemotherapie, also häufig nach Explantation des Portkatheters erhalten, sodass die Anzahl der erfassten antihormonellen Therapien ebenfalls eher niedrig war. Eine Studie mit einer größeren Anzahl an Mammakarzinom-PatientInnen könnte hier genauere Ergebnisse liefern.

Das Kolorektalkarzinom ($OR=0,455$) und die Gabe einer thrombosebegünstigenden Chemotherapie ($OR=0,440$) stellten sich in unserer Auswertung als protektive Faktoren bezüglich der Portthrombose dar. Diese Faktoren sind in der logistischen Regression als nichtsignifikante Tendenz zu werten, bei den Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier und COX-Regression) zeigten sich allerdings statistische Signifikanzen mit p-Werten $<0,05$. Dieses Ergebnis erscheint nicht unmittelbar einleuchtend. PatientInnen mit Kolorektalkarzinom stellten die mit Abstand größte untersuchte Gruppe in der Studie dar. Dieses Kollektiv erhielt in den meisten Fällen eine thrombose- oder emboliebegünstigende Therapie. Die niedrige Zahl an thromboembolischen Ereignissen könnte beispielsweise dadurch begründet sein, dass in diesem speziellen Kollektiv eine höhere Anzahl an PatientInnen eine Thromboseprophylaxe erhielten. Dies ließ sich allerdings im Rahmen der Datenerhebung nicht verifizieren. Es ist angesichts dieser Ergebnisse davon auszugehen, dass entweder thromboembolische Ereignisse oder verabreichte antikoagulative Medikation in der elektronischen PatientInnenakte nicht erfasst wurden, was im größten Kollektiv letztendlich stärker ins

Gewicht fällt. Hier zeigt sich ein klarer Nachteil einer retrospektiven Beobachtungsstudie ohne direkte PatientInnenbefragung.

5.3.3.3 Maligne Erkrankung als Risikofaktor

Grundsätzlich haben an Malignomen erkrankte PatientInnen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko, eine Thrombose zu entwickeln. Das Risiko für venöse Thrombosen bei KrebspatientInnen ist bis zu siebenfach erhöht im Vergleich zu Menschen ohne maligne Erkrankungen (64). Ein dauerhafter zentralvenöser Zugang erhöht dieses Risiko weiter (81,97), sodass die Venenthrombose und die katheterassoziierte Thrombose ernstzunehmende Komplikationen darstellen, die den weiteren Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten der PatientInnen erheblich beeinflussen können (3). Es gilt inzwischen als bewiesen, dass von Tumorzellen produzierte Faktoren wie Gewebefaktoren und Plasminogenaktivatoren die Entstehung venöser Thromboembolien begünstigen (98). Studien zeigen außerdem, dass niedrigere Level an Koagulationsinhibitoren, eine gehemmte Fibrinolyse sowie höhere Level an Antiphospholipid-Antikörpern und eine erworbene aktivierte Protein-C-Resistenz bei KarzinompatientInnen die Entstehung von Thrombosen begünstigen (99). Ein noch höheres Risiko für Venenthrombosen haben offenbar an Krebs erkrankte PatientInnen mit Faktor-V-Leiden-Mutation. Krebserkrankte TrägerInnen der Mutation weisen ein bis zu 12-fach erhöhtes Risiko für Venenthrombosen im Vergleich zu TrägerInnen ohne maligne Erkrankung auf, ähnliche Zahlen zeigen sich auch für die Prothrombin A-Mutation (64).

Die Art der malignen Grunderkrankung als Risikofaktor wird in der Wissenschaft kontrovers diskutiert. Alle AutorInnen betonen die Relevanz der Krebserkrankung als solche für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse (78,81,97), bezüglich der unterschiedlichen Tumorentitäten gibt es jedoch keine einheitlichen Zahlen. So ermittelten Kakkar et al. 2003 mittels einer Umfrage unter behandelnden Ärzten und Ärztinnen, dass das Pankreaskarzinom sowie maligne Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen (100). Andere Analysen gaben Endometriumkarzinome und Hirntumoren (101), Ovarialkarzinome (101,102), Pankreaskarzinome (3,36,101), Magenkarzinome (3,36) und andere gastrointestinale Tumoren (64), Bronchialkarzinome (3,64), sowie Promyelozytenleukämie (58) und hämatologische maligne Erkrankungen im Allgemeinen (64,101) als thrombosebegünstigend an. Auch eine höhere Thromboserate durch Kompression der oberen Abflusswege durch Tumoren in Brustkorb und Mediastinum (103), sowie durch Fernmetastasen (64) wird in der Literatur beschrieben.

Ein protektiver Effekt für PatientInnen mit Kolorektalkarzinom bezüglich portassoziierter Thrombosen - wie in unserer Studie gezeigt - wird in der Literatur nicht beschrieben, allerdings beschreiben Teichgräber et al. eine vergleichsweise niedrige Thromboserate für Kolorektalkarzinome im Vergleich zu anderen Entitäten (36). Bezüglich der Gesamtkomplikationsrate zeigen einige Autoren gar einen protektiven Effekt für PatientInnen mit Kolorektalkarzinom (1,36).³¹

Zu dem in unserer Studie tendenziell thrombosebegünstigendem Mammakarzinom gibt es in der aktuellen Literatur recht wenige Studien bezüglich (port-)katheterassoziierter Thrombosen. Eine sehr frühe Studie mit BrustkrebspatientInnen, die entweder 12 Wochen lang mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil, Vincristine, Prednisolon, Doxorubicin und Tamoxifen oder 36 Wochen lang mit demselben Schema ohne Tamoxifen behandelt wurden, zeigt ein gehäuftes Auftreten von Thrombosen während beider Regime, jedoch trat keine Thrombosen nach der Therapie auf, was die Vermutung nahelegt, dass die Chemotherapie das Auftreten von Thrombosen begünstigt und nicht die Diagnose des Mammakarzinoms an sich (104). Eine aktuelle Studie gibt die Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen bei PatientInnen mit Mammakarzinom mit 16,4% an, was ebenfalls einer erhöhten Thromboserate im Vergleich zu Studien mit anderen oder gemischten Tumorentitäten entspricht. El-Balat et al. untersuchen in dieser retrospektiven Studie ausschließlich PatientInnen mit Mammakarzinom. Sie identifizieren keine speziellen Risikofaktoren bezüglich Alter der PatientInnen, Tumorstadien, Histologie und Operationsmethode, jedoch ist die Thromboserate insgesamt mit 16,4% erwähnenswert hoch, was zu unseren Ergebnissen passt (105).

5.3.3.4 Therapie als Risikofaktor

Die Verabreichung einer Chemotherapie gilt als Risikofaktor für die Entstehung thrombotischer Ereignisse, wobei das Risiko in der eigentlichen Therapiephase am höchsten ist (104). Heit et al. beschreiben eine Risikoerhöhung durch die Verabreichung einer Chemotherapie bei PatientInnen mit maligner Erkrankung (OR 6,5 mit vs. OR 4,1 ohne Chemotherapie) (106). Einige Autoren erwähnen Zytostatika wie 5-Fluoruracil, sowie auch Cisplatin oder antihormonelle Therapien wie Tamoxifen bei Mammakarzinom als risikoerhöhend für venöse Thrombosen (81). Seng et al. beschreiben eine Therapie mit Cisplatin ebenfalls als Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen (RR= 1,67; 95% CI [1,25 ; 2,23] p = 0,01) bei

³¹ Mehr zu diesen Studien in Kapitel 5.2.3.

PatientInnen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (107) und auch Khanna et al. beschreiben eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie aus Epirubicin, Cisplatin und Gemcitabine als thrombosebegünstigend bei PatientInnen mit Ösophaguskarzinom (108). Cisplatin wurde in der hier vorliegenden Studie nicht als thrombosebegünstigend gewertet, da in der entsprechenden Fachinformation kein Hinweis auf ein erhöhtes Thrombose- oder Embolierisiko gegeben wird (109).

Die Verabreichung von 5-Fluoruracil in Kombination mit Leukovorin bei PatientInnen mit Kolorektalkarzinom erhöht laut einiger Autoren das Risiko für Thrombosen (81,110). In unserer Studie wurde das FOLFOX-Schema (5-Fluoruracil, Leucovorin und Oxaliplatin) als thrombosebegünstigend geführt, da in der Fachinformation von Oxaliplatin die tiefe Venenthrombose als häufige Nebenwirkung angegeben wird (42). In der hier vorliegenden Studie hingegen zeigte sich ein scheinbar protektiver Effekt der thrombosebegünstigenden Chemo- und Immuntherapien³², der in der logistischen Regression als nicht signifikante Tendenz (OR 0,44, p=0,062) und in der Kaplan-Meier-Analyse und der Cox-Regression (HR 0,393, p=0,029) als statistische Signifikanz gewertet werden kann. Dieser Effekt deckt sich mit den o.g. Studien insofern, dass auch andere Studien, die speziell PatientInnenkollektive unter ähnlichen Chemotherapieregimen, wie z.B. FOLFOX, oder unter Antikörpertherapien wie Bevacizumab untersuchten, kein erhöhtes Thromboserisiko für diese Risikogruppen ermitteln konnten (55-57)³³. Protektive Effekte wurden jedoch in diesen Studien nicht beschrieben.

Gerotziafas et al. definieren in einem Score zur Berechnung des individuellen Thromboserisikos bei Krebs-PatientInnen Anthrazykline und antihormonelle Therapien als einen Risikofaktor (111). In der hier vorliegenden Studie wurden Anthrazykline nicht in der Gruppe der thrombosebegünstigenden Therapien erfasst, da diese laut Fachinformation kein erhöhtes Thromboserisiko als Nebenwirkung aufweisen. Die antihormonellen Therapien³⁴ wiesen keine statistischen Signifikanzen oder Tendenzen in Bezug auf portassozierte Thrombosen auf, was damit zusammenhängen kann, dass die meisten PatientInnen die antihormonelle Therapie nach Erhalt einer zytostatischen Therapie, d.h. häufig nach

³² Siehe zu den als thrombosebegünstigend klassifizierten Therapien auch Kapitel 3.2.1

³³ Siehe hierzu auch Kapitel 5.2.3.

³⁴ Siehe hierzu auch Kapitel 3.2.1

Entfernung des Portsystems erhalten und der Therapiezeitraum mit antihormoneller Therapie so nicht vollständig im Rahmen der Analyse erfasst wurde.

Nicht nur intravenöse oder orale Therapien, sondern auch malignomspezifische Operationen erhöhen das Thromboserisiko bei KrebspatientInnen (112), wobei es hier Unterschiede zwischen den einzelnen Operationen, den zugrundeliegenden Krebserkrankungen (ein erhöhtes Risiko zeigt sich für Bronchial-, Prostata-, Uterus- und Ovarialkarzinome sowie für gastrointestinale Karzinome) und je nach Operationsdauer gibt (113). Nobili et al. geben in einer Studie mit sehr niedrigen Fallzahlen (1,38% portassozierte Thrombosen bei n=145 PatientInnen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom) eine operative Entfernung der Metastasen als Risikofaktor für venöse Thromboembolien an (97). In unserer Studie wurden Operationen nicht berücksichtigt, da die PatientInnen im ambulanten Setting im Rahmen einer neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen karzinomspezifischen Therapie beobachtet wurden.

5.3.3.5 Allgemeine PatientInnenbezogene Risikofaktoren

Venöse Thromboembolien in der Eigenanamnese gehen mit einem erhöhten Risiko für katheterassozierte Thrombosen einher (95,97). Ein Zusammenhang mit erblich bedingten Thrombophilien wie der Faktor-V-Leiden-Mutation ist nicht eindeutig gesichert (114). Ein erhöhtes Risiko durch venöse Thromboembolien in der Eigenanamnese konnten wir anhand unserer Studie nicht nachweisen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Nebenerkrankungen und portassozierten Thrombosen ließ sich weder für venöse Thromboembolien noch für arterielle Verschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus Typ 2 in der Eigenanamnese nachweisen. Auch Übergewicht wirkte sich nicht thrombosebegünstigend aus. Lavau-Denes et al. konnten in einer prospektiven Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten portassoziierter Thrombosen ermitteln. Ebenso hatten auch Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf das Auftreten protassoziierter Thrombosen (75).

Das Vorhandensein einer akuten Infektion ist ein Risikofaktor für venöse Thromboembolien, unabhängig vom Ort der Infektion und vom Vorhandensein eines Katheters (115). Eine Studie beschrieb 2005 auch einen direkten Zusammenhang im Auftreten von katheterassozierten Infektionen und katheterassozierten Thrombosen, wobei das Risiko für Thrombosen sich bei Vorliegen einer Sepsis verdoppelte (90). Gleichzeitig führen katheterassozierte Thrombosen auch häufig zu Infektionen und Sepsen durch infizierte Thromben (116). Auch in der hier vorliegenden Studie ließ sich dieser Zusammenhang insofern nachweisen, dass bei 3 von 24

PatientInnen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Thrombose auch eine Infektion des Portsystems diagnostiziert werden konnte.

5.3.4 Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen

Auch zur Diagnostik der katheterassozierten Thrombosen gibt es unterschiedliche Ansatzpunkte in der Literatur und der klinischen Praxis. In der hier vorliegenden Arbeit wurden PatientInnen wie bei den meisten retrospektiven Studien (1,2,69) auf das Vorliegen einer Thrombose untersucht, falls entsprechende Symptome (wie Schwellung oder Rötung des betroffenen Armes, Schmerzen oder Portokklusion) auftraten. In den meisten Fällen erfolgte die definitive Diagnose durch eine Dopplersonographie. Asymptomatische Armvenenthrombosen, wie sie in prospektiven Studien zum Teil erfasst werden (86,88), wurden nicht erfasst. Auch kleinere Katheterthromben, die zum Beispiel zu einer Katheterokklusion ohne weitere Symptome führten, wurden nicht immer mit einer entsprechenden Bildgebung abgeklärt, sodass die Okklusionen, bei denen keine Thrombose diagnostiziert wurde, gesondert aufgeführt sind³⁵.

Die meisten PatientInnen mit katheterassozierten Thrombosen sind asymptomatisch (82). Wenn Symptome auftreten, handelt es sich um Rötung, Schwellung, Schmerzen, Blässe und in Einzelfällen gar Zyanose der betroffenen Extremität. Auch Schmerzen in Schulter und Kiefer, Anschwellen oberflächlicher Venen und Symptome des Vene cava superior Syndroms wie Dyspnoe, Anschwellen des Nackens und des Gesichts und Kopfschmerzen kommen vor (5,79,117). Oft ist die Katheterdysfunktion das einzige Symptom der katheterassozierten Thrombose (79). Im Falle einer Beteiligung der oberen Hohlvene kann es auch zu Gesichtssödem, Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspnoe, Schwindel und Bewusstseinsstörungen kommen (118). Zeichen einer pulmonalen Embolie können Dyspnoe, Thoraxschmerz, Hämoptysis und Fieber sein (5).

Dem klinischen Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose muss sich stets eine bildgebende Diagnostik anschließen, da nur in 30-50% der Fälle bei Vorliegen von Symptomen auch tatsächlich eine tiefe Venenthrombose vorliegt (5). In den meisten Fällen wird die portassozierte Thrombose durch eine Dopplersonographie diagnostiziert, die nicht invasiv,

³⁵ Siehe auch Kapitel 5.2.3 und 5.5.1

schnell verfügbar ist und eine hohe Sensitivität (56% bis 100%) und Spezifität (94% bis 100%) für Thrombosen der oberen Extremitäten aufweist (119,120).

Auch die S2-Leitlinie der DGA zur Diagnostik und Therapie von Venenthrombosen und Lungenembolien empfiehlt beim Verdacht auf eine tiefe Armvenenthrombose zunächst eine Duplexsonographie. Bei negativem Ergebnis und weiterhin bestehendem Verdacht können weitere Untersuchungen wie D-Dimer-Test, CT-, MRT-Bildgebung oder Phlebographie erfolgen (80,121). Ein Diagnostik-Algorithmus wie bei den tiefen Beinvenenthrombosen besteht für die Armvenenthrombosen nicht (80). Bei unauffälliger Dopplersonographie, aber weiterhin hochgradigem Verdacht auf Thrombose kann eine Kontrastmittel-Sonographie erfolgen (81).

Die lange als Goldstandard geführte Phlebographie wird in der Thrombosedagnostik zunehmend vom Doppler-Ultraschall abgelöst (79,122). Nachteil der kontrastmittelgestützten Phlebographie ist die interventionelle Natur der Untersuchung, die Strahlenbelastung sowie die Gabe von Kontrastmittel, welche sie zu einer im Vergleich zum Ultraschall risikoreicheren Untersuchung machten (5). Falls trotz negativem Ergebnis im Ultraschall weiterhin der klinische Verdacht auf eine Thrombose besteht, kann jedoch auch eine interventionellere Methode wie die Phlebographie notwendig werden (Linnemann et al. 2012).

Van Es et al. untersuchten 2016, ob der Verzicht auf eine Ultraschalldiagnostik zum Ausschluss einer tiefen Armvenenthrombose bei PatientInnen mit einem niedrigem klinischen Score und normwertigen D-Dimeren möglich ist. Den Autoren zufolge mache dies in der Gesamtpopulation Sinn, allerdings nicht für bestimmte Hochrisikogruppen wie PatientInnen mit zentralem Venenkatheter oder Schrittmacher sowie PatientInnen im stationären Setting (123). Eine D-Dimer-Bestimmung bei TumorpatientInnen ist oft wenig zielführend, da eine D-Dimer-Erhöhung auch im Rahmen einer Tumorerkrankung oder einer vorangegangenen Operation erhöht sein kann (5).

In der in der vorliegenden Studie untersuchten onkologischen Großpraxis erfolgte die Diagnostik portassoziierter Thrombosen durch externe Bildgebung. Bei begründetem klinischem Verdacht erfolgte eine entsprechende Überweisung zur Duplexsonographie oder röntgenologischer Portdarstellung (Phlebographie). Bei einer/m PatientIn erfolgte die Diagnostik während eines stationären Krankenhausaufenthaltes. Die Dokumentation in der Studie erfolgte dann anhand von Einträgen in der elektronischen PatientInnenakte oder externen Arztbriefen.

5.3.5 Therapie und Management katheterassoziierter Thrombosen

Beim Management katheterassoziierter Thrombosen muss ein Gleichgewicht zwischen der Notwendigkeit eines verlässlichen venösen Zugangs, dem Risiko der rezidivierenden Thrombose und dem Blutungsrisiko durch Antikoagulation gefunden werden (81). Die Therapie katheterassoziierter Thrombosen ist außerdem immer eine Abwägung von therapieassoziierten Komplikationen wie z.B. Blutungen und thromboseassoziierten Komplikationen wie Lungenembolien und postthrombotischem Syndrom (82). Laut Baumann Kreuziger et al. reduziert sich das Risiko für ein Thromboserezidiv erheblich (OR: 0,23; 90% CI, 0,1-0,56) bei einer Antikoagulation über mindestens 90 Tage, im Vergleich zu einer kürzeren therapeutischen Antikoagulation (10).

Zur Therapie der Thrombose der oberen Extremitäten empfehlen die meisten AutorInnen, wie auch die deutsche S2-Leitlinie, bei fehlenden zusätzlichen Komplikationen (wie z.B. Infektionen) keine standardmäßige Entfernung des Portsystems, sondern zunächst die Gabe von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin (NMH) für mindestens 5 Tage und dann ein Vorgehen je nach Klinik (18,80,83,124). Dieses Vorgehen wird jedoch zum Teil auch kritisch betrachtet. Die Leitlinie des American College of Chest Physicians empfahl 2012 die Entfernung des zentralen Venenkatheters 3 bis 5 Tage nach Beginn der initialen Therapie mit NMH (125). Eine kleinere Studie aus dem Jahr 2010 zeigt ein deutlich besseres Outcome bezüglich der Rückbildung der Armvenenthrombose wenn der zentrale Venenkatheter entfernt wird, allerdings ist laut den AutorInnen dennoch eine Katheterexplantation nicht generell zu empfehlen, da eine Neuanlage unter Antikoagulation ein hohes Blutungs- und Thromboserezidivrisiko birgt (126). Laut Kovacs et al. ist unter therapeutischer Antikoagulation das Risiko für eine erneute Thrombose nicht erhöht, wenn der Katheter in situ belassen wird (124).

Bezüglich der Dauer der Therapie empfehlen die meisten AutorInnen eine therapeutische Antikoagulation für drei Monate (82) oder so lange der Katheter in situ verbleibt, bzw. Risikofaktoren bestehen bleiben (80). Eine neuere US-amerikanische Leitlinie empfiehlt die Antikoagulation für sechs Monate (127). Bei thrombosierten und dadurch okkludierten Langzeitkathetern (z.B. Portkathetern) wird in der Leitlinie der DGA eine Rekanalisierung in situ durch lokale Injektion von Urokinase oder rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator empfohlen. Bei reinen Katheterthromben ist eine therapeutische Antikoagulation nicht indiziert. Bei explantiertem Katheter sollte eine Erhaltungstherapie nach Explantation für 6 bis 12 Wochen erfolgen (80). Sollte eine Antikoagulation unwirksam oder kontraindiziert sein, kann laut Kucher auch ein Vena-Cava-Filter eine Option sein um eine Embolie zu vermeiden (83)

oder um bei rezidivierender Lungenembolie unter optimaler Antikoagulation ein erneutes Rezidiv zu vermeiden (127), allerdings sollte laut aktueller Leitlinie der DGA ein Vena-Cava-Filter nur in begründeten Ausnahmefällen angewandt werden (80). Bei der therapeutischen Antikoagulation ist insbesondere bei PatientInnen, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, die Thrombozytenzahl mit zu beurteilen. Eine volldosierte therapeutische Antikoagulation ist bei einer Thrombozytenzahl $>50/\text{nl}$ möglich, falls keine weiteren Blutungsrisiken vorliegen (80,128). Auch andere AutorInnen empfehlen eine Dosisreduktion der Antikoagulation mit Heparin bei Thrombozytopenie (129,130). Sollte eine Antikoagulation generell kontraindiziert sein, ist eine Katheterexplantation zu erwägen (82).

Zu oralen Antikoagulantien wie Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs (Direkte orale Antikoagulanzen) gibt es kontroverse Empfehlungen. Grundsätzlich sind sie Mittel der Wahl in der Erhaltungstherapie nach Thrombosen, insbesondere bei KrebspatientInnen dürfen jedoch potenzielle Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden. KrebspatientInnen haben ein höheres Blutungsrisiko (5), zum anderen beeinflussen Faktoren wie Chemotherapie, Kachexie, oder Leberfunktionsstörungen im Rahmen einer malignen Erkrankung, sowie chemotherapieinduzierte Thrombozytopenien (5) möglicherweise die Wirkweise der oralen Antikoagulanzen, was die Dosierung und das Monitoring erschwert (103). Moik et al. empfehlen anhand von Fallberichten und Review der aktuellen Datenlage den Einsatz von DOAKs auch bei PatientInnen mit malignen Erkrankungen, merken aber an, dass die Entscheidung immer abhängig vom individuellen Blutungsrisiko getroffen werden muss und Tumorentitäten, wie zum Beispiel gastrointestinale Tumoren, mit hohem Blutungsrisiko von der Therapie ausgenommen werden (131). Stebler-Fontaine et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass DOAKs bei KrebspatientInnen zwar grundsätzlich sicher sind, aber bei Entitäten wie gastrointestinalen und urogenitalen Tumoren aufgrund des hohen Blutungsrisikos nicht zu empfehlen sind. (132). Laut Pernod et al. erhöhen DOAKs im Vergleich zu NMH das Risiko für Massen- und andere relevante Blutungen, jedoch ohne statistische Signifikanz (133). Eine neuere US-amerikanische Leitlinie empfiehlt zwar NMH als Antikoagulation der ersten Wahl bei KrebspatientInnen, gibt aber an, dass die DOAKs Rivaroxaban und Edoxaban (letzteres erst nach fünftägiger Therapie mit Heparin oder Fondaparinux) als Initial- und Erhaltungstherapien in Frage kommen, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko durch gastrointestinale oder urogenitale Karzinome besteht (127).

Die neueren oralen Antikoagulanzen werden in der Leitlinie der DGA derzeit für die Erhaltungstherapie nach tiefer Venenthrombose empfohlen und sind auch dafür zugelassen. Für KrebspatientInnen empfiehlt die deutsche Leitlinie jedoch weiterhin die Initial- und

Erhaltungstherapie mit NMH oder Fondaparinux (80). NMH zeigten sich in verschiedenen Studien der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (130,134) und DOAKs (135) bei KrebspatientInnen überlegen. Ein kürzlich veröffentlichtes Review zum Einsatz von DOAKs bei KrebspatientInnen zeigt einen signifikanten Vorteil bezüglich des Thromboserezidivrisikos für DOAKs im Vergleich mit NMH, bei allerdings bei tendenziell höherem Blutungsrisiko (136). Auch die aktuelle Leitlinie des American College of Chest Physicians empfiehlt für Venenthrombosen bei KrebspatientInnen eine Therapie mit NMH für mindestens drei Monate und präferiert diese gegenüber den oralen Antikoagulanzen (137).

Unfraktionierte Heparine werden von der Leitlinie der DGA und auch einer US-amerikanischen Leitlinie (127) nur bei Kontraindikationen für andere Antikoagulanzen wie schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepflicht empfohlen. Eine Kompressionstherapie ist nur zur Entlastung der PatientInnen bei Symptomen wie Schwellung oder postthrombotischen Beschwerden zu empfehlen. Andere, invasivere Therapiemethoden wie die systemische oder kathetergesteuerte Thrombolyse sind in bisherigen Studien nicht überlegen gewesen und werden somit in den aktuellen Leitlinien nicht generell, sondern nur in Ausnahmefällen (z.B. hämodynamisch instabile PatientInnen mit Lungenembolie) als Primärtherapie empfohlen(80).

Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt eine Antikoagulation für die Dauer von mindestens drei Monaten, je nach Risikofaktoren auch länger. Bei der Entscheidung über ein Fortsetzen der Therapie spielt hier eine Rolle ob die Thrombose getriggert war (z.B. im Rahmen einer Immobilisation oder eines operativen Eingriffes) oder ob weitere Risikofaktoren (Z.n. Thrombose, Gerinnungsstörung etc.) vorliegen (137).

Die Therapie der in der hier vorliegenden Studie aufgetretenen Thrombosen stimmt weitgehend mit den Empfehlungen der DGA überein. Bei der Hälfte der PatientInnen konnte das Portsystem belassen werden, alle PatientInnen wurden therapeutisch antikoaguliert. Die meisten PatientInnen erhielten NMH oder Fondaparinux, vier PatientInnen erhielten Marcumar. Anhand der vorliegenden Dokumentation wurde nicht ersichtlich wie lange die Antikoagulation nach der Thrombose im Einzelfall fortgesetzt wurde, allerdings ist dokumentiert, dass die PatientInnen im Rahmen des Beobachtungszeitraumes beschwerde- und rezidivfrei blieben. Auch Blutungskomplikationen wurden nicht dokumentiert. Grundsätzlich wäre bei einem so umfangreichen onkologischen PatientInnenkollektiv eine standardisierte Therapie bei portassoziierten Thrombosen wünschenswert. Da im ambulanten Setting die Diagnose allerdings häufig extern erfolgt und so die Therapie häufig nicht durch die Ärzte der Praxis, sondern z.B. durch Klinik- oder Hausärzte initiiert wird, ist eine Standardisierung hier nicht immer möglich. In der aktuellen Version der zuvor bereits

erwähnten praxisinternen Verfahrensanweisung (138), ist die Antikoagulation mit subkutanem Heparin für drei Monate als Therapie der Wahl vermerkt.

5.4 portassozierte Infektionen

5.4.1 Definition portassoziierter Infektionen

Gefäßkatheterassozierte Infektionen werden in der englischen Literatur meist als CRI (catheter related infection), CRBSI (catheter related bloodstream infection) oder CABSİ (catheter associated bloodstream infection) bezeichnet. Bei der CRI handelt es sich oft um lokale Katheterinfektionen/ -besiedelungen mit oder ohne Bakteriämien/Fungämien, bei den CABSİ/CRBSİ sind in der Regel ausschließlich katheterassozierte Infektionen mit Bakteriämie/Fungämie gemeint (139). In der hier vorliegenden Arbeit ist der Begriff Katheterinfektion mit der englischen CRI gleichzusetzen. Für (port-)katheterassozierte Blutstrominfektionen wurde hier die englische Abkürzung CABSİ gewählt. Der Begriff Blutstrominfektion ist auf Deutsch etwas sperrig; im klinischen Alltag wird diese meist als Sepsis oder Bakteriämie/Fungämie bezeichnet. Da eine Sepsis jedoch in unterschiedlichsten Schweregraden bis hin zum septischen Schock vorliegen kann, wird in dieser Arbeit die direkte englische Übersetzung verwendet.

Hentrich et al. unterteilen in der DGHO-Leitlinie die katheterassozierten Infektionen in Katheterkolonisation ohne klinische Symptome; lokale Infektion (z.B. Abszess, Porttascheninfektion); Infektionen, die durch verunreinigte Infusionen bedingt sind (gleicher Erreger aus Blutkultur und Infusion) (140) und katheterassozierte Blutstrominfektionen (CABSİ) (141). Eine ähnliche Einteilung wird auch von der IDSA (Infectious Diseases Society of America) vorgenommen, welche die Infektionen in Katheterkolonisation, Tunnel- und Tascheninfektionen und CABSİ einteilt (142).

Die DGHO empfiehlt, die katheterassozierten Blutstrominfektionen in definitiv, wahrscheinlich und möglich zu unterteilen. Definitive katheterassozierte Blutstrominfektionen (CABSİ) werden hierbei definiert als Keimnachweis desselben Keims in der Blutkultur aus dem Katheter oder der Kultur der Katheterspitze und der peripheren Blutkultur UND Time to positivity-Differenz³⁶ zwischen Katheter-Blutkultur und Blutkultur über zwei Stunden oder dreifach

³⁶ Unter Time to positivity versteht man die Zeit, die eine Blutkultur braucht um positiv zu werden, d.h. bis Keime nachweisbar sind. Sie wird i.d.R. als Time to positivity-Differenz verwendet um eine Katheterinfektion von einer Sepsis anderen Ursprungs zu unterscheiden.

höhere Keimanzahl in der Katheter-Blutkultur. Dieselbe Definition wendet auch die IDSA an (142).

Die wahrscheinliche CABSİ wird definiert als Wachstum desselben Keimes in der Katheter-Blutkultur und der peripheren Blutkultur UND fehlendem Nachweis einer definitiven CABSİ UND Ausschluss anderer Infektionsfoki UND Nachweis von Staphylokokkus spp., Staphylokokkus aureus oder Candida spp..

Die mögliche CABSİ ist definiert als positive Keimkultur der Katheterspitze und Anzeichen einer generellen Infektion ohne Nachweis einer Blutstrominfektion, Rückgang des Fiebers weniger als 48 Stunden nach Entfernen des Katheters ohne Nachweis anderer Infektfoki oder Nachweis CABSİ-typischer Keime (Staphylokokkus epidermidis, Staphylokokkus aureus, Candida) ohne Nachweis anderer Infektfoki; die reine Porttascheninfektion wird definiert als klinische Anzeichen einer lokalen Infektion ohne Nachweis einer Blutstrominfektion (141).

Da es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Beobachtungsstudie mit limitiertem Datenumfang handelt, können die detaillierten Einteilungen der DGHO hier nicht umfassend angewendet werden. So wurde die portassozierte Infektion hier definiert als klinisch eindeutige Porttascheninfektion mit Rötung, Überwärmung, Druckschmerzhaftigkeit und /oder Pus an der Porteinstichstelle bzw. im Bereich der Porttasche oder als CABSİ / portassozierte Blutstrominfektion (PABSİ) mit eindeutigem Erregernachweis mittels Blutkulturen aus dem betreffenden Portsystem.

5.4.2 Epidemiologie portassoziierter Infektionen

In der hier vorliegenden Studie traten portassozierte Infektionen mit einer Inzidenz von 3,53% und einer Inzidenzdichte von 0,0945 pro 1000 Kathetertage auf. Von 17 Fällen waren 7 Fälle durch positive Blutkulturen eindeutig als CABSİ zu identifizieren. Bei den übrigen 10 Fällen waren die Blutkulturen entweder negativ oder es wurden keine Blutkulturen abgenommen bzw. dokumentiert. Das exakte Datum des Auftretens der Komplikation und ein exaktes Explantationsdatum lag nur in den wenigsten Fällen vor, der Monat der Portexplantation konnte bei 12 von 17 PatientInnen mit portassoziierter Infektion (70,59%), aber nur bei 99 PatientInnen (ca. 20% des Gesamtkollektivs) insgesamt bestimmt werden. Daher ist die Inzidenzdichte nur als näherungsweise Wert zu verstehen.

Bei allen PatientInnen der hier vorliegenden Studie handelt es sich um solche, die ihre Chemotherapie im ambulanten Setting und nicht unter stationären Bedingungen erhielten.

Es gibt in der aktuellen Literatur einige Arbeiten, die sich explizit mit Portkathetersystemen im ambulanten Setting beschäftigen und auch eine Fülle von Arbeiten die sich mit anderen oder verschiedenen zentralen Venenkathetern (z.B. nichtgetunnelte ZVK oder getunnelte ZVK wie Hickman oder Broviac), oft auch im stationären Setting, beschäftigen.

Die Inzidenz der port- oder katheterassoziierten Infektionen variiert stark zwischen den einzelnen Studien. Die Inzidenz für Portsysteminfektionen wird mit 0,8 bis 13,0%, bzw. mit 0,016 bis 0,76 pro 1000 Kathetertage angegeben (2,4,14,36,37,65,143-145). Die Inzidenz für CABSIs liegt zwischen 4,0 und 22,5%, bzw. 0,8 bis 5,7 pro 1000 Kathetertage (146-148).

Die relativ großen Schwankungen in Inzidenz und Inzidenzdichte lassen sich zum Teil dadurch erklären, dass sich die aktuellen Studien zum Thema (Port-)Katheterinfektionen nicht nur stark in der Art der untersuchten Katheter und dem untersuchten Setting unterscheiden, sondern auch in der Definition der Portinfektion. So reichen bei Ignatov et al. bereits Induration, Erythem und Druckschmerz an der Portanlagestelle mit oder ohne Bakteriämie als Definition für eine portassoziierte Infektion (2), Teichgräber et al. sprechen hingegen von einer portassoziierten Blutstrominfektion, wenn Fieber und andere Symptome der Sepsis 48 Stunden nach Explantation des Portsystems sistieren. Falls Zeichen einer Porttascheninfektion und keine septischen Symptome vorlagen, wurde die Infektion als reine Porttascheninfektion bezeichnet (36). Diese unterschiedlichen Einteilungen machen einen generellen Vergleich der einzelnen Arbeiten schwierig.

Auch die Kollektive der untersuchten PatientInnen, z.B. hinsichtlich der Grunderkrankungen oder der verabreichten Therapien unterscheiden sich zum Teil deutlich. So beschäftigen sich zum Beispiel Vashi et al. ausschließlich mit Portsystemen, über die eine ambulante parenterale Ernährung erfolgt, während sich Schäffler et al. nur mit Portinfektionen bei PatientInnen mit Kurzdarmsyndrom und parenteraler Ernährung beschäftigen (7,145). Andere Arbeiten schließen pädiatrische Settings mit ein oder untersuchen ausschließlich PatientInnen mit hämatoonkologischen malignen Erkrankungen (14,148).

Die Arbeiten, die genaue Zahlen zur Infektionsrate bei Portkathetern angeben, liegen in den allermeisten Fällen nahe an den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Maki et al. kommen auf eine Infektionsrate von 3,6%, Inzidenzdichte 0,1 pro 1000 Kathetertage bei Portkathetersystemen (144). Touré et al. untersuchten 315 PatientInnen mit malignen Erkrankungen der Verdauungsorgane und Portsystemen hinsichtlich des Auftretens portassoziiertes Blutstrominfektionen und kamen auf eine deutlich höhere Infektionsrate. Die Infektionsrate betrug 13,0% (0,76 pro 1000 Kathetertage) (65). Bustos et al. geben eine

Inzidensdichte von 0,016 bis 0,25 pro 1000 Kathetertage für Portsysteme an, allerdings sind hier auch Portsysteme im Bereich der Pädiatrie miteinbezogen (14), wodurch sich das PatientInnenkollektiv grundlegend von dem anderer Studien unterscheidet und ein direkter Vergleich schwierig wird. An Krebs erkrankte Kinder sind häufig stark immunsupprimiert und weisen hierdurch in der Regel ein höheres Infektionsrisiko auf als maligne erkrankte Erwachsene. Lebeaux et al. beschreiben in einer prospektiven Studie und Literaturreview eine relativ große Spanne für die Infektionsrate bei Portkathetern (0,1 bis 3,8 pro 1000 Kathetertage) (143). Teichgräber et al. geben in einem Review die Zahl der Portinfektionen mit 0,8 bis 7,5% an (69), Beckers et al. beobachteten Portsysteme und ZVK. In der Portgruppe kam es zu einer relativ hohen Inzidenz für Infektionen von 10,7% (50). Eine große retrospektive Auswertung von 1393 Portsystemen von Teichgräber et al. ergab eine Infektionsinzidenz für Porttascheninfektionen und PABSI von 4,6% (36). Ignatov et al. ermittelten eine Inzidenz von 7,1% (2).

Laut einer aktuellen amerikanischen Studie sind CABSIs gemeinsam mit nosokomialen Pneumonien die zweithäufigsten nosokomial erworbenen Infektionen nach katheterassoziierten Harnwegsinfekten, wobei die CABSIs die höchste Rate verhinderbarer Todesfälle aufweisen. Die Autoren schätzen außerdem 65 bis 70% der CABSIs als verhinderbar bei leitliniengerechtem Umgang ein (149)³⁷. In einem älteren Review von 200 prospektiven randomisierten Studien werden intravaskuläre Katheter als das größte Risiko für nosokomiale Blutbahninfektionen beschrieben, welche letztendlich mit verlängerten Klinikaufenthalten und erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen assoziiert sind (144). An Zahlen aus dem Jahr 2010 wurden erstmals rückläufige Raten für katheterassoziierte Infektionen in den USA beschrieben (146), was sicherlich zu großen Teilen mit der Entwicklung von Leitlinien und deren Umsetzung im Umgang mit zentralen Venenkathetern zusammenhängt.

Einige wenige Arbeiten vergleichen Portsysteme mit anderen zentralen Langzeitvenenkathetern wie getunnelten ZVK (Hickman oder Broviac) oder PICC. Maki et al. zeigen deutlich niedrigere Infektionsraten für subkutan implantierte Portkatheter (Inzidenz 3,6%, 0,1 pro 1000 Kathetertage) als für andere zentralvenöse Langzeitkatheter, d.h. getunnelte zentrale Venenkatheter mit Cuff, z.B. Hickman- oder Broviac-Katheter, (Inzidenz 22,5%, 1,6 pro 1000 Kathetertage) (144). Vashi et al. zeigen hingegen keinen Unterschied in

³⁷ Auf die Leitlinienempfehlungen bezüglich katheterassoziiierter Infektionen wird in Kapitel 5.4.6 näher eingegangen.

der Inzidenz und Inzidenzdichte von Portsystemen im Vergleich mit PICC/getunnelten ZVK (145).

ZVK haben aufgrund ihres Aufbaus mit einem permanenten extrakorporalen Katheterteil naturgemäß ein erhöhtes Infektionsrisiko und sind für einen langfristigen Gebrauch im ambulanten Rahmen geeignet, wohingegen Portsysteme für die langfristige Verweildauer im menschlichen Körper entwickelt sind und nur einen Kontakt nach außen haben, sofern sie mit einer speziellen Portnadel angestochen wurden. Daher werden ZVK in der Regel vor allem im stationären Rahmen angewandt, häufig auch auf Intensivstationen, was das Risiko für nosokomiale Infektionen deutlich erhöht, während Portsysteme vor allem im ambulanten Setting verwendet werden und so ein niedrigeres Risiko für eine Infektion mit einem sogenannten „Krankenhauskeim“ aufweisen. Diese Unterschiede können die unterschiedlichen Infektionsprävalenzen zu großen Teilen erklären.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit entsprechen mit einer Inzidenz für portassoziierte Infektionen von 3,53% in etwa den Ergebnissen der Studie von Maki et al. aus dem Jahr 2006 (144). Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein Review von 200 prospektiven Studien aus den Jahren 1998 bis 2006, die sich mit den Komplikationsraten verschiedener zentraler Venenkatheter beschäftigen. Die Subgruppe der subkutan implantierten Portkatheter zeigte, wie oben beschrieben, eine Inzidenz für Portinfektionen von 3,6% (0,1 pro 1000 Kathetertage). Die Tatsache, dass ein so breit angelegtes Review prospektiver Studien zu ähnlichen Ergebnissen kommt, untermauert die Plausibilität der von uns erhobenen Daten, wenngleich einige der oben zitierten Arbeiten höhere Inzidenzdichten für Portkatheterinfektionen ermittelten. Naturgemäß unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Studiendesigns, der untersuchten PatientInnenkollektive und der Settings (ambulant vs. stationär).

5.4.3 Erregerspektrum portassoziiertes Infektionen

Das Erregerspektrum bei Infektionen im hier vorliegenden Kollektiv beinhaltet grampositive, koagulasenegative Kokken, gramnegative Erreger und in einem Fall Staphylokokkus aureus. Es entspricht damit in etwa dem in der Literatur beschriebenen Erregerspektrum.

Erreger	Anzahl der betroffenen PatientInnen
Enterobacter cloacae	2
Staphylokokkus hominis	2

Staphylokokkus capitis	1
Staphylococcus aureus	1
Propionibakterien	1

Tab. 21 Ermittelte Erreger portassoziierter Infektionen

Laut aktueller Literatur sind grampositive Kokken für 60-70% der CABSI verantwortlich (14,141), die große Mehrheit sind koagulasenegative Staphylokokken (150). Auch gramnegative Darmbakterien, Pseudomonas und Candida können Katheterinfektionen auslösen (14).

Koagulasenegative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus, Enterokokken und Candida werden als häufigste Erreger für nosokomiale Infektionen beschrieben (151). Auch eine große Beobachtungsstudie von ZV-Kathetern bei nicht intensivmedizinischen, stationären PatientInnen von Marshall et al. ergab eine ähnliche Verteilung der ermittelten Erreger: 57% wurden durch grampositive Erreger (Koagulasenegative Staphylokokken, Enterokokken und Staphylokokkus aureus) ausgelöst, 17% durch gramnegative Erreger, 12% durch Candida albicans und 12% durch mehrere verschiedene Keime. 83% der PatientInnen hatten nicht getunnelte ZVK, 7% zentralvenöse Portkatheter (152).

Antibiotika-Resistenzen spielen bei allen Erregergruppen eine immer größere Rolle (153). Insbesondere der Staphylokokkus aureus hat mit seiner methicillinresistenten Form (MRSA) eine immer größere Bedeutung, vor allem bei nosokomialen Infektionen. Das amerikanische National Healthcare Safety Network (NHSN) gibt in einer Studie die MRSA-Rate unter den Staphylokokkus-aureus-Katheterinfektionen mit 83 % an, die Rate der vancomycinresistenten Enterococcus faecalis lag bei 44% (146).

Die in der hier vorliegenden Studie ermittelten Infektionen sind vermutlich zum größten Teil ambulant erworben, da keine Krankenhausaufenthalte unmittelbar vor oder während dem Auftreten der Infektionen bekannt sind.

Der wichtigste Mechanismus bei der Pathogenese der Katheterbesiedlung mit Keimen ist die Entstehung des sogenannten Biofilms im Katheterlumen (141), die ca. 24 Stunden nach Katheteranlage einsetzt (154). Der Biofilm besteht aus Polysacchariden, Fibrin, Fibronectin oder Laminin und Bakterien bzw. Mikroorganismen, die bei Manipulation in den Katheter gelangen und sich im Katheterlumen ansiedeln (14). Bakterien und Mikroorganismen werden durch diesen Film vor Antibiotika und intrinsischen Abwehrprozessen geschützt (141). Die Bildung fibrinöser Beläge im Katheterlumen ist nachweislich an der Entstehung der

katheterassoziierten Infektionen beteiligt (155). Die Fibrinbeläge sind nachweislich häufig mit Bakterien besiedelt (5). Der Biofilm im Katheterlumen kann auch bei der Therapie der katheterassoziierten Infektion mittels Antibiotika limitierend sein. So untersuchten Schäffler et al. Portsysteme, die zur ambulanten parenteralen Ernährung verwendet wurden und die aufgrund von therapierefraktären Infektionen explantiert werden mussten. Sie fanden in 18 von 19 nach fehlgeschlagenem Therapieversuch mit Antibiotika-Block explantierten Portsystemen Kolonisationen mit dem zuvor diagnostizierten Keim. In 9 Fällen fanden sich sichtbare Ablagerungen in der Portkammer, in den restlichen 9 Fällen wurde von nicht sichtbarem Biofilm als Ursache für eine persistierende Infektion ausgegangen (7). Die AutorInnen vermuten als Ursache für eine höhere Infektionsrate bei ambulanter parenteraler Ernährung bei Portsystemen im Vergleich zu getunnelten Kathetern (156,157) den Aufbau der Portkammer, der Ablagerungen und Bildung von therapierefraktärem Biofilm begünstigt (7). Dass der Biofilm bei der Entstehung von Portinfektionen eine große Rolle spielt, zeigt auch die Tatsache, dass Schäffler et al. in allen explantierten Portsystemen bei therapierefraktärer portassoziierter Sepsis Staph. epidermidis fanden (7). Dieser Erreger wird besonders häufig im Biofilm auf implantierten medizinischen Produkten gefunden und ist besonders schwer zu eradizieren (158).

5.4.4 Risikofaktoren für portassozierte Infektionen

Der Biofilm als Ursache für katheterassoziierte Infektionen wird heute nicht mehr in Frage gestellt. Allerdings führt nicht jede Bildung von Biofilm zu einer katheterassoziierten Infektion oder Sepsis. Mit der Frage, welche zusätzlichen Risikofaktoren, katheterassoziierte Infektionen oder Septitiden begünstigen, beschäftigen sich viele Studien, die allerdings aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns zu sehr vielfältigen Ergebnissen kommen.

In der unserer Analyse ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Einflussfaktoren und dem Auftreten einer portassozierten Infektion nachweisen.

5.4.4.1 Übergewicht als Risikofaktor

Die Kombination aus Übergewicht (BMI über 25) und Diabetes Mellitus Typ 2 schien in der hier vorliegenden Arbeit bei der Berechnung mittels Kaplan-Meier-Analyse einen Vorteil beim komplikationsfreien Überleben bezüglich portassoziierter Infektionen zu bringen, allerdings ohne statistische Relevanz ($p=0,092$). Diese Annahme ergibt aus medizinischer Sicht wenig

Sinn, da insbesondere PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 ein geschwächtes Immunsystem und somit ein höheres Risiko für Infektionen jeglicher Art haben. Es mag hier ein Bias vorliegen, da vermutlich anhand der vorliegenden Daten nicht alle PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 lückenlos erfasst wurden. Ein weiterer Grund für das wenig plausible Ergebnis kann ein spezielles Augenmerk auf die Porthygiene bei PatientInnen mit Diabetes mellitus sein. Letzteres ist aufgrund der vorliegenden klaren Empfehlung zur gründlichen Porthygiene bei allen PatientInnen (77) jedoch eher unwahrscheinlich. Ein klarer Zusammenhang mit Diabetes mellitus und dem Auftreten portassoziierter Infektionen ließ sich auch in anderen Arbeiten nicht herstellen, jedoch konnten Touré et al. nachweisen, dass PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ein höheres Risiko hatten, an einer portassozierten Infektion zu versterben ($p=0,04$).

5.4.4.2 Parenterale Ernährung als Risikofaktor

Viele Arbeiten geben als einen Risikofaktor für die Entwicklung (port-)katheterassoziierter Infektionen die Verabreichung von parenteraler Ernährung über das Portsystem an (14,65). Touré et al. beschreiben, dass PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und parenteraler Ernährung über das Portsystem ein erhöhtes Portinfektionsrisiko ($p=0,001$) aufweisen (65). Allerdings kann ein umfassendes Review aus dem Jahr 2017 keine klare Aussage zu parenteraler Ernährung als Risikofaktor für katheterassoziierte Infektionen treffen (159).

PatientInnen, die parenteral ernährt wurden, kommen in der vorliegenden Arbeit eher selten (36 von 481 PatientInnen, 7,5%) vor, was daran liegen kann, dass hoch palliative PatientInnen seltener in die Praxis kommen und häufiger durch ambulante palliative Pflegedienste und Palliativmediziner im häuslichen Umfeld oder entsprechenden Versorgungseinrichtungen versorgt werden.

5.4.4.3 Weitere mögliche Risikofaktoren

Ein schlechter Performancestatus (ECOG 2-4)³⁸ wird von einigen Autoren als Risikofaktor für katheterassoziierte Infektionen (65) und schlechteres Outcome (160) angegeben. Dieser wurde in der hier vorliegenden Studie allerdings nicht berücksichtigt.

³⁸ Der Performancestatus wird im Anhang näher erläutert.

Weitere Einflussfaktoren können Grunderkrankungen wie Pankreaskarzinom (65) oder hämatologische maligne Erkrankungen sein (14,69,148,161). Mollee et al. fanden für PatientInnen mit Ösophagus-, Kolon- oder Rektumkarzinom ein niedrigeres Infektionsrisiko als für andere solide Tumore (148). Auch eine Neutropenie, wie sie zum Beispiel durch Zytostatika ausgelöst wird, kann eine katheterassoziierte Infektion begünstigen (14,162), ebenso wie eine Mangelernährung (69) und die Erkrankung an einem Magen- oder Bronchialkarzinom (36).

Bei Studien mit ZVK zeigen getunnelte Katheter eine geringere Infektionsrate als nichtgetunnelte (144), die jedoch beide ein größeres Infektionsrisiko als PICC aufweisen (148). Außerdem zeigen sich in mehreren Studien höhere Infektionsraten für Katheter in der Vena jugularis interna als in der Vena subclavia (163-165).

Eine weitere Ursache für Katheterinfektionen können (subklinische) Thrombosen im Kathetersystem sein (166). Auch in unserer Studie traten zwei Portinfektionen im Zusammenhang mit Portthrombosen auf.

5.4.5 Diagnostik portassoziierter Infektionen

Wie bereits in Kapitel 5.4.1 beschrieben, können Portinfektionen in unterschiedlichen Ausprägungen auftreten. Von einer rein lokalen Reaktion bei einer sogenannten Porttascheninfektion mit Rötung und Überwärmung der Haut, Schmerzen, ggf. Abszessbildung, bis hin zu einer fulminanten Sepsis sind alle Ausprägungen möglich. Eine Portkatheterinfektion sollte bei jeder Bakteriämie oder Fungämie ohne anderen klaren Infektfokus vermutet werden (139). Eine Katheterinfektion äußert sich häufig in hohem Fieber, eindeutige lokale Infektzeichen zeigen sich allerdings nur in <3% der Fälle (167). Es können außerdem Katheterdysfunktionen, z.B. durch infizierte Thromben, Zeichen einer Sepsis kurz nach Benutzung des Katheters oder septische Komplikationen wie Endokarditis oder Osteomyelitis auftreten (139). Symptome der katheterassoziierten Sepsis sind Fieber über 38°C, Schüttelfrost, ggf. äußerliche Auffälligkeiten wie Rötung oder Überwärmung, Katheterbenutzung innerhalb der letzten 24 Stunden und positive Blutkulturen aus dem Katheter und peripher (14).

Die sichere Diagnose einer katheterassoziierten Sepsis/Blutbahninfektion ist streng genommen erst nach Entfernung des Katheters möglich, wenn sich an der Katheterspitze die gleichen Mikroorganismen wie in mindestens einer Blutkultur finden. Bei wenig virulenten Keimen wie z.B. Corynebakterien sollten zwei Blutkulturen aus unterschiedlichen Entnahmestellen positiv sein. Des Weiteren kann eine unterschiedliche „Time to positivity“ der

peripheren und der Katheter-Blutkulturen bei der Diagnose helfen (142). 1999 wurde eine Arbeit zur „Time-to-positivity“-Differenz an 93 PatientInnen mit zentralen Venenkathetern (davon ca. die Hälfte Langzeitkatheter) und Infektionen der Blutbahn veröffentlicht. Es zeigte sich, dass ein cut-off von 120 Minuten (d.h., die Katheterkulturen reagieren mindestens 120 Minuten vor den peripheren Blutkulturen) eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 91% bezüglich der Diagnose einer katheterassoziierten Infektion liefert (168). Durch diese Methode ist eine nichtinvasive Diagnostik bzw. ein Ausschluss einer katheterassoziierten Infektion relativ sicher möglich.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt bei Verdacht auf eine CABSİ das folgende diagnostische Vorgehen: Ausschluss eines anderen Infektfokus, Inspektion und Palpation der Insertionsstelle, Abnahme von jeweils anaeroben und aeroben Blutkulturen aus dem Katheter, bei mehrlumigen ZVK aus jedem Lumen, und aus einer peripheren Vene mit Bestimmung der „Time to positivity“. Falls der Katheter entfernt wird, sollte eine Erregerbestimmung von der Katheterspitze erfolgen (141).

In unserer Studie gab es kein streng einheitliches Vorgehen, was die Diagnostik anbelangt. Bei einer lokalen Infektion mit Rötung, Pusbildung und / oder Überwärmung wurde die Diagnose meist klinisch durch die behandelnden Ärzte gestellt, ein Abstrich erfolgte nicht in allen Fällen. Bei Fieber ohne erkennbare Ursache oder V.a. CABSİ wurden zur Diagnose einer Portkatheterinfektion Blutkulturen aus dem Katheter oder Kulturen von der (explantierten) Katheterspitze entnommen. Es empfiehlt sich für jede Klinik oder Praxis eine klare Handlungsanweisung für Diagnostik und Therapie einer portassozierten Infektion zu erstellen, an die die MitarbeiterInnen sich im Infektions(verdachts)falle zu halten haben. In der hier untersuchten onkologischen Gemeinschaftspraxis existierte zum Zeitpunkt der Studie eine Verfahrensanweisung zum Umgang mit Portsystemen (77). Hier wird der sterile Umgang mit Portsystemen mit gründlicher Händedesinfektion und Vermeidung von Tröpfcheninfektionen beschrieben, welcher von allen MitarbeiterInnen umzusetzen ist.³⁹

5.4.6 Therapie und Management portassoziierter Infektionen

Die verabreichten und dokumentierten Therapien der portassozierten Infektionen werden in Kapitel 3.1.8 näher beschrieben. Insgesamt kam es unter den 17 Infektionen zu 9

³⁹ Näheres hierzu in Kapitel 5.6.2.

Explantationen und 12 systemischen antibiotischen Therapien; 5 PatientInnen erhielten sowohl eine Antibiotikatherapie als auch eine Portexplantation. Bei 2 PatientInnen wurde ein Antibiose-Block⁴⁰, in einem Fall ein Block mit Taurolidin durchgeführt.

Alle PatientInnen zeigten sich im Verlauf beschwerdefrei, d.h. Symptome wie Rötung, Schwellung, Schmerzen, Pus-Bildung und Fieber traten nicht mehr auf, die Portsysteme, soweit noch vorhanden, konnten komplikationslos weiterverwendet werden.

Mit der oben beschriebenen Therapie hält sich die hier untersuchte Praxis in weiten Teilen an die internationalen Empfehlungen im Umgang mit katheterassoziierten Infektionen, wie im Folgenden aufgezeigt wird.

Die DGHO empfiehlt eine Explantation des ZVK im Falle einer nachgewiesenen CABSİ falls der Zustand des/der PatientInnen/in sich drastisch verschlechtert, Hinweise auf eine Sepsis oder einen septischen Schock vorliegen, schwere Komplikationen wie Endokarditis oder septische Thrombose, Abszesse oder Osteomyelitis vorliegen oder Staphylokokkus aureus, gramnegative Erreger wie z.B. Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, u.a.; oder Candida spp. als ursächliche Erreger nachgewiesen werden. Auch bei infiziertem Tunnel bei z.B. Hickman-Kathetern und Porttascheninfektion ist in der Regel eine Explantation notwendig (141). Speziell für Portsysteme gibt es von der DGHO lediglich die Empfehlung der Portexplantation bei „unbeherrschbaren Komplikationen“ (169). Es bleibt also dem behandelnden Team überlassen, wie im Falle einer Portinfektion oder portassoziierten Blutstrominfektion bezüglich des Verbleibs des Portsystems vorgegangen werden soll. Hierbei können die relativ umfangreichen angloamerikanischen Leitlinien als Basis zur Entscheidungsfindung dienen.

Die effektivste Therapie der katheterassoziierten Infektion ist die Entfernung des betreffenden Katheters, da ein verbleibender Katheter durch ggf. persistierenden BN ein Risiko für eine persistierende oder rezidivierende Infektion mit demselben Keim darstellt (170). Falls das Belassen des Katheters in Erwägung gezogen wird, sollte immer auch eine Antibiotika-Block-

⁴⁰ Unter einem Antibiose-Block versteht man das Applizieren eines Antibiotikums in die Portkammer und das Belassen des selbigen dort für 8-12 Stunden. Dem liegt die Theorie zugrunde, dass hohe Konzentrationen von Antibiotika, ggf. in Kombination mit Heparin, die über längere Zeit im Katheter bzw. im Portsystem verweilen, den dort entstandenen Biofilm durchdringen und so die für die Infektion ursächlichen Bakterien abtöten können (14).

Therapie in Erwägung gezogen werden und bestenfalls in den ersten 48 bis 72 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome initiiert werden (171).

In der Verfahrensanweisung der hier untersuchten onkologischen Praxis wird nach Entnahme von Blutkulturen die kalkulierte Antibiose mit ggf. Antibiotikablock empfohlen. Außerdem darf der Portkatheter bei Infektionsverdacht nicht mehr verwendet werden. Bei Versagen der konservativen Therapie wird die Portkatheterexplantation empfohlen (77). In der aktuellen Verfahrensanweisung der untersuchten Praxis (138) wurde zudem bei Vorliegen einer reinen Porttascheninfektion die Anlage eines antibakteriellen Verbandes als erste Therapiemaßnahme festgelegt.

Mermel et al. empfehlen in einer US-amerikanischen Leitlinie der IDSA (Infectious Disease Society of America) von 2009 bei V.a. katheterassoziierte Sepsis die kalkulierte Antibiose nach Entnahme von zentralen und peripheren Blutkulturen. Bei Bestätigung der Diagnose (z.B. durch Time to positivity-Differenz oder quantitativ aussagekräftige Blutkulturen) soll je nach Keim und Begleitsymptomen vorgegangen werden. Die IDSA empfiehlt bei nachgewiesener katheterassoziierter Infektion eines Langzeitkatheters mit Staphylokokkus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Pilzen oder Mycobakterien die sofortige Entfernung des Katheters sowie passende antibiotische oder antimykotische Therapie. Weitere Gründe für eine sofortige Katheterexplantation sind das Vorliegen einer schweren Sepsis, einer eitrigen Phlebitis oder Porttaschen- bzw. Kathetertunnelabszess, einer Endokarditis sowie einer persistierenden Blutbahninfektion nach >72 Stunden antibiogrammgerechter Therapie. Liegen die o.g. Kriterien nicht vor, ist eine sofortige Katheterexplantation nicht zwangsläufig indiziert, der Katheter sollte aber zunächst nicht benutzt werden und eine systemische (intravenöse) und lokale (Antibiotika-Block) antibiogrammgerechte Therapie soll unverzüglich eingeleitet werden (142).

Vor allem bei chirurgisch implantierten Portsystemen, die für die Fortsetzung der zytostatischen Therapie nach erfolgreich therapierter Infektion essentiell sein können, sollte ein Belassen des Katheters, wenn möglich, erwogen werden um die weitere zytostatische Therapie der PatientInnen nicht zu gefährden und die Risiken einer wiederholten chirurgischen Intervention zu vermeiden (172). Hierbei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der spezielle Aufbau der Portkammer die Ablagerung und Persistenz von Biofilm und pathogenen Keimen begünstigt (7).

Von einem Versagen der konservativen Therapie mit Antibiotika wird ausgegangen bei einer Persistenz des Fiebers und/oder der Bakteriämie über 72 Stunden, der Notwendigkeit der

Katheterexplantation während der Therapie oder einer erneuten positiven Blutkultur mit demselben Keim nach Beendigung der Therapie (14,142). Dann sollte in jedem Fall die Katheterexplantation erfolgen um eine Sepsis mit ggf. letalem Ausgang zu verhindern.

In deutschen wie auch US-amerikanischen Leitlinien (141,142) wird bei Nachweis hoch pathogener Keime wie Staphylokokkus aureus, Candida, Pseudomonas aeruginosa und anderer gramnegativer Erreger die sofortige Katheterexplantation empfohlen. Auch bei den zwei Fällen mit Staphylokokkus aureus Infektion in der hier vorliegenden Studie erfolgte die Portexplantation, allerdings wurde der Erreger in beiden Fällen erst nach der Explantation am PortsysteM nachgewiesen. Die Studienlage hierzu ist eindeutig Fowler et al. beschäftigten sich mit katheterassoziierten Infektionen durch Staphylokokkus aureus und beschrieben, dass das Vorhandensein eines zentralvenösen Langzeitkatheters (RR=4,02, $p<0,001$), sowie das Belassen des Katheters bei einer nachgewiesenen Infektion (RR=2,28; $p<0,011$) das Risiko für hämatogene Komplikationen erhöhten (173). In einer älteren Studie des gleichen Erstautors hatten PatientInnen, bei denen der Katheter trotz Infektion mit Staphylokokkus aureus belassen wurde ein 6,5f-ach erhöhtes Risiko für eine rezidivierende Infektion und/oder den Tod durch den Keim (174). Katheterretention bei nachgewiesener Infektion mit gramnegativen Erregern erhöht das Risiko für eine rezidivierende Infektion deutlich ($p<0,001$) (175). Bei Fungämien mit Candida erhöht ein liegender zentraler Venenkatheter das Risiko für den Tod durch die Candida-Infektion (176).

Viele AutorInnen empfehlen für die kalkulierte Antibiose (sowohl systemisch als auch im Antibiotika-Block-Verfahren) Vancomycin oder Gentamycin, da für sie die größte Evidenz vorliegt und sie auch wirksam im Falle einer Infektion mit methicillinresistentem Staphylokokkus aureus (MRSA) sind (14,171).

Die deutsche DGHO-Leitlinie rät hingegen von Glycopeptiden wie Vancomycin als kalkulierte Antibiose bei Katheterinfektionen ohne sicheren grampositiven Erregernachweis ab, da hierdurch erneute Resistenzen begünstigt werden. Nach Erhalt der Blutkulturen sollte die antibiotische Therapie in jedem Fall antibiogrammgerecht umgestellt werden (141).

Zusätzlich zur systemischen Antibiose kann beim Streben nach Kathetererhalt ein sogenannter Antibiose-Block Anwendung finden. Die Methode wurde erstmals 1988 von Messing et al. beschrieben (14,172). Messing et al. beschrieben in einer Studie mit getunnelten Langzeitkathetern, dass die Behandlung mit Antibiose-Block in den allermeisten Fällen erfolgreich sei und somit die Anzahl der Katheterwechsel und der Krankenhaustage

drastisch reduziert werden könne. In der Studie verabreichten sich die PatientInnen die Block-Therapie nach Anleitung selbstständig zuhause (172).

Voraussetzung für dieses Vorgehen ist, dass der zentrale Venenkatheter über einen längeren Zeitraum nicht für Therapien verwendet wird, damit die Antibiose-Lösung im System verweilen kann. Die meisten Autoren empfehlen eine Verweildauer der Block-Lösung für mindestens 8, besser mehr als 12 Stunden, idealerweise wird die Lock-Lösung immer dann appliziert, wenn der Katheter nicht anderweitig in Benutzung ist (171). Nach der Verweildauer von mindestens 12 Stunden sollte die Lösung wieder komplett aspiriert werden, da ein Einspülen der Lösung hohe systemische Antibiotika- und ggf- Heparinkonzentrationen und mögliche toxische Effekte nach sich ziehen kann (171).

Die Antibiose-Block-Therapie besteht meist aus Vancomycin, Teicoplanin, Amikacin oder Gentamycin, oft in Kombination mit Heparin. Diese Lösung wird in den betroffenen Katheter appliziert und für einige Stunden oder Tage dort belassen. Der Vorgang kann mehrmals wiederholt werden (141). Die Erfolgsraten dieser Therapieform sind sehr hoch. Funalleras et al. geben Heilungsraten bis 95% bei Katheterinfektion mit gramnegativen Erregern an (177), Del Pozo et al. geben eine Erfolgsrate von 88,8% bei Katheterinfektionen mit Enterokokken, gramnegativen und grampositiven Erregern an (178). Bei beiden Studien erfolgte parallel eine systemische Antibiose. Einige weitere kleinere und zum Teil retrospektive Studien ergaben ebenfalls positive Ergebnisse bzw. Tendenzen bezüglich der zusätzlichen Therapie mittels Antibiose-Block (179-181).

Megged et al. beschreiben die Antibiose-Block-Therapie bei Portsystemen in einer pädiatrischen Studie als weniger wirksam als bei Hickman-Langzeitkathetern (75% vs. 18%, $p= 0,05$), was die Autoren mit dem komplexeren Aufbau der Portkammer im Vergleich zum getunnelten Katheter begründen (182). Auch Schäffler et al. beschreiben erhöhte Raten an Keimpersistenzen bei Portsystemen (7).

Insgesamt ist die Studienlage zur Antibiose-Block-Methode aufgrund der niedrigen Fallzahlen wenig belastbar. Eine klare Empfehlung zur Dauer der Antibiotikatherapie (systemische Therapie mit gleichzeitiger Antibiose-Block-Therapie) kann daher nach derzeitiger Studienlage auch laut DGHO nicht gegeben werden (141). In der aktuellen Verfahrensweisung der in dieser Studie analysierten Gemeinschaftspraxis (138) wird eine Therapie mit Antibiose-Lock dem behandelnden Arzt freigestellt. Eine klare Empfehlung wird hier nicht ausgesprochen.

5.5 Portokklusionen

5.5.1 Definition und Ätiologie der Portokklusionen

In der hier vorliegenden Studie ist die Portokklusion, wie auch in anderen Arbeiten (5,128), definiert als Unmöglichkeit den Port anzuspülen oder Blut zu aspirieren. In einigen Studien wird hier unterschieden zwischen einem partiellen Verschluss (Blut kann nicht aspiriert werden, aber es können problemlos Infusionen über den Katheter verabreicht werden) und einem kompletten Verschluss, bei dem der Katheter weder angespült, noch Blut aspiriert werden kann (5,183).

Ursache für Portokklusionen sind häufig intraluminale Thromben (ohne Beteiligung des Kathetertragenden Gefäßes) oder Thromben an der Katheterspitze, die sich beide auf dem Boden von Fibrinbelägen bilden können (2,5,13,93) und im Verlauf auch zu portassoziierten Thrombosen der oberen Extremitäten führen können. Oft ist im Falle eines Katheterspitzenthrombus das Anspülen noch problemlos möglich, jedoch keine Aspiration (13). Ebenso können Ablagerungen von Medikamenten oder Lipidbeläge durch parenterale Ernährung zu Ablagerungen führen, die den Katheter verschließen (4,184,185). Auch Fibrinbeläge ohne thrombotische Ereignisse, die sich in der Vene als Reaktion auf den Fremdkörper bilden und so das Katheterlumen verlegen, können eine Ursache für Katheterokklusionen sein (93). Venenthrombosen des porttragenden Gefäßes, die von intraluminale, rein den Katheter betreffenden Thromben unterschieden werden müssen, können ebenfalls ursächlich sein (183).

Laut Lavau-Denes et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Unmöglichkeit Blut zu aspirieren und dem Auftreten katheterassoziierter Thrombosen (75). Murray et al. sehen diesen Zusammenhang kritisch. Sie werten Fibrinbeläge oder Thrombosen im Katheterlumen oder nur an der Katheterspitze nicht als echte katheterassoziierte Thrombosen und halten es für fragwürdig, dass sie das Risiko für echte katheterassoziierte Thrombosen erhöhen (82). Laut Stephens et al. kann der Verschluss des Portkatheters, also die Unmöglichkeit selbigen anzuspülen oder Blut zu aspirieren, ein erstes Anzeichen für eine Thrombenbildung sein, sollte aber nicht als sicheres klinisches Zeichen einer Thrombose gewertet werden (186). Auch in der hier vorliegenden Studie wurden als Thrombosen nur solche gewertet, die sonographisch oder mit einer anderen bildgebenden Methode (meist Dopplersonographie) durch gefäßchirurgische FachärztInnen zweifelsfrei diagnostiziert wurden.

Weitere Gründe für eine Katheterokklusion können eine falsche Katheterlage durch Fehler bei der Anlage oder Migration des Katheters sein, wodurch der Katheter der Gefäßwand anliegt. Dies lässt sich im klinischen Alltag oft durch einen Positionswechsel des/der PatientInnen/Patientin beheben. Ein Abknicken des Katheters („kinking“) oder das sogenannte „pinch-off-syndrom“, bei dem der Katheter zwischen Schlüsselbein und erster Rippe eingeklemmt wird, können ebenfalls ursächlich sein (82,183). Auch eine Dislokation der Port-Nadel muss in Betracht gezogen werden (183). Diese Komplikationen wurden in der hier vorliegenden Studie unter dem Begriff „Portdislokation“ geführt. Sie traten allerdings so selten auf, dass sie hier nicht näher beleuchtet werden sollen. ⁴¹

5.5.2 Ergebnisse der statistischen Analyse und Literaturvergleich

Aufgrund des engen Zusammenhangs werden in einigen Studien die Portokklusionen nicht gesondert, sondern gemeinsam mit den portassoziierten Thrombosen aufgeführt (37,88). Teichgräber et al. fassen unter dem Begriff „katheterassoziierte Thrombose“ murale Thrombosen an der Katheterspitze, venöse Thrombosen, die den Katheter okkludieren, und Fibrinscheiden im Katheter zusammen, die Inzidenz der einzelnen Untergruppen wird hier nicht angegeben (37). Ignatov et al. beschreiben die Portkatheterspitzenthrombose klinisch als die Unmöglichkeit den Port anzuspülen, was unserer Definition einer Portokklusion entspricht. Diese kommt in Ignatovs Studie mit einer Inzidenz von 2,9% vor (2). Grisariu et al. werten ebenfalls Portokklusionen ohne radiologischen Thrombosenachweis nicht als katheterassoziierte Thrombosen, ebenso Schumacher et al., die nur per Duplex-Sonographie nachgewiesene Thrombosen in die Kategorie „katheterassoziierte Thrombosen“ einbeziehen (58,78).

In unserer Analyse hatte die Portokklusion eine Inzidenz von 2,29% (11 von 481 Fällen) vor, die Inzidenzdichte lag bei 0,0611 pro 1000 Kathetertage. Die mittlere Verweildauer bis zum Verschluss betrug 13,36 Monate (Maximum 29 Monate, Minimum 1 Monat, Median 14 Monate). Die Ursachen für die Portokklusionen wurden in der Regel nicht ermittelt, bzw. nicht dokumentiert. Sechs Portsysteme mussten aufgrund der Okklusion explantiert werden, vier Okklusionen konnten durch Anspülen behoben werden. Bei einem Portsystem trat ein

⁴¹ Siehe auch Kapitel 4.1.8.

Verschluss kurz nach Diagnose einer Thrombose der Vena subclavia auf, es lässt sich also vermuten, dass es sich hierbei um einen luminalen oder einen Katheterspitzenthrombus handelte, der die Okklusion verursachte. In den anderen 10 Fällen konnte die Ursache der Okklusion nicht ermittelt werden. Thrombotische Verschlüsse wurden nicht diagnostiziert und auch die explantierten Portsysteme wurden nicht weiter untersucht oder die Ergebnisse waren nicht in den jeweiligen chirurgischen Berichten zu finden. Jedoch sind luminale oder Katheterspitzenthromben bzw. intraluminale Fibrinbeläge als wahrscheinlichste Ursachen anzunehmen.

Bezüglich der Risikofaktoren ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Katheterokklusionen und der Verabreichung von thrombosebegünstigender Chemotherapie über den Portkatheter (OR=5,158, $p=0,017$, 95% KI [1,103 ; 24,127]), d.h. die Gabe einer solchen Therapie erhöhte in unserem Kollektiv das Risiko für Portokklusionen um das Fünffache. Eine minimale Tendenz zeigte sich im Zusammenhang mit Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,12$).

Laut Ignatov et al. erhöht ein BMI $>28,75$ kg/m² das Risiko für alle Portkomplikationen ($p < 0,001$), auch die Portokklusion (2). Auch Chang et al. geben ein signifikant höheres Okklusionsrisiko bei übergewichtigen PatientInnen (definiert als Körperoberfläche größer 1,71 m²) im palliativen Setting an ($p = 0,029$). Ein weiterer signifikanter Risikofaktor war laut den Autoren ein fortgeschrittenes Tumorstadium (1). Ein erhöhter BMI (>35 kg/m²) gilt auch im von Khorana et al. entwickelten Score zur Prädiktion chemotherapieinduzierter Thrombosen als einer von fünf Risikofaktoren (3).

Baskin et al. geben die Häufigkeit der Katheterokklusion bei Langzeitkathetern mit 14 bis 36% in ein bis zwei Jahren an (183). Fackler-Schwalbe et al. beschäftigten sich mit Portverschlüssen unter Therapieregimen über 24-h-Dauerpumpen mit 5-FU und Leukovorin (Kalziumfolinat) bei einem sehr kleinen PatientInnenkollektiv. Hierbei zeigten sich bei 3 von 19 PatientInnen (15,8%) verschlossene Portsysteme ohne Thrombosenachweis (184).

Milani et al. geben als Risikofaktoren häufige Blutabnahmen über den Port, sowie die Art und Häufigkeit der applizierten Chemotherapie an. Regelmäßiges Spülen und Blocken mit Kochsalzlösung kann das Risiko senken (187).

In den meisten Studien werden Ablagerungen im Katheter durch die applizierten Substanzen als Ursache für den Portverschluss angegeben (2,13,183,184). Dies lassen auch die Ergebnisse unserer Studie (s.o.) vermuten, wobei die okkludierten Portsysteme weder durch

Bildgebung, noch nach der Explantation auf Ablagerungen untersucht wurden. Die Tatsache, dass die Applikation einer thrombosebegünstigenden Chemotherapie über das Portsystem das Risiko für Portverschlüsse erhöht, stützt die These, dass Fibrinbeläge durch Ablagerung applizierter Substanzen zu Portokklusionen und intraluminalen Thromben führen können. Durch die häufige Applikation von thrombosebegünstigenden Therapien bilden sich vermehrt Ablagerungen im Portkatheter, die durch bestimmte Substanzen in den thrombosebegünstigenden Zytostatika (wie z.B. Calcit, s.u.) entstehen. So führen diese Medikamente häufiger als andere applizierte Substanzen zum Verschluss des Katheters. Es bleibt die Frage offen, warum sich diese Signifikanz nicht auch bei den portassoziierten Thrombosen darstellen ließ. Wie bereits im Kapitel 4.2.3 beschrieben, muss hierbei von einer inhärenten Limitierung der ausgewerteten Primärdaten ausgegangen werden. Prophylaktische Maßnahmen, wie Antikoagulation mittels Heparin, wurden ggf. nicht lückenlos in der elektronischen PatientInnenakte dokumentiert. Es ist ebenfalls nicht auszuschließen, dass thrombotische Ereignisse in Einzelfällen nicht ermittelt wurden. Hier zeigt sich auch die begrenzte Aussagekraft des retrospektiven Studiendesigns ohne Follow-up-Befragungen der PatientInnen.

Eines der bei uns als thrombosebegünstigend geführten Zytostatika ist die Substanz 5-Fluoruracil (5-FU), welche in Kombination mit Kalziumfolinat verabreicht wird. 5-FU wurde bei rund 79% der PatientInnen in unserem Kollektiv verabreicht und war damit das am häufigsten applizierte Zytostatikum. Bei Fackler-Schwalbe et al. zeigte sich nach der Explantation der drei okkludierten Katheter bei allen eine Kristallbildung aus Kalziumkarbonat (Calcit) an der Katheterspitze. Die Autoren beschreiben diese Komplikation als eine häufige bei der Verabreichung von hochdosiertem 5-FU in Kombination mit Kalziumfolinat (184). In einer ähnlichen Studie zeigten Ardan und Flores bereits vor über 20 Jahren Portverschlüsse durch Calcit bei 11 von 22 PatientInnen (50%) unter Chemotherapie mit 5-FU und Kalziumfolinat (188). Allerdings muss erwähnt werden, dass die o.g. Studien durch die kleinen PatientInnenkollektive eine begrenzte Aussagekraft haben. Auch Lipidablagerungen durch parenterale Ernährung können eine weitere Ursache für Katheterobstruktionen sein (183). Vermutlich ist das Ausmaß der fibrinösen Ablagerungen in den Kathetern deutlich höher als die Anzahl der dadurch bedingten Okklusionen, d.h. die meisten Ablagerungen führen nicht zur Katheterokklusion (5). Eine große retrospektive Studie aus Italien (n=400) zeigte eine Inzidenz von 13% für das Auftreten von fibrinösen Belegen im Katheterlumen. Die Detektion erfolgte hier symptomunabhängig per regelmäßiger sonographischer Kontrollen einen und sechs Monate nach der Katheteranlage. Bei keiner der diagnostizierten fibrinösen Belege kam es zu einer Katheterdysfunktion (86). Das Risiko für Embolien durch Fibrinablagerungen ist

sehr gering (189). Chou et al. zeigen eine signifikante Risikoerhöhung für Thromben an der Katheterspitze oder in der Portkammer sowie Fibrinablagerungen im zeitlichen Zusammenhang mit abgeschlossener Chemotherapie und regen eine entsprechende Prophylaxe an (190).

5.5.3 Therapie und Management der Portokklusionen

In der Praxis am Sachsenring lag zum Zeitpunkt der Studie eine Verfahrensanweisung zum Umgang mit Portsystemen vor (77). Im Falle einer Portokklusion wird hier zunächst eine Lageänderung des/der PatientInnen/Patientin (tiefes Einatmen, Neigung des Kopfes, Bewegung der Schulter) empfohlen. Falls dies nicht zum Erfolg führt, wurden die Katheter der in der Studie erfassten PatientInnen mit dem Plasminogenaktivator Urokinase oder einer Multivitaminlösung angespült. Falls dies nicht zum Erfolg führte, erfolgte eine Portdarstellung und ggf. Explantation des Portsystems. Dieses Vorgehen entspricht in weiten Teilen den Empfehlungen in der Literatur.

Linnemann et al. empfehlen im Falle eines Portverschlusses zunächst den Ausschluss einer mechanischen Ursache (5). Es sollte sichergestellt sein, dass die Portnadel korrekt liegt. Ebenso kann ein Positionswechsel des/der PatientIn eine vorübergehende Okklusion durch Anlegen des Katheters an die Venenwand gegebenenfalls rasch aufheben.

Ist eine mechanische Ursache ausgeschlossen, wird meist das Anspülen mit dem Plasminogenaktivator Urokinase empfohlen. Baskin et al. empfehlen die Applikation von 5000 IE Urokinase in jedes Katheterlumen (bei ZVKs) und das Belassen der Lösung im Katheter für zwei Stunden. Bleibt der Katheter verschlossen, wird eine Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluss mechanischer Ursachen und eine weitere Applikation von 5000 IE Urokinase für 12 bis 24 Stunden empfohlen (191). Chang et al. untersuchten ebenfalls die Therapie der Portverschlüsse durch Anspülen mit Urokinase. Es handelte sich hierbei um ein kleines Kollektiv (54 PatientInnen) dysfunktionaler Portsysteme, bei denen per Kontrastmittelangiographie eine Fibrinscheide diagnostiziert werden konnte. Bei allen PatientInnen erfolgte die einmalige Applikation von 15.000 IU Urokinase und eine weitere Applikation, falls kein Erfolg eintrat. Insgesamt zeigte sich eine Erfolgsrate von 70 Prozent, ohne Auftreten therapieassoziierter Nebenwirkungen (192). Teichgräber et al. empfehlen zunächst das Einspritzen und Aspirieren von Heparinlösung (100IE). Falls dies ohne Erfolg bleibt, soll die Portnadel gewechselt und ggf. mit 10000 IE Urokinase für 20 Minuten geblockt werden. Dieser Vorgang kann bis zu dreimal wiederholt werden, alternativ kann Alteplase verwendet werden (4).

Einige Autoren empfehlen die Auswahl der Spüllösung je nach zuvor applizierter Substanz, da man von einem Verschluss durch Ablagerungen derselbigen ausgehen kann. Bei Lipidablagerungen durch parenterale Ernährung wird 70%iges Ethanol empfohlen (185). Allerdings ist die Studienlage hier recht dünn und als Nebeneffekte werden Schwindel und Fatigue beschrieben (183). Bei Ablagerungen durch Calciumphosphat oder saure Lösungen wird von einigen Autoren in älteren Studien das Anspülen mit 0.1%iger Salzsäure empfohlen (193,194), welche inzwischen aber aufgrund der Befürchtung, das Kathetermaterial zu beschädigen, kaum mehr angewandt wird (183). Bei Ablagerungen durch basische Infusionen wird Natriumhydroxid oder Natriumbicarbonat zum Anspülen empfohlen (183). In aktuelleren Studien spielen diese oben genannten Methoden keine Rolle mehr und finden im klinischen Alltag in Deutschland kaum Anwendung, da die meisten Verschlüsse durch Spülung mit Urokinase behoben werden können (191,192). Die meisten Katheterverschlüsse sind thrombotischer Natur und lassen sich daher mit thrombolytischen Substanzen beheben (5, 2012). Auch bei nachgewiesenem Verschluss des Katheters durch einen Thrombus an der Katheterspitze oder im Katheterlumen wird in der Literatur das Anspülen mit einem unfraktionierten Heparin (183,195) oder Plasminogenaktivatoren wie Urokinase oder Alteplase (183,196) empfohlen.

Einige Studien vergleichen verschiedene Substanzen bezüglich ihrer Wirkung auf die Katheterdurchgängigkeit von Langzeitkathetern. Zur Vitamin-C-Lösung, die auch in der hier untersuchten Praxis verwendet wird, gibt es nur wenige Studien. Baskin et al. verglichen in einem Review 2012 Alteplase mit neueren thrombolytischen Substanzen zur Therapie des Portverschlusses. Sie kommen zu dem Schluss, dass die neueren Substanzen, Reteplase, rekombinante Urokinase und Alfimeprase, eine bessere Wirksamkeit zeigen (191). Rabe et al. untersuchten 2002 wie das Blocken des Katheters Vitamin C, Heparin und Natriumchlorid sich auf die Katheterdurchgängigkeit und die Lebensdauer der Katheter auswirkt. Bezüglich der Katheterdurchgängigkeit zeigten sich deutliche Unterschiede ($p < 0,03$). Vor allem in der Dauer bis zur Portexplantation zeigte Heparinlösung (5000IE) deutliche Vorteile gegenüber Natriumchlorid, wohingegen Vitamin C im Vergleich zu Natriumchlorid keine signifikante Verbesserung bezüglich der Durchgängigkeit und Langlebigkeit des Katheters bewirkte (197). Dal Molin et al. beschreiben in einem Review keine signifikante Verlängerung der Katheterdurchgängigkeit beim Spülen mit Heparin vs. Natriumchlorid. Es sei fraglich, ob Urokinase und das Antikoagulans Lepirudin effektiver sind als Heparin. Vitamin C schien die Katheterdurchgängigkeit nicht zu verbessern (198).

Falls diese Maßnahmen erfolglos bleiben, empfehlen die Autoren eine radiologische Diagnostik mit Kontrastmittel (4,5) und ggf. den Ausschluss einer klinisch relevanten mechanischen Ursache wie z.B. Katheterdislokation, Schlingenbildung oder Pinch-off-Syndrom (183). Kleinere Dislokationen, sowie Schlingenbildung und Abknicken des Katheters können ggf. interventionsradiologisch behoben werden. Andere, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie das Pinch-off-Syndrom oder eine Katheterleckage haben zwangsläufig die sofortige Explantation des Kathetersystems zur Folge (4,183).

5.6 Empfehlungen zur Prävention portassoziierter Spätkomplikationen

Um Spätkomplikationen zu vermeiden und die Nutzung der Portsysteme für einen möglichst langen Zeitraum zu gewährleisten, ist eine sorgfältige Pflege durch geschultes Personal bei jeder Benutzung des Portsystems vonnöten. Die meisten Kliniken und Praxen verfügen hierzu über standardisierte Verfahrensanweisungen und sorgen außerdem für regelmäßige Schulungen der betreffenden MitarbeiterInnen, so auch die onkologische Gemeinschaftspraxis, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist (77,138,199).

5.6.1 Prävention von portassozierten Thrombosen und Okklusionen

In der hier untersuchten Praxis wurde im Untersuchungszeitraum zur Prävention von Portokklusionen und Portthrombosen der Katheter bei Nichtbenutzung alle drei Monate mit Kochsalzlösung (0.9%) und 200 IE Heparin gespült. Auch nach der Blutaspiration über den Port wird dieser mit Heparinlösung gespült. Nach der Applikation von Medikamenten wurde nach jedem Medikament mit 10ml Kochsalzlösung (0.9%) nachgespült. Bei Verbleiben der Portnadel über einen längeren Zeitraum wurde diese mit Heparin-Kochsalz-Lösung geblockt (77). Die dargestellte Verfahrensweise wird in der untersuchten Praxis bei allen PatientInnen angewandt, ein besonderes Management zur Prävention von Portthrombosen und –okklusionen bei PatientInnen mit erhöhtem Risiko für selbige existierte zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht.

In den meisten Studien stellen portassozierte Thrombosen, nach infektiösen Komplikationen die zweithäufigste Komplikation bei der Benutzung von komplett implantierbaren Portsystemen dar (36,52,74). Die Portthrombosen stellen so eine klinisch bedeutsame Komplikation dar, die es so gut wie möglich zu verhindern gilt, da die portassozierte Thrombose eine Explantation des Katheters und somit eine Unterbrechung der oft essentiellen intravenösen Therapie bedeuten kann und auch weitere, teils lebensbedrohliche, Komplikationen wie Embolien oder das postthrombotische Syndrom nach sich ziehen kann.

Ein Versuch die portassozierte Thrombose zu verhindern, könnte die routinemäßige Applikation von gerinnungshemmenden Substanzen wie NMH oder oralen Antikoagulanzen sein, welche nach heutiger Studienlage nicht empfohlen wird (18,195), da sie als weitgehend ineffektiv beschrieben wird (79). Entgegen der Ergebnisse früherer Studien (200,201) spricht die aktuelle Studienlage dafür, dass eine Prophylaxe mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten keinen Benefit für PatientInnen mit zentralen Venenkathetern bringt (87,202-207). Zwar existieren Studien, die einen protektiven Effekt der prophylaktischen Antikoagulation bei PatientInnen mit zentralen Venenkathetern beschreiben (75,208), allerdings reichen auch diese Ergebnisse nicht für eine klare Empfehlung für die prophylaktische Antikoagulation aus.

Verso et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Effizienz und Sicherheit der Prophylaxe mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin bei KrebspatientInnen mit zentralen Venenkathetern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Thromboserate zwischen der Enoxaparingruppe und der Placebogruppe (14,1 versus 18,0%), sodass eine prophylaktische Antikoagulation keinen Vorteil zu bringen scheint (87). Auch Niers et al. fanden keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von katheterassozierten Thrombosen bei Placebo versus dem niedermolekularen Heparin Nadroparin. Bezüglich Blutungen und Infektionen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (206). Eine große Metaanalyse von 2011 ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil durch die Gabe von Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten bezüglich symptomatischer katheterassoziierter Thrombosen, großer Blutungen und Mortalität (202). Eine französische prospektive randomisierte Studie zur prophylaktischen Antikoagulation bei KrebspatientInnen mit zentralen Venenkathetern erbrachte hingegen andere Ergebnisse. Die Studie verglich Gruppen, die keine Antikoagulation erhielten mit Gruppen die mit niedermolekularem Heparin oder Warfarin antikoaguliert wurden. Insgesamt traten in 10,3% der Fälle katheterassozierte Thrombosen auf. Das Risiko für katheterassozierte Thrombosen ($p=0,035$) und sonstige Thrombosen ($p=0,007$) war signifikant geringer, wenn die PatientInnen antikoaguliert wurden (75). Ein Grund für dieses von anderen Studien abweichende Ergebnis könnte die Tatsache sein, dass hier auch asymptomatische Thrombosen in die Studie eingeschlossen wurden, welche in über 70% der Fälle auftraten (75). Eine weitere Studie beschrieb eine signifikante Reduktion der katheterassozierten Thrombosen durch prophylaktische Antikoagulation, jedoch keinen Effekt auf symptomatische Thrombosen oder Lungenembolien (208). Eine ältere Arbeit von 2004 vergleicht in einer randomisierten Studie das Auftreten katheterassoziierter Thrombosen bei PatientInnen mit und ohne prophylaktische Gabe von unfraktioniertem Heparin. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe mit Heparinprophylaxe ($p=0,03$) bezüglich des Thromboserisikos (209).

Einige Autoren empfehlen die prophylaktische Antikoagulation nur für spezielle Risikogruppen, so beobachteten Grisariu et al. bei einem Kollektiv von insgesamt 473 PatientInnen einen deutlichen Anstieg des Risikos für katheterassoziierte Thrombosen bei PatientInnen mit Promyelozytenleukämie im Vergleich zu anderen Leukämien. Sie verabreichten daher einem kleinen Kollektiv von 13 neu erkrankten PatientInnen mit Promyelozytenleukämie eine Prophylaxe mit NMH, woraufhin keine weiteren Thrombosen auftraten. Die AutorInnen der Studie empfehlen daher eine Prophylaxe mit NMH bei allen PatientInnen mit zentralem Venenkatheter und Promyelozytenleukämie (58), wobei diese Empfehlung ob des sehr kleinen Kollektivs kritisch betrachtet werden muss und eine solche Empfehlung erst nach größeren, placebokontrollierten Studien mit ähnlichen Ergebnissen einwandfrei getroffen werden kann.

Die flächendeckende Thromboembolieprophylaxe bei KrebspatientInnen wird allgemein kritisch gesehen, da die tägliche Prophylaxe per subkutaner Injektion als sehr aufwändig und somit wenig praktikabel eingeschätzt wird (82), was sich mitunter auch in einer schlechten Compliance bezüglich der Thromboseprophylaxe von Seiten der PatientInnen niederschlägt (75). Des Weiteren müssen Komplikationen wie ein erhöhtes Blutungsrisiko oder die heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) bei prophylaktischer Antikoagulation in Betracht gezogen werden, vor denen einige Autoren warnen (79). Auch die DGA empfiehlt in der aktuellen Thromboseleitlinie eine prophylaktische Antikoagulation bei KrebspatientInnen, die nicht operiert wurden, derzeit nur im Rahmen des stationären Aufenthaltes (80) und auch in der S3-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe wird der zentralvenöse Katheter ohne weitere Risikofaktoren unter „niedriges Thromboserisiko“ eingestuft, woraus sich keine Empfehlung zur Thromboembolieprophylaxe ergibt (210).

Die Prophylaxe mit klassischen oralen Antikoagulantien wie z.B. Vitamin-K-Antagonisten, die in den 90er Jahren üblicher als heutzutage war (82), wird ebenfalls nach neueren Erkenntnissen nicht mehr empfohlen, da ihr Vorteil nicht evident ist (202). Die WARP-Studie von 2009 zeigte eine niedrigere Rate an katheterassoziierten Thrombosen bei hoch dosierter Prophylaxe mit Warfarin (INR bei 1,5 – 2,0), allerdings keinen Benefit bei niedrig dosiertem Warfarin. Bei den hochdosiert behandelten PatientInnen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Massenblutungen, weshalb diese Prophylaxe keine Anwendung im klinischen Alltag mehr findet (207).

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) werden in der DGA-Leitlinie zur Therapie der tiefen Venenthrombose bei KrebspatientInnen nicht empfohlen (80). Der Grund hierfür sind das bei

KrebspatientInnen erhöhte Blutungsrisiko (5), sowie die durch verschiedene Faktoren⁴² beeinflusste schlechtere Steuerbarkeit der oralen Antikoagulanzen (103). Aus ebendiesen Gründen ist auch eine Prophylaxe mit DOAK, trotz ggf. besserer Compliance als bei subkutaner Applikation, kritisch zu sehen.

Adel et al. empfehlen in einer neueren Arbeit die kostengünstigere Variante eines Katheterblocks mit Natriumbicarbonat bei Kathetern zur Hämodialyse da sie hierunter eine deutlich verminderte Rate an Katheterexplantationen aufgrund von Thrombosen und Infektionen zeigen konnten (211).

Um eine flächendeckende - und somit häufig unnötige – Thromboseprophylaxe bei KrebspatientInnen zu umgehen und potenziellen Hochrisikogruppen dennoch gerecht zu werden, entwickelten einige AutorInnen Risikoberechnungssysteme (engl. Scores), um das Thromboserisiko für KrebspatientInnen zu berechnen und somit bestimmte Risikogruppen zu identifizieren.

Einer der bekanntesten ist wohl der zuvor bereits erwähnte Score von Khorana et al., der das individuelle Risiko für die Entwicklung einer chemotherapieinduzierten Thrombose ermitteln soll. Dieser schließt die Art des Karzinoms, die Thrombozytenzahl vor der Chemotherapie, den Hämoglobinwert und/oder die Anwendung von Erythropoetin, die Leukozytenzahl vor der Chemotherapie und den BMI ein. Für die Hochrisikogruppe gaben die AutorInnen ein Thromboserisiko von über 7% an, bei denen sich ggf. die Frage einer prophylaktischen Antikoagulation während der Chemotherapie stellt. Die Tumorentitäten Pankreas- und Magenkarzinom gelten laut Khorana et al. als hochrisikoreich, Bronchial-, Blasen-, Hodenkarzinom, Lymphome und gynäkologische Tumoren als risikoreich. Ein BMI von $>35\text{kg/m}^2$ gilt als Risikofaktor (3). Die AutorInnen entwickelten ihren Score ausschließlich für PatientInnen unter Chemotherapie, da die Verabreichung einer Chemotherapie das Risiko für Venenthrombosen bei KrebspatientInnen zusätzlich erhöht (106).

Gerotzias et al. entwickelten einen prädiktiven Score bezüglich des Auftretens von Thrombosen bei PatientInnen mit Mamma-, Ovarial-, Kolorektal- oder Bronchialkarzinom, den sogenannten Compass-Score. Einfließende Faktoren sind hier anthrazyklinhaltige und antihormonelle Therapien, die Zeit seit der Erstdiagnose, das Vorhandensein zentraler

⁴² Siehe hierzu auch Kapitel 5.3.5.

Venenkatheter, das Stadium der Krebserkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Thrombozytenzahl, Eigenanamnese zu Thrombembolien und stationärer Aufenthalt wegen akutem Krankheitsgeschehen. Hier zeigte sich eine Inzidenz von 1,7% in der low/intermediate risk Gruppe und eine Inzidenz von 13,3% in der high risk Gruppe. Die AutorInnen empfehlen die Anwendung des Scores zur Identifizierung von HochrisikopatientInnen, die ggf. von einer Prophylaxe profitieren würden. Allerdings merken sie an, dass zunächst eine unabhängige Prüfung des Scores durch weitere Studien notwendig sei (111). Chopra et al. entwickelten einen Score speziell für PICC-assoziierte Thrombosen. Eingeschlossene Risikofaktoren waren hier u.a. Thrombosen in der Anamnese, aktive Krebserkrankung und Leukozytose (212). Constans et al. entwickelten 2008 einen Vorhersage-Score für das Auftreten einer tiefen Armvenenthrombose, in den folgende Faktoren einfließen: Zentraler Venenkatheter oder sonstiges Fremdmaterial in der Vene, lokalisierte Schmerzen, einseitiges subkutanes Ödem und eine andere Diagnose, die als genauso wahrscheinlich gilt. Anhand dieses Scores wurden drei Risikogruppen entwickelt (213). Inwiefern dieser Score für die klinische Arbeit von Bedeutung sein kann, bleibt fraglich. Es ist theoretisch vorstellbar, dass bei PatientInnen mit hohem Risiko laut Score eine prophylaktische Antikoagulation oder ein engmaschiges Screening auf z.B. katheterassoziierte Thrombosen in Betracht gezogen wird. Allerdings zeigt eine Inzidenz von tiefen Armvenenthrombosen von 13% in der „low risk“ Gruppe laut Linnemann et al., dass der o.g. Score weniger effektiv in der Prädiktion der tiefen Armvenenthrombose ist als der Wells-Score⁴³ (214) für tiefe Beinvenenthrombosen, sodass man bei Vorliegen von Symptomen auch unabhängig vom Score immer eine Bildgebung anschließen sollte (5).

Keiner der o.g. Scores hat sich bisher in der Klinik zur Prädiktion von Thrombosen bei KrebspatientInnen durchgesetzt. Die Scores sind durch die Vielzahl an Parametern relativ aufwändig zu berechnen, was zunächst womöglich abschreckend auf das behandelnde Pflege- und ärztliche Personal wirkt. Des Weiteren sind die o.g. Scores bislang nicht in unabhängigen randomisierten Studien getestet worden, weshalb eine generelle Empfehlung für die Klinik aktuell nicht getroffen werden kann.

⁴³ Der Wells-Score ist ein klinischer Score zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose, welcher 10 klinische und anamnestische Merkmale erfasst. Ab einem Score von ≥ 2 gilt das Risiko für eine tiefe Venenthrombose als hoch. Der Score wird in der Klinik für die Prädiktion und in Kombination mit Laborparametern wie D-Dimeren für die Diagnostik tiefer Beinvenenthrombosen angewandt.

Neben der klassischen Thromboembolieprophylaxe werden in der Literatur weitere Maßnahmen zur Prophylaxe von katheterassoziierten Thrombosen und Okklusionen empfohlen. Murray et al. empfehlen wöchentliches Spülen von nicht implantierten zentralen Venenkathetern (ZVK) und PICC, sowie monatliches Spülen oder das Spülen nach jeder Benutzung für Portkatheter, um das Verschluss- und Thromboserisiko zu minimieren (82). Eine andere Arbeit empfiehlt das Spülen des Katheters mit Kochsalzlösung alle 4 bis 6 Wochen, sofern der Port nicht benutzt wird, sowie das Anspülen mit Urokinase („Urokinase Flush“), falls der Port nicht anspülbar, bzw. nicht aspirierbar sein sollte (74). Laut eines Reviews sinkt das Risiko einer Portokklusion von 16 bis 68% in der Kontrollgruppe auf 4 bis 23% in der Gruppe, deren Katheter regelmäßig mit Urokinase gespült wurden. (191). Odabas et al. konnten in ihrer Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen regelmäßig und unregelmäßig gespülten unbenutzten Portkathetern bezüglich der Thromboserate feststellen, allerdings kamen in dieser Population keine Okklusionen vor (215).

Für das prophylaktische Spülen oder Blocken mit Heparin („Heparin Flush“ oder „Heparin Block“), wie es in der hier untersuchten Gemeinschaftspraxis zum Studienzeitpunkt üblich war, gibt es keine ausreichende Evidenz für einen signifikanten Vorteil, weshalb ein zurückhaltender Umgang aufgrund möglicher Nebenwirkungen (z.B. heparininduzierte Thrombozytopenie) empfohlen wird (216-218). Auch eine neuere Cochrane-Analyse konnte anhand der relativ überschaubaren Studienlage keine Empfehlung für einen prophylaktischen Heparinblock ableiten (219). Ein auch aus wirtschaftlicher Sicht tragbarer Nutzen dieser Methoden ist ohnehin fragwürdig, da Substanzen wie Heparin und Urokinase teuer sind und die meisten Portokklusionen durch Applikation von Heparin, rt-PA oder Urokinase rasch reversibel sind und insgesamt selten auftreten (5). Milani et al. geben die Okklusionsrate unter Prophylaxe mit reinem NaCl-Block, also dem Blocken des Portkatheters mit Kochsalzlösung, mit 4% an und zeigten eine deutliche Reduktion der Okklusionsrate bei häufigerem Spülen mit höherem Druck ($p < 0,05$). Risikofaktoren für Portokklusionen waren außerdem häufige Blutentnahmen und die Art der applizierten Chemotherapie (187).

5.6.2 Prävention von portassozierten Infektionen

In der für die vorliegende Untersuchung ausgewählten Praxis werden verschiedene Maßnahmen zur Prävention von Portinfektionen angewandt. Seit dem Jahr 2009 existiert in der Praxis eine Verfahrensanweisung speziell zum Umgang mit Portsystemen (138). Diese wurde während der laufenden Studie im Jahre 2011 erstmals, sowie nach Studienende 2019 ein weiteres Mal aktualisiert. Hier werden das hygienische Vorgehen bei der Portpunktion mit gründlicher Händedesinfektion und Desinfektion der Punktionsstelle, sowie sorgfältiges

Verbinden der Punktionsstelle, falls die Portnadel in situ verbleibt, festgelegt. Außerdem ist das Tragen von Handschuhen notwendig. Sterile Handschuhe werden nicht explizit empfohlen. Spätestens nach einer Woche wird die Portnadel entfernt, bei liegender Portnadel erfolgt alle zwei Tage ein Verbandwechsel und eine Inspektion der Punktionsstelle, bei Entzündungszeichen wird die Nadel entfernt. Die PatientInnen werden außerdem zum hygienischen Umgang mit dem Portsystem im ambulanten Rahmen angeleitet (77,138,199).

Auch in der Literatur werden meist einfache und selbstverständlich erscheinende Hygienemaßnahmen empfohlen. Hierzu gehören eine ausgiebige Händehygiene und möglichst steriles Handling des Portsystems, ebenso wie eine suffiziente Desinfektion der Portstelle vor dem sterilen Anstechen desselben (14). Zum streng sterilen Punktieren des Portsystems gehören neben ausgiebiger Desinfektion der Hände und der Portstelle (220), auch das Tragen steriler Handschuhe. Zentrale Gefäßkatheter können auf unterschiedliche Weise mit Bakterien oder anderen Erregern kontaminiert werden, z.B. bei nicht ausreichenden aseptischen Maßnahmen während der Katheteranlage (221) oder beim Handling des Katheters (222), durch Kontamination durch Körperflüssigkeiten des PatientInnen oder durch verunreinigte Infusionslösungen (223).

Ähnliche Empfehlungen finden sich auch in den aktuellen Leitlinien wieder: Die DGHO empfiehlt in ihrer Portkatheter-Leitlinie einen sterilen Umgang mit dem Portsystem, d.h. es müssen bei jedem neuen Anstechen des Portsystems sterile Handschuhe getragen werden (169). Das Anstechen darf nur mit speziellen Portnadeln erfolgen. Ein angestochener Port sollte durch einen Verband abgedeckt sein, ein nicht angestochener Port muss nicht verbunden werden. Die DGHO spricht keine Empfehlung für die Liegedauer von Portsystemen aus (169). Die ausführliche Hände- und Hautdesinfektion, sowie das Einhalten streng steriler Kautelen bei der Katheteranlage sind ein wesentlicher Bestandteil der Infektionsprophylaxe (141).

Die DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) empfiehlt bei der Verabreichung parenteraler Ernährung einen Wechsel der Portnadel alle drei Tage bis sieben Tage (224). Bei Verabreichung von Zytostatika und anderen Medikamenten scheint eine Belassung der Portnadel für mehrere Wochen unproblematisch hinsichtlich des Auftretens von Infektionen zu sein (225,226).

Die Leitlinie des amerikanischen CDC (Center for Disease Control and Prevention) befasst sich nicht explizit mit Portkathetern, sondern vor allem mit nicht getunnelten ZVK. Die Autoren empfehlen eine regelmäßige Schulung des Personals, welches mit der Katheterpflege betraut

ist, sowie eine regelmäßige Überprüfung des vorhandenen Wissens und dessen Umsetzung beim betreuenden Personal. Insbesondere auf Intensivstationen wird ein hoher Betreuungsschlüssel durch das Pflegepersonal zur Sicherstellung der adäquaten Pflege empfohlen (227). Auch die Leitlinien der IDSA (Infectious Disease Society of America) empfehlen regelmäßige Schulungen und Wissensüberprüfungen für das Personal (228). Ebenso ist in der aktuellen DGHO-Leitlinie die Schulung des Personals als ein wichtiger Faktor in der Prävention von Katheterinfektionen beschrieben (141) da dies nachgewiesenermaßen die Infektionsrate deutlich senken kann (229,230).

Eine prophylaktische Antibiotika-Block-Anwendung ist nach derzeitiger Studienlage nicht indiziert (14). Die CDC empfiehlt den Antibiotika-Block bei PatientInnen mit positiver Anamnese für rezidivierende Katheterinfektionen trotz korrekter Handhabung (227). Eine generelle Prophylaxe für alle PatientInnen wird in den US-amerikanischen Leitlinien aufgrund der Gefahr von zunehmenden Antibiotikaresistenzen (231) nicht empfohlen (228). Auch die DGHO bleibt zurückhaltend bei der Empfehlung eines prophylaktischen Antibiotika-Blocks. Trotz positiver Effekte in einigen Studien (232,233) empfiehlt die DGHO in der Leitlinie einen prophylaktischen Antibiotika-Block nur unter sorgfältiger Berücksichtigung der potenziellen Nebeneffekte wie Toxizität, allergische Reaktionen und Zunahme der Antibiotikaresistenzen (141). Baskin et al. beschreiben ein signifikant gesenktes Infektionsrisiko bei regelmäßigem Spülen oder Blocken mit Urokinase (191), eine routinemäßige Anwendung von Antikoagulanzen zur Reduktion des Infektionsrisikos wird jedoch in aktuellen Leitlinien ebenso wenig empfohlen (227) wie eine systemische Antibiotika-Prophylaxe (227,228). Auch eine systemische Antibioseprophylaxe vor der Katheteranlage senkt das Risiko für Katheterinfektionen entsprechend einer Analyse von van Wetering et al. nicht (234). Die gleiche Studie ergab einen positiven Effekt bezüglich der Katheterkolonisation mit grampositiven Keimen bei prophylaktischem Vancomycin-Heparin-Flush. Die Autoren empfehlen diesen jedoch nur bei hohen Infektionsraten (234). Topische antimikrobielle Cremes und Salben werden von der DGHO ausdrücklich nicht empfohlen (141).

6. Literaturverzeichnis

1. Chang YF, Lo AC, Tsai CH, et al. Higher complication risk of totally implantable venous access port systems in patients with advanced cancer - a single institution retrospective analysis. *Palliat Med* 2013; **27**(2): 185-91.
2. Ignatov A, Hoffman O, Smith B, et al. An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2009; **35**(3): 241-6.
3. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; **111**(10): 4902-7.
4. Teichgraber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA. Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108**(9): 147-53; quiz 54.
5. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa* 2012; **41**(5): 319-32.
6. Hale O, Deutsch PG, Lahiri A. Epirubicin extravasation: consequences of delayed management. *BMJ Case Rep* 2017; **2017**.
7. Schaffler H, Daraban AM, Roggenbrod S, et al. Characterization of refractory port-related blood stream infections in intestinal failure patients on parenteral nutrition. *Z Gastroenterol* 2011; **49**(3): 335-9.
8. Mattox EA. Complications of Peripheral Venous Access Devices: Prevention, Detection, and Recovery Strategies. *Crit Care Nurse* 2017; **37**(2): e1-e14.
9. Saliba P, Cuervo G, Hornero A, et al. The impact of flushing with pre-filled saline syringes on the incidence of peripheral venous catheter failure: A quasi-experimental study. *J Vasc Access* 2020; **21**(4): 490-6.
10. Baumann Kreuziger L, Cote L, Verhamme P, et al. A RIETE registry analysis of recurrent thromboembolism and hemorrhage in patients with catheter-related thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; **3**(3): 243-50 e1.
11. Kulkarni S, Wu O, Kasthuri R, Moss JG. Centrally inserted external catheters and totally implantable ports for the delivery of chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of device-related complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; **37**(4): 990-1008.
12. Chang DH, Kabbasch C, Bovenschulte H, Libicher M, Maintz D, Bangard C. [Experiences with power-injectable port systems: complications, patient satisfaction and clinical benefit]. *Rofo* 2013; **185**(5): 454-60.
13. Ananthakrishnan G, McDonald R, Moss J, Kasthuri R. Central venous access port devices - a pictorial review of common complications from the interventional radiology perspective. *J Vasc Access* 2012; **13**(1): 9-15.

14. Bustos C, Aguinaga A, Carmona-Torre F, Del Pozo JL. Long-term catheterization: current approaches in the diagnosis and treatment of port-related infections. *Infect Drug Resist* 2014; **7**: 25-35.
15. Hegenscheid M. Gefäßchirurgische Eingriffe zur regionalen Chemotherapie. In: Hepp W, Kogel H (Hrsg.). *Gefäßchirurgie*. 2. Auflage. München: Elsevier Verlag. 2007: 551-557.
16. Wieners G, Redlich U, Dudeck O, Schutte K, Ricke J, Pech M. [First experiences with intravenous port systems authorized for high pressure injection of contrast agent in multiphasic computed tomography]. *Rofo* 2009; **181**(7): 664-8.
17. Mey U, Glasmacher A, Hahn C, et al. Evaluation of an ultrasound-guided technique for central venous access via the internal jugular vein in 493 patients. *Support Care Cancer* 2003; **11**(3): 148-55.
18. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; **11**(1): 71-80.
19. Erinjeri JP, Fong AJ, Kemeny NE, Brown KT, Getrajdman GI, Solomon SB. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer* 2011; **117**(6): 1296-301.
20. Duffy BJ, Jr. The clinical use of polyethylene tubing for intravenous therapy; a report on 72 cases. *Ann Surg* 1949; **130**(5): 929-36.
21. Hodzic S, Golic D, Smajic J, Sijercic S, Umihanic S, Umihanic S. Complications Related to Insertion and Use of Central Venous Catheters (CVC). *Med Arch* 2014; **68**(5): 300-3.
22. Sahli F, Feidjel R, Laalaoui R. Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. *J Infect Public Health* 2017; **10**(4): 403-8.
23. Gentile A, Petit L, Masson F, et al. Subclavian central venous catheter-related thrombosis in trauma patients: incidence, risk factors and influence of polyurethane type. *Crit Care* 2013; **17**(3): R103.
24. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 1973; **136**(4): 602-6.
25. Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 1979; **148**(6): 871-5.
26. Blum LV, Abdel-Rahman U, Klingebiel T, Fiegel H, Gfroerer S, Rolle U. Tunneled central venous catheters in children with malignant and chronic diseases: A comparison of open vs. percutaneous implantation. *J Pediatr Surg* 2017; **52**(5): 810-2.
27. Takano S, Shimizu N, Tokuyasu N, et al. Comparative Study of Complications in CV Catheter Insertion for Pediatric Patients: Real-time Ultrasound-guided Versus Venography-guided Approach. *Yonago Acta Med* 2017; **60**(4): 234-40.

28. Greene FL, Moore W, Strickland G, McFarland J. Comparison of a totally implantable access device for chemotherapy (Port-A-Cath) and long-term percutaneous catheterization (Broviac). *South Med J* 1988; **81**(5): 580-3.
29. Ng F, Mastoroudes H, Paul E, et al. A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; **19**(7): 551-6.
30. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982; **92**(4): 706-12.
31. Gyves J, Ensminger W, Niederhuber J, et al. Totally implanted system for intravenous chemotherapy in patients with cancer. *Am J Med* 1982; **73**(6): 841-5.
32. Krupski G, Froschle GW, Weh FJ, Schlosser GA. [Central venous access devices in treatment of patients with malignant tumors: venous port, central venous catheter and Hickman catheter. Cost-benefit analysis based on a critical review of the literature, personal experiences with 135 port implantations and patient attitude]. *Chirurg* 1995; **66**(3): 202-7.
33. Biffi R, Corrado F, de Braud F, et al. Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: experience from 178 cases using a single type of device. *Eur J Cancer* 1997; **33**(8): 1190-4.
34. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. *Cancer* 1997; **79**(8): 1635-40.
35. Rathmann N, Hausmann D, Kostrzewa M, et al. [Complications of venous port systems : Radiological diagnostics and minimally invasive therapy]. *Radiologe* 2011; **51**(5): 397-402, 4.
36. Teichgraber U, Nagel SN, Kausche S. Evaluation of correlations between underlying disease and port complications. *Rofo* 2014; **186**(5): 496-500.
37. Teichgraber UK, Kausche S, Nagel SN, Gebauer B. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol* 2011; **21**(6): 1224-32.
38. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Penzberg, 2014: 5.
39. Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung. Oberhaching, 2014: 1.
40. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin®. Welwyn Garden City, UK, 2017: 6.
41. AMGEN GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat. München, 2016: 4.
42. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Medoxa® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Wedel, 2016: 4.

43. Pfizer Limited. Fachinformation. Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Kent, UK , 2017: 6.
44. AstraZenaca GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Wedel, 2017: 2.
45. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Femara® 2,5 mg. Nürnberg, 2016: 2.
46. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Tamoxifen AbZ 20 mg Tabletten. Ulm, 2016. p.2.
47. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas" Version 2.0. 2014: 15.
48. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; **894**: i-xii, 1-253.
49. Fricke U GJ, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. WIdO GKV-Arzneimittelindex. 2013 April: 94-100.
50. Beckers MM, Ruven HJ, Seldenrijk CA, Prins MH, Biesma DH. Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access ports in patients treated for cancer. *Thromb Res* 2010; **125**(4): 318-21.
51. Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med* 2008; **3**(2): 117-22.
52. de Oliveira EB, Reis MA, Avelar TM, Vieira SC. Totally implantable central venous catheters for chemotherapy: experience with 793 patients. *Rev Col Bras Cir* 2013; **40**(3): 186-90.
53. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Berlin; 2017: 16-135.
54. Brucker SY TF, Hahn M, Bamberg M, Wallwiener D, Hartkopf AD. Interdisziplinäre Behandlung von Mammakarzinomen: Das Brustzentrum der Zukunft. *Dtsch Arztebl.* 2016;113(37): A-1590 / B-342 / C-318.
55. Sawayama H, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Beppu T, Baba H. The central vein access port and catheter in outpatient chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study of 101 patients. *Surg Today* 2012; **42**(1): 29-34.
56. Tsutsumi S, Fukasawa T, Fujii T, et al. Central venous port system-related complications in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; **59**(116): 1079-80.

57. Kriegel I, Cottu PH, Fourchette V, et al. Wound healing and catheter thrombosis after implantable venous access device placement in 266 breast cancers treated with bevacizumab therapy. *Anticancer Drugs* 2011; **22**(10): 1020-3.
58. Grisariu S, Spectre G, Kalish Y, Gatt ME. Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience. *Eur J Haematol* 2013; **90**(5): 397-403.
59. Max-Rubner-Institut BfEuLH. Nationale Verzehrstudie II,. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Ergebnisbericht Teil 1. 2008:158-9.
60. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5-6): 668-77.
61. Rabe E BR, Pannier F, List SM, RKI (Robert-Koch-Institut) (Hrsg.). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 44: Venenerkrankungen der Beine. 2009:10.
62. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5-6): 650-5.
63. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5-6): 656-60.
64. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; **293**(6): 715-22.
65. Toure A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, et al. Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2012; **40**(10): 935-9.
66. Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, et al. Central venous access port-related complications in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007; **37**(12): 951-4.
67. Grenader T, Goldberg A, Verstandig A, Shavit L. Indwelling central venous access port insertion during bevacizumab-based therapy. *Anticancer Drugs* 2010; **21**(7): 704-7.
68. Seok JP, Kim YJ, Cho HM, Ryu HY, Hwang WJ, Sung TY. A retrospective clinical study: complications of totally implanted central venous access ports. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **47**(1): 26-31.
69. Teichgraber UK, Kausche S, Nagel SN. Evaluation of radiologically implanted central venous port systems explanted due to complications. *J Vasc Access* 2011; **12**(4): 306-12.
70. Mueller BU, Skelton J, Callender DP, et al. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; **10**(12): 1943-8.

71. Taxbro K, Hammarskjold F, Thelin B, et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. *Br J Anaesth* 2019; **122**(6): 734-41.
72. Patel GS, Jain K, Kumar R, et al. Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Support Care Cancer* 2014; **22**(1): 121-8.
73. Robinson A, Souied O, Bota AB, et al. Optimal vascular access strategies for patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018; **171**(3): 607-20.
74. Heibl C, Trommet V, Burgstaller S, et al. Complications associated with the use of Port-a-Caths in patients with malignant or haematological disease: a single-centre prospective analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; **19**(5): 676-81.
75. Lavau-Denes S, Lacroix P, Maubon A, et al. Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **72**(1): 65-73.
76. Kawamura J, Nagayama S, Nomura A, et al. Long-term outcomes of peripheral arm ports implanted in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; **13**(4): 349-54.
77. Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring Köln Dres. Schmitz, Steinmetz und Severin. SOP 4-09 Umgang mit einem Portsystem, QEP: 1.3.3(2), Version: 01. 30.07.2009.
78. Schumacher M, Wagner RH. Central venous port system associated thromboses: outcome in 3498 implantations and literature review. *Ger Med Sci* 2007; **5**: Doc06.
79. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; **2012**: 638-44.
80. DGA - Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. 10.10.2015 (Zuletzt abgerufen am 04.10.2018)..
81. Gaddh M, Antun A, Yamada K, et al. Venous access catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Leuk Lymphoma* 2014; **55**(3): 501-8.
82. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol* 2013; **162**(6): 748-57.
83. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; **364**(9): 861-9.
84. Linnemann B, Meister F, Schwonberg J, et al. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost* 2008; **100**(3): 440-6.

85. Munoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008; **133**(1): 143-8.
86. Boddi M, Villa G, Chiostrri M, et al. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *Eur J Haematol* 2015; **95**(5): 472-9.
87. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; **23**(18): 4057-62.
88. Yukisawa S, Fujiwara Y, Yamamoto Y, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis related to central venous port systems implanted in cancer patients. *Br J Radiol* 2010; **83**(994): 850-3.
89. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; **21**(19): 3665-75.
90. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; **23**(12): 2655-60.
91. Suleman A, Jarvis V, Hadziomerovic A, Carrier M, McDiarmid S. Implanted vascular access device related deep vein thrombosis in oncology patients: A prospective cohort study. *Thromb Res* 2019; **177**: 117-21.
92. Burns KE, McLaren A. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. *Can J Anaesth* 2008; **55**(8): 532-41.
93. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist* 2004; **9**(2): 207-16.
94. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; **3**(11): 2471-8.
95. Saber W, Moua T, Williams EC, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost* 2011; **9**(2): 312-9.
96. Tabatabaie O, Kasumova GG, Kent TS, et al. Upper extremity deep venous thrombosis after port insertion: What are the risk factors? *Surgery* 2017; **162**(2): 437-44.
97. Nobili E, Di Cicilia R, Di Battista M, et al. Venous thromboembolism and port-related thrombosis in metastatic colorectal cancer patients: a monocenter experience. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; **37**(1): 30-4.
98. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001; **106**(1-2): 25-32.
99. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol* 2001; **106**(1-2): 33-42.

100. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003; **8**(4): 381-8.
101. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**(5): 285-91.
102. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**(9): 1404-8.
103. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 2009; **27**(29): 4858-64.
104. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; **318**(7): 404-7.
105. El-Balat A, Schmeil I, Karn T, et al. Catheter-related Complications of Subcutaneous Implantable Venous Access Devices in Breast Cancer Patients. *In Vivo* 2018; **32**(5): 1275-81.
106. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; **160**(6): 809-15.
107. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; **30**(35): 4416-26.
108. Khanna A, Reece-Smith AM, Cunnell M, et al. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer. *Dis Esophagus* 2014; **27**(3): 242-7.
109. Teva GmbH. Fachinformation. Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Ulm; 2017: 3-5.
110. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; **164**(2): 190-4.
111. Gerotziapas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017; **22**(10): 1222-31.
112. Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; **25**(2): 239-43.
113. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg* 2011; **254**(1): 131-7.
114. Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; **40**(15): 2253-9.

115. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sorensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012; **271**(6): 608-18.
116. Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, et al. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer* 2001; **91**(4): 806-14.
117. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; **86**(2): 101-13.
118. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; **356**(18): 1862-9.
119. Baxter GM, Kincaid W, Jeffrey RF, Millar GM, Porteous C, Morley P. Comparison of colour Doppler ultrasound with venography in the diagnosis of axillary and subclavian vein thrombosis. *Br J Radiol* 1991; **64**(765): 777-81.
120. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; **162**(4): 401-4.
121. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2 Suppl): e691S-e736S.
122. Sajid MS, Ahmed N, Desai M, Baker D, Hamilton G. Upper limb deep vein thrombosis: a literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol* 2007; **118**(1): 10-8.
123. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, et al. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients. *Thromb Res* 2016; **148**: 59-62.
124. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, Morrow B, Clement AM, Wells PS. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost*. 2007 Aug;5(8):1650-3.
125. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2 Suppl): e419S-e96S.
126. Jones MA, Lee DY, Segall JA, et al. Characterizing resolution of catheter-associated upper extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2010; **51**(1): 108-13.
127. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; **20**(10): e566-e81.

128. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; **29**(4): 261-78.
129. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol* 2015; **22**(1): 49-59.
130. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**(2): 146-53.
131. Moik F, Ay C. How I Manage Cancer-Associated Thrombosis. *Hamostaseologie* 2020; **40**(1): 38-46.
132. Stebler-Fontaine L, Rossel A, Marti C, Righini M, Robert-Ebadi H. [Direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated thrombosis]. *Rev Med Suisse* 2019; **15**(674): 2232-5.
133. Pernod G, Joly M, Sonnet B. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for the treatment of cancer-associated thrombosis (which agent for which patient). *J Med Vasc* 2020; **45**(6S): 6S17-6S23.
134. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006650.
135. Maraveyas A, Muazzam I, Noble S, Bozas G. Advances in managing and preventing thromboembolic disease in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; **11**(4): 347-54.
136. Sobieraj DM, Baker WL, Smith E, et al. Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; **24**(9_suppl): 182S-7S.
137. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; **149**(2): 315-52.
138. Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring, Dres. Schmitz, Steinmetz und Severin. SOP 4-09 Umgang mit einem Portsysteem, QEP: 1.3.3(2), Version: 03, 30.05.2019.
139. Krause R, Schilcher G, Zollner-Schwetz I. Infektionen durch Gefäßkatheter. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2016; **13** (2), 5-12.
140. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**(12): 759-69.
141. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014; **25**(5): 936-47.

142. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; **49**(1): 1-45.
143. Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Chauhan A, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**(2): 146-59.
144. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**(9): 1159-71.
145. Vashi PG, Virginkar N, Popiel B, Edwin P, Gupta D. Incidence of and factors associated with catheter-related bloodstream infection in patients with advanced solid tumors on home parenteral nutrition managed using a standardized catheter care protocol. *BMC Infect Dis* 2017; **17**(1): 372.
146. Chitnis AS, Edwards JR, Ricks PM, Sievert DM, Fridkin SK, Gould CV. Device-associated infection rates, device utilization, and antimicrobial resistance in long-term acute care hospitals reporting to the National Healthcare Safety Network, 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; **33**(10): 993-1000.
147. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; **41**(12): 1148-66.
148. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011; **78**(1): 26-30.
149. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; **32**(2): 101-14.
150. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; **41**(1): 118-23.
151. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; **39**(3): 309-17.
152. Marshall C, Black J. Education-based intervention to prevent catheter-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**(3): 370; author reply -1.
153. Miller DL, O'Grady NP, Society of Interventional R. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**(8): 997-1007.
154. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998; **351**(9106): 893-8.

155. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med* 2002; **30**(4): 908-12.
156. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, et al. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr* 2002; **21**(6): 475-85.
157. Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002; **21**(3): 207-11.
158. McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. Staphylococcus epidermidis device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J Pharm Pharmacol* 2008; **60**(12): 1551-71.
159. Gavin NC, Button E, Keogh S, McMillan D, Rickard C. Does Parenteral Nutrition Increase the Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection? A Systematic Literature Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; **41**(6): 918-28.
160. Lebeaux D, Larroque B, Gellen-Dautremer J, et al. Clinical outcome after a totally implantable venous access port-related infection in cancer patients: a prospective study and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; **91**(6): 309-18.
161. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; **39**(3): 173-8.
162. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunnelled central venous catheters. *Cancer* 1995; **75**(6): 1367-75.
163. Martinho GH, Romanelli RM, Teixeira GM, Macedo AV, Chaia JM, Nobre V. Infectious complications associated with the use of central venous catheters in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Infect Control* 2013; **41**(7): 642-4.
164. Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)* 2002; **81**(6): 466-79.
165. Haga Y, Miyanari N, Takahashi T, et al. Risk factors for catheter-related bloodstream infections in adult hospitalized patients - multicenter cohort study. *Scand J Infect Dis* 2013; **45**(10): 773-9.
166. Lordick F, Hentrich M, Decker T, et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; **120**(6): 1073-8.
167. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**(10): 645-57.

168. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; **354**(9184): 1071-7.
169. DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, e.V., Hrsg. Portkatheter Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, September 2015. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/portkatheter/@@view/html/index.html> (zuletzt abgerufen am 07.01.2019).
170. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; **13**(4): 215-21.
171. Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infect Drug Resist* 2014; **7**: 343-63.
172. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; **12**(2): 185-9.
173. Fowler VG, Jr., Justice A, Moore C, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; **40**(5): 695-703.
174. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; **27**(3): 478-86.
175. Hanna H, Afif C, Alakech B, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; **25**(8): 646-9.
176. Nucci M, Silveira MI, Spector N, et al. Fungemia in cancer patients in Brazil: predominance of non-albicans species. *Mycopathologia* 1998; **141**(2): 65-8.
177. Funalleras G, Fernandez-Hidalgo N, Borrego A, et al. Effectiveness of antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia due to Gram-negative bacilli: a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2011; **53**(9): e129-32.
178. Del Pozo JL, Alonso M, Serrera A, Hernaez S, Aguinaga A, Leiva J. Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **63**(2): 208-12.
179. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**(1): 90-4.
180. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**(6): 1172-80.

181. Huerta LE, Nelson GE, Stewart TG, Rice TW. Factors associated with recurrence and mortality in central line-associated bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2018; **22**(1): 266.
182. Megged O, Shalit I, Yaniv I, Fisher S, Livni G, Levy I. Outcome of antibiotic lock technique for persistent central venous catheter-associated coagulase-negative Staphylococcus bacteremia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; **29**(2): 157-61.
183. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009; **374**(9684): 159-69.
184. Fackler-Schwalbe I, Schwalbe B, Epple M, et al. [Occlusion of central venous port catheters after simultaneous 24 h infusions of 5-FU and calcium-folinic acid in patients with gastrointestinal cancer]. *Wien Med Wochenschr* 2004; **154**(9-10): 182-5.
185. Kerner JA, Jr., Garcia-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; **30**(1 Suppl): S73-81.
186. Stephens LC, Haire WD, Kotulak GD. Are clinical signs accurate indicators of the cause of central venous catheter occlusion? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; **19**(1): 75-9.
187. Milani A, Mazzocco K, Gandini S, et al. Incidence and Determinants of Port Occlusions in Cancer Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Cancer Nurs* 2017; **40**(2): 102-7.
188. Ardalan B, Flores MR. A new complication of chemotherapy administered via permanent indwelling central venous catheter. *Cancer* 1995; **75**(8): 2165-8.
189. Rosovsky RP, Kuter DJ. Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**(1): 183-202, vii.
190. Chou PL, Fu JY, Cheng CH, et al. Current port maintenance strategies are insufficient: View based on actual presentations of implanted ports. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**(44): e17757.
191. Baskin JL, Reiss U, Wilimas JA, et al. Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica* 2012; **97**(5): 641-50.
192. Chang DH, Mammadov K, Hickethier T, et al. Fibrin sheaths in central venous port catheters: treatment with low-dose, single injection of urokinase on an outpatient basis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; **13**: 111-5.
193. Werlin SL, Lausten T, Jessen S, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with ethanol and hydrochloric acid. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; **19**(5): 416-8.
194. Shulman. 1988.
195. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008; **19**(1): 9-15.

196. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost* 1994; **72**(4): 543-7.
197. Rabe C, Gramann T, Sons X, et al. Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Med* 2002; **28**(8): 1172-6.
198. Dal Molin A, Allara E, Montani D, et al. Flushing the central venous catheter: is heparin necessary? *J Vasc Access* 2014; **15**(4): 241-8.
199. Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie am Sachsenring, Dres. Schmitz, Steinmetz und Severin. SOP 4-09 Umgang mit einem Portsystem, QEP: 1.3.3(2), Version: 02, 13.05.2011
200. Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998; **101**(3): 483-6.
201. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; **75**(2): 251-3.
202. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006468.
203. Akl EA, Kamath G, Yosucio V, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008; **112**(11): 2483-92.
204. Carrier M, Tay J, Fergusson D, Wells PS. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost* 2007; **5**(12): 2552-4.
205. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; **99**(1): 38-43.
206. Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP, Baarslag HJ, Buller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007; **5**(9): 1878-82.
207. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; **373**(9663): 567-74.
208. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; **120**(10): 901 e1-13.
209. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L, et al. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with

haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; **92**(3): 654-61.

210. AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage. 15.10.2015. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf (Zuletzt abgerufen am 09.11. 2017).

211. El-Hennawy AS, Frolova E, Romney WA. Sodium bicarbonate catheter lock solution reduces hemodialysis catheter loss due to catheter-related thrombosis and blood stream infection: an open-label clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2019; **34**(10): 1739-45.

212. Chopra V, Kaatz S, Conlon A, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017; **15**(10): 1951-62.

213. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; **99**(1): 202-7.

214. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; **345**(8961): 1326-30.

215. Odabas H, Ozdemir NY, Ziraman I, et al. Effect of port-care frequency on venous port catheter-related complications in cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2014; **19**(4): 761-6.

216. Goode CJ, Titler M, Rakel B, et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. *Nurs Res* 1991; **40**(6): 324-30.

217. Stephens LC, Haire WD, Tarantolo S, et al. Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). *Transfus Sci* 1997; **18**(2): 187-93.

218. Mitchell MD, Anderson BJ, Williams K, Umscheid CA. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J Adv Nurs* 2009; **65**(10): 2007-21.

219. Lopez-Briz E, Ruiz Garcia V, Cabello JB, Bort-Marti S, Carbonell Sanchis R, Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **7**: CD008462.

220. Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2017; **31**(3): 551-9.

221. Hu KK, Lipsky BA, Veenstra DL, Saint S (2004). Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection: a systematic evidence-based review. *Am J Infect Control*. 2004 May;32(3):142-6.

222. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med* 2009; **37**(7): 2167-73; quiz 80.

223. Austin PD, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci* 2009; **12**(2): 233-42.
224. Koletzko B, Jauch KW, Verwied-Jorky S, Krohn K, Mittal R, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional M. Guidelines on Parenteral Nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) - overview. *Ger Med Sci* 2009; **7**: Doc27.
225. Milani A, Vernizzi S, Passoni C, et al. [Huber needle in situ inpatients under continuous infusion chemotherapy: results of a study, Phase II]. *Prof Inferm* 2000; **53**(2): 71-4.
226. Karamanoglu A, Yumuk PF, Gumus M, et al. Port needles: do they need to be removed as frequently in infusional chemotherapy? *J Infus Nurs* 2003; **26**(4): 239-42.
227. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011. URL: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/recommendations.html> (zuletzt abgerufen am 08.01.2019).
228. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; **39**(4 Suppl 1): S1-34.
229. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; **132**(8): 641-8.
230. Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; **27**(7): 662-9.
231. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya CK, Sweet SJ. Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**(10): 1799-804.
232. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**(9): 2200-4.
233. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006; **43**(4): 474-84.
234. van de Wetering MD, van Woensel JB. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003295.
235. Kompetenznetz für Leukämie - Karnofsky-Index und ECOG-Status. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/ (zuletzt abgerufen am 09.08.2021).

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite	Beschreibung
Abb. 1.	8	Portsystem Zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung der pfm medical AG, Wankelstr. 60, 50996 Köln, Januar 2020. (Es besteht keine Präferenz für den Hersteller).
Abb. 2	10	Portsystem in situ mit exemplarischen Zugangswegen (Vena subclavia, Vena jugularis interna und externa) Zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung der pfm medical AG, Wankelstr. 60, 50996 Köln, Januar 2020. (Es besteht keine Präferenz für den Hersteller).
Abb. 3	10	Portnadel in situ Zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung der pfm medical AG, Wankelstr. 60, 50996 Köln, Januar 2020. (Es besteht keine Präferenz für den Hersteller).
Abb. 4	24	Hauptdiagnosen
Abb. 5	27	Ernährungszustand
Abb. 6	41	Überlebenszeitkurve Thrombosen – Mammakarzinom
Abb. 7	42	Überlebenszeitkurve Thrombosen – Kolorektalkarzinom
Abb. 8	44	Überlebenszeitkurve Portokklusionen - TEBT
Abb. 9	45	Überlebenszeitkurve Portokklusionen – Übergewicht/Adipositas

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite	Beschreibung
Tab. 1	19	WHO-Klassifikation Ernährungszustand (WHO, 2000)
Tab. 2	24	Hauptdiagnosen
Tab. 3	25	Altersklassen
Tab. 4	26	Verweildauer der Portsysteme
Tab. 5	27	Ernährungszustand
Tab. 6	30	Zytostatische Substanzgruppen(ohne antihormonelle Präparate)
Tab. 7	31	Portassoziierte Spätkomplikationen
Tab. 8	33	Ermittelte Erreger der Portinfektionen
Tab. 9	36	Kreuztabelle: Thrombosen – Mammakarzinom
Tab. 10	36	Kreuztabelle: Thrombosen - Kolorektalkarzinom
Tab. 11	37	Kreuztabelle: Thrombosen – TEBT
Tab. 12	38	Kreuztabelle: Infektionen – Übergewicht/Adipositas
Tab. 13	38	Kreuztabelle: Portokklusionen – TEBT
Tab. 14	39	Kreuztabelle: Portokklusionen – Übergewicht und Diabetes
Tab. 15	40	Logistische Regression: portassoziierte Thrombosen
Tab. 16	41	Kaplan-Meier: portassoziierte Thrombosen
Tab. 17	42	Kaplan-Meier: portassoziierte Infektionen
Tab. 18	43	Kaplan-Meier: Portokklusionen
Tab. 19	46	Cox Regression: portassoziierte Thrombosen
Tab. 20	46	Cox-Regression: portassoziierte Infektionen
Tab. 21	46	Cox-Regression: Portokklusionen

7.3 Aktivitätsstatus nach WHO/ECOG

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

(235)

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Es wurden keine Ergebnisse dieser Arbeit vorab veröffentlicht.