

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langzeitkomplikationen zentralvenöser Katheter bei Kindern:  
Einfluss der Lage der Katheterspitze

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Sarah Christin Hofmann  
aus Bremen

Mainz, 2020

Tag der Promotion: 15.05.2020

# Widmung

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

WIDMUNG	3	
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7	
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8	
TABELLENVERZEICHNIS	9	
1	EINLEITUNG	11
1.1	Allgemeines.....	11
1.2	Problem- und Fragestellung.....	12
2	LITERATURDISKUSSION	13
2.1	Implantation.....	15
2.2	Lagekontrolle.....	16
2.3	Positionierung der Katheterspitze .....	17
2.4	Komplikationen.....	19
2.4.1	Katheterassoziierte Infektion .....	20
2.4.2	Okklusion .....	24
2.4.3	Thromboembolische Ereignisse .....	24
2.4.4	Mechanische Komplikationen.....	27
2.4.5	Arrhythmie.....	28
2.5	Explantation des Kathetersystems .....	29
3	MATERIAL UND METHODEN	30
3.1	Patientenkollektiv und Suchmodus .....	30
3.2	Definition von Zielgrößen .....	31
3.2.1	Katheterverweilzeit.....	31
3.2.2	Katheterarten und Zugangsgefäße .....	32
3.2.3	Katheterspitzenlage.....	32
3.2.4	Komplikationen.....	35

---

3.3	Statistik.....	37
4	ERGEBNISSE	42
4.1.1	Altersverteilung .....	42
4.1.2	Grunderkrankung .....	43
4.2	Katheter.....	44
4.2.1	Katheterarten .....	44
4.2.2	Katheterverweilzeit .....	45
4.2.3	Zugangsgefäß .....	46
4.2.4	Katheterspitzenlage.....	47
4.3	Komplikationen.....	48
4.3.1	Häufigkeiten und Outcome.....	48
4.3.2	Einflussfaktoren.....	51
4.3.3	Katheterassoziierte Infektion .....	53
4.3.4	Dislokation.....	57
4.3.5	Okklusion .....	58
4.3.6	Thromboembolische Ereignisse .....	58
4.3.7	Arrhythmie.....	59
4.3.8	Mechanische Komplikationen und sonstige Komplikationen .....	59
4.3.9	Einfluss der Katheterspitzenlage auf Komplikationen.....	60
5	DISKUSSION	63
5.1	Komplikationen.....	63
5.2	Einflussfaktoren.....	67
5.2.1	Grunderkrankung .....	67
5.2.2	Alter .....	68
5.2.3	Katheterart .....	69
5.2.4	Katheterspitzenlage.....	71
5.3	Liegezeit.....	73
5.4	Limitierungen und Ausblick .....	75
6	ZUSAMMENFASSUNG	79

7	FAZIT	82
	LITERATURVERZEICHNIS	83

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	<b>Abbildung</b>
a.-p. / p.-a.	<b>anterior-posterior / posterior-anterior</b>
bsp.	<b>beispielsweise</b>
bzgl.	<b>bezüglich</b>
CABSI	<b>Catheter Associated Bloodstream Infection</b>
CVAD	<b>Central Venous Acces Device</b>
CT	<b>Computertomographie</b>
GPOH	<b>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie</b>
HR	<b>Hazard Ratio</b>
i.d.R.	<b>In der Regel</b>
IMBEI	<b>Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik</b>
KI	<b>Konfidenzintervall</b>
MRT	<b>Magnetresonanztomographie</b>
No	<b>Number(=Anzahl)</b>
OR	<b>Odds Ratio</b>
rTPA	<b>recombinant Tissue Plasminogen Activator</b>
SD	<b>standard deviation</b>
SVC-RA	<b>Superior vena cava-right atrium</b>
TCVAD	<b>Tunneled Central Venous Access Device</b>
vgl.	<b>vergleiche</b>
z.B.	<b>zum Beispiel</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: modifizierte Prinzipskizze Hickman-/ Broviac-Katheter.....	14
Abbildung 2: Prinzipskizze Portkatheter .....	15
Abbildung 3 Bereichseinteilung der möglichen Projektionsorte der Katheterspitze ...	33
Abbildung 4: Projektion der Katheterspitze oberhalb des rechten Hauptbronchus im Röntgenbild Thorax.....	34
Abbildung 5 Abstand der Katheterspitze von der Carina (in mm) im Röntgenbild Thorax.....	35
Abbildung 6 Auszug der Datenerfassung in einer Exceltabelle .....	40
Abbildung 7: Altersgruppenverteilung zum Zeitpunkt der Katheterimplantation .....	42
Abbildung 8 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Katheterimplantation .....	43
Abbildung 9 Endpunkte der Beobachtung .....	51
Abbildung 10 Ereigniszeitanalyse der Gesamtkomplikationen bei unterschiedlichen Katheterarten .....	53
Abbildung 11 Ereigniszeitanalyse katheterassoziierter Infektionen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen .....	55
Abbildung 12 Altersverteilung der von Katheterdislokationen betroffenen Patienten	58
Abbildung 13 Richtung der Dislokationen bei unterschiedlichen Katheterarten .....	62



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosekriterien für katheterassoziierte Infektionen .....	22
Tabelle 2: Häufigkeiten beteiligter Venenabschnitte bei katheterassoziiierter Venenthrombose.....	26
Tabelle 3 Parameter zur Beschreibung der erhobenen Daten .....	39
Tabelle 4: Verteilung der onkologischen Grunderkrankungen.....	44
Tabelle 5 Verteilung der nicht onkologischen Grunderkrankungen .....	44
Tabelle 6 Mediane Katheterliegezeiten bei unterschiedlichen Subkollektiven.....	46
Tabelle 7 Häufigkeiten der verwendeten Zugangsgefäße .....	47
Tabelle 8 Abstände der Katheterspitze zur Carina bei unterschiedlichen Katheterarten .....	48
Tabelle 9 Prozentuale Verteilung und Inzidenzraten unterschiedlicher Komplikationen .....	49
Tabelle 10 Mediane Dauer bis zum Auftreten von Komplikationen .....	50
Tabelle 11 Verteilung und Inzidenzraten der aufgetretenen Komplikationen bei unterschiedlichen Katheterarten .....	52
Tabelle 12 Keimspektrum der katheterassoziierten Infektionen .....	56
Tabelle 13 Vergleich der Inzidenzraten mit Literaturwerten .....	65

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen miteingeschlossen.

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Zentrale Venenverweilkatheter besitzen seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert in der Therapie diverser Erkrankungen. Besonders pädiatrische Patienten profitieren in vielen Fällen sehr von einem langfristigen zentralen Zugang zum venösen Gefäßsystem, da bei ihnen, aufgrund der Zartheit der Gefäße, die Punktion peripherer Venen erschwert sein kann. Insbesondere regelmäßige Blutentnahmen und wiederholte zentralvenöse Gaben von Medikamenten wie Chemotherapeutika werden somit erleichtert und die Sicherheit diesbezüglich ist im Vergleich zu peripheren Kathetersystemen deutlich erhöht. Weitere Indikationen sind unter anderem: parenterale Ernährung, die Akuttherapie von Frühgeborenen, Substitution von Gerinnungsfaktoren oder Blutprodukten und Enzymtherapie bei Stoffwechselerkrankungen (Barczykowska et al., 2014). Neben den Vorteilen von langfristigen zentralvenösen Zugängen, sind diese, wie alle invasiven Maßnahmen, jedoch auch mit Risiken für die Patienten verbunden. Periprozeduralen Komplikationen und Frühkomplikationen, wie z.B. Nachblutungen, Wundheilungsstörungen oder Pneumothorax, stellen ein Risiko dar, welches überwiegend durch den chirurgischen Eingriff selbst verursacht wird. Früh- und Spätkomplikationen hingegen sind stärker durch, noch nicht vollständig identifizierte, katheter- und patientenassoziierte Faktoren bedingt, welche Gegenstand aktueller Forschung sind. Die häufigsten katheterassoziierten Komplikationen bei Kindern sind Infektionen und mechanische Komplikationen, hierunter insbesondere Dislokationen (van den Bosch et al., 2018, Ullman et al., 2015). Vielfach untersuchte Risikofaktoren für katheterassoziierte Komplikationen sind das Alter der Kinder und die unterschiedlichen Katheterarten (Ullman et al., 2015).

Kinder mit hämato-onkologischen Erkrankungen und Frühgeborene sind die am besten untersuchten pädiatrische Populationen für langfristige zentralvenöse Katheter, da diese Erkrankungen den Hauptgrund für die Katheterimplantation darstellen (Takashima et al., 2017).

## 1.2 Problem- und Fragestellung

Analog zu den Empfehlungen für erwachsene Patienten wird auch für pädiatrische Patienten vielfach empfohlen die Katheterspitze im Übergangsbereich der Vena cava superior in den rechten Vorhof zu platzieren. Diese Empfehlung ist in zweierlei Hinsicht problematisch: zum einen ist zum heutigen Stand der Forschung nicht klar, ob diese Position tatsächlich mit einer verringerten Rate an Komplikationen assoziiert ist, da aussagekräftige Studien im Kindesalter fehlen, zum anderen ist die Identifikation der Position gerade bei pädiatrischen Patienten schwierig, da die gängigen anatomische Landmarken für Erwachsene sich nicht zwangsläufig auf Kinder übertragen lassen und zudem starken Veränderungen durch Wachstum unterliegen. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Qualität der verschiedenen Landmarken befassen. In diesen wird überwiegend versucht mittels CT- oder MRT-Untersuchungen, durch echokardiografische Kontrolle oder im Rahmen von Obduktionsstudien die anatomischen Verhältnisse zu präzisieren. Die Hauptfragestellung lautet in der Regel, ob eine Landmarke oder eine landmarkenbasierte Formel zur Lokalisierung des cavo-atrialen Übergangs geeignet ist (Yoon et al., 2005, Albrecht et al., 2006, Tarr et al., 2016). Da jedoch aktuell weder ein Konsensus darüber besteht, ob der cavo-atriale Übergang den optimalen Ort zur Positionierung der Katheterspitze darstellt, noch darüber welche Landmarke diesen am besten identifiziert, wurde für die vorliegende Dissertationsarbeit ein stärker praxis-orientierter Ansatz gewählt. Die Lage der Katheterspitze wurde zunächst mittels gängiger Landmarken lediglich beschrieben. Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Katheterspitzenpositionen und den aufgetretenen Komplikationen nachweisbar ist. Somit stehen die klinischen Konsequenzen stärker im Fokus der Untersuchung als die anatomischen Verhältnisse.

### Fragestellung

1. Besteht im Kindesalter ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten katheterassoziierter Komplikationen und der Position der Katheterspitze?
2. Welche weiteren patienten- und katheterbezogenen Faktoren beeinflussen die Komplikationsraten im Kindesalter?

## 2 Literaturdiskussion

Den Grundstein für die zentralvenöse Katheterisierung legte Forssmann im Jahre 1929 indem er sich im Selbstversuch einen Ureterenkatheter über die Cubitalvene bis in den rechten Vorhof einführte und somit die Möglichkeit dieses Verfahrens bewies (Forssmann, 1929). Diese perkutanen, externen Zentralvenenkatheter kommen, in optimierter Form, in der Akutmedizin heute noch zur Anwendung. Allerdings weisen sie eine erhöhte Komplikationsgefahr auf und sollten nicht länger als 7-10 Tage implantiert bleiben (Lehrnbecher et al., 2012, Ullman et al., 2015).

Ursprünglich gedacht für die Ernährungstherapie, wurde von Broviac 1973 ein Katheter vorgestellt, welcher vor dem Eintritt in die Zentralvene einen subkutanen Verlauf nimmt und aus Silikon statt aus dem steiferen Polyethylen bestand (Broviac et al., 1973). Dieser Katheter wurde von Hickman mit größerem Innendurchmesser, 0,32 mm anstatt 0,22 mm, und der Möglichkeit mehrerer Lumina modifiziert (Hickman et al., 1979). Der Hickman-Katheter wird häufig in der Stammzelltherapie und bei Knochenmarktransplantationen eingesetzt, hier vor allem als doppellumiger Katheter. Der Verlauf des Katheters in einem Hauttunnel bis zum Gefäßeintritt reduziert die Infektionsgefahr. Zusätzlich befindet sich am Katheter, im Bereich des subkutanen Verlaufs, eine Muffe, die diesen im Gewebe fixiert und den internen, sterilen Teil von der Außenwelt abschirmt. Sie besteht aus der Polyesterfaser Dacron, welche innerhalb von ca. 10 Tagen nach der Implantation mit dem umliegenden Gewebe verwächst und dadurch Schutz gegen eine aufsteigende Kathetersepsis bietet, sowie eine Lagefixierung des Katheters darstellt. Am distalen Ende befindet sich ein Luer-Lock-Verschluss, der mit allen gängigen Spritzen und Infusionssystemen verbunden werden kann (Bard Access Systems, 2019).

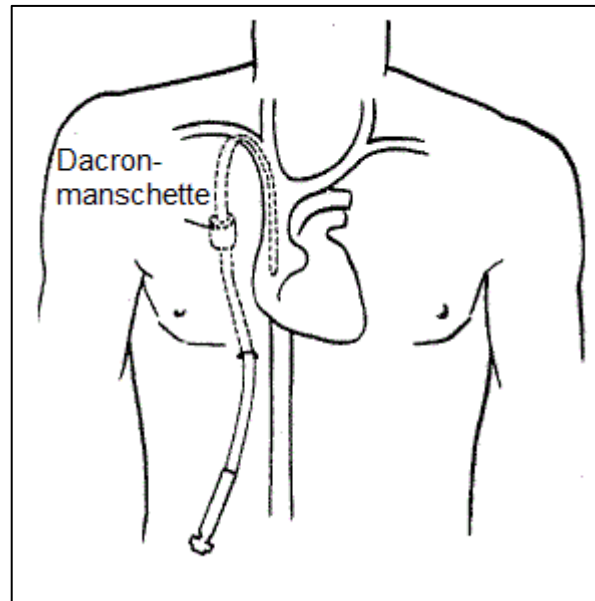


Abbildung 1: modifizierte Prinzipskizze Hickman-/ Broviac-Katheter

(Broviac, 1973)

Die getunnelten zentralen venösen Katheter (tunneled central venous access devices = TCVAD) wurden wiederum weiterentwickelt zu vollständig subkutan implantierbaren Kathetersystemen - den sogenannten Port-Systemen, kurz „Ports“. Diese wurden erstmals im Jahr 1982 in den USA durch Niederhuber beschrieben (Niederhuber et al., 1982). Sie bestehen aus einer Portkammer, die in einer subkutanen Tasche liegt und einem damit verbundenen Katheterschlauch, der in einer zentralen Vene einliegt. Der Katheter besteht in aller Regel aus Polyurethan oder Silikon. Die Portkammer besteht aus Silikon, Titan, Kunststoff oder aus einer Kombination dieser Stoffe. Die Kammer wird durch eine Silikonmembran verschlossen, welche perkutan punktiert wird, was bei Anwendung nichtstanzender Nadeln (sog. „Hubernadel“) mit Spezienschliff bis zu 3000 Mal möglich ist (Walser, 2012). Je nach Konstitution des Patienten und Verwendungszweck, kann zwischen verschiedenen großen Portkammern und Kathetern gewählt werden. Gegenüber den TCVAD benötigen Portkathetersysteme einen geringeren pflegerischen Aufwand und werden im Alltag unter kosmetischen und praktischen Umständen vielfach als weniger störend empfunden (Kreis et al., 2007).

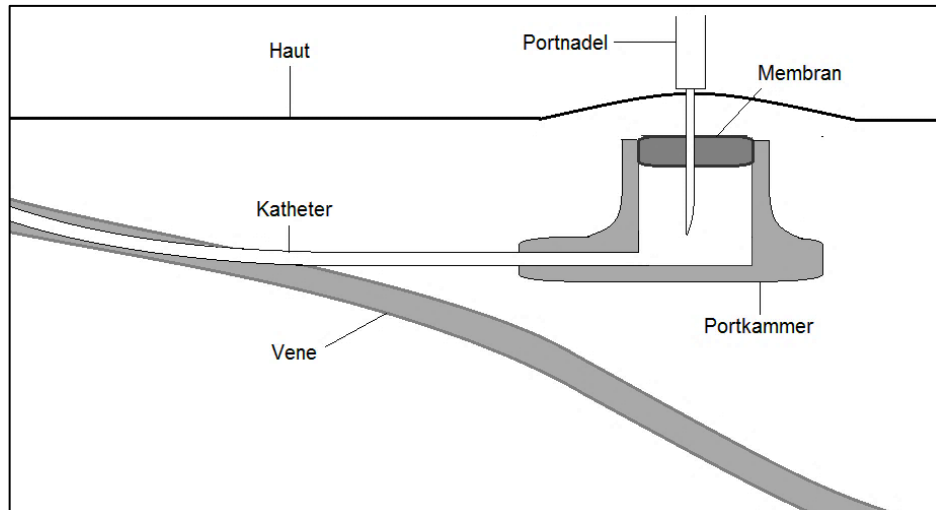


Abbildung 2: Prinzipskizze Portkatheter

Die Wahl zwischen den beiden Systemen - Portkatheter und TCVAD - unterliegt grundsätzlich multiplen patienten-, therapie- und zentrumsbezogenen Variablen. Jedoch scheinen in Deutschland, zumindest in der Onkologie, die Vorlieben der jeweiligen Klinik und nicht die Grunderkrankung des Patienten für die Entscheidung ausschlaggebend zu sein (Simon et al., 2013b).

Im Folgenden werden beide Katheterarten entsprechend der überwiegenden Bezeichnung im angloamerikanischen Sprachraum als CVAD (central venous access devices) zusammengefasst.

## 2.1 Implantation

Die Implantation von TCVAD oder Port-Systemen erfolgt unter sterilen Bedingungen und bei Kindern in der Regel unter Vollnarkose im aseptischen Operationssaal. Bei älteren Kindern ist aufgrund der besseren Kooperationsfähigkeit auch eine Implantation in Lokalanästhesie möglich. Bei Patienten mit Granulozytopenie sollte eine perioperative Antibiotikaphylaxe erfolgen, bei allen anderen Patienten ist die Studienlage hierzu noch unklar (Simon et al., 2013a).

Für beide Kathetersysteme stellen die Vena cephalica, die Vena subclavia wie auch die Vena jugularis externa et interna mögliche Zugangsgefäße dar.

Zur Portimplantation kann die Vene in Seldinger-Technik punktiert oder chirurgisch freigelegt werden. Zu den häufigsten und sichersten Techniken zählt die Portimplantation über die V. cephalica im Bereich des Sulcus deltoideopectoralis

mittels Venae Sectio. Nach Freipräparation und Anschlingen der Vene wird diese eröffnet und anschließend der Katheter vorgeschoben. Unter Durchleuchtung wird dann die Katheterspitze in der V. cava superior positioniert. Die Portkammer wird im benachbarten, subkutanen Gewebe auf dem Brustmuskel oder der 1. oder 2. Rippe eingebracht. Dann wird der Schlauch auf die entsprechende Länge bis zur Portkammer gekürzt und mit der Kammer verbunden. Anschließend wird diese auf der Faszie festgenäht (Haeder and Jahne, 2013).

Die TCVAD-Implantation erfolgt ähnlich. Vielfach wird heutzutage bereits die Implantation mittels Seldinger-Technik bevorzugt. Zum Auffinden der zu punktierenden Vene werden anatomische Landmarken, Kennmuskeln oder der tastbare Puls der benachbarten Arterie herangezogen. Die Punktion des Gefäßes kann ultraschallgestützt, mit einem steril bezogenen Linearschallkopf erfolgen. Im Vergleich zur Punktion ohne Ultraschall ergibt sich dadurch eine erhöhte Erfolgsrate, eine verkürzte Implantationszeit und eine reduzierte Rate an arteriellen Punktionen (Schindler et al., 2012). Nach der Venenpunktion unter radiologischer Lagekontrolle des Drahtes wird unter der Haut ein einige Zentimeter langer Tunnel geschaffen und der Katheter von dort zur Eintrittsstelle des Seldingerdrahtes durchgezogen. Nach Kürzen des Katheters auf die geschätzte Länge und Platzieren der Muffe wird der Katheter, über eine peel-away-Hülse, in die Vene eingeführt. Nach Entlagerung des Patienten wird die Lage des Katheters erneut geprüft und der Katheter an der Faszie festgenäht (Arul et al., 2009).

## **2.2 Lagekontrolle**

Die vielfach verbreitete Standardmethode zur Bestimmung der Katheterspitzenlage stellt die intraoperative Durchleuchtung mittels Bildwandler dar, welche in der Regel postoperativ durch eine Röntgenkontrolle validiert wird. Basierend auf einer Untersuchung von Adwan et al. (Adwan et al., 2008) kann dieses Vorgehen der postoperativen Kontrolle jedoch kontrovers diskutiert werden, sei in vielen Fällen nicht notwendig und setze die Patienten einer zusätzlichen, potentiell unnötigen Strahlenbelastung aus. Die postoperative Röntgenkontrolle ermöglicht jedoch periprozedurale Komplikationen wie Pneumothorax oder Hämatothorax und ggf. arterielle Fehlpunktionen zu identifizieren (Taylor and Taylor, 2016).



Zunehmend an Bedeutung gewinnt die EKG-Methode, welche von Serafini et al. 1985 erstmals an Kindern angewendet wurde. Bei dieser Methode wird über Kochsalzlösung im Katheter, welche als Elektrode dient, oder durch einen Seldinger-Draht ein EKG abgeleitet. Dieses zeigt bei Kontakt des Drahtes bzw. Katheters zum rechten Vorhof eine überhöhte P-Welle. Bei Vorliegen dieses Zeichens wird der Katheter so weit zurückgezogen bis sich die Morphologie der P-Welle normalisiert. Nun kann von einer Position des Katheters in der oberen Hohlvene, kurz vor dem rechten Vorhof ausgegangen werden (Weber et al., 2013). Die genaueste, jedoch auch invasivste und kostenintensivste Möglichkeit zur Lagekontrolle stellt die transoesophageale Echokardiographie dar, welche aus diesen Gründen nicht regulär angewendet wird (Giordano et al., 2015).

### **2.3 Positionierung der Katheterspitze**

Die exakte Bestimmung der Position der Katheterspitze in einem Röntgenbild ist heutzutage, wie auch in 1.2 angedeutet, immer noch eine der wesentlichen Herausforderungen der Katheterinsertion. Dafür ist zuerst einmal eine Definition der „korrekten“ Position der Katheterspitze notwendig, jedoch gibt es nur sehr wenige Empfehlungen, die sich auf pädiatrische Patienten beziehen. In diesen wird überwiegend empfohlen, die Katheterspitze im Übergangsbereich der V. cava superior in den rechten Vorhof (=SVC-RA-Übergang) zu platzieren (Duesing et al., 2016, Farrelly and Stitelman, 2016, Kolacek et al., 2018). Diese Empfehlung basiert auf Erfahrungen bei Erwachsenen, einzelnen Studien bei Kindern mit geringer Evidenz, und theoretischen Überlegungen. Große, randomisierte Studien zu der Fragestellung der korrekten Positionierung der Katheterspitze fehlen. Auch bei Erwachsenen ist die Fragestellung nach der optimalen Positionierung der Katheterspitze noch nicht abschließend beantwortet (Vesely, 2003, Frykholm et al., 2014).

Die Entscheidung, die Katheterspitze am SVC-RA Übergang statt im rechten Atrium zu platzieren, scheint von einigen Autoren unterstützt zu werden, um eine mögliche Zunahme von kardialen Komplikationen zu vermeiden, welche bei einem Kontakt der Katheterspitze mit dem Endothel des rechten Atriums entstehen können (Perin and Scarpa, 2015).

In mehrerer Studien, fast ausschließlich bei neonatologischen Patienten, wurde ein Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen oder kardialer Perforation /

Tamponade und einer Position der Katheterspitze im rechten Vorhof beobachtet (Darling et al., 2001, Weil et al., 2010, Stuart et al., 1990, Thyoka et al., 2014). Ob diese Zusammenhänge kausal oder zufällig waren lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht sicher beurteilen.

Eine Position der Katheterspitzenposition im rechten Atrium hingegen kann mehrere Vorteile aufweisen. Bei pädiatrischen Patientin mit einem langfristigen Venenzugang ist insbesondere das Körperwachstum zu berücksichtigen. Eine initiale Positionierung der Katheterspitze im rechten Atrium verhindert, zumindest theoretisch, eine frühe Malposition/ Dislokation des Katheters durch das Wachstum.

Wenn die Katheterspitze ins rechte Atrium hineinragt, kann zudem die dort herrschende hohe Strömungsgeschwindigkeit Fibrinablagerungen vermindern. Durch die Größe des Vorhofs kann der Kontakt zwischen Katheterspitze und endothelialen Oberflächen verringert werden, was Funktionsstörungen vermindern kann (Cadman et al., 2004).

Zur intra- oder postoperativen Lagekontrolle des Katheters mittels Röntgentechnik werden anatomische Landmarken verwendet, um die Position der Katheterspitze an der gewünschten Stelle zu identifizieren. Es besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Herzsilhouette bzw. die rechte Mediastinalgrenze im Röntgenbild eine unzuverlässige Landmarke darstellt (Perin and Scarpa, 2015). Die Carina wurde bereits in mehreren Studien als mögliche Landmarke untersucht und während einige Autoren sie als zuverlässige Landmarke bestätigen können (Yoon et al., 2005, Albrecht et al., 2006), zeigten andere Autoren, dass sich der SVC-RA-Übergang vor allem bei älteren Kindern (mittleres Alter in der Publikation 16 Jahre) in einem Abstand der Länge von zwei Wirbelkörpereinheiten unterhalb der Carina befindet (Baskin et al., 2008). Für Neugeborene hingegen konnte ermittelt werden, dass der SVC-RA Übergang auch oberhalb der Carina lokalisiert sein kann. In einer Studie an 9 Säuglingskadavern mit einem mittleren Alter von 35 Wochen befand sich die Carina in einem Bereich von 4mm oberhalb bis 5mm unterhalb der perikardialen Umschlagsfalte (Inagawa et al., 2007).

Connolly et al. (2000) zeigten, dass in 92,5% der Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 4,5 Jahren der SVC-RA-Übergang der Projektion des sechsten Wirbelkörpers entspricht.

Tarr, et al. (2016) führten eine CT-basierte Studie durch, in der sie ermittelten, dass sich der SVC-RA-Übergang bei Kindern in der Altersgruppe 0-3 Jahre im Mittel auf Höhe des 4. Rippenknorpels befindet und bei Kindern zwischen 8-11 Jahren im Mittel auf Höhe des 3. Rippenknorpels/3. Interkostalraums. Die Autoren schlussfolgern, dass anatomische Landmarken den SVC-RA Übergang bei Kindern nur unzuverlässig bestimmen können.

Ein weiterer relevanter Aspekt bei der Beurteilung der Katheterlage anhand radiologischer Landmarken, ist die hohe Anfälligkeit dieser für Parallaxenfehler durch Winkelunterschiede einfallender Röntgenstrahlen. Diese können zu 20 – 47% der fälschlicherweise als intra-atrial klassifizierten Katheterspitzenlagen beitragen (Aslamy et al., 1998).

## 2.4 Komplikationen

Zentrale Kathetersysteme sind in der Therapie vieler Erkrankungen im Kindesalter unverzichtbar, dennoch setzen sie die Patienten einem zusätzlichen Risiko durch katheterassoziierte Komplikationen aus. Das Auftreten dieser führt zu einem gesteigerten relativen Sterberisiko gegenüber der Grunderkrankung, verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer und gesteigerten Kosten für das Gesundheitssystem (Ullman et al., 2015).

Eine Unterscheidung kann nach Art der Komplikation und Zeit des Auftretens erfolgen. Am geläufigsten ist die Einteilung der amerikanischen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (Silberzweig et al., 2003).

- Periprozedurale Komplikationen: Komplikationen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anlage auftreten.
- Frühkomplikationen: alle Komplikationen, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff auftreten.
- Spätkomplikationen: alle Komplikationen nach dem 30. post-OP-Tag.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Langzeitkomplikationen zu untersuchen, welche mit der Katheterlage und vor allem der Position der Katheterspitze assoziiert sein könnten. Aus diesem Grund wurden periprozedurale Komplikationen, sowie einige Frühkomplikationen wie bspw. Wundheilungsstörungen und Nachblutungen, die in direktem Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen, im Rahmen der

vorliegenden Dissertationsarbeit nicht weiter untersucht und werden im Folgenden auch nicht weiter beschrieben.

#### **2.4.1 Katheterassoziierte Infektion**

Infektionen zählen zu den häufigsten katheterassoziierten Komplikationen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Wie bei allen anderen Komplikationsarten auch, zeigt sich bei den katheterassoziierten Infektionen in der Literatur ein weites Spektrum an Ergebnissen über die tatsächliche Inzidenz. Dies liegt vor allem an den Altersunterschieden zwischen den untersuchten Gruppen, aber auch an den unterschiedlichen Grunderkrankungen der Kohorten. So konnten Schoot et al. (2013) für Kinder mit Krebserkrankung eine Inzidenzrate für katheterassoziierte Infektionen zwischen 0,1 und 2,3 pro 1000 Kathetertage ermitteln, während Shenep et al. (2016) eine Inzidenzrate zwischen 2,7 - 4,6 pro 1000 Kathetertage bei heimparenteral ernährten Patienten ermittelten.

Insgesamt sind die Risikofaktoren für eine CVAD-assoziierte Infektion vielfältig und können grob in patientenassoziiert gegenüber katheterassoziiert eingeteilt werden. Als katheterassoziierte Faktoren gelten unter anderem die Art des Katheters, die Häufigkeit von Manipulationen am Katheter, die Liegezeit des Katheters und die Umstände während der Implantation.

Als patientenassoziierte Faktoren mit Einfluss auf das Infektionsrisiko gelten, ein junges Patientenalter, eine immunsuppressive Therapie oder neutropene Phasen im Rahmen einer Chemotherapie (Cecinati et al., 2012, Denny, 1993).

Ob hämatologische Neoplasien im Vergleich zu soliden Malignomen das Infektionsrisiko erhöhen ist noch nicht abschließend geklärt (Cecinati et al., 2012).

Einen weiteren Risikofaktor für katheterassoziierte Infektionen stellt laut einer Untersuchung von Christensen et al. (1993) das Verabreichen von parenteraler Ernährung über den Katheter dar.

Vollimplantierte Kathetersysteme weisen im Vergleich zu getunnelten Kathetersystemen in der Regel deutlich niedrigere Inzidenzraten für Infektionen auf (Ullman et al., 2015).

In der Art kann zwischen lokalen und systemischen katheterassoziierten Infektionen unterschieden werden. Eine lokale Katheterinfektion zeigt sich klinisch meist durch eine Phlegmone der Haut. Die Infektion kann dabei die Kathetereintrittsstelle, den subkutanen Verlauf oder auch die Portkammer betreffen. Im Falle einer systemischen Infektion können alle Symptome einer Sepsis, wie Fieber oder Hypotension auftreten – vor allem bei neutropenen Patienten kann diese Reaktion allerdings auch ausbleiben (Martins et al., 2017). Bei zeitnah nach Implantation auftretenden Infektionen, kann eine mangelhafte Sterilität während des Eingriffs ursächlich sein, bei späteren Infektionen ist häufig ein falscher Umgang mit dem CVAD-System kausal (Silberzweig et al., 2003).

Pathogenetisch für die Entstehung einer katheterassoziierten Infektion gilt die Bildung eines Biofilms an der Katheterspitze. Dieser schützt die Bakterien vor immunologischen Reaktionen des Patienten und vor der antimikrobiellen Wirkung von Antibiotika (Wolf et al., 2008), wodurch die Erfolgsrate der systemischen Antibiotikatherapie auf 24 – 66% verringert wird (Schoot et al., 2013).

Zur Erläuterung der Diagnostik von Infektionen, die in Zusammenhang mit Kathetern stehen, ist zunächst eine Erklärung der in der Literatur verwendeten Begriffe notwendig. Wenn der einliegende Katheter eindeutig als Quelle der Infektion bestätigt werden konnte, spricht man von einer CR-BSI (catheter-related bloodstream infection). Da in der klinischen Praxis ein sicherer Nachweis bei pädiatrischen Krebspatienten oft schwierig ist, werden Infektionen ohne identifizierbaren alternativen Fokus der Bakteriämie und mit einem CVAD im Einsatz, als CVAD-associated BSIs (catheter-associated bloodstream infection = CABSIs), im Folgenden katheterassoziierte Infektion genannt, bezeichnet. Im angloamerikanischen Sprachraum wird der Begriff CLABSI (central line-associated bloodstream infection) verwendet, um diese Kategorie zu beschreiben.

In Deutschland gibt es für die Diagnosestellung katheterassoziiierter Infektionen bei Kindern keine Leitlinie. Es liegen jedoch evidenzbasierte Empfehlungen der GPOH (Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) vor. Diese setzen eine Blutentnahme von mindestens zwei Blutkulturen, aerob und anaerob, pro Katheterschenkel voraus, welche vor Beginn einer Antibiotikatherapie erfolgen muss (Simon et al., 2013b). Bei erwachsenen Patienten wird z.T. die Entnahme eines

peripheren Blutkulturpaars zur mikrobiologischen Analyse und ggf. zur Errechnung der „differential time to positivity“ (DTP) durchgeführt. Diese Maßnahme wird bei kinderonkologischen Patienten weitaus seltener durchgeführt, da es zumindest in Deutschland, seit vielen Jahren klinische Praxis ist, nur Blutkulturen aus dem CVAD abzunehmen, um Schmerzen und Unannehmlichkeiten zu reduzieren und Angst bei pädiatrischen Krebspatienten mit Fieber und Neutropenie zu vermindern (Simon et al., 2016). Noch dazu bestehen nur in wenigen kinderonkologischen Zentren in Deutschland die technischen und organisatorischen Möglichkeiten die Analyse der DTP durchzuführen (Stand 2013) (Simon et al., 2013a).

Je nachdem ob und wo ein Erregernachweis erfolgt und wie sich der Fieberverlauf präsentiert, unterscheidet die GPOH sichere, wahrscheinliche und mögliche Infektionen, entsprechend Tabelle 1.

<b>Sichere Infektion</b>	<b>Wahrscheinliche Infektion</b>	<b>Mögliche Infektion*</b>
<b>Nachweis des gleichen Erregers an der Katheterspitze (in der Portkammer-/tasche) und in der BK</b>	Lokale Infektion an der Austrittsstelle mit Erregernachweis im Abstrich und positive BK	Nachweis eines typischen Erregers von CVAD-Infektionen in BK und fehlender sonstiger Fokus beim Patienten
<b>DTP (zwischen zentraler und peripherer BK) &gt;2h</b>	Positive BK und Ansprechen des Fiebers in $\leq 48$ h nach Katheterentfernung	Ansprechen des Fiebers $\leq 48$ h nach Katheterentfernung
<b>Quantitative BK: CFUaus Katheter <math>\geq 10</math>x höher als CFU in paralleler peripherer BK</b>	Erregernachweis an der Katheterspitze in der quantitativen Kultur oberhalb der festgelegten Nachweisgrenze für diese Methode (meist $\geq 15$ CFU)	-

BK= Blutkultur, CFU = colony forming unit, DTP = differential time to positivity

\* entspricht CABSİ (catheter-associated-bloodstream infection) / CLABSİ (central-line associated bloodstream infection) (Simon et al., 2013b)

Tabelle 1 Diagnosekriterien für katheterassoziierte Infektionen

Kann die Diagnose einer katheterassoziierten Infektion gestellt werden, sollte vorrangig der Versuch einer antibiotischen in-situ-Therapie über den Katheter erfolgen. Im Falle einer ausgeprägten Tunnelinfektionen des Broviac-Katheters oder der Porttasche, der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, CABSİ-assoziiierter Thrombose oder Endokarditis, CABSİ mit Osteomyelitis oder anderen septischen Herden, sowie CABSİ durch multiresistente Erreger ist eine frühzeitige

Explantation gerechtfertigt. Des Weiteren sollten katheterassoziierte Infektionen durch *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Candida spp.* zu einer frühzeitigen Explantation des Katheters führen (Simon et al., 2013a).

Die häufigsten Erreger katheterassoziierte Infektionen, welche durch Blutkulturen oder die Untersuchung der Katheterspitze isoliert werden können, sind Gram-positive Erreger und innerhalb dieser Gruppe Koagulase-negative Staphylokokken (Newman et al., 2012). Laut Allen et al. (2008) werden bei Kindern und jungen Erwachsenen mit onkologischer Grunderkrankung bis zu ca. 70% der CABSIs durch Gram-positive Erreger verursacht. Pilze hingegen kommen als Erreger der CABSIs selten vor (i.d.R. > 10% der Erreger), werden jedoch besonders bei Krebspatienten in neutropenen Phasen beobachtet. Mit einer Mortalitätsrate von 28% führen Pilze besonders häufig zu lebensbedrohlichen Infektionen (Cecinati et al., 2012, Allen et al., 2008).

### **Prävention**

Es besteht ein allgemeiner Konsensus darüber, welche Maßnahmen wirksam zur Prävention von katheterassoziierten Infektionen sind. In Deutschland wird dies deutlich in den Empfehlungen des Robert Koch Instituts und für pädiatrische Patienten speziell in den Empfehlungen der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie. In den USA gelten die Richtlinien des CDC (Center of Disease Control).

Aus diesen Richtlinien und Empfehlungen gehen unter anderem folgende Maßnahmen hervor:

- Einhaltung der maximalen Sterilitätsbedingungen, sowohl intraoperativ, als auch bei jeder Punktion und Pflege des Kathetersystems
- Verwendung von Kathetern mit so wenig Schenkeln wie für die Therapie erforderlich
- Standardisierung der Katheterpflege und Schulung aller Personen im Umgang mit dem Portkathetersystem
- frühzeitige Explantation nicht mehr notwendiger getunnelter Kathetersysteme

(RKI, 2017, O'Grady et al., 2011, Simon et al., 2013a)

### 2.4.2 Okklusion

CVAD-Okklusionen sind ein weiterer häufiger Grund für Katheterversagen. Die Inzidenzrate wird mit 1,35 pro 1000 Kathetertage (95% KI 1,1-1,63) beschrieben (Revel-Vilk et al., 2010). Pathogenetisch ist meist ein Fibrinbelag, welcher sich im Katheterlumen, an der Gefäßwand oder um die Katheterspitze herum ausbildet, doch auch Medikamentenpräzipitate können ursächlich für eine Okklusion sein. Boddi et al. zeigten in einer Studie mit adulten Patienten eine Inzidenz von 0,71 pro 1000 Kathetertage für das Auftreten von Fibrinummantelungen innerhalb des ersten Monats nach Implantation (Boddi et al., 2015). Solange diese Beläge die Katheterspitze nicht vollständig umhüllen, verlaufen die Okklusionen klinisch häufig inapparent (Ullman et al., 2015). Bei fortschreitender Lumenverlegung sind die Applikation von Flüssigkeiten und von Blut erschwert oder unmöglich. In diesem Falle kann die Applikation von Urokinase die Okklusion aufheben. Falls dies nicht erfolgreich ist, kommt eine lokale Lysetherapie mit rTPA in Frage (Simon et al., 2008, Peng et al., 2011).

Zur Prävention von CVAD-Okklusionen ist regelmäßiges Spülen der Katheterlumen erforderlich. Getunnelte Kathetersysteme werden in der Regel wöchentlich gespült, vollimplantierte Katheter in Intervallen zwischen 4 – 6 Wochen. Als Spüllösung wird üblicherweise eine sterile Kochsalzlösung verwendet. Ob eine Spülung mit Heparinlösung im Vergleich dazu besser geeignet ist, um die Okklusionsraten zu vermindern, bleibt nach einer Cochrane Metanalyse von 2015 weiterhin unklar (Bradford et al., 2015).

Katheterassoziierte Thrombosen können ebenfalls durch Fibrinbeläge innerhalb des Katheters oder um den Katheter herum entstehen (Ullman et al., 2015). Somit kann es Mischformen zwischen katheterassoziiierter Okklusion und katheterassoziiierter Thrombose geben, welche die klinische Unterscheidung erschweren.

### 2.4.3 Thromboembolische Ereignisse

Ebenfalls bekannt als Komplikation ist die Thrombose, der als Zugangsgefäß verwendeten Vene und ggf. weiterer damit verbundener Gefäße. Die Inzidenz für katheterassoziierte Thrombosen wird je nach Studie zwischen 0,08 – 0,13 pro 1000 Kathetertage angegeben (Revel-Vilk et al., 2010, Fratino et al., 2005)



Thrombosen fallen bei zervikothorakal implantatierten Kathetern klinisch durch Schwellung und Überwärmung der betroffenen oberen Extremität, des Halses oder des Gesichts auf. Häufig verlaufen sie jedoch asymptomatisch (41% der Fälle (Geerts, 2014)) und benötigen dann auch nicht zwingend eine Behandlung (Boddi et al., 2015).

Der Goldstandard zum Nachweis von Thrombosen ist die farbcodierte Duplexsonographie. Zentrale Gefäße der oberen Thoraxapertur können jedoch durch konventionelle Röntgenphlebographie, CT- oder MRT-Phlebographie häufig besser dargestellt werden. Die Therapie der Thrombose besteht in der Hochlagerung der betroffenen Extremität und einer volltherapeutischen Antikoagulation, für eine Dauer von mindestens drei Monaten oder länger, sofern der Katheter für die Fortführung einer Therapie belassen wird. Ist die Symptomatik darunter nicht rückläufig, müssen eine Thrombolyse oder eine Explantation des Katheters in Erwägung gezogen werden (Linnemann and Lindhoff-Last, 2013).

Besonderes Augenmerk muss auf die patientenassoziierten Risikofaktoren für Thrombosen gelegt werden. Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich Thrombosen sind mit einem Hazard Ratio von 2,16 gegenüber Menschen ohne familiäres Risiko deutlich stärker gefährdet, ebenfalls eine Thrombose zu erleiden (Revel-Vilk et al., 2010). Auch Malignome, welche zu einer generellen Hyperkoagulabilität führen können, sowie der Einsatz von endothelschädigenden Zytostatika erhöhen das Thromboserisiko (Linnemann and Lindhoff-Last, 2013). Stokes et al. (2014) analysierten den Einfluss des BMI auf das Thromboserisiko bei Kindern und fanden ein erhöhtes Risiko für Kinder deren BMI oberhalb der 95%-Perzentile lag.

Einer Insertion des Katheters über die linke Körperhälfte scheint mit einem erhöhten Risiko für katheterassoziierte Thrombosen assoziiert zu sein, wahrscheinlich aufgrund des längeren intraluminalen Verlaufs (Lee et al., 2006).

Revel-Vilk et al. (2010) ermittelten ein erhöhtes Risiko für katheterassoziierte Thrombosen bei Implantation unter Angiographietechnik im Vergleich mit offener operativer Implantation. Vorangegangene Infektionen oder Okklusionen erhöhen ebenfalls das Risiko eine katheterassoziierte Thrombose zu erleiden um das 4,15-fache (HR) (Revel-Vilk et al., 2010).

Male et al. (2003) fanden in einer Studie an pädiatrischen ALL-Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Implantation des Katheters in die Vena subclavia, verglichen mit Implantation in die Jugularvenen (OR=2,5). Dies konnte auch in weiteren Studien an erwachsenen Patienten beobachtet werden und liegt vermutlich an der relativen Enge des Verlaufs der V. subclavia zwischen erster Rippe und Clavicula. Hier kann der Katheter abgeknickt bzw. eingeklemmt werden, was als Pinch-Off Syndrom bezeichnet wird (Linnemann and Lindhoff-Last, 2013). Die Häufigkeit des Auftretens katheterassoziierter Venenthrombosen zeigt sich für verschiedenen Venen anhand der folgenden Tabelle.

Lokalisation	Häufigkeit
V. cava superior	2%
V. brachiocephalica	13%
V. jugularis interna	15%
V. subclavia	88%
V. axillaris	33%
V. cephalica	11%

Tabelle 2: Häufigkeiten beteiligter Venenabschnitte bei katheterassoziierter Venenthrombose

In Anlehnung an: „Häufigkeiten beteiligter Venenabschnitte bei katheterassoziierter Venenthrombose: Auswertung von 164 Fällen aus dem MAIn-ISar-THROmbose-Register (MAISTHRO)“ (Linnemann and Lindhoff-Last, 2013)

In einem Review zu erwachsenen Patienten zeigten Owen et al., dass unter den diagnostizierten Thrombosen immerhin in 5,6% aller Fälle eine Lungenembolie auftritt, welche mit einer 0,7-prozentigen Mortalität assoziiert ist (A Owens et al., 2010). Rajpurkar et al. (2017) ermittelten in einem großen systematischen Review zu Lungenembolien, dass in 23% der Fälle, in denen eine Lungenembolie auftrat, ein zentraler Katheter einliegend war. Erstaunlicherweise ermittelten sie auch ein gehäuftes Auftreten von gleichzeitigen Thrombosen der unteren Extremitäten, während gleichzeitige Thrombosen der oberen Extremitäten eher selten sind. Insgesamt betonen die Autoren, dass die Datenlage zu Lungenembolien bei Kindern sehr knapp ist und die Erkrankung aufgrund einer sehr variablen Symptompräsentation wahrscheinlich stark unterdiagnostiziert wird.

#### 2.4.4 Mechanische Komplikationen

Mechanische Komplikationen zählen in fast allen Untersuchungen zu den häufigsten Komplikationen langzeitimplantierter Katheter und werden von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich definiert. Fratino et al. (2005) schlossen Dislokation, Ruptur, akzidentelle Entfernung und Okklusion in ihre Definition mit ein. Cesaro et al. (2004) definierten die mechanischen Komplikationen als Dislokation, Ruptur und Kinking des Katheterschlauchs. Dislokationen sind i.d.R. definiert als Lageveränderung von Katheteranteilen im Vergleich zu ihrer ursprünglichen Position, wobei z.T. partielle Dislokationen (nur die Dacronmanschette/Portkammer) von vollständigen Dislokationen (Katheterspitze nicht mehr in zentraler Position) abgegrenzt werden (Cesaro et al., 2004).

Für die Dislokation der Katheterspitze konnten Wu et al. (2012) in einer Studie an erwachsenen Patienten als Risikofaktoren eine „hohe“ Katheterlage, definiert als Projektion der Katheterspitze oberhalb der Carina feststellen. Auch für Patienten Lungenkarzinomen stellten die Autoren ein erhöhtes Risiko fest. Bei Kindern ist laut Cesaro et al. (2004) ein junges Patientenalter, unter fünf Jahren, ein wesentlicher Risikofaktor für mechanische Komplikationen und für eine vorzeitige Katheterentfernung.

Eine weitere häufige mechanische Langzeitkomplikationen stellt die Leckage oder Katheterruptur dar. Dabei kommt es zur Beschädigung des Katheters mit Lumeneröffnung im intra- oder extravasalen Katheterverlauf. Die schwerste Form dieser Komplikation stellt die vollständige Kontinuitätsunterbrechung in zwei Fragmente dar. Ursächlich für Leckagen können ein zu hoher intraluminaler Druck, z.B. durch Bolusinfusionen oder Verwendung zu kleine Spritzen sein, Scherkräfte während der Implantation, Katheterschädigungen durch einen prolongierten Kontakt zur Trikuspidalklappe oder eine Einklemmung des Katheters zwischen erster Rippe und Clavikula (=Pinch-off-Syndrom) sein (Duesing et al., 2016). Fazeny-Dorner et al. (2003) beurteilen das Pinch-Off-Syndrom als unterschätzte, aber schwerwiegende Komplikation, da es in 40% der von Ihnen untersuchten Fälle zu einer vollständigen Fragmentierung des Katheters mit konsekutiver Migration des abgetrennten Katheterteils in die Pulmonalarterie kam.

Klinisch apparent werden Leckagen, je nach intra- oder extravasaler Lokalisation, durch eine verminderte Aspirationsfähigkeit oder einen erhöhten Infusionswiderstand und durch Flüssigkeiten oder Blut, die in das umliegende Gewebe austreten. Hier können, je nach Ausdehnung des Paravasats, als klinische Zeichen Schwellungen, Schmerzen und Parästhesien des Armes (bei zervikothorakaler Implantation) auftreten. Bei der Verabreichung von Zytostatika besteht die Gefahr starker Nekrosenbildung (Demircioglu et al., 2008, Duesing et al., 2016). Gesichert wird der Verdacht einer Leckage mittels Katheteranspritzung mit Kontrastmittel unter Durchleuchtungstechnik. Bestätigt sich der Verdacht, muss das Kathetersystem, je nach Lokalisation und Schwere der Beschädigung, explantiert werden oder kann mit speziellen Reparaturkits revidiert werden. Besonders bei Kindern sind Katheterreparaturen üblich. Ob diese jedoch die Infektionsraten erhöhen ist noch unklar (Duesing et al., 2016). Vor allem bei Portkathetern kann es auch ohne Materialschäden am Katheterschlauch zu Paravasaten kommen, z.B. durch Fehlpunktionen der Portkammer mit akzidenteller Katheterläsion oder Dislokation der Portnadel während der Infusion.

#### **2.4.5 Arrhythmie**

Der Kontakt eines Katheters oder Führungsdrahtes mit dem Endokard kann Arrhythmien oder Blockaden der kardialen Reizleitung induzieren. Besonders während Lagerungsmanövern, speziell von Rückenlage in Bauchlage, können intraatrial liegende Katheterspitzen zu diesen Störungen führen (Garden and Laussen, 2004). Insgesamt scheint laut Schummer et al. (2008), das Risiko für eine tatsächliche Kathetermigration jedoch nur für peripherer eingebrachte zentrale Venenkatheter relevant zu sein. Brustwandkatheter, die über die Jugularvenen oder die Vena subclavia eingebracht wurden, würden hingegen, aufgrund radiologischer Projektionsphänomene, eher fälschlich als intrakardial liegend interpretiert werden (Schummer et al., 2008). Insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten können katheterassoziierte Herzrhythmusstörungen zu lebensbedrohlichen Situationen führen und z.B. eine Herzschrittmacheranlage nötig machen (Evans et al., 2009). Für pädiatrische Patienten wurden zu den Fragen nach Inzidenz dieser Komplikation, sowie Symptomen und Mortalität bisher keine ausreichenden klinischen Untersuchungen durchgeführt.

## 2.5 Explantation des Kathetersystems

Die Indikation für eine Katheterexplantation können die Beendigung der Therapie, katheterassoziierte Komplikationen oder die Notwendigkeit eines Wechsels auf ein anderes Kathetersystem darstellen. Bei Kindern kann es im Rahmen des Wachstums zu relevanten Katheterlageveränderungen kommen, welche eine Revision oder erneute Katheterimplantation nötig machen.

Für die Explantation des Portkatheters oder TCVAD wird häufig die Implantationsnarbe wiedereröffnet, da das Granulationsgewebe besser heilt und keine zusätzliche Narbe entsteht. Dann werden mögliche Verwachsungen gelöst, die Portkammer entnommen und der Katheterschlauch gezogen. Dieser muss auf Vollständigkeit überprüft werden, denn vor allem bei Kathetern mit langen Liegezeiten kann es durch Verwachsungen zum Katheterabriss kommen, welcher eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation darstellt. Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion wird die Katheterspitze nach Explantation mikrobiologisch untersucht (RKI, 2017). Der Eingriff kann bei Erwachsenen und älteren Kindern ohne schwere Begleiterkrankungen in Lokalanästhesie erfolgen, bei kleineren Kindern findet der Eingriff in der Regel unter Vollnarkose statt (Hovsepian et al., 1993).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv und Suchmodus**

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde retrospektiv, durch Evaluation vorhandener schriftlicher Dokumente aus der Patientenpapierakte und elektronischen Dokumenten aus dem SAP-System, durchgeführt. Das Patientenrohkollektiv wurde anhand der gültigen OPS Ziffern 5-399.5, 5-399.6 und 5-399.7 (= „Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen“, „Revision von venösen Katheterverweilsystemen“ und „Entfernung von venösen Katheterverweilsystemen“) über das SAP-System determiniert.

Als Einschlusskriterium galt:

- Implantation eines getunnelten oder vollimplantierten zentralvenösen Katheters in der Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum 01.01.2008 – 15.04.2017
- Vorliegende Patientenakte und Röntgen-Thorax ap. oder p.a.

Ausschlusskriterien waren:

- zum Implantationszeitpunkt bereits vollendetes 18. Lebensjahr
- Katheterimplantationsstelle ausserhalb des Thorax liegend

Bei wiederholte Kathetereinlagen wurde jeweils nur der erste implantierte Katheter im Beobachtungszeitraum untersucht, um intraindividuelle Einflussfaktoren auszuschließen.

Als Endpunkt des Beobachtungszeitraums wurde der 15.07.2017 gewählt – somit war eine Beobachtung von mindestens drei Monaten bei jedem Patienten garantiert.

Weitere Endpunkte waren: Explantation des Katheters bei Beendigung der Therapie, Explantation des Katheters aufgrund einer Komplikation und Tod des Patienten

Aus den in den Akten enthaltenen Arztbriefen und OP-Berichten konnten allgemeine Informationen über Alter, Geschlecht und Grunderkrankung der Patienten, Indikation zur Katheterimplantation, den verwendeten Kathetertyp, das Zugangsgefäß sowie die Verweildauer des Systems gewonnen werden.

Zur qualitativen Erfassung katheterassoziierter Komplikationen wurden zusätzlich Verlaufsberichte, mikrobiologische Befunde, radiologische Befunde und Röntgenbilder entsprechend der Zielstellungen der Arbeit ausgewertet.

Die Beurteilung der Katheterspitzenposition erfolgte anhand der eigenen Interpretation des ersten postoperativen Röntgen-Thorax-Bildes unter Verwendung festgelegter Kriterien (vgl. 3.2.3) über das SPECTRA-System und das Picture Archiving and Communication System. Bei Kind aus dem Kollektiv konnte keine Analyse der Katheterspitzenlage durchgeführt werden, da sich die Katheterspitze im postoperativen Röntgenbild nicht sicher identifizieren ließ. In der Analyse der Katheterspitzenposition beträgt das Patientenkollektiv somit n=395.

Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) unter der Nummer: DRKS00014944 registriert. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Registrierungsnummer 2018-13172).

## **3.2 Definition von Zielgrößen**

### **3.2.1 Katheterverweilzeit**

Unter Katheterverweilzeit oder auch in situ-Zeit wird in der vorliegenden Studie die Zeitspanne zwischen dem Operationstag und einem der folgenden Endpunkte definiert:

- Tag der Katheterexplantation; regulär - nach Abschluss der Behandlung oder irregulär – aufgrund einer vorangegangenen Komplikation.
- Todestag des Patienten, bei Versterben des Patienten mit noch implantiertem Katheter, wenn der Todestag eindeutig nachvollzogen werden konnte.
- Tag des letzten Aufenthalts des Patienten in der Universitätsmedizin Mainz, bei Verlegung des Patienten in eine andere Klinik oder nach Hause, mit noch implantiertem Katheter.
- Tag des letzten Aufenthalts in einer externen Klinik, wenn während dieses Aufenthalts der Katheter zweifelsfrei noch vorhanden war und eine kontinuierliche Nachverfolgung durch Arztbriefe der externen Klinik gegeben war.

### 3.2.2 Katheterarten und Zugangsgefäße

Bei den implantierten Kathetern handelte es sich um getunnelte Broviac- oder Hickman-Katheter (TCVAD) und um vollimplantierte Port-Systeme. Die Broviac-Katheter waren grundsätzlich einlumig, bei den Hickman-Kathetern wurden in dieser Studie nur zwei- oder dreilumige Modelle verwendet. Unter den verschiedenen Katheterarten gab es jeweils Modelle aus Silikon oder Polyurethan. Es wurden Katheter der Marken Cook VitalPort, Bard PV und Bard Inc. sowie B. Braun Celsite verwendet (COOK® Medical, 2011, Bard Access Systems, 2019, B. Braun Melsungen AG, 2019). Die Implantationen erfolgten wie in der Einleitung beschrieben und unter maximal hygienischen Bedingungen im aseptischen Operationssaal.

Die Implantation erfolgte in folgende Gefäße, jeweils auf beiden Körperseiten:

- Vena jugularis interna
- Vena jugularis externa
- Vena subclavia
- Vena cephalica

Die Katheterspitzenlage wurde während der Operation durch Bildwandlerkontrolle untersucht und nach der OP durch eine Röntgenkontrolle bestätigt.

### 3.2.3 Katheterspitzenlage

Die Lage der Katheterspitze wurde anhand des ersten definitiven postoperativen Röntgenbildes außerhalb des OP-Saals bewertet. Zur Vereinfachung wurde lediglich die Röntgen-Thorax-Aufnahme im a.-p. bzw. p.-a. Strahlengang zur Bewertung verwendet, weil diese in der Routine zwingend innerklinisch verwendet wird. Die Aufnahme erfolgte dabei in liegender, stehender, sitzender oder hängender Position. Seitenaufnahmen oder andere Darstellungen erfolgten nur vereinzelt postoperativ und nur bei selektierten Indikationen. Diese Aufnahmen waren daher nicht ubiquitär verfügbar.

Um die Lage der Katheterspitze zu klassifizieren, wurden zwei verschiedene Verfahren verwendet.

- Lage der Katheterspitze in Bezug zum rechten Hauptbronchus – kategoriale Einteilung
- Lage der Katheterspitze in Bezug zur Carina – metrische Einteilung



## Lage der Katheterspitze in Bezug zum rechten Hauptbronchus

Der rechte Hauptbronchus ist im klinischen Alltag eine häufig genutzte anatomische Landmarke und wird auch während der intraoperativen Durchleuchtungskontrolle verwendet (Schuster et al., 2000, Rutherford et al., 1994). Es wurde beurteilt, wie sich die Katheterspitze im Röntgenbild in Bezug zum rechten Hauptbronchus darstellte. Entsprechend erfolgte folgende Klassifikation:

- Projektion der Katheterspitze oberhalb des rechten Hauptbronchus (= „hoch“)
- Projektion der Katheterspitze auf den rechten Hauptbronchus (= „mittel“)
- Projektion der Katheterspitze unterhalb des rechten Hauptbronchus (= „tief“)

Zur Veranschaulichung sind die verschiedenen Bereiche, in denen die Katheterspitze zu Darstellung kommen kann in Abbildung 3 dargestellt. Abbildung 4 zeigt exemplarisch die Projektion der Katheterspitze oberhalb des rechten Hauptbronchus.

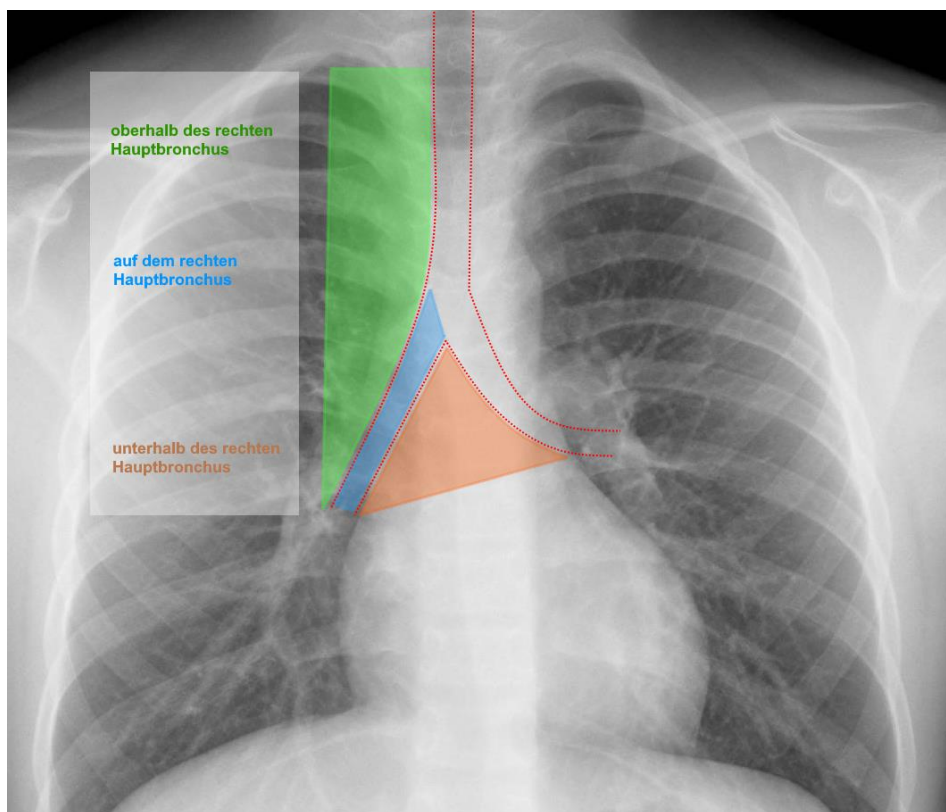


Abbildung 3 Bereichseinteilung der möglichen Projektionsorte der Katheterspitze

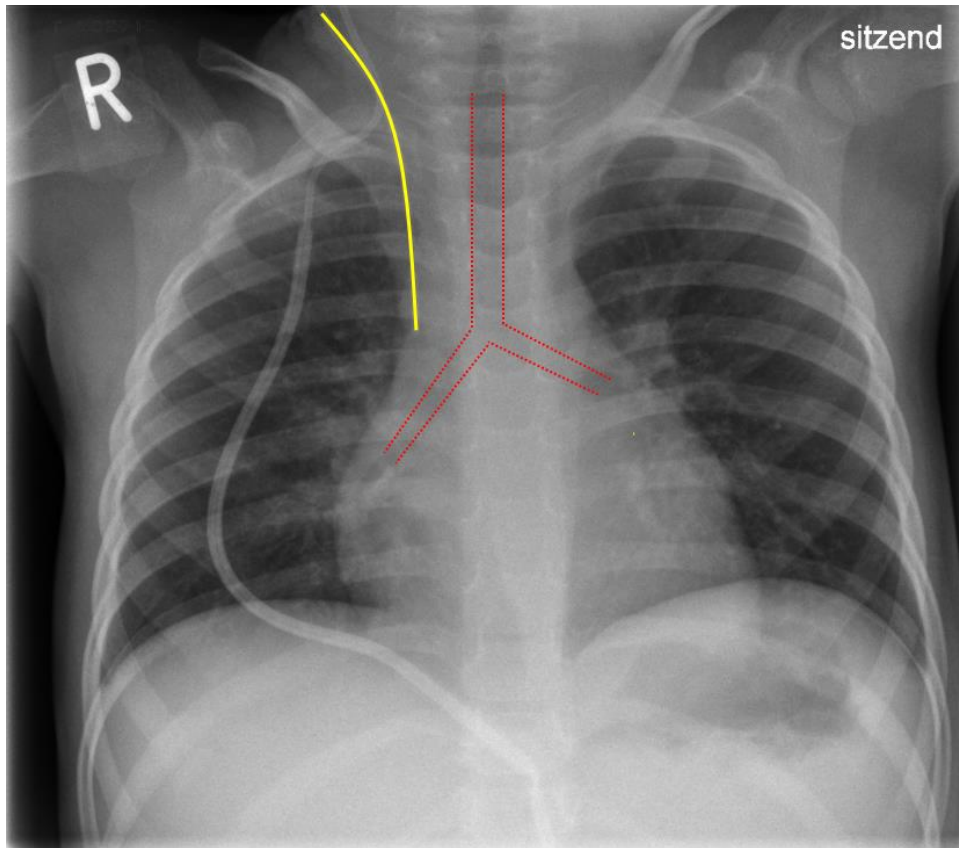


Abbildung 4: Projektion der Katheterspitze oberhalb des rechten Hauptbronchus im Röntgenbild Thorax

### **Lage der Katheterspitze in Bezug zur Carina**

Der Abstand der Katheterspitze zur Carina wurde mit Hilfe der Distanzmessung, als integriertes Werkzeug des SECTRA/PACS-Systems, gemessen. Als Messpunkte wurden der Unterrand der Carina und das distale Ende der Katheterspitze definiert, entsprechend einer ähnlich gelagerten Studie von Yoon et al. (2005).

Zur Abstandsmessung wurde eine Linie, von der Carina, entlang der Sagittalebene, auf welche diese sich projiziert, zu dem Schnittpunkt mit der Transversalebene, auf welche die Katheterspitze sich projiziert gezogen, siehe Abbildung 5.

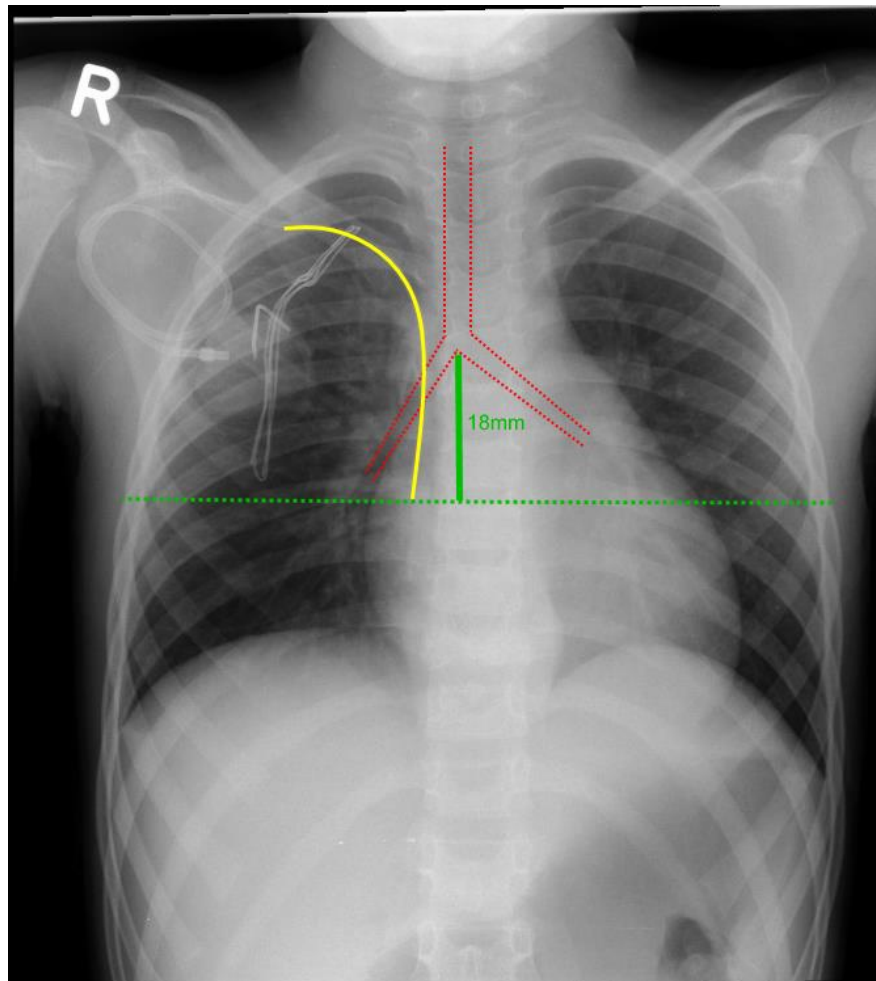


Abbildung 5 Abstand der Katheterspitze von der Carina (in mm) im Röntgenbild Thorax

### 3.2.4 Komplikationen

In der vorliegenden Studie wurden Früh- und Spätkomplikationen in Anlehnung an die Einteilung des „Reporting Standard for Central Venous Access“ der Society of Interventional Radiology (USA) identifiziert (Silberzweig et al., 2003). Periprozedurale Komplikationen und einige Frühkomplikationen wurden aus vorangehend bereits beschriebenen Gründen nicht erfasst (siehe 2.4 Komplikationen). Die Einteilung der Komplikationen nach Pathogenese und Symptomatik wird im Folgenden näher erläutert:

#### Infektion

Als obligate Kriterien für eine katheterassoziierte Infektion wurden ein Erregernachweis in mindestens einer Blutkultur sowie das gleichzeitige Auftreten einer klinischen Symptomatik oder laborchemisch erhöhte Entzündungsparameter ohne sonstigen Infektionsfokus definiert. Bei koagulase-negativen Staphylokokken, welche

Teil der residenten Hautflora sein können, war ein Erregernachweis in mindestens zwei Blutkulturflaschen – aerob und anaerob – notwendig, um eine Verunreinigung der Probe auszuschließen. Es wurde erfasst, ob eine konservative Therapie mittels Antibiotikagabe ausreichend war oder ob der Katheter aufgrund der Infektion explantiert werden musste. Im Falle der Explantation wurde die Katheterspitze danach in der Regel ebenfalls mikrobiologisch untersucht.

Lokale Infektionen wurden gesondert in die Analyse miteinbezogen, wenn ein Keimnachweis durch einen Abstrich der Haut über der Implantationsstelle, der Porttasche oder des Katheterverlaufs gelang und zudem Zeichen einer Phlegmone an ebendiesen Stellen bestand.

### **Dislokation**

Dislokationen wurden durch Veränderung der Katheterspitzenposition im jeweils aktuellen Röntgenbild zum vorherigen Röntgenbild beschrieben. Dabei wurden nur die Veränderungen als Komplikation klassifiziert, welche nicht mit Veränderungen durch Wachstum des Kindes oder Röntgenaufnahme in einer anderen Körperhaltung als beim vorherigen Bild, sicher vereinbar waren. Da Dislokationen in der durchgeführten Untersuchung eine häufige Komplikation darstellten, wurden sie als Komplikation separat gewertet und nicht der Kategorie mechanische Komplikationen zugeordnet.

### **Okklusion**

Als Okklusion oder thrombotische Dysfunktion wurden alle Funktionseinschränkungen des Katheters klassifiziert, welche zu einer erschwerten Aspiration von Blut oder Injektion von Medikamenten führten und eine ärztliche Intervention notwendig machten. In der Regel wurde zunächst eine erschwerte oder vollständig unmögliche Anspülbarkeit des Katheters durch Pflegende beschrieben. Als Intervention wurde eine Spülung unter OP-Bereitschaft oder eine Explantation des Katheters definiert. Dysfunktionen des Katheters, bei denen radiologisch ein Thrombus um die Katheterspitze nachgewiesen werden konnte, wurden als Thrombose definiert.

### **Thromboembolische Ereignisse**

Venöse Thrombosen und Lungenembolien wurden in die Untersuchung eingeschlossen, wenn sie sonographisch oder durch eine CT-Thorax Untersuchung

nachweisbar waren und klinisch in Zusammenhang mit dem implantierten Katheter standen.

### **Arrhythmie**

Als katheterassoziierte Arrhythmie wurden Herzrhythmusstörungen definiert, welche in engem zeitlichem Abstand (<30 Tage) zu Katheterimplantation auftraten, in Zusammenhang mit einer vorhofnahen Lage der Katheterspitze standen und durch Zurückziehen des Katheters reversibel waren

### **Mechanische Komplikationen**

Als mechanische Komplikationen des Katheters wurde jede Beschädigung des Katheters definiert, die eine ausgeprägte Funktionseinschränkung des Katheters zur Folge hatte und somit in der Regel zur Reparatur oder Wechsel des Katheters führte. Die Entität der mechanischen Komplikation war dabei vielfältig und die Erhebung erfolgte ohne festgelegte Kriterien.

## **3.3 Statistik**

Die Zusammenstellung aller gewonnenen Daten erfolgte in einer anonymisierten Microsoft-EXCEL-Tabelle. Die Parameter, die zur Charakterisierung der Patientenkollektivs, der Katheter und der Katharentfernung sind zur Übersicht in Tabelle 3 dargestellt.

Ein Auszug der erfassten Daten in einer Exceltabelle zeigt sich exemplarisch in Abbildung 6.

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Einheit / Kategorie</b>	<b>Skalenniveau</b>
<b>Patienten-ID</b>	fortlaufende Zahl pro Patient	dimensionslos	nominal
<b>Geschlecht</b>		männlich / weiblich	kategorial
<b>Alter</b>	Alter am Implantationstag	Jahre	metrisch

Parameter	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
<b>Altersgruppe</b>		Altersgruppe <3 Jahre / >3 Jahre	kategorial
<b>Grunderkrankung</b>		onkologische Grunderkrankung / nicht onkologische Grunderkrankung	kategorial
<b>Katheterart</b>	getunnelter oder vollimplantierter Katheter	TCVAD / Port	kategorial
<b>Lumen</b>	Lumen- oder Schenkkelanzahl des Katheters	1 / 2 / 3	ordinal
<b>Material des Katheters</b>		Silikon / Polyurethan	kategorial
<b>Katheterverweilzeit</b>	Gesamtliegedauer des Katheters in Tagen	Tage	metrisch
<b>Zeitraum Röntgenbild</b>	Zeitraum bis zur Erstellung des ersten post-operativen Röntgenbildes	Tage	metrisch
<b>Zeitraum Komplikation</b>	Zeitraum bis zum Auftreten einer Komplikationen	Tage	metrisch
<b>Zugangsgefäß</b>	Punktionsort der Katheteranlage	V. jugularis interna links / rechts V. jugularis externa links / rechts V. subclavia links/ rechts V. cephallica links / rechts	kategorial
<b>Position Hauptbronchus</b>	Lage des Katheters in Bezug zum rechten Hauptbronchus	oberhalb auf unterhalb	ordinal
<b>Position Carina</b>	Lage des Katheters in Bezug zur Carina	Abstand in cm	metrisch
<b>Position Röntgenbild</b>	Position in der das Röntgenbild aufgenommen wurde	Sitzend liegend stehend hängend	kategorial

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Einheit / Kategorie</b>	<b>Skalenniveau</b>
<b>Komplikation</b>		Katheter- und Tunnelinfektion  Dislokation  Mechanische Komplikationen  Okklusion  Thromboembolische Ereignisse  Arrhythmie  Sonstige Komplikationen	kategorial
<b>Endpunkte der Beobachtung</b>		Therapieende  Komplikation  Katheter noch implantiert / nicht nachverfolgt  Patient verstorben  andere Gründe	kategorial

Tabelle 3 Parameter zur Beschreibung der erhobenen Daten





Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI).

In der deskriptiven Statistik wurden jeweils alle aufgetretenen Komplikationen einzeln ausgewertet. In die multivariate Analyse wurde hingegen immer nur die erste Komplikation, die im Untersuchungszeitraum auftrat, miteinbezogen.

In der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung und der Median mit zugehörigen Quartilen sowie Minimum und Maximum angegeben. Die Inzidenz jeder Komplikation wurde unter Verwendung der Inzidenzrate (IR) pro 1000 Kathetertage beschrieben. Die Kathetertage waren die Summe der Nachuntersuchungen von der Zeit der Katheterimplantation bis zur Entfernung des Katheters, Tod oder letzte Nachuntersuchung. Die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden nach Clopper-Pearson berechnet (Shan, 2018).

Aus den verschiedenen einzelnen Implantationszeiträume wurde ein Gesamtliegezeitraum berechnet und die aufgetretenen Komplikationen auf diesen Zeitraum bezogen. Zur besseren Vergleichbarkeit katheterassoziierter Komplikationen, nämlich unter Einbeziehung der Liegezeit des Katheters, hat sich die Angabe der Komplikationsraten pro 1000 Kathetertage etabliert.

Die Berechnung der katherterassozierten Komplikationsrate erfolgt folgendermaßen:

$$\frac{\text{Anzahl der kathterassozierten Komplikation}}{\text{Anzahl der Kathetertage}} \times 1000$$

(Nelson KE, 2000).

Zur Prüfung der Hauptfragestellung wurde eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression oder Cox-Regression durchgeführt. In diese wurden nur Faktoren mit einem p-Wert unter 0,05 in der bivariaten Analyse miteinbezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

#### 4.1.1 Altersverteilung

Es wurden 396 Patienten anhand der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Einhundertdrei ( $\approx 26\%$ ) der 396 Patienten wurden nicht bis zur Explantation des Katheters oder bis zum Tod nachbeobachtet.

52,5% (n=208) der Patienten waren männlich und 47,5 % (n=188) der Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Katheterimplantation betrug  $6,3 \pm 0,3$  Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Implantation einen Tag alt, der älteste Patient war 17,9 Jahre alt. 15,9% (n=63) der Kinder waren jünger als ein Jahr und 2,3% (n=9) waren Neugeborene (<1 Monat). Die Altersverteilung kann anhand folgender Grafiken (Abb. 7 und 8) nachvollzogen werden:

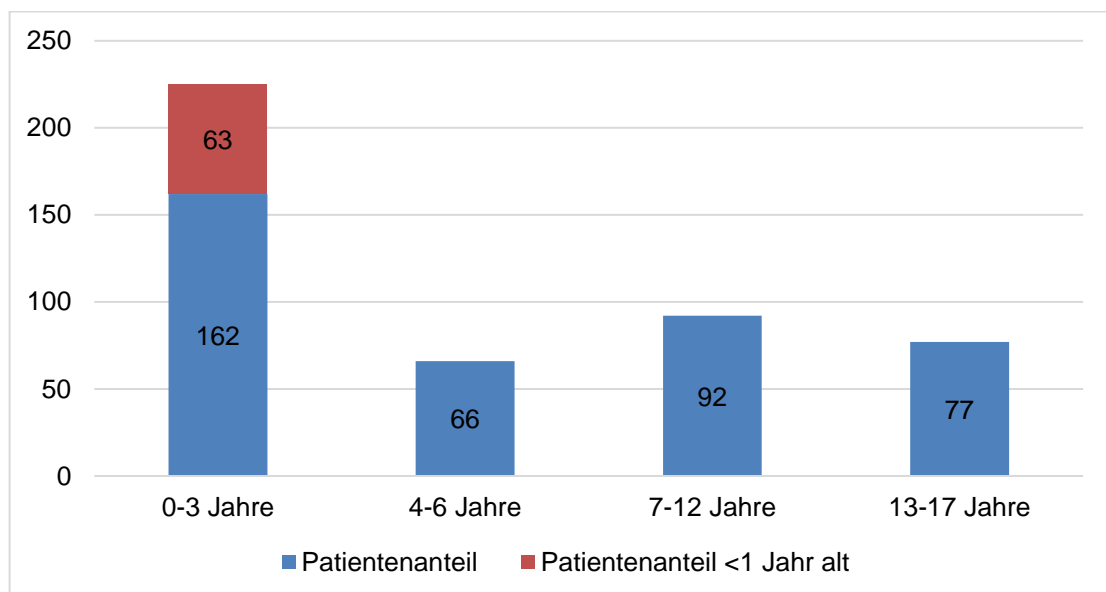


Abbildung 7: Altersgruppenverteilung zum Zeitpunkt der Katheterimplantation

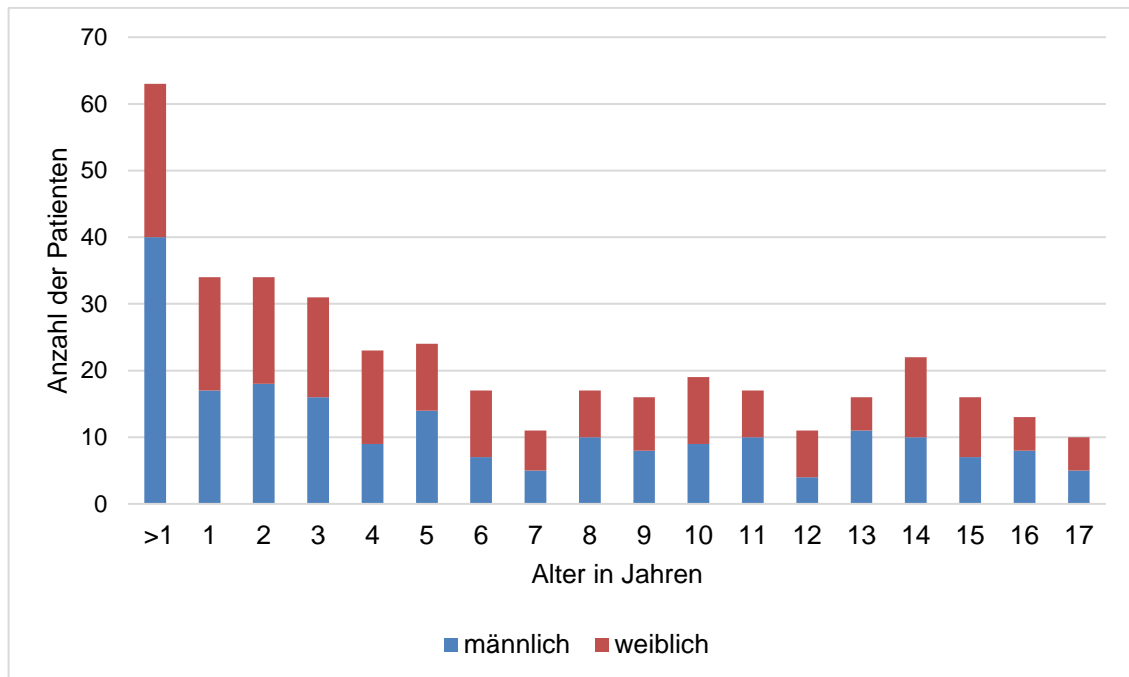


Abbildung 8 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Katheterimplantation

#### 4.1.2 Grunderkrankung

74,7% des Patientenkollektivs (n=296) erhielten eine Katheterimplantation aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung (Tabelle 4), 25,3% (n=100) hatten eine nicht onkologische Grunderkrankung (Tabelle 5).

Grunderkrankung	No.	% aller Patienten
Leukämie	91	23%
ZNS-Tumor	48	12,1%
Lymphom	50	12,6%
Neuroblastom	15	3,8%
Weichteilsarkom	17	4,3%
Nephroblastom	28	7,1%
Knochentumor	13	3,3%
Keimzelltumor	11	2,8%

<b>Grunderkrankung</b>	<b>No.</b>	<b>% aller Patienten</b>
<b>andere onkologische Erkrankungen</b>	23	5,8%

Tabelle 4: Verteilung der onkologischen Grunderkrankungen

Unter den Begriff „andere onkologische Erkrankungen“ fielen: Langerhans-Zell-Histiozytosen, Nasopharynxkarzinome, Hepatoblastome, Nebennierenrindencarzinome und weitere seltene maligne Erkrankungen.

<b>Grunderkrankung</b>	<b>No.</b>	<b>% aller Patienten</b>
<b>Stoffwechselerkrankungen</b>	31	7,8
<b>Frühgeburtlichkeit</b>	19	4,8
<b>Störungen oder Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts</b>	16	4,0
<b>Hämato- oder immunologische Erkrankungen</b>	13	3,2
<b>Sonstige Ursachen</b>	21	5,3

Tabelle 5 Verteilung der nicht onkologischen Grunderkrankungen

Die mit „sonstige Ursachen“ bezeichneten Gründe für eine Katheterimplantation waren unter anderem: Unfälle, kongenitale Herzfehler, Neuralrohrdefekte, komplexe Fehlbildungssyndrome und neurologische Erkrankungen.

## **4.2 Katheter**

### **4.2.1 Katheterarten**

Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der verwendeten Katheter findet sich in Abbildung 7. Die Verteilung zwischen Portkathetersystemen und TCVAD entsprach 46,7% Ports gegenüber 53,3% TCVAD. Portkathetersysteme waren immer einlumig. Die prozentuale Verteilung der Lumina bei den TCVAD zeigt sich in Abbildung 7.

Insgesamt wurden 83,3 % einlumige Katheter, 15,4% zweilumige Katheter und 1,3% dreilumige Katheter implantiert.

Während die Patienten mit maligner Grunderkrankung in 56,8% der Fälle ein TCVAD und in 43,2% der Fälle einen Portkatheter erhielten, war die prozentuale Verteilung bei den Kindern ohne maligne Grunderkrankung genau anders herum (43,0% TCVAD und 57,0% Portkatheter). Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich für diese Verteilung ein p-Wert von 0,017.

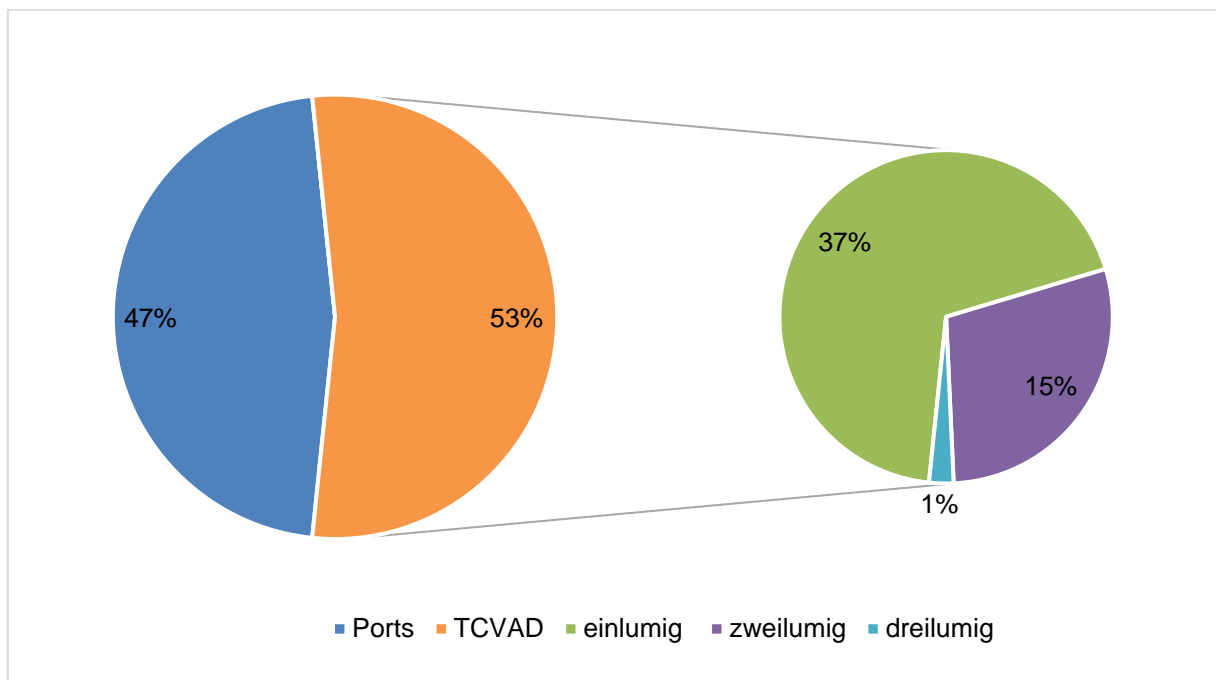


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Katheterarten

## Material

227 ( $\cong 57\%$ ) der Katheterschläuche waren aus Silikon gefertigt, 167 ( $\cong 42\%$ ) aus Polyurethan und 2 ( $\cong <1\%$ ) der Katheter bestanden aus Latex.

### 4.2.2 Katheterverweilzeit

Im gesamten Patientenkollektiv, unter Einschluss der Patienten mit nicht abgeschlossener Behandlung, ergaben sich insgesamt 147578 Kathetertage als Gesamt liegezeit. Die mediane Liegezeit pro Patient betrug 282 Tagen (1.Quartil 151; 3.Quartil 239), dabei betrug die kürzeste Liegezeit eines Katheters einen Tag, aufgrund von direkter Verlegung in ein anderes Klinikum, und die längste 2883 Tage. Betrachtet man nur die Patienten, bei denen die Therapie regulär abgeschlossen werden konnten (182 von 396 Patienten), findet man eine 45 Tage längere mediane Liegezeit (Tab. 6).

	<b>Mediane Liegedauer (1.Quartil/ 3.Quartil)</b>	<b>Minimale Dauer / Maximale Dauer</b>
<b>TCVAD</b>	225 (113 / 358)	1- 1842
<b>Portkatheter</b>	357 (204 / 576)	1- 2883
<b>Onkologische Patienten</b>	284,5 (170 / 430)	1 - 2169
<b>Nicht-onkologische Patienten</b>	235 (83 / 585)	1 - 2883
<b>nur abgeschlossene Behandlungen</b>	327 (235 / 448)	21- 2169
<b>Gesamtkollektiv</b>	282 (151 / 239)	2 - 2883

Tabelle 6 Mediane Katheterliegezeiten bei unterschiedlichen Subkollektiven

Im Vergleich zwischen TCVAD und Portkathetern zeigte sich eine um 40% kürzere mediane Liegedauer der TCVAD (Tab 4). Insgesamt entfielen in dieser Untersuchung 90230 Kathetertage auf Portkatheter und 57348 Kathetertage auf TCVAD.

#### **4.2.3 Zugangsgefäß**

Katheteranlagen in Gefäße der linken Körperseite erfolgten bei 14% der implantierten Katheter und wurden nur durchgeführt, wenn eine Kontraindikation oder ein Hindernis zur Katheterimplantation auf der rechten Seite vorlag. Hierfür sind z.B. eine Thrombose der rechten oberen Extremität, schlechte Venenverhältnisse oder größere Hautläsionen auf der rechten Seite zu nennen. Die weitere Verteilung zeigt sich wie folgt:

	rechts	links
<b>V. jugularis interna</b>	29%	3%
<b>V. jugularis externa</b>	22%	3%
<b>V. subclavia</b>	4%	2%
<b>V. cephalica</b>	31%	6%

Tabelle 7 Häufigkeiten der verwendeten Zugangsgefäße

#### 4.2.4 Katheterspitzenlage

Der Zeitpunkt der Röntgenaufnahme lag zwischen dem Tag der OP selbst und dem 12. postoperativen Tag. 96,7% der Aufnahmen erfolgten am OP Tag selbst oder am 1. postoperativen Tag. 75,5 % der Röntgenbilder wurden im a.-p. Strahlengang, in liegender Position, aufgenommen.

Die Position der Katheterspitze im Röntgenbild wurde auf zwei Arten eingeteilt und bestimmt (siehe Erläuterung im Methodikteil 2.3).

#### Bezug zum rechten Hauptbronchus

Im Gesamtkollektiv projizierten sich 59 ( $\cong$ 14,9%) Katheter oberhalb des rechten Hauptbronchus, 171 ( $\cong$ 43,3%) Katheter auf den rechten Hauptbronchus und 165 ( $\cong$ 41,8%) darunter.

#### Abstand zur Carina

Der mittlere Abstand der Katheterspitze von der Carina betrug über die Gesamtkohorte 13,9mm  $\pm$  13,7mm. Die Katheterspitze mit dem größten Abstand zur Carina nach kaudal projizierte sich im Röntgenbild 76mm von der Carina entfernt und die Katheterspitze mit dem größten Abstand zur Carina nach kranial projizierte sich 38mm oberhalb der Carina. Insgesamt wurden 18,7 % (74 / 395) der Katheter oberhalb der Carina und 81,3 % (321 / 395) der Katheter unterhalb der Carina platziert.

In einer multivariaten logistischen Regression wurden potenzielle Einflussfaktoren für die Position der Katheterspitze analysiert. In die Analyse wurden Patientenalter, Katheterart und Grunderkrankung (onkologisch vs. nicht-onkologisch) miteinbezogen. Hier zeigte sich ein Einfluss der Katheterart, jedoch nicht des Alters und der

Grunderkrankung. Für TCVAD zeigte sich ein OR von 2,1 ( $p=0,02$ ) für die Platzierung oberhalb des Unterrands der Carina, somit wurden die getunnelten Kathetersysteme mehr als doppelt so häufig oberhalb der Carina platziert als Portkathetersysteme, vgl. Tabelle 8.

Katheterart	Position zur Carina oberhalb/unterhalb in %	Mittelwert + SD
TCVAD	23,3 / 76,7	10,4 ± 12,4
Port	13,3 / 86,5	18,1 ± 14,1

Tabelle 8 Abstände der Katheterspitze zur Carina bei unterschiedlichen Katheterarten

## 4.3 Komplikationen

### 4.3.1 Häufigkeiten und Outcome

Entsprechend der untenstehenden Tabelle traten im Gesamtkollektiv insgesamt 110 Komplikationen auf. Acht Fälle zeigten mehrere Komplikationen während der in situ-Zeit des Katheters. Insgesamt waren 25,8% der Kinder von Komplikationen betroffen.

Art der Komplikation	Anzahl absolut (%)	Inzidenz pro 1000 Kathetertage (95%-KI)
Katheter- und Tunnelinfektion	44 (11,0)	0,30 (0,22 - 0,40)
Dislokation	27 (6,8)	0,18 (0,12 - 0,27)
Mechanische Komplikationen	16 (4,0)	0,10 (0,06 - 0,16)
Okklusion	11 (2,8)	0,08 (0,04 - 0,13)
Thromboembolische Ereignisse	8 (2,0)	0,05 (0,02 - 0,11)
Arrhythmie	1 (0,3)	0,01 (0,00 - 0,04)
Sonstige Komplikationen	3 (0,8)	0,02 (0,00 - 0,06)



Art der Komplikation	Anzahl absolut (%)	Inzidenz pro 1000 Kathetertage (95%-KI)
<b>Gesamt</b>	110 (27,8)	0,75 (0,61 - 0,90)

Tabelle 9 Prozentuale Verteilung und Inzidenzraten unterschiedlicher Komplikationen

Als Ergebnis einer Subgruppenanalyse konnte ermittelt werden, dass 21,3% aller onkologischen Patienten und 39% aller Patienten ohne onkologische Grunderkrankung von einer oder mehreren Komplikationen betroffen waren.

3,28 % (n=13) der Komplikationen im Gesamtkollektiv traten innerhalb der ersten 30 Tage nach Katheterimplantation auf und werden somit definitionsgemäß als Frühkomplikationen bezeichnet. Die anderen 96,72% der aufgetretenen Komplikationen traten nach dem 30. postoperativen Tag auf und gelten damit als Spätkomplikationen.

Die mediane Dauer bis zum Auftreten von Komplikationen unterschied sich bei den verschiedenen Komplikationsarten entsprechend Tabelle 10. Thromboembolische Ereignisse wiesen mit 18 Tagen die kürzeste mediane Dauer bis zum Auftreten der Komplikation auf, während Okklusion mit, im Median 187 Tagen, erst deutlich später auftraten.

Art der Komplikation	Mediane Dauer bis Komplikation (1.Quartil/ 3.Quartil)	Minimale Dauer / Maximale Dauer
<b>Katheter- und Tunnelinfektion</b>	118 (47 / 428)	7 / 2828
<b>Dislokation</b>	114 (43 / 316)	11 / 547
<b>Leckage</b>	100 (46 / 568)	22 / 1897
<b>Okklusion</b>	187 (41 / 192)	5 / 379
<b>Thromboembolische Ereignisse</b>	18 (9 / 46)	6 / 221
<b>Arrhythmie</b>	5	-

<b>Art der Komplikation</b>	<b>Mediane Dauer bis Komplikation (1.Quartil/ 3.Quartil)</b>	<b>Minimale Dauer / Maximale Dauer</b>
<b>Gesamt</b>	104 (43 / 316)	(5 / 2828)

Tabelle 10 Mediane Dauer bis zum Auftreten von Komplikationen

Bei knapp der Hälfte der Patienten (n=181, 46%) endete die Studienteilnahme mit der regulären Explantation des Katheters, weil die notwendige Therapie abgeschlossen war. In dieser Gruppe kamen jedoch auch katheterassoziierte Komplikationen vor, die durch Katheterrevisionen oder konservative therapeutische Strategien behandelt wurden. Komplikationen waren bei 16,7% (n=66) der Patienten der Grund für die endgültige Explantation des Katheters. In 26,6% der Fälle konnte der Verbleib des Katheters nicht bis zum Endpunkt sinnvoll nachvollzogen werden, da die Kinder zum Endpunkt der Datenerfassung für die vorliegende Dissertationsarbeit den Katheter noch implantiert hatten oder die Patienten zur weiteren Therapie in eine auswärtige Klinik verlegt worden waren. In gesamten Beobachtungszeitraum verstarben zudem 6,8 % (n=27) der Kinder an ihrer Grunderkrankung, jedoch verstarb kein Kind an einer katheterassoziierten Komplikation. Bei 17 Kindern gab es andere Gründe für die Beendigung der Beobachtung des jeweiligen Katheters. Überwiegend wurde der ursprünglich eingelegte Katheter gegen einen mehrlumigen Hickman-Katheter zur Stammzelltherapie getauscht. Die verschiedene Endpunkte sind in Abbildung 9 dargestellt.

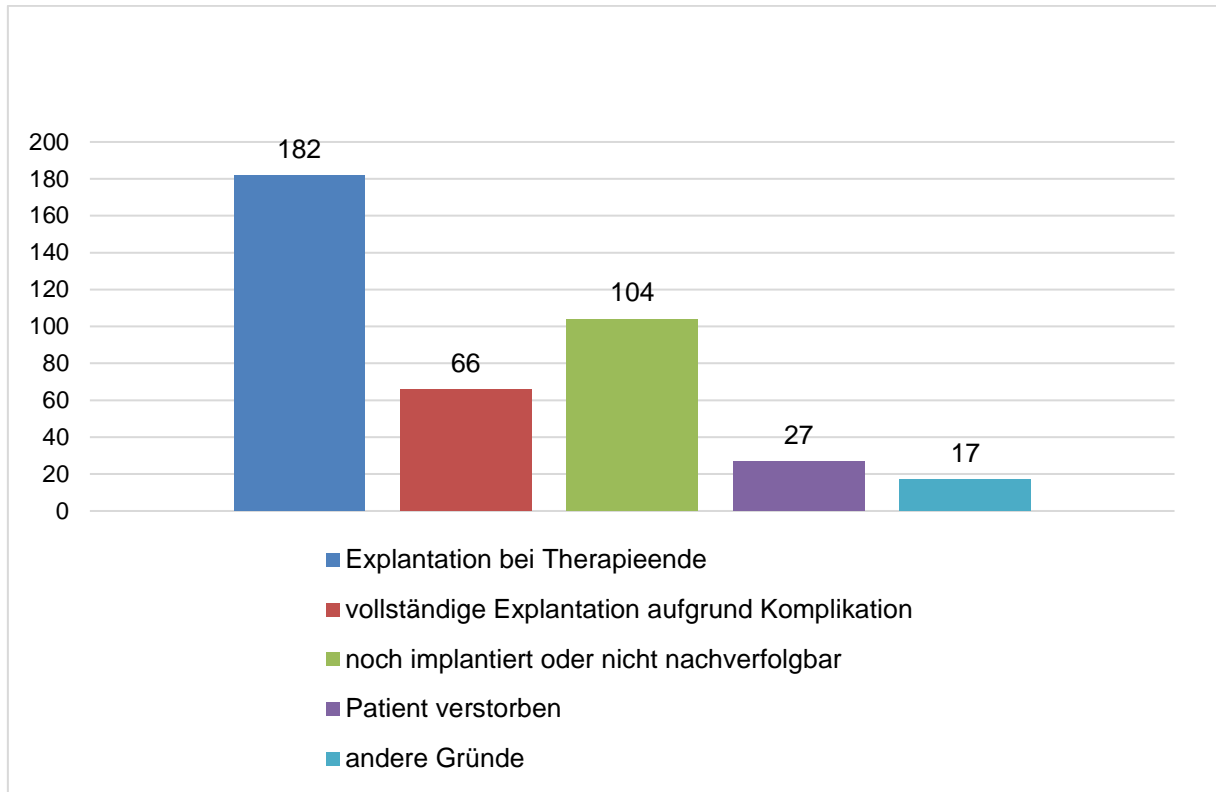


Abbildung 9 Endpunkte der Beobachtung

### 4.3.2 Einflussfaktoren

In der multivariaten Regressionsanalyse konnten als Einflussfaktoren für die Häufigkeit von Komplikationen lediglich die Katheterart und die Grunderkrankung identifiziert werden. Es wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt, in die die Faktoren Katheterart, Alter und Grunderkrankung miteinbezogen wurden. Andere Faktoren, die sich zuvor in der univariaten Analyse als nicht auffällig gezeigt hatten, wurden nicht miteinbezogen.

In der Ereigniszeitanalyse ergab sich für Kinder mit getunnelten Kathetersystemen eine 3,25-fach erhöhtes Risiko (95%-KI 1,91 - 5,51;  $p < 0,01$ ) für Komplikationen gegenüber Kindern mit Portkathetern.

Bei den Kindern mit getunnelten Kathetersystemen traten im Gesamtzeitraum 73 Komplikationen auf und bei den Kindern mit Portkathetern 37 Komplikationen. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 1,27 pro 1000 Kathetertage (95%-KI 1,00 - 1,60) für TCVAD und einer Komplikationsrate von 0,41 pro 1000 Kathetertage (95%-KI 0,29 - 0,57) für Portkatheter, entsprechend Tabelle 11.

	<b>Port</b>		<b>TCVAD</b>	
	Anzahl absolut	Inzidenz pro 1000 Kathetertage (95%-KI)	Anzahl absolut	Inzidenz pro 1000 Kathetertage (95%-KI)
<b>Katheter- und Tunnelinfektion</b>	18	0,20 (0,13- 0,32)	26	0,45 (0,30- 0,66)
<b>Dislokation</b>	7	0,08 (0,03 - 0,16)	20	0,35 (0,21 - 0,54)
<b>Mechanische Komplikationen</b>	4	0,04 (0,01- 0,10)	12	0,21 (0,11 – 0,37)
<b>Okklusion</b>	3	0,03 (0,01 - 0,10)	8	0,14 (0,06 -0, 28)
<b>Thromboembolische Ereignisse</b>	4	0,04 (0,01 - 0,11)	4	0,07 (0,02 - 0,18)
<b>Arrhythmie</b>	1	0,01 (<0,01 - 0,06)	0	-
<b>Sonstige Komplikationen</b>	-	-	3	0,05 (0,01 - 0,15)
<b>Gesamt</b>	37	0,41 (0,29 - 0,57)	73	1,27 (1,00 - 1,60)

Tabelle 11 Verteilung und Inzidenzraten der aufgetretenen Komplikationen bei unterschiedlichen Katheterarten

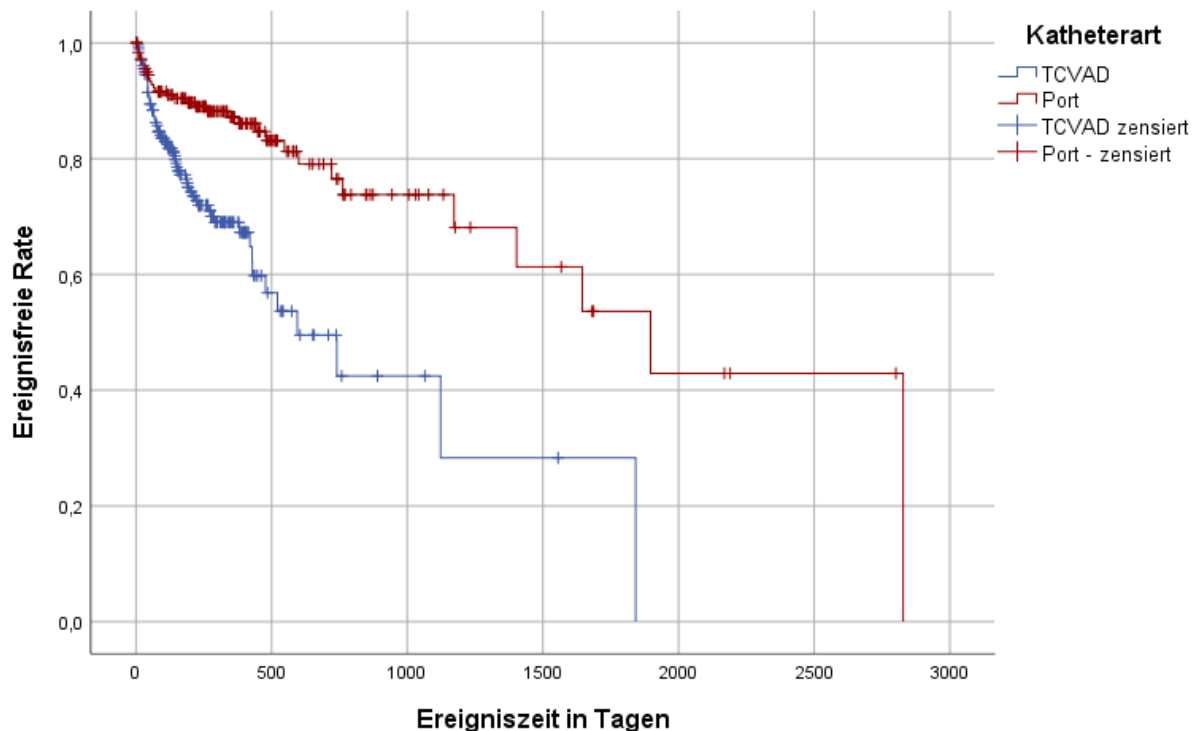


Abbildung 10 Ereigniszeitanalyse der Gesamtkomplikationen bei unterschiedlichen Katheterarten

Der Faktor "nicht-onkologische Grunderkrankung" zeigte in der Cox-Regression, mit einem HR von 2,27 (95%-KI 1,42–3,64;  $p=0,001$ ), ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Komplikationen gegenüber der Gruppe der Kinder mit onkologischen Erkrankungen an.

Komplikationen bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ereigneten sich im Median am 93. (42 / 226) Tag, während sie bei Kindern mit anderen Grunderkrankungen bereits am 67. (44 / 351) Tag auftraten.

Für die Faktoren Altersgruppe (<3 vs. >3 Jahre), Alter (stetige Variable), Einbringungsgefäß, Geschlecht, Abstand zur Carina und Bezug zum Hauptbronchus konnte in der statistischen Analyse der Gesamtkomplikationen kein Einfluss auf das Auftreten nachgewiesen werden.

Insgesamt führten 70 ( $\cong 63\%$ ) der aufgetretenen Komplikationen zur operativen Revision, vor allem zu einer Lagekorrektur oder zu Explantation.

#### 4.3.3 Katheterassoziierte Infektion

Im Beobachtungszeitraum traten in der Gesamtkohorte insgesamt 44 Infektionen auf. Vier davon waren Tunnelinfektionen bei TCVAD, ohne systemische Affektion und

Keimnachweis in der Blutkultur. Von diesen lokalen Infektionen konnte nur ein Kathetersystem antibiotisch saniert werden, die anderen drei Kathetersysteme mussten entfernt werden. 40 Infektionen waren systemische Infektionen mit Keimnachweis in der Blutkultur und entsprechender klinischer Symptomatik (=CABSI). Von diesen Kathetern konnten 24 (60%) konservativ behandelt werden, nur 16 Katheter (40%) mussten explantiert werden.

Ein Patient verstarb ca. 1,5 Monate nach einer katheterassoziierten Sepsis, welche konservativ behandelt wurde. Dieses Ereignis wurde in Zusammenschau der übrigen Befunde und des zeitlichen Abstandes jedoch nicht als Todesfall durch die Grunderkrankung klassifiziert.

Unter den TCVAD waren 22 Katheter von CABSI betroffen was eine IR von 0,38 pro 1000 Kathetertage (95%-KI 0,24 - 0,58) ergab. Unter den Portkathetern waren 18 Katheter von CABSI betroffen, was eine IR von 0,20 pro 1000 Kathetertage (95%-KI 0,12 - 0,32) ergab.

Als auffällige Einflussfaktoren für katheterassoziierte Infektionen wurden mittels Ereigniszeitanalyse die Variablen Grunderkrankung und Katheterart identifiziert. Kinder mit nicht-onkologischer Grunderkrankung zeigten im Vergleich zu Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ein 2,7-fach (95%-KI 1,34 - 5,62;  $p=0,006$ ) erhöhtes Risiko für CABSI. Ein ähnlich hohes Risiko zeigte sich für TCVAD verglichen mit Portkathetern, hier lag das Risiko 2,5-fach (95%-KI 1,2 - 5,1;  $p=0,014$ ) höher.

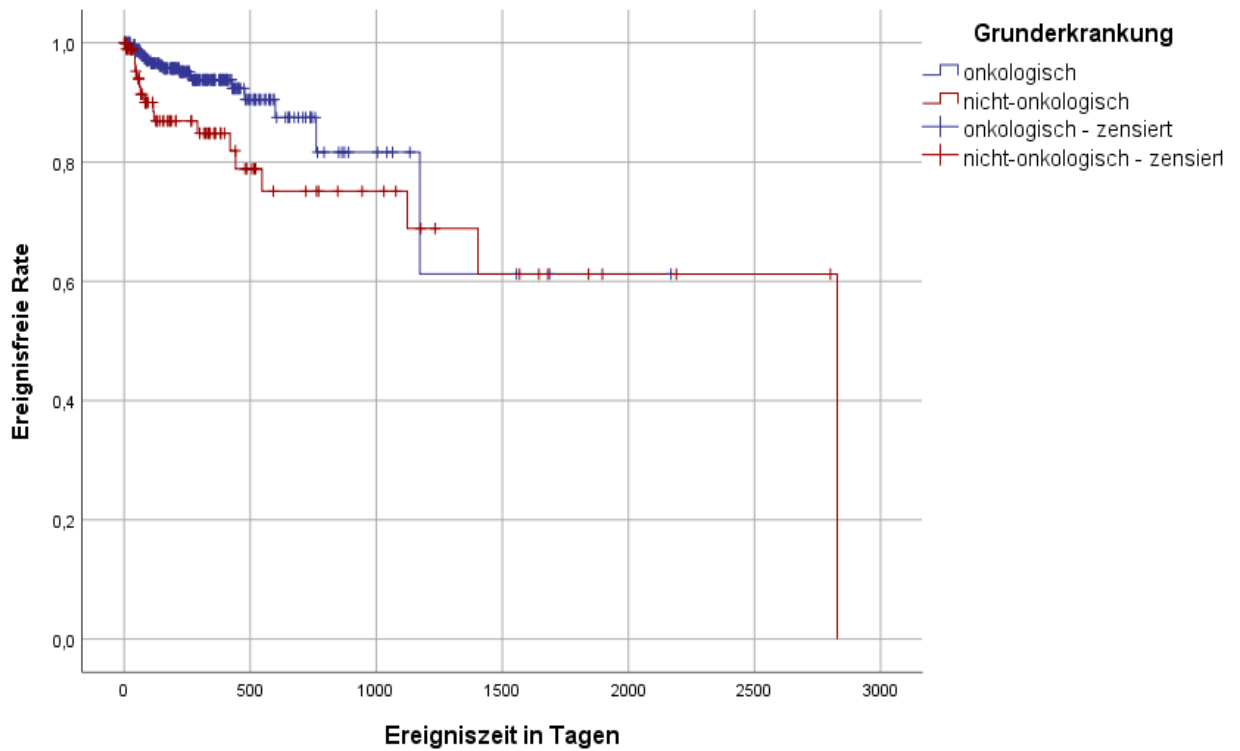


Abbildung 11 Ereigniszeitanalyse katheterassoziierter Infektionen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen

Vor allem die Kinder, die an Frühgeburtlichkeit und/oder Störungen und Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts litten, waren mit 25% (11 / 44) überdurchschnittlich häufig von Infektionen betroffen.

Das Erregerspektrum zeigte eine Häufung von Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken. Den zweithäufigsten Erregertyp stellten Enterobakterien dar, entsprechend Tabelle 12.

<b>Erreger</b>	<b>Anzahl der Infektionen (n=40), darunter 8 Fälle mit Isolierung von jeweils zwei Erregern</b>
<b>Gram-negative Erreger:</b>	
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	
<i>Ent. cloacae</i>	1
<i>E. coli</i>	7
<i>Klebsiella spp.</i>	3
<i>Providencia rettgeri</i>	1
<i>Serratia</i>	2
<i>Pseudomonas spp.</i>	2
<i>Achromobacter spp.</i>	1
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1
<i>Bacteroides spp.</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<b>Gram-positive Erreger:</b>	
<i>Staphylokokkus aureus</i>	5
<i>Koagulase-negative Staphylokokken</i>	12
<i>Streptokokkus mitis</i>	4
<i>Bacillus spp.</i>	2
<i>Granulicatella spp.</i>	1
<i>Enterokokkus spp.</i>	3
<i>Streptokokkus salivarius</i>	1

Tabelle 12 Keimspektrum der katheterassoziierten Infektionen



#### 4.3.4 Dislokation

Das Ereignis "Dislokation des Katheters" war mit 27 aufgetretenen Ereignissen die zweithäufigste Komplikation im Beobachtungszeitraum und ein häufiger Grund für Revisionsoperationen zur Lagekorrektur. Bis auf zwei Patienten, bei denen die Lageänderung des Katheters als Zufallsbefund aufgefallen war, wurden alle Katheter entweder neu positioniert oder explantiert mit konsekutiver Neuimplantation. Im Median traten die Dislokationen am 114. postoperativen Tag auf. In 9 Fällen dislozierte der Katheter nach zentral und in 18 Fällen nach peripher.

In einer Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression, in welche die Variablen Alter und Katheterart als Kovariaten eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass die Katheterart keinen Einfluss auf das Auftreten von Dislokationen hatte. Das Patientenalter jedoch zeigte sich als Einflussfaktor, der zu einem 0,79-fach (HR=0,79; 95%-KI 0,69 - 0,91; p=0,001) niedrigeren Ereignisrisiko pro zunehmendem Lebensjahr führte. Im Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen zeigte sich eine HR von 4,69 (95%-KI 1,72 - 12,77; p=0,003) für Kinder unter drei Jahren gegenüber Kindern über drei Jahren. Zudem fiel auf, dass unter den von Dislokation betroffenen Kindern 48 % (13 / 27) unter einem Jahr alt waren. Abbildung 12 veranschaulicht diese Verteilung.

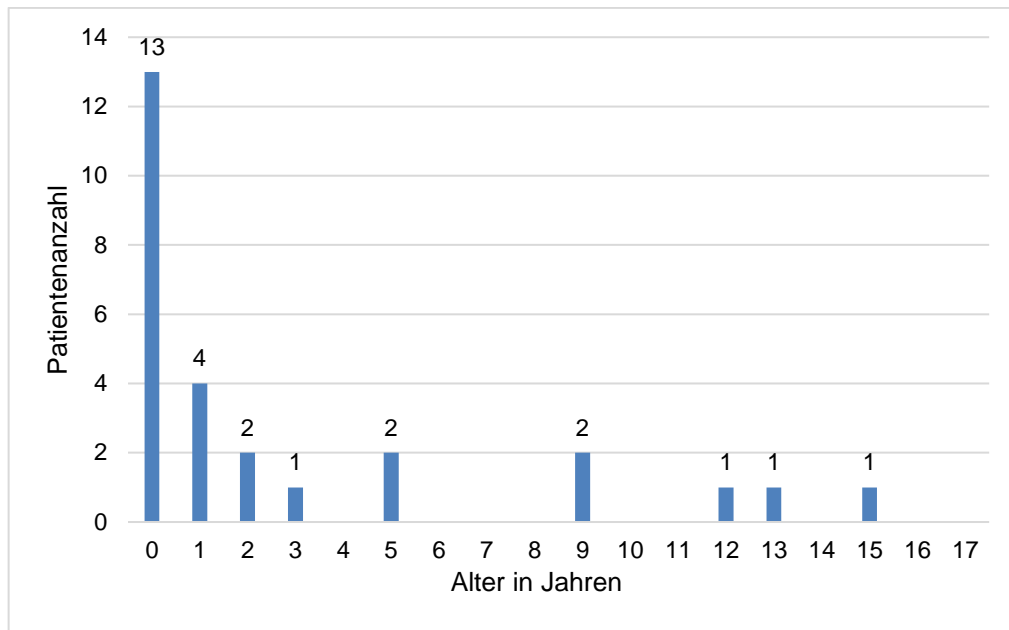


Abbildung 12 Altersverteilung der von Katheterdislokationen betroffenen Patienten

Der Einfluss der Katheterspitzenposition auf das Auftreten von Dislokationen wird unter Punkt 4.4 genauer erläutert.

#### 4.3.5 Okklusion

Bei den betrachteten Kathetern wurden elf Katheterokklusionen festgestellt. Nachfolgend konnten drei der Katheter durch Freispülen mit Urokinase unter OP-Bereitschaft wieder funktionsfähig gemacht werden. Zwei der Katheter erlitten im Rahmen von Anspülmanövern einen mechanischen Defekt der Katheterwand und wurden explantiert. Die restlichen sechs Katheter wurden direkt explantiert bzw. gewechselt. Bei der Analyse der Altersverteilung zeigte sich, dass 4 von 11 Kindern (36 %) mit Okklusionen unter einem Jahr alt waren und insgesamt 64 % aller Kinder mit Okklusionen unter drei Jahren alt (7 / 11). Diese Verteilung war statistisch nicht signifikant ( $p=0,214$ ). Ein Einfluss der Katheterart auf das Auftreten von Okklusionen konnte nicht festgestellt werden.

Der Einfluss der Katheterspitzenposition auf das Auftreten von Okklusionen wird unter Punkt 4.3.9 genauer erläutert.

#### 4.3.6 Thromboembolische Ereignisse

Acht Kinder mit thromboembolischer Komplikationen wurden identifiziert. Von diesen waren alle bis auf eines von einer onkologischen Grunderkrankung betroffen. Bei vier

der Patienten wurde eine Thrombose der oberen Extremität diagnostiziert, weitere vier litten an einer Lungenembolie. Alle Ereignisse traten innerhalb der ersten 50 Tage nach der Implantation auf und konnten durch eine systemische thrombolytische Therapie (Alteplase (RTPA)) oder Antikoagulationstherapie erfolgreich behandelt werden, so dass alle Patienten überlebten und die Chemotherapie fortsetzen konnten. Sechs von acht Patienten mit thromboembolischem Ereignis waren älter als 14 Jahre. In der statistischen Auswertung mittels Ereigniszeitanalyse ergab sich der Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen zunehmendem Lebensalter und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen mit einem HR von 1,26 (95% KI 1,07 - 1,49,  $p=0,005$ ) pro zunehmendem Lebensjahr.

Die von der Thrombose betroffenen Gefäße waren:

- Patient 1 V. axillaris und V. subclavia
- Patient 2 V. subclavia
- Patient 3 V. jugularis und V. brachiocephalica sinister
- Patient 4 V. axillaris

#### **4.3.7 Arrhythmie**

Es wurde im Gesamtzeitraum ein Ereignis einer katheterassoziierten Arrhythmie beobachtet. Bei dem betroffenen 13-jährigen Kind traten am 5. postoperativen Tag nach Portanlage Extrasystolen auf. Im postoperativen Röntgenbild projizierte sich die Katheterspitze aufs rechte Atrium bzw. unterhalb des rechten Hauptbronchus und 58mm kaudal der Carina. Der Katheter wurde am selben Tag, an dem die Extrasystolen beobachtet wurden, operativ revidiert und in einer Projektion auf Höhe des rechten Hauptbronchus platziert. Danach wurden keine weiteren Extrasystolen nachgewiesen. Ein kausaler Zusammenhang mit der Katheterlage kann retrospektiv nur mutmaßlich postuliert werden.

#### **4.3.8 Mechanische Komplikationen und sonstige Komplikationen**

Unter den 396 implantierten Kathetern kam es bei 16 Kathetern zu mechanischen Komplikationen. Diese Komplikationen traten im Median am 100. postoperativen Tag auf. Alle betroffenen Katheter waren so schwer beschädigt, dass sie operativ repariert werden oder explantiert werden mussten. Es kam zu Leckagen am Katheterschlauch ( $n=11$ ), zum Lösen der Kathethermuffe des TCVAD von der Haut bzw. zum Lösen der Portkammer von der Brustwand ( $n=4$ ) oder zum Abknicken am Gefäßeintritt ( $n=1$ ).

Zwölf, der von der mechanischen Komplikationen betroffenen Kathetersysteme, waren TCVAD und lediglich vier waren Portkatheter.

In der Ereigniszeitanalyse wurde eine deutlich höhere Auftretenswahrscheinlichkeit für mechanische Komplikationen bei TCVAD im Vergleich mit Portkathetern ermittelt. ( $p=0,007$ ). Bei zwei der betroffenen Portkatheter trat die jeweilige mechanische Komplikation erst nach über vier Jahren Implantationsdauer auf.

Außerdem wurden drei weitere Komplikationen erfasst, die sich nicht den übrigen beschriebenen Komplikationen zuordnen ließen. Es handelte sich um Infektionen, bei denen der Infektfokus nicht eindeutig dem Katheter zugeordnet werden konnte oder keine ausreichenden Informationen vorlagen, der Katheter jedoch trotzdem entfernt wurde. Diese Komplikationen werden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt, wurden jedoch in die statistischen Analysen zu den jeweiligen Einflussfaktoren nicht miteinbezogen.

#### **4.3.9 Einfluss der Katheterspitzenlage auf Komplikationen**

Für alle eingetretenen Komplikationen wurde überprüft, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser und der Position der Katheterspitze besteht. Betrachtet man die Gesamtanzahl der Komplikationen allein, ist ein Einfluss durch die Position der Katheterspitze zunächst nicht nachweisbar. Untersucht man die einzelnen Komplikationen fällt auf, dass für die zweithäufigste Komplikation in dieser Untersuchung, der Dislokation, doch ein Zusammenhang nachweisbar ist. Bei den 18 Kathetern, die nach peripher dislozierten, zeigte sich ein Unterschied in der Analyse der Katheterspitzenprojektion auf den rechten Hauptbronchus. Während in der Gruppe der Katheter, die sich oberhalb des rechten Hauptbronchus projizierten, 10,2 % der Patienten von Dislokationen nach peripher betroffen waren, waren es bei Projektion auf den rechten Hauptbronchus nur 5,8 % und bei Projektion unterhalb des rechten Hauptbronchus nur 1,2% ( $p= 0,01$ ).

Im multivariaten Regressionsmodell wurde der Einfluss des Kindesalters und der Katheterspitzenposition, als Abstand von der Carina in mm, auf die Dislokationen in Richtung peripher geprüft. Es zeigte sich ein Einfluss beider Faktoren mit einem HR von 0,94 (95%-KI 0,90 - 0,98;  $p=0,005$ ) pro Millimeter nach kaudal der Carina, also einem abnehmenden Risiko bei tieferer Positionierung und einem HR von 0,79 (95%-

KI 0,67 - 0,94,  $p=0,006$ ) pro zunehmendem Lebensjahr, also einem abnehmenden Risiko mit zunehmendem Lebensjahr.

Diese Regressionsanalyse wurde für die kategoriale Einteilung der Katheterspitzenposition in Bezug zum rechten Hauptbrochus wiederholt. Auch hier zeigte sich ein relevanter Einfluss des Alters, mit einem HR von 0,79 (95%-KI 0,67 - 0,93;  $p=0,004$ ) pro zunehmendem Lebensjahr und der Katheterspitzenposition auf die Dislokationsrate nach peripher. Im Vergleich der verschiedenen Positionen zeigte sich ein 6,38-fach (95%-KI 1,27 - 32,1;  $p=0,024$ ) erhöhtes Risiko bei der Katheterspitzenposition in der Kategorie „hoch“ verglichen mit „tief“.

Zwischen den Kategorien Katheterspitze „hoch“ und „mittel“ konnte kein Unterschied beim Einfluss auf die Dislokationsrate festgestellt werden. Auch für die neun Dislokationen, die in Richtung zentral stattfanden, war kein Einfluss der Katheterspitzenposition nachweisbar.

Des Weiteren wurde geprüft, ob die Katheterart einen Einflussfaktor auf die Dislokationsrate darstellen kann. Dies ist in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Unter den 18 Kathetern, die nach peripher dislozierten, befanden sich 17 TCVAD und lediglich ein Port ( $p<0,001$ ). Somit ergab sich ein deutlicher Hinweis auf eine Beeinflussung durch die Katheterart. Unter den Dislokationen in Richtung zentral befanden sich 6 Portkatheter und 3 TCVAD. Hier ergab die statistische Auswertung kein relevantes Ergebnis ( $p=0,225$ ).

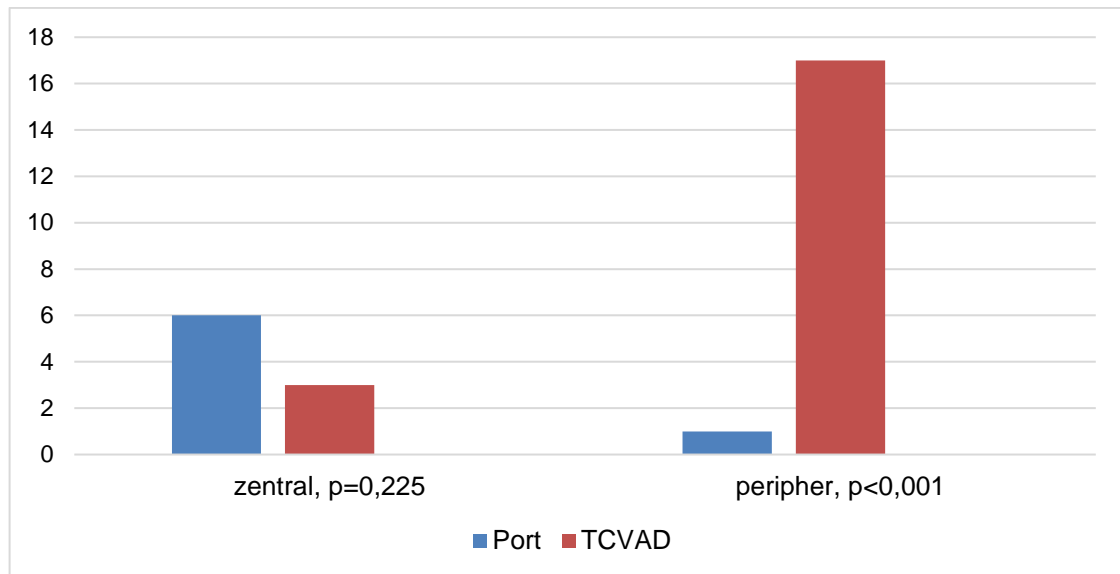


Abbildung 13 Richtung der Dislokationen bei unterschiedlichen Katheterarten

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl der Dislokationen war es nicht möglich, die Faktoren Patientenalter, Katheterart und Katheterspitzenposition gemeinsam in eine multivariate Analyse mit aufzunehmen. Ein Confounding, insbesondere der Faktoren Alter und Katheterart (siehe 3.2.4) kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Auffällig war, dass mit 77,8 % ein Großteil der Kinder, die von Dislokationen des Katheters nach peripher betroffen waren, unter 3 Jahren alt waren. Und insgesamt 50% Säuglinge (<1 Jahr) waren.

Für die aufgetretenen Okklusionen zeigte sich bei der Untersuchung der kategorialen Einteilung der Katheterspitzenlage ebenfalls ein geringeres Risiko für tiefere Positionen der Katheterspitze. Mit einem HR von 0,18 (95%-KI 0,04 - 0,83;  $p=0,027$ ) war das Risiko für Okklusion in der Kategorie „mittel“ deutlich geringer als in der Kategorie „hoch“. Auch für die Kategorie „tief“ zeigte sich mit einem HR von 0,20 (95%-KI 0,04 - 0,88;  $p=0,034$ ), ein geringeres Risiko für Okklusionen im Vergleich zur Kategorie „hoch“.

## 5 Diskussion

Die Frage nach der optimalen Katheterspitzenlage bei operativ implantierten, zentralvenösen Kathetern hat schon Generationen von Ärzten beschäftigt. Die wenigen bisher zur Beantwortung dieser Fragestellung durchgeführten Studien zeigen vielfach einen Mangel an exakter Kenntnis der anatomischen Verhältnisse, Probleme bei der radiologischen Identifizierung des cavo-atrialen Übergangs und bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Position der Katheterspitze und Outcome. Aufgrund dieses Mangels an Evidenz kann in den aktuellen Guidelines zu der Fragestellung der Katheterspitzenposition keine abschließende Empfehlung abgegeben werden (Baskin, 2008, Perin, 2015).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen katheterassozierten Komplikationen unter Berücksichtigung der Katheterspitzenlage zu untersuchen. Dies geschah mit dem Ziel für die klinische Anwendung relevante Risikofaktoren zu detektieren, um diese bei nachfolgenden Implantationen berücksichtigen zu können. In der Regel haben prospektive Untersuchungen eine höhere Aussagekraft als retrospektiven Untersuchungen. Allerdings konnte durch die hohe Fallzahl und die umfangreiche Dokumentation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz eine sehr gute Datengrundlage geschaffen werden.

### 5.1 Komplikationen

Die derzeit wichtigste Vergleichsstudie zu katheterassozierten Komplikationen ist eine Metanalyse von Ullman et al. (2015), die 74 pro- und retrospektive Studien umfasst. In dieser wurden pädiatrische Patienten mit verschiedensten Grunderkrankungen und mit unterschiedlichen zentralvenösen Kathetern erfasst und hinsichtlich der Komplikationen katheterassoziierte Sepsis, lokale Katheterinfektionen, Dislokation, Okklusion, Thrombose und Katheterruptur untersucht.

Die Autoren ermittelten ein Katheterversagen von 1,97 pro 1000 Kathetertage (95% KI 1,71 -2,23), (Definition siehe „Outcome“, S.59). Im Vergleich dazu traten mit einer Gesamtkomplikationsrate von 0,75 pro 1000 Kathetertage (95% KI 0,61-0,90) in der vorliegenden Untersuchung unterdurchschnittlich viele Komplikationen auf. Dies relativiert sich jedoch, wenn man die Katheterarten genauer betrachtet. Ullman et al.

(2015) schlossen in ihre Metaanalyse auch Nabelvenenkatheter, Dialysekatheter, PICCs (peripher eingeführter zentralvenöser Katheter) und perkutane, nicht getunnelte CVAD ein, welche i.d.R. eine deutlich höhere Komplikationsrate aufweisen als andere Katheterarten. Da die Katheterarten in der Studie von Ullman et al. jedoch getrennt analysiert wurden, ist ein Vergleich mit den Kathetersystemen, auf die sich die vorliegende Arbeit bezieht möglich. Für vollimplantierte Portkathetersysteme beträgt die Inzidenzrate für Komplikationen in der beschriebenen Metaanalyse 0,15 pro 1000 Kathetertage und für TCVAD bei 0,84 pro 1000 Kathetertage. In der vorliegenden Studie lag die Inzidenzrate für Komplikationen bei Portkathetern bei 0,41 pro 1000 Kathetertage und für TCVAD bei 1,27 pro 1000 Kathetertage und somit dann etwas höher als bei Ullman et al. (2015).

Die Verteilung der einzelnen Inzidenzraten der Komplikationen, im Vergleich zu den Ergebnissen von Ullman et al. (2015), ist in der folgenden Tabelle zum Vergleich dargestellt.

Art der Komplikation	Katheterart	Inzidenz pro 1000 Kathetertage	
		Vorliegende Untersuchung	Ullman et al. (2015)
Katheterinfektionen	TCVAD	0,38	1,13
	Port	0,20	0,28
Dislokation	TCVAD	0,35	0,24
	Port	0,08	0,02
Mechanische Komplikationen	TCVAD	0,21	0,08
	Port	0,04	0,01
Okklusion	TCVAD	0,14	0,85
	Port	0,03	0,30
Thromboembolische Ereignisse	TCVAD	0,07	0,04
	Port	0,04	0,06



Art der Komplikation	Katheterart	Inzidenz pro 1000 Kathetertage	
		Vorliegende Untersuchung	Ullman et al. (2015)
Komplikationen gesamt	TCVAD	1,27	0,86
	Port	0,41	0,15

Tabelle 13 Vergleich der Inzidenzraten mit Literaturwerten

Entsprechend der Verteilung bei Ullman et al. stellen in in der vorliegenden Untersuchung die katheterassoziierte Infektionen mit 44 Fällen und einer IR von 0,3 pro 1000 Kathetertagen die häufigste Komplikation dar. Danach folgen die Dislokationen mit 27 Fällen und einer IR von 0,18 pro 1000 Kathetertage, während bei Ullman et al. (2015) Okklusionen die nächsthäufigere Gruppe bilden. Dies ist vor allem dadurch erklärbar, dass in der vorliegenden Studie per Definition eine Okklusion nur dann vorlag, wenn eine Intervention notwendig war, während in anderen Studien jede Okklusion, unabhängig von der nachfolgenden Behandlung miteinbezogen wurde. An dritter Stelle folgten Leckagen mit einer Gesamtanzahl von 16 Fällen und einer IR 0,1 pro 1000 Kathetertage. Diese Komplikation war in Untersuchung in der vorliegenden Studie insbesondere bei Patienten mit getunnelten Kathetersystemen höher als bei Ullman et al. (2015). Eine mögliche Erklärung stellt in diesem Zusammenhang die längere Liegezeit von TVCAD im Vergleich zu anderen Studien dar, siehe dazu 4.2.2 „Katheterverweilzeit“.

## Outcome

Möchte man den Schweregrad der aufgetreten Komplikationen beurteilen, sind verschiedene Aspekte zu bedenken. Während in der Untersuchung von Ullmann et al. alle aufgetretenen Komplikationen als Katheterversagen klassifiziert wurden, mit einem Anteil von 29,2 % bei getunnelten Kathetern und 15,8 % bei vollimplantierten Kathetern, wurde in der vorliegenden Dissertationsarbeit das Outcome differenzierter betrachtet. Unter den von Komplikationen betroffenen Kathetern mussten 63% operativ revidiert oder explantiert werden, der Rest konnte konservativ behandelt werden. Besonders hoch war der Anteil der konservativ behandelbaren Komplikationen bei den Katheterinfektionen. In der aktuellen Untersuchung betrug er

60%. In der Literatur liegt er in Studien an pädiatrischen hämato-onkologischen Patienten bei einem Anteil zwischen 54 % und 70,8 % (Adler et al., 2006, Newman et al., 2012). Dennoch ist insbesondere bei den Katheterinfektionen relevant, dass diese an sich ein lebensbedrohliches Ereignis darstellen können. Beispielsweise geben Adler et al. (2006) eine Todesrate durch CABSIs von ca. 1,9% in ihrer Untersuchung an hämato-onkologischen Patienten an. Außerdem kommt es durch katheterassoziierte Infektionen immer wieder zu Verzögerungen in der Therapie, mit einem möglichen Einfluss auf die Effektivität dieser. Weiterhin errechneten Bowers et al. (2009) in einer Untersuchung an pädiatrischen hämato-onkologischen Patienten zusätzliche durchschnittliche Kosten von mindestens 4400 Euro pro Katheterinfektion. Bei den aufgetretenen Dislokationen zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, mit 95,6 % der Fälle, ein im Vergleich zu den Infektionen deutlich höherer Anteil an operativen Revisionen. Dies lässt sich dadurch begründen, dass die operative Revision in diesen Fällen i.d.R. die einzige Option darstellt die Funktionsfähigkeit des Katheters wiederherzustellen. Mit der operativen Revision werden die von Katheterdislokation betroffenen Kinder dann erneut dem Risiko für perioperative Komplikationen wie Pneumothorax, Hämatothorax, Nachblutung und Herzbeutelamponade ausgesetzt (Duesing et al., 2016).

### **Keimspektrum**

Das Keimspektrum der katheterassoziierten Infektionen in der vorliegenden Dissertationsarbeit entspricht im Wesentlichen den Literaturangaben. Koagulase-negative Staphylokokken waren in dieser Untersuchung die am häufigsten vorkommenden Erreger, danach folgten die Enterobakterien. Die gleiche Verteilung zeigte sich in der Studie von Newman et al. (2012), mit insgesamt 178 CABSIs bei pädiatrischen Krebspatienten. In der Untersuchung von Fu et al. (2016), mit 93 CABSIs bei pädiatrischen Krebspatienten, kamen Enterobakterien häufiger vor und erst nachfolgend Koagulase-negative Staphylokokken. In den beiden genannten Untersuchungen konnten zudem *Candida* spp. als Auslöser katheterassoziiierter Infektionen nachgewiesen werden, welche in der vorliegenden Untersuchung nicht auftraten.

## 5.2 Einflussfaktoren

### 5.2.1 Grunderkrankung

Überraschenderweise stellte die Variable „nicht onkologische Grunderkrankung“, verglichen mit der Variable „onkologische Grunderkrankung“, in der durchgeführten Untersuchung einen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen dar. Dies erscheint zuerst einmal paradox, da vor allem intensive chemotherapeutische Therapieregime sowie Neutropenie als Risikofaktoren für Infektionen gelten (Cecinati et al., 2012, Adler et al., 2006). Tatsächlich wiesen die Kinder ohne onkologische Grunderkrankung aber sogar ein 2,27-fach ( $p=0,001$ ) höheres Risiko für Komplikationen auf als die Gruppe der Kinder mit onkologischer Grunderkrankung. Das Gleiche gilt für katheterassoziierte Infektionen. Hier war das Risiko für Kinder ohne onkologische Grunderkrankung 2,70-fach ( $p=0,006$ ) erhöht im Vergleich zu Kindern mit onkologischer Grunderkrankung.

Betrachtet man allerdings die Gruppe der Kinder ohne onkologische Grunderkrankung differenzierter, fällt auf, dass diese mit einem mittleren Alter von  $3,54 \pm 4,78$  Jahren deutlich jünger war, als die onkologischen Patienten, mit einem mittleren Alter von  $7,30 \pm 5,20$  Jahren. Insbesondere die Anzahl an Säuglingen ( $<1$  Jahr) war bei den Kindern ohne onkologische Grunderkrankung mit einer Anzahl von 42 ( $\cong 42\%$ ) doppelt so hoch wie bei den onkologischen Patienten (21; 7,09%). Zudem waren in dieser Gruppe viele Patienten von Frühgeburtlichkeit mit konsekutiver Schädigung des Gastrointestinaltrakts, wie der nekrotisierenden Enterokolitis betroffen oder litten an angeborenen Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts, was häufig eine parenterale Ernährung zur Folge hatte. Somit treffen mit dem jungen Patientenalter und der parenteralen Ernährung, auf die Gruppe der nichtonkologischen Patienten, zwei Faktoren zu, die in der Literatur als Einflussfaktoren für Infektionen gelten (Christensen et al., 1993, Yacobovich et al., 2015). Außerdem ist zu beachten, dass viele immunkompromittierte Patienten zeitweise eine antibiotische Therapie als Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe erhielten, was dazu geführt haben kann, dass trotz einer möglichen katheterassoziierten Infektion mit entsprechender klinischer Symptomatik kein Keimnachweis in der Blutkultur gelingen konnte. In einigen dieser Fälle wurde der Katheter auch entfernt und es kam zu einer klinischen Besserung,

jedoch wurden solche Fälle, aufgrund der im Vorfeld definierten Notwendigkeit eines Keimnachweises, nicht in die Analyse miteinbezogen.

Seddik et al. (2017) ermittelten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 43 Kindern eine IR von 3,39 pro 1000 Kathetertage, für katheterassoziierte Infektionen bei parenteral ernährten Patienten, während in einer vergleichbaren Studie durch Al Lawati et al. (2017) sogar eine IR von 14 pro 1000 Kathetertage ermittelt werden konnte. Zum Vergleich lag die Gesamtinzidenzrate für Infektionen in der hier untersuchten Kohorte bei 0,30 pro 1000 Kathetertage.

Letztendlich ist es auf Grundlage der aktuellen Literatur nicht möglich und auch nicht sinnvoll, die Faktoren „onkologische Grunderkrankung“ gegenüber dem Faktor „nicht onkologische Grunderkrankung“ als Risikofaktoren für katheterassoziierte Infektionen oder andere Komplikationen, zu vergleichen, da diese Gruppen sehr heterogen sind. Stattdessen ist es sinnvoller das individuelle Risikoprofil des jeweiligen Patienten in Hinblick auf bestätigte Risikofaktoren, wie Anwendung in neonatologischen Patienten, schwerwiegenden Darmschädigungen, Transfusion von Blutprodukten und Knochenmarktransplantation, zu stratifizieren (Chesshyre et al., 2015).

### **5.2.2 Alter**

Wie zuvor beschrieben ist das Patientenalter überwiegend als Einflussfaktor für katheterassoziierte Infektionen bekannt. Dies gilt insbesondere für sehr junge Patienten und Frühgeborene, bei denen das unreife Immunsystems, eine weniger regulierte Hauttemperatur und andere Hautpathogene als mögliche Ursachen gelten (Downes et al., 2008, Cecinati et al., 2012). In der vorliegenden Untersuchung war dieser Zusammenhang für katheterassoziierte Infektionen nicht nachweisbar.

Allerdings konnten Pinon et al. (2009), in einer prospektiven Kohortenstudie mit 748 pädiatrischen Patienten, ein OR von 2,03 (1,30 - 3.15,  $p=0,002$ ) für Dislokation bei Kindern unter drei Jahren verglichen mit Kindern über drei Jahren ermitteln. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich auch in der Analyse der erhobenen Daten dieser Studie. In der Cox-Regression zeigte sich ein 0,79-fach niedrigeres Ereignisrisiko für Dislokationen pro zunehmendem Lebensjahr ( $HR=0,79$ ; 95%-KI 0,69 - 0,91;  $p=0,001$ ) und bei einem kategorialen Vergleich der Altersstruktur ergab sich ein HR von 4,69 (95%-KI 1,72 - 12,77) für Kinder unter drei Jahren gegenüber Kindern über drei Jahren.

Die Ursache für den Zusammenhang zwischen jungem Patientenalter und erhöhter Dislokationsrate ist nicht genau geklärt. Das schnelle Längenwachstum in den ersten drei Lebensjahren ist ein möglicher Erklärungsansatz. Zudem sind die Größenverhältnisse geringer, so dass die Gefäße näher beieinanderliegen. Geringe Bewegungen führen damit eventuell zu deutlich ausgeprägteren Veränderungen der Katheterlage.

Ein weiterer Einfluss durch das Patientenalter war in der durchgeführten Untersuchung außerdem für thromboembolische Ereignisse nachweisbar. Hier traten nur acht Ereignisse im Gesamtzeitraum auf und es konnte ein 1,26-fach höheres Risiko pro zunehmendem Lebensjahr festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde, soweit bekannt, in kein anderer wissenschaftlicher Arbeit bestätigt. Es ist möglich, dass in diesem Fall ein Confounding durch andere, nicht untersuchte Einflussfaktoren, stattgefunden hat.

### **5.2.3 Katheterart**

In der aktuellen Literatur konnte in vielen, aber nicht allen Studien, ein höheres Komplikationsrisiko für getunnelte Katheter gegenüber vollimplantierten Kathetersystemen festgestellt werden. Unter anderem konnten Allen et al. (2008) und Yacobovich et al. (2015) diesen Zusammenhang für katheterassoziierte Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten wissenschaftlich darlegen und Revel-Vilk et al. (2010) ermittelten einen Einfluss durch die Katheterart für katheterassoziierte Thrombosen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Krebserkrankung.

Betrachtet man die die Gesamtanzahl an Komplikationen in der durchgeführten Untersuchung, kann ein Einfluss der Katheterart auf das Auftreten von Komplikationen bestätigt werden. Es wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, in der sich für TCVAD im Vergleich mit Portkathetern ein 3,25-fach ( $p > 0,01$ ) erhöhtes Ereignisrisiko für Komplikationen zeigte. Bis auf thromboembolische Ereignisse und Arrhythmien, beide mit sehr geringer Fallzahl, hatten alle anderen aufgetretenen Komplikationen höhere Inzidenzraten bei TCVAD als bei Portkathetern.

Als ursächlich für die höheren Infektionsraten bei getunnelten Kathetern gilt der extrakutane Verlauf des Katheterschlauchs, der dazu führt, dass zusätzlich zum Kontakt mit Kommensalen der Haut, eine Kontamination, z.B. mit Mikroorganismen

des Oropharynx und der gastrointestinalen Mucosa möglich wird, welche bei vollimplantierten Kathetern deutlich seltener auftritt (Newman et al., 2012). Andererseits ist zu bedenken, dass auch das Alter, insbesondere bei sehr jungen Kindern, als Risikofaktor für Infektionen gilt, siehe 2.4.1. In der vorliegenden Studie konnten für die katheterassoziierten Infektionen jedoch nur die Grunderkrankung (siehe oben) und Katheterart TCVAD, mit einem HR von 2,5 ( $p=0,014$ ) gegenüber Portkathetern, als Einflussfaktor ermittelt werden. Es ist allerdings zu beachten, dass diese beiden Faktoren sich gegenseitig beeinflussen, denn Kinder ohne onkologische Grunderkrankung erhielten häufiger Portkatheter (53%) als TCVAD (47%) und bei onkologisch erkrankten Kindern war das Verhältnis anders herum ( $p=0,017$ ). Das Infektionsrisiko wurde nicht für beide Kohorten getrennt untersucht, theoretisch spricht diese Verteilung jedoch dafür, dass bei einer getrennten Betrachtung die Variable TCVAD einen mindestens ebenso starken oder sogar stärkeren Einflussfaktor darstellt.

Für katheterassoziierte Infektionen wurden Inzidenzraten von 0,38 pro 1000 Kathetertage für TCVAD und von 0,20 pro 1000 Kathetertage für Portkatheter errechnet. Bei Newman et al. (2012) war mit einer IR von 5,05 pro 1000 Kathetertage für TCVAD und einer IR von 3,57 pro 1,000 Kathetertage für Portkatheter, das Verhältnis der Inzidenzraten zueinander ähnlich, jedoch waren diese deutlich höher als in der vorliegenden Untersuchung. Grundsätzlich ist es möglich, dass diese Unterschiede durch unterschiedliche Patientencharakteristika innerhalb der Kollektive, nicht beachtete weitere Einflussfaktoren oder eine mangelnde Erfassung von CABS in dieser Untersuchung entstanden sind. Nach genauer Betrachtung der Studiencharakteristika wurden die vergleichsweise niedrige Inzidenzrate von CABS in der durchgeführten Untersuchung jedoch als maßgeblich bedingt durch ein tatsächlich selteneres Auftreten von Infektionen eingeschätzt.

Dies ist auf ein spezielles Training zum sterilen Umgang mit Kathetersystemen zurückzuführen, welches betreuende Pflegekräfte, ärztliches Personal und Eltern, in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Kinderchirurgie der Universmedizin Mainz, erhalten.

Obwohl die Inzidenzraten für alle anderen untersuchten Komplikationen, in der durchgeführten Studie, bei den TCVAD höher lagen als bei den Portkathetern, konnte

die Variable TCVAD nur für die katheterassoziierten Infektionen als statistisch signifikanter Einflussfaktor ermittelt werden. Es ist möglich, dass ein solcher Zusammenhang tatsächlich nicht besteht, jedoch kann auch die geringe Fallzahl einiger Komplikationen die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen.

#### **5.2.4 Katheterspitzenlage**

In pädiatrischen Patientenkollektiven haben nur wenige Forscher die Validität von radiographischen Landmarken für die korrekte Platzierung von zentralen Venenkathetern untersucht. Einen Überblick hierzu bietet die Metaanalyse von Perin and Scarpa (2015) die 68 Manuskripte, 42 davon zu pädiatrischen Patienten, umfasst.

Zu dem in der vorliegenden Studie gewählten Ansatz, die Lageposition der Katheterspitze mit der Inzidenz unterschiedlicher Komplikationen zu vergleichen, liegen kaum Vergleichsstudien vor. Lediglich Yacobovich et al. (2015) untersuchten diesen Zusammenhang für katheterassoziierte Infektionen bei hämato-onkologisch erkrankten Kindern und konnten keinen Einfluss durch die Position der Katheterspitze nachweisen.

Wie in der Einleitung erläutert, lautet die Empfehlung vielfach, die Katheterspitze im cavo-atrialen Übergang zu platzieren. Vor allem die Angst vor der seltenen, aber schwerwiegenden Komplikation der kardialen Perforation/ Tamponade, spielt bei diesen Empfehlungen eine Rolle (Perin and Scarpa, 2015). Zu dieser Komplikation gibt es jedoch lediglich einzelne Fallberichte. Darling et al. (2001) berichteten über fünf Fälle kardialer Tamponaden bei Frühgeborenen, die in einem Vierjahreszeitraum in einer Neugeborenenüberwachungsstation auftraten. Bei allen Kathetern befand sich die Katheterspitze im rechten Atrium, zudem weisen die Autoren darauf hin, dass in allen Fällen irreguläre Krümmungen oder Schlaufenbildung des Katheters vorlagen, welche ebenfalls als wesentliche Einflussfaktoren betrachtet werden. Auch in vielen weiteren Fallberichten zur kardialen Perforation trat die Komplikation bei Früh- und Neugeborenen auf (Beham et al., 2017, Agarwal et al., 1984), was den Schluss zulässt, dass diese Patientengruppe in der Hinsicht ein besonders hohes Risiko aufweist. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie betrug der Anteil der Kinder unter einem Jahr 15,9 %, darunter neun Neugeborene (<1 Monat).

In unserem Kollektiv trat kein Fall einer kardialen Perforation oder Tamponade auf. Ob die beschriebenen Extrasystolen tatsächlich durch den Katheter ausgelöst wurden kann nicht sicher beantwortet werden. Bei der betroffenen Patientin bestand eine vergleichsweise tiefe Katheterspitzenlage mit 58mm kaudal der Carina gegenüber im Mittel  $13,9\text{mm} \pm 13,7\text{mm}$  kaudal der Carina. Gegen die Theorie, dass der Katheter mit der Symptomatik assoziiert ist spricht, dass das Auftreten erst am 5. postoperativen Tag festgestellt wurde. Es liegen keine Informationen zu weiterer Diagnostik, z.B. Langzeit-EKGs bei diesem Fall vor. Der Katheter wurde dennoch revidiert und im Verlauf kein Auftreten von Extrasystolen mehr dokumentiert.

Bei den Dislokationen zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung, dass insbesondere Katheter, deren Spitze weniger weit zentral platziert wurde, ein höheres Risiko für Dislokationen des Katheters in Richtung peripher aufwiesen. Das Risiko für Dislokationen in Richtung peripher nahm pro Millimeter weiter kaudal der Carina um den Faktor 0,94 (95%-KI 0,90 - 0,98;  $p=0,005$ ) ab.

Auch das Patientenalter wurde in die Analyse miteinbezogen und ergab ein höheres Risiko für jüngere Kinder. Über den genauen Grund für den Einfluss des Alters kann man hier nur mutmaßen, er kann einerseits durch Lageveränderungen des Katheters durch schnelleres Wachstum junger Kinder verursacht sein, jedoch auch durch stärkere Bewegungen oder häufigere Manipulationen. In der durchgeführten Untersuchung war mit 77,8 % ein Großteil der Kinder, die von Dislokationen des Katheters nach peripher betroffen waren, unter 3 Jahren alt, insgesamt 50% waren Säuglinge (<1 Jahr).

Auch für die aufgetretenen Okklusionen zeigte sich in dieser Untersuchung ein möglicher Einfluss durch die Positionierung der Katheterspitze. Sowohl für die Variable Katheterspitze „mittel“, als auch für die Variable Katheterspitze „tief“ zeigte sich mit einem HR von 0,18 ( $p=0,027$ ), respektive 0,20 ( $p=0,034$ ), ein geringeres Risiko für Okklusionen im Vergleich zur Kategorie Katheterspitze „hoch“. In direkter Nähe zum Vorhof herrschen höhere Flussgeschwindigkeiten, welche theoretisch das Risiko für katheterassoziierte Thrombosen und Okklusionen vermindern können. Revel-Vilk et al. (2010) ermittelten in einer Studie mit 423 zentralen Kathetern ein HR von 2,7 (95%-KI 1,23-5,93) für Okklusionen bei proximaleren Katheterspitzenlagen.



Angesichts der Altersverteilung bei Dislokationen in dieser Studie und der zuvor beschriebenen Literaturergebnisse zu kardialen Komplikationen ist eine wohl überlegte Positionierung des Katheters, vor allem in der Patientengruppe der Säuglinge relevant. Eine zu hohe Katheterspitzenlage kann den erhobenen Daten zu Folge das Risiko für Dislokationen und somit für Folgeeingriffe erhöhen. Andere Autoren sehen jedoch eine tiefe, insbesondere eine intrakardialen Position der Katheterspitze als Risikofaktor für schwerwiegende kardiale Komplikationen an.

Auch in Hinblick auf andere Altersgruppen erscheint, vor allem in der Analyse der Dislokationen und Okklusionen, die Positionierung der Katheterspitze in der Projektion auf den rechten Hauptbronchus als empfehlenswerte Variante. Gleichwohl ist es möglich, dass intrakardialen Katheterspitzenpositionen bei älteren Kindern kein Risiko für Komplikationen darstellen, jedoch in Hinblick auf die Dislokationen die Sicherheit verbessern. Hierzu sind weitere Untersuchungen und eine gezielte Analyse des Einflussfaktors Alter auf die unterschiedlichen Komplikationen notwendig.

### **5.3 Liegezeit**

In der vorliegenden Studie betrug die mediane Liegezeit aller Katheter, unabhängig vom Endpunkt 282 Tage. Die mediane Liegezeit der Katheter, die nach abgeschlossener Therapie planmäßig entfernt wurden, 327 Tage. Diese Werte sind ebenfalls mit Literaturangaben vergleichbar, beispielsweise lag die durchschnittliche CVAD-Liegezeit in einer Kohortenstudie von Pektas et al. (2015) mit 106 hämato-onkologisch erkrankten Kindern bei 379 Tagen.

Bei der Differenzierung zwischen TCVAD und Port gibt es jedoch einen Unterschied zu den von Pektas et al. (2015) erhobenen Werten. In der vorliegenden Untersuchung war die mediane Liegezeit der Portkatheter ca. 59 % länger als die der TVCAD (357 Tage Port; 225 Tage TCVAD), während die mediane Liegezeit der Portkatheter in der Untersuchung von Pektas et al. (2015) ca. 770% länger war als die der TCVAD (Port 505 Tage; TCVAD 57 Tage).

Ein Erklärungsansatz für diesen deutlichen Unterschied ist, dass Kinder, die in der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt werden, auch mit einliegendem TCVAD nach Hause entlassen werden können, da eine ausführliche Schulung der

Eltern oder des Betreuungspersonals zum möglichst sterilen Umgang mit dem Kathetersystem vor der Entlassung durchgeführt wird.

Auch im Vergleich der Grunderkrankungen zeigten sich in in der durchgeführten Untersuchung deutlich längere Liegezeiten als in der Literatur. Tobiansky et al. (1997) ermittelten in einer prospektiven Kohortenstudie an knapp 100 Kindern eine mediane Liegezeit von 211 Tagen für Kinder mit onkologischer Grunderkrankung und eine mediane Liegezeit von 37 Tagen für Kinder mit anderen Grunderkrankungen. In dieser Untersuchung hingegen waren die medianen Liegezeiten hinsichtlich der verschiedenen Grunderkrankungen annähernd gleich, mit 285 Tagen bei onkologisch Patienten und 235 Tagen bei Patienten mit nicht onkologischer Grunderkrankung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass fast die Hälfte der Kinder mit nicht-onkologischer Grunderkrankung an Stoffwechselstörungen oder hämato-immunologischen Erkrankungen litt (44%). Bei diesen Patienten wurden die jeweiligen Katheter überwiegend zur langfristigen Enzymsubstitution oder Substitution von Blutprodukten verwendet und blieben i.d.R. sehr lange implantiert.

Hinsichtlich der aufgetretenen Komplikationen ist auffällig, dass Okklusionen in der vorliegenden Untersuchung mit 187 Tagen, im Vergleich mit allen anderen aufgetretenen Komplikationen eine deutliche längere mediane Zeit bis zum Auftreten aufwiesen, vgl. Tab. 10. Die Tatsache, dass längere Liegezeiten die Bildung eines Biofilms begünstigen, kann hierfür als Erklärung dienen. Andererseits traten in der vorliegende Studie insgesamt nur wenig eindeutige Okklusionen auf und es existieren weitere Einflussfaktoren, die das Risiko für Okklusionen erhöhen, wie z.B. die Verabreichung parenteraler Ernährung (Shenep et al., 2016), die in dieser Studie nicht mituntersucht wurden.

Thromboembolische Ereignisse wiesen mit 18 Tagen die kürzeste mediane Dauer bis zum Auftreten der Komplikation auf. Dies entspricht weitgehend den Literaturergebnissen. So ermittelten Lee et al. (2006) in einer großen prospektiven Studie mit erwachsenen Krebspatienten eine mediane Dauer von 30 Tagen bis zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen.

## 5.4 Limitierungen und Ausblick

Obwohl die durchgeführte Untersuchung aufgrund der hohen Fallzahl eine gute Grundlage für die Analyse, der an die vorliegende Dissertationsarbeit gestellten Fragestellung bietet, sind die Ergebnisse, aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit, in ihrer Aussagekraft limitiert.

Einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Datenqualität, stellen in der durchgeführten Studie Probleme bei der Datengewinnung dar. Ein Teil der Patientenakten aus dem definierten Beobachtungszeitraum lag noch nicht in elektronischer Form vor und insbesondere bei diesen Patienten zeigten sich Mängel im klinischen Dokumentationswesen und es gab vereinzelt Fälle, in denen Akten dauerhaft nicht auffindbar waren.

Auch unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs und der verschiedenen Behandler zeigte sich, dass Komplikationen sehr unterschiedlich definiert und dokumentiert wurden. Als Beispiel kann die Komplikation „Okklusion“ dienen, die in dieser Untersuchung im Vergleich mit vielen Literaturergebnissen selten aufgetreten ist. Während diese von erfahrenen Behandlern häufig lediglich mit etwas mehr Druck „freigespült“ und womöglich gar nicht in der Krankenakte vermerkt wird, ordnet ein anderer Untersucher möglicherweise eher eine Röntgenuntersuchung mit Kontrastmittel an, um die Okklusion zu objektivieren, wodurch diese dann in der Akte dokumentiert ist.

Diese Problematik zeigt sich nicht nur bei der eigenen Analyse, sondern auch im Vergleich mit ähnlich gestalteten fremden Studien. So definierten einige Autoren Komplikationen nur als solche, wenn sie zur Explantation des Kathetersystems führten, während andere auch klinisch stumme Komplikationen als solche definierten. Darunter leidet die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien.

In der vorliegenden Untersuchung werden die Kriterien für die jeweilige Komplikation deshalb wahrscheinlich zu einer „falsch niedrigen“ Erfassung dieser geführt haben. Beispielweise traten in der durchgeführten Untersuchung nur acht (0,05%) thromboembolische Ereignisse auf - in der Literatur wird jedoch beschrieben, dass diese häufig klinisch inapparent verlaufen und bei einer gezielten Suche nach Venenthrombose Häufigkeiten bis zu 62% auftreten (Monreal et al., 1996). Für die

Fragestellung der Häufigkeit katheterassoziierter Venenthrombosen, die insbesondere bei Kindern wenig bearbeitet wurde, sollten prospektive Studien folgen, bei denen während der in-situ Zeit des Kathetersystems regelmäßige Duplexsonografien durchgeführt werden.

Insbesondere in Hinblick auf den Einfluss der Katheterspitze auf die Komplikationsrate musste im Studiendesign dieser Untersuchung eine Einschränkung vorgenommen werden, die möglicherweise einen starken Einfluss auf die Ergebnisse darstellt: Da nur wenige Kinder regelmäßig Röntgenuntersuchungen des Thorax erhielten, wurde für die Klassifikation der Katheterspitzenlage immer das jeweils erste postoperative Röntgenbild verwendet, welches in fast allen Fällen am Tag nach der Implantation aufgenommen wurde. Bei Komplikationen, die nur kurze Zeit nach der Katheterimplantation auftraten, war die ursprüngliche Klassifizierung der Katheterspitzenlage in diesen Fällen wahrscheinlich noch korrekt. Bei Komplikationen hingegen, die erst Monate oder Jahre nach Katheterimplantation auftraten, ist es nicht auszuschließen, dass sich durch das Wachstum der Kinder während dieses Zeitraums, die ursprüngliche Zuordnung der Katheterspitzenlage geändert hat. Wie sich der Einfluss der ursprünglichen Katheterspitzenlage somit über die Zeit verändert, ist schwierig zu beantworten. Zudem gibt es hier viele weitere Einflussfaktoren, wie bspw. ein schnelleres oder langsames Größenwachstum in unterschiedlichen Altersgruppen, die ebenfalls in die Analyse miteinbezogen werden müssten. Da die vorliegende Untersuchung retrospektiv durchgeführt wurde, gab es keine Möglichkeit zusätzliche Kontrollbilder im Verlauf zu erheben. Da es jedoch auch bei zukünftigen, prospektiven Studien nicht vertretbar ist, Kinder regelmäßigen Kontrollröntgenuntersuchungen zu unterziehen, sollte für die Bearbeitung dieser Fragestellung ein anderer Ansatz bzw. eine andere Methode der Bildgebung gewählt werden. Lanza et al. (2006) untersuchten, in einer prospektiven Interventionsstudie mit 107 Kathetern bei pädiatrischen Patienten, die Sensitivität von Farb-Doppler-Untersuchungen zur Detektion von Komplikation und zur Bestimmung der Katheterspitzenposition im Vergleich mit Röntgenuntersuchungen des Thorax. Dabei fanden sie eine sehr hohe Übereinstimmung der beiden Untersuchungsverfahren und halten es für gerechtfertigt, die Farb-Doppler-Diagnostik als Alternative zur strahlenbelastenden Röntgenuntersuchung zu empfehlen. Dieses Verfahren könnte somit die Grundlage für Untersuchungen darstellen, in denen die Position der Katheterspitze zu

unterschiedlichen Zeitpunkten des in-situ Zeitraums ermittelt und mit möglichen Komplikationen verglichen wird.

Weitere Informationen zum Röntgenbild, wurden für die vorliegende Untersuchung routinemäßig erfasst, denn es gab hier verschiedene Möglichkeiten der Position (liegend, sitzend, stehend, hängend) und des Strahlengangs (p.-a. und a.-p). Mit 75,5 % wurde der überwiegende Teil der Bilder im a.-p. Strahlengang, in liegender Position, aufgenommen. Es konnte kein Anhalt dafür gefunden werden, dass die Aufnahmeposition des Röntgenbildes einen Einfluss auf die Komplikationsrate darstellt. Grundsätzlich ist es allerdings möglich, dass sich die Katheterspitze in unterschiedlichen Positionen und Strahlengängen im Röntgenbild abweichend darstellt und somit ein Confounding mit der Einteilung der Katheterspitzenposition stattgefunden hat.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der in der vorliegenden Studie nicht ausreichend analysiert werden konnte, ist der Einfluss der Anzahl der Katheterlumina auf die Komplikationsrate. Ein Einfluss der Lumenanzahl bzw. Schenkelanzahl ist insbesondere bei den Komplikationen Okklusion, CABSI und Thrombose denkbar. Dezfulian et al. (2003) konnte in einer Meta-Analyse von 15 Studien, keinen Einfluss der Lumenanzahl auf die CABSI-Rate finden. Templeton et al. (2008) hingegen ermittelten in einer prospektiven Studie mit 1396 Kathetern ein höheres CABSI-Risiko für multi-Lumen Katheter. In der vorliegenden Untersuchung herrschte eine sehr ungleiche Verteilung der Katheterlumina mit 83,3 % einlumigen Kathetern, 15,4% doppelumigen Kathetern und 1,3% dreilumigen Kathetern. Aus diesem Grund wurde der Vergleich der Katheterarten TCVAD gegenüber Port gewählt, da diese in der vorliegenden Studie gleichmäßiger verteilt sind. Sowohl Katheterart als auch Lumenanzahl in die statistische Analyse mit einzubeziehen, war statistisch nicht sinnvoll, da diese untereinander sehr stark korreliert sind, weil die Portkatheter stets einlumig sind.

Unter den beschriebenen Voraussetzungen der retrospektiven Arbeitsweise, der eingeschränkten Vergleichbarkeit vieler Studien untereinander und den geschilderten Einschränkungen im eigenen Studiendesign kann festgehalten werden, dass die durchgeführte Studie dennoch wichtige Erkenntnisse und Ansatzpunkte für zukünftige Forschung enthält. Diese sollten, gemeinsam mit den Ergebnissen anderer Autoren,

für die Planung prospektiver Studien zum Zusammenhang zwischen der Katheterspitzenlage und katheterassoziierten Komplikationen genutzt werden.

## 6 Zusammenfassung

Perkutan implantierbare und getunnelte zentralvenöse Venenkatheter sind ein unverzichtbarer Bestandteil der pädiatrischen Onkologie und der Versorgung anderer schwer kranker, pädiatrischer Patienten. Sie verbessern die Sicherheit in der Langzeittherapie mit Chemotherapeutika, anderen Medikamenten, Blutprodukten sowie der parenteralen Ernährung und verbessern die Lebensqualität, da wiederholte, schmerzhaftes Venenpunktionen wegfallen. Jedoch haben Patienten mit zentralvenösen Kathetern auch ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Komplikationen.

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Studie lautete, ob das Auftreten von Langzeitkomplikationen, also solchen, die nicht unmittelbar mit der Katheterimplantation zusammenhängen, von der Positionierung der Katheterspitze beeinflusst wird. Dazu wurden in einer retrospektiven Analyse die Daten von 396 Patienten untersucht, die in den Jahren 2008 bis 2017 in der Klinik für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz, einen getunnelten oder vollimplantierten Katheter erhielten. Die verschiedenen Komplikationen sowie patientenassoziierte und katheterassoziierte Variablen wurden erfasst und das erste postoperative Röntgenbild analysiert. Es erfolgte eine Einteilung der Position der Katheterspitze im Bezug zum rechten Hauptbronchus sowie die Messung des Abstands der Katheterspitze zur Carina.

Insgesamt ergaben sich 147578 Kathetertage und es traten 110 Komplikationen mit einer Gesamtinzidenzrate von 0,75 pro 1000 Kathetertage (95%-KI 0,61 – 0,90) auf. Mit 44 Ereignissen waren katheterassoziierte Infektionen die häufigste Komplikation in der durchgeführten Untersuchung. Hier zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein 2,5-fach höheres Risiko durch TCVAD im Vergleich mit Portkathetern ( $p=0,014$ ). Dies ist ein Zusammenhang, der in der Literatur Bestätigung findet (Yacobovich et al., 2015). Am ehesten ist der extrakutane Verlauf des Katheters für das erhöhte Risiko verantwortlich, jedoch ist auch eine Beeinflussung durch einen höheren Anteil mehrlumiger Katheter in der Gruppe der TCVAD im Vergleich zu den ausschließlich einlumig vorkommenden Portkathetern möglich.

Dislokationen stellten mit 27 Ereignissen die zweithäufigste Komplikation der vorliegenden Untersuchung dar. Hier konnte pro zunehmendem Lebensjahr eine Abnahme des Risikos um den Faktor 0,79 ( $p=0,001$ ) ermittelt werden. Dieser Zusammenhang wird ebenfalls durch andere Autoren bestätigt. Erklärbar ist er durch stärkere Bewegungen und das schnellere Längenwachstum bei kleineren Kindern (Pinon et al., 2009).

Auch für thromboembolische Ereignisse, die in der durchgeführten Untersuchung mit vier Lungenembolien und vier Thrombosen der oberen Extremität selten waren, konnte ein Einfluss durch das Alter ermittelt werden. Mit einem HR von 1,26 pro zunehmendem Lebensjahr waren diese bei älteren Kindern jedoch häufiger ( $p=0,005$ ). Der Grund für den ermittelte Einfluss des Alters auf das Thromboembolierisiko bleibt unklar, möglich ist ein Confounding durch andere Variablen. Mechanische Komplikationen waren mit 16 Fällen die dritthäufigste Komplikation und kamen bei TCVAD häufiger vor als bei Portkathetern ( $p=0,007$ ). Leckagen und Ablösen von Kathetermuffe oder Portkammer von Haut bzw. Brustwand waren hier die vorherrschenden Ereignisse.

Hinsichtlich der festgelegten Hauptfragestellung nach dem Einfluss der Katheterspitzenposition auf das Komplikationsrisiko wurden zwei verschiedene Zusammenhänge ermittelt: Bei den Dislokationen konnten bei den Kathetern, die in Richtung peripher dislozierten ( $\cong 2/3$  der Katheter), ein abnehmendes Risiko für weiter kaudal projizierte Katheterspitzen mit einem HR von 0,94 pro Millimeter kaudal der Carina festgestellt ( $p=0,005$ ) werden. Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch für die kategoriale Einteilung der Katheterspitzenposition. Hier ergab sich ein höheres Dislokationsrisiko für die Kategorie Katheterspitze „hoch“ im Vergleich zur Kategorie „tief“ ( $p=0,024$ ). Auch für die Komplikation Okklusion, die in dieser Untersuchung mit nur 11 Fällen, selten war, wurde ein Einfluss durch die Katheterspitzenposition festgestellt: Das Risiko für Okklusionen war in den Kategorien Katheterspitze „mittel“ und „tief“ geringer als in der Gruppe Katheterspitze „hoch“ ( $p=0,027$  /  $p=0,034$ ).

Diese Ergebnisse deuten an, dass in der vorliegenden Untersuchung die Positionierung der Katheterspitze in der Projektion auf oder unterhalb des rechten Hauptbronchus, bzw. generell kaudalere Positionierungen, mit einem geringeren Komplikationsrisiko assoziiert sind. Es ist jedoch zu beachten, dass dies nur für wenige



Komplikationen gilt und dass dieses Ergebnis in der Auswertung der Gesamtkomplikationen keinen signifikanten Einflussfaktor mehr darstellte.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass insbesondere junge Kinder (<3 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Dislokationen aufweisen. Eine hohe Positionierung der Katheterspitze, mit dem Ziel kardiale Komplikationen zu vermeiden, könnte somit das Risiko für Dislokationen erhöhen. Deshalb ist auf Grundlage unserer Daten eine hohe Platzierung der Katheterspitze, oberhalb des rechten Hauptbronchus, nicht zu empfehlen.

Todesfälle durch katheterassoziierte Komplikationen traten in dieser Untersuchung nicht auf. Aus der vorgelegten retrospektiven Untersuchung kann also gefolgert werden, dass zentralvenöse Katheter bei Kindern heutzutage sicher sind, da Komplikationen, auch wenn sie häufig sind, überwiegend sehr gut behandelt werden können.

Eine wichtige Erkenntnis kann aus dem Vergleich der Katheterarten gewonnen werden: Das Komplikationsrisiko für TCVAD war in der durchgeführten Untersuchung deutlich geringer als für Portkatheter (3,25;  $p < 0,001$ ). Dies lässt unter Berücksichtigung der Literatur, in der dieser Zusammenhang vielfach bestätigt wurde, die Schlussfolgerung zu, dass Portkatheter gegenüber Broviac-Kathetern bevorzugt werden sollten, sofern es die Indikationsstellung sowie Kosten-Nutzen-Aspekte zulassen. Die Tatsache, dass TCVAD im Gegensatz zu Portkathetersystemen teilweise in Bedside-Technik, in Lokalanästhesie, entfernt werden können und nicht im Operationssaal, unter Sedierung, explantiert werden müssen, ist in die Risikobewertung jedoch nicht miteinbezogen.

Insbesondere zu Katheterdislokationen und Okklusionen, die in der vorliegenden Untersuchung am stärksten mit einem Einfluss durch eine „hohe“ Positionierung der Katheterspitze, oberhalb des rechten Hauptbronchus, assoziiert waren, sollten prospektive Untersuchungen folgen. Der Einsatz neuerer Techniken, wie der Farb-Doppler-Sonographie kann hier genutzt werden, um die Position der Katheterspitze zu unterschiedlichen Zeitpunkten des in-situ Zeitraums zu untersuchen und somit genauere Ergebnisse zu liefern, als es im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns möglich war.

## 7 Fazit

Aus der vorliegenden Studie wurden folgende Erkenntnisse gezogen:

1. Jüngere Kinder sind häufiger von katheterassoziierten Komplikationen betroffen.
2. Getunnelte Kathetersysteme weisen mehr Komplikationen als vollimplantierte Kathetersysteme auf. Dies ist insbesondere durch höhere Infektionsraten bedingt.
3. Okklusionen und Dislokationen der Katheterspitze kommen bei primär hohen Positionen der Katheterspitze häufiger vor als bei tieferen Positionen der Katheterspitze

Unsere Empfehlungen, unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Fremdstudien, lauten:

1. Bei jüngeren Kindern sollte ein verstärkter Fokus auf Vermeidung und Erkennen von katheterassoziierte Komplikationen gelegt werden.
2. Wenn die Indikationstellung es zulässt, sollten Portkatheter gegenüber getunnelten Kathetersystemen bevorzugt werden. Wenn ein getunneltes Kathetersystem verwendet werden muss, sollte es so wenige Schenkel wie nötig haben.
3. Die Katheterspitze sollte mit Rücksichtnahme auf das kindliche Wachstum, bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters, auf oder knapp unterhalb des rechten Hauptbronchus platziert werden, bzw. etwas unterhalb der Carina. Bei Neugeborenen sollte eine intrakardiale Lage der Katheterspitze vermieden werden.

## Literaturverzeichnis

- A OWENS, C., T BUI, J., GRACE KNUTTINEN, M., C GABA, R. & CARRILLO, T. 2010. *Pulmonary Embolism from Upper Extremity Deep Vein Thrombosis and the Role of Superior Vena Cava Filters: A Review of the Literature*.
- ADLER, A., YANIV, I., SOLTER, E., FREUD, E., SAMRA, Z., STEIN, J., FISHER, S. & LEVY, I. 2006. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28, 23-8.
- ADWAN, H., GORDON, H. & NICHOLLS, E. 2008. Are routine chest radiographs needed after fluoroscopically guided percutaneous insertion of central venous catheters in children? *J Pediatr Surg*, 43, 341-3.
- AGARWAL, K. C., KHAN, M. A., FALLA, A. & AMATO, J. J. 1984. Cardiac perforation from central venous catheters: survival after cardiac tamponade in an infant. *Pediatrics*, 73, 333-8.
- AL LAWATI, T. T., AL JAMIE, A. & AL MUFARRAJI, N. 2017. Central line associated sepsis in children receiving parenteral nutrition in Oman. *J Infect Public Health*, 10, 829-832.
- ALBRECHT, K., BREITMEIER, D., PANNING, B., TROGER, H. D. & NAVE, H. 2006. The carina as a landmark for central venous catheter placement in small children. *Eur J Pediatr*, 165, 264-6.
- ALLEN, R. C., HOLDSWORTH, M. T., JOHNSON, C. A., CHAVEZ, C. M., HEIDEMAN, R. L., OVERTURF, G., LEMON, D., HUNT, W. C. & WINTER, S. S. 2008. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 51, 53-58.
- ARUL, G. S., LEWIS, N., BROMLEY, P. & BENNETT, J. 2009. Ultrasound-guided percutaneous insertion of Hickman lines in children. Prospective study of 500 consecutive procedures. *Journal of Pediatric Surgery*, 44, 1371-1376.
- ASLAMY, Z., DEWALD, C. L. & HEFFNER, J. E. 1998. MRI of central venous anatomy: implications for central venous catheter insertion. *Chest*, 114, 820-6.
- B. BRAUN MELSUNGEN AG. 2019. *Celsite® Safety* [Online]. Available: <https://www.bbraun.de/de/products/b56/celsite-safety.html> [Accessed].
- BARCZYKOWSKA, E., SZWED-KOLINSKA, M., WROBEL-BANIA, A. & SLUSARZ, R. 2014. The use of central venous lines in the treatment of chronically ill children. *Adv Clin Exp Med*, 23, 1001-9.
- BARD ACCESS SYSTEMS, I. 2019. *bardaccess.com/resources/literature/ports* [Online]. Bard Access Systems, Inc., 605 N. 5600 W., Salt Lake City, UT 84116 USA. Available: <https://www.bardaccess.com/resources/literature/ports> [Accessed].
- BASKIN, K. M., JIMENEZ, R. M., CAHILL, A. M., JAWAD, A. F. & TOWBIN, R. B. 2008. Cavoatrial junction and central venous anatomy: implications for central venous access tip position. *J Vasc Interv Radiol*, 19, 359-65.
- BEHAM, K., DAVE, H., KELLY, J., FREY, B., HUG, M. I. & BROTSCHI, B. 2017. Transthoracic intracardiac catheters in pediatric cardiac patients: A single-center experience. *Paediatr Anaesth*, 27, 918-926.
- BIWERSI, C., HEPPIG, N., BODE, U., FLEISCHHACK, G., VON RENESSE, A., EXNER, M., ENGELHART, S., GIESELMANN, B. & SIMON, A. 2009. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health*, 212, 541-6.

- BODDI, M., VILLA, G., CHIOSTRI, M., DE ANTONIIS, F., DE FANTI, I., SPINELLI, A., SAVINO, A., GENSINI, G. F. & PELAGATTI, C. 2015. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *Eur J Haematol*, 95, 472-9.
- BRADFORD, N. K., EDWARDS, R. M. & CHAN, R. J. 2015. Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for the prevention of occlusion in long term central venous catheters in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd010996.
- BROVIAC, J. W., COLE, J. J. & SCRIBNER, B. H. 1973. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*, 136, 602-6.
- CADMAN, A., LAWRENCE, J. A., FITZSIMMONS, L., SPENCER-SHAW, A. & SWINDELL, R. 2004. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol*, 59, 349-55.
- CECINATI, V., BRESCIA, L., TAGLIAFERRI, L., GIORDANO, P. & ESPOSITO, S. 2012. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31, 2869-77.
- CESARO, S., CORRO, R., PELOSIN, A., GAMBA, P., ZADRA, N., FUSARO, F., PILLON, M., CUSINATO, R., ZAMPIERI, C., MAGAGNA, L., CAVALIERE, M., TRIDELLO, G., ZANON, G. & ZANESCO, L. 2004. A prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related complications in pediatric patients affected by hematological and oncological diseases. *Ann Hematol*, 83, 183-8.
- CHESSHIRE, E., GOFF, Z., BOWEN, A. & CARAPETIS, J. 2015. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *J Infect*, 71 Suppl 1, S59-75.
- CHRISTENSEN, M. L., HANCOCK, M. L., GATTUSO, J., HURWITZ, C. A., SMITH, C., MCCORMICK, J. & MIRRO, J., JR. 1993. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer*, 72, 2732-8.
- COOK® MEDICAL. 2011. *Cook Vital-Port® Vascular Access System* [Online]. Available: <https://www.cookmedical.com/data/resources/IR-BM-VPDS-EN-201111m3.pdf> [Accessed].
- DARLING, J. C., NEWELL, S. J., MOHAMDEE, O., UZUN, O., CULLINANE, C. J. & DEAR, P. R. 2001. Central venous catheter tip in the right atrium: a risk factor for neonatal cardiac tamponade. *J Perinatol*, 21, 461-4.
- DEMIRCIOGLU, F., YLMAZ, S., OREN, H., OZGUVEN, A. A. & IRKEN, G. 2008. Skin and soft tissue complications in pediatric leukemia patients with and without central venous catheters. *J Pediatr Hematol Oncol*, 30, 32-5.
- DENNY, D. F., JR. 1993. Placement and management of long-term central venous access catheters and ports. *AJR Am J Roentgenol*, 161, 385-93.
- DEZFULIAN, C., LAVELLE, J., NALLAMOTHU, B. K., KAUFMAN, S. R. & SAINT, S. 2003. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 31, 2385-90.
- DOWNES, K. J., METLAY, J. P., BELL, L. M., MCGOWAN, K. L., ELLIOTT, M. R. & SHAH, S. S. 2008. Polymicrobial bloodstream infections among children and adolescents with central venous catheters evaluated in ambulatory care. *Clin Infect Dis*, 46, 387-94.
- DUESING, L. A., FAWLEY, J. A. & WAGNER, A. J. 2016. Central Venous Access in the Pediatric Population With Emphasis on Complications and Prevention Strategies. *Nutr Clin Pract*, 31, 490-501.

- EVANS, D., DORAISWAMY, V., P PROSCIAC, M., SILVIERA, M., SEAMON, M., RODRIGUEZ, M., CIPOLLA, J., F WANG, C., KAVUTURU, S., A TORIGIAN, D., COOK, C., LINDSEY, D., STEINBERG, S. & STAWICKI, S. 2009. *Complications Associated with Pulmonary Artery Catheters: A Comprehensive Clinical Review*.
- FARRELLY, J. S. & STITELMAN, D. H. 2016. Complications in pediatric enteral and vascular access. *Semin Pediatr Surg*, 25, 371-379.
- FAZENY-DORNER, B., WENZEL, C., BERZLANOVICH, A., SUNDER-PLOSSMANN, G., GREINIX, H., MAROSI, C. & MUHM, M. 2003. Central venous catheter pinch-off and fracture: recognition, prevention and management. *Bone Marrow Transplant*, 31, 927-30.
- FORSSMANN, W. 1929. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift*, 8, 2085-2087.
- FRATINO, G., MOLINARI, A. C., PARODI, S., LONGO, S., SARACCO, P., CASTAGNOLA, E. & HAUPT, R. 2005. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann Oncol*, 16, 648-54.
- FRYKHOLM, P., PIKWER, A., HAMMARSKJOLD, F., LARSSON, A. T., LINDGREN, S., LINDWALL, R., TAXBRO, K., OBERG, F., ACOSTA, S. & AKESON, J. 2014. Clinical guidelines on central venous catheterisation. Swedish Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58, 508-24.
- FU, A. B., HODGMAN, E. I., BURKHALTER, L. S., RENKES, R., SLONE, T. & ALDER, A. C. 2016. Long-term central venous access in a pediatric leukemia population. *J Surg Res*, 205, 419-25.
- GARDEN, A. L. & LAUSSEN, P. C. 2004. An unending supply of 'unusual' complications from central venous catheters. *Paediatr Anaesth*, 14, 905-9.
- GEERTS, W. 2014. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 306-11.
- GIORDANO, P., SARACCO, P., GRASSI, M., LUCIANI, M., BANOV, L., CARRARO, F., CROCOLI, A., CESARO, S., ZANAZZO, G. A. & MOLINARI, A. C. 2015. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol*, 94, 1765-76.
- HAEDER, L. & JAHNE, J. 2013. [Indications, technique and complications of port implantation]. *Chirurg*, 84, 572-9.
- HICKMAN, R. O., BUCKNER, C. D., CLIFT, R. A., SANDERS, J. E., STEWART, P. & THOMAS, E. D. 1979. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet*, 148, 871-5.
- HOVSEPIAN, D. M., BONN, J. & ESCHELMAN, D. J. 1993. Techniques for peripheral insertion of central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 4, 795-803.
- INAGAWA, G., KA, K., TANAKA, Y., KATO, K., TANAKA, M., MIWA, T., MORIMURA, N., KOYAMA, Y. & HIROKI, K. 2007. The carina is not a landmark for central venous catheter placement in neonates. *Paediatr Anaesth*, 17, 968-71.
- KOLACEK, S., PUNTIS, J. W. L. & HOJSAK, I. 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr*, 37, 2379-2391.

- KREIS, H., LOEHLBERG, C. R., LUX, M. P., ACKERMANN, S., LANG, W., BECKMANN, M. W. & FASCHING, P. A. 2007. Patients' attitudes to totally implantable venous access port systems for gynecological or breast malignancies. *Eur J Surg Oncol*, 33, 39-43.
- LANZA, C., RUSSO, M. & FABRIZZI, G. 2006. Central venous cannulation: are routine chest radiographs necessary after B-mode and colour Doppler sonography check? *Pediatr Radiol*, 36, 1252-6.
- LEE, A. Y., LEVINE, M. N., BUTLER, G., WEBB, C., COSTANTINI, L., GU, C. & JULIAN, J. A. 2006. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*, 24, 1404-8.
- LEHRNBECHER, T., PHILLIPS, R., ALEXANDER, S., ALVARO, F., CARLESSE, F., FISHER, B., HAKIM, H., SANTOLAYA, M., CASTAGNOLA, E., DAVIS, B. L., DUPUIS, L. L., GIBSON, F., GROLL, A. H., GAUR, A., GUPTA, A., KEBUDI, R., PETRILLI, S., STEINBACH, W. J., VILLARROEL, M., ZAOUTIS, T. & SUNG, L. 2012. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 30, 4427-38.
- LINDEMANN, B. & LINDHOFF-LAST, E. 2013. Management bei katheterassoziierter Armvenenthrombose. *Zentralbl Chir*, 138, e86-e94.
- MALE, C., CHAIT, P., ANDREW, M., HANNA, K., JULIAN, J. & MITCHELL, L. 2003. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*, 101, 4273-8.
- MARTINS, F. S., GUEDES, G. G., SANTOS, T. M. & DE CARVALHO-FILHO, M. A. 2017. Suspected infection in afebrile patients: Are they septic? *Medicine (Baltimore)*, 96, e6299.
- MONREAL, M., ALASTRUE, A., RULL, M., MIRA, X., MUXART, J., ROSELL, R. & ABAD, A. 1996. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost*, 75, 251-3.
- NELSON KE, W. C., GRAHAM NMH 2000. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*, Gaithersburg, U.S. , Aspen Publishers Inc.
- NEWMAN, N., ISSA, A., GREENBERG, D., KAPELUSHNIK, J., COHEN, Z. & LEIBOVITZ, E. 2012. Central venous catheter-associated bloodstream infections. *Pediatr Blood Cancer*, 59, 410-4.
- O'GRADY, N. P., ALEXANDER, M., BURNS, L. A., DELLINGER, E. P., GARLAND, J., HEARD, S. O., LIPSETT, P. A., MASUR, H., MERMEL, L. A., PEARSON, M. L., RAAD, II, RANDOLPH, A. G., RUPP, M. E. & SAINT, S. 2011. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*, 39, S1-34.
- PEKTAS, A., KARA, A. & GURGEY, A. 2015. Cohort Study: Central Venous Catheter-Related Complications in Children with Hematologic Diseases at a Single Center. *Turk J Haematol*, 32, 144-51.
- PENG, C., MONAGLE, P. & NEWALL, F. 2011. Clinical outcomes of management of CVAD occlusions. *Arch Dis Child*, 96, 885-7.
- PERIN, G. & SCARPA, M. G. 2015. Defining central venous line position in children: tips for the tip. *J Vasc Access*, 16, 77-86.
- PINON, M., BEZZIO, S., TOVO, P. A., FAGIOLI, F., FARINASSO, L., CALABRESE, R., MARENGO, M. & GIACCHINO, M. 2009. A prospective 7-year survey on central venous catheter-related complications at a single pediatric hospital. *Eur J Pediatr*, 168, 1505-12.

- RAJPURKAR, M., BISS, T., AMANKWAH, E. K., MARTINEZ, D., WILLIAMS, S., VAN OMMEN, C. H. & GOLDENBERG, N. A. 2017. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*, 117, 1199-1207.
- REVEL-VILK, S., YACOBovich, J., TAMARY, H., GOLDSTEIN, G., NEMET, S., WEINTRAUB, M., PALTIEL, O. & KENET, G. 2010. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*, 116, 4197-205.
- RKI, K. F. K. U. I. K. B. 2017. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60, 171-206.
- RUTHERFORD, J. S., MERRY, A. F. & OCCLESHAW, C. J. 1994. Depth of central venous catheterization: an audit of practice in a cardiac surgical unit. *Anaesth Intensive Care*, 22, 267-71.
- SCHINDLER, E., SCHEARS, G. J., HALL, S. R. & YAMAMOTO, T. 2012. Ultrasound for vascular access in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 22, 1002-7.
- SCHOOT, R. A., VAN DALEN, E. C., VAN OMMEN, C. H. & VAN DE WETERING, M. D. 2013. Antibiotic and other lock treatments for tunnelled central venous catheter-related infections in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd008975.
- SCHUMMER, W., SAKR, Y. & SCHUMMER, C. 2008. Towards Optimal Central Venous Catheter Tip Position. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SCHUSTER, M., NAVE, H., PIEPENBROCK, S., PABST, R. & PANNING, B. 2000. The carina as a landmark in central venous catheter placement. *Br J Anaesth*, 85, 192-4.
- SEDDIK, T., NESPOR, C., TIAN, L., KERNER, J., MALDONADO, Y. & GANS, H. 2017. Risk Factors for Bloodstream Infection in Children with Intestinal Insufficiency on Parenteral Nutrition. *Open Forum Infectious Diseases*, 4, S687-S687.
- SHAN, G. 2018. Exact confidence limits for the response rate in two-stage designs with over- or under-enrollment in the second stage. *Stat Methods Med Res*, 27, 1045-1055.
- SHENEP, M. A., TANNER, M. R., SUN, Y., CULLEY, T., HAYDEN, R. T., FLYNN, P. M., TANG, L. & WOLF, J. 2016. Catheter-Related Complications in Children With Cancer Receiving Parenteral Nutrition: Change in Risk Is Moderated by Catheter Type. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.
- SILBERZWEIG, J. E., SACKS, D., KHORSANDI, A. S. & BAKAL, C. W. 2003. Reporting standards for central venous access. *J Vasc Interv Radiol*, 14, S443-52.
- SIMON, A., BEUTEL, K., LAWS, H., TRAUTMANN, M., GREINER, J. & GRAF, N. 2013a. Evidence-based recommendation for the management of long-term central venous access devices in pediatric patients. 4th Edition.
- SIMON, A., BODE, U., LIEBER, K., BEUTEL, K. & FLEISCHHACK, G. 2008. Review and update of the use of urokinase in the prevention and management of CVAD-related complications in pediatric oncology patients. *Am J Infect Control*, 36, 54-8.
- SIMON, A., FURTWANGLER, R., GRAF, N., LAWS, H. J., VOIGT, S., PIENING, B., GEFERS, C., AGYEMAN, P. & AMMANN, R. A. 2016. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers - what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control*, 11, Doc11.

- SIMON, A., GRAF, N. & FURTWANGLER, R. 2013b. Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr*, 225, 145-51.
- STOKES, S., BREHENY, P., RADULESCU, A. & RADULESCU, V. C. 2014. Impact of obesity on the risk of venous thromboembolism in an inpatient pediatric population. *Pediatr Hematol Oncol*, 31, 475-80.
- STUART, R. K., SHIKORA, S. A., AKERMAN, P., LOWELL, J. A., BAXTER, J. K., APOVIAN, C., CHAMPAGNE, C., JENNINGS, A., KEANE-ELLISON, M. & BISTRAN, B. R. 1990. Incidence of arrhythmia with central venous catheter insertion and exchange. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 14, 152-5.
- TAKASHIMA, M., RAY-BARRUEL, G., ULLMAN, A., KEOGH, S. & RICKARD, C. M. 2017. Randomized controlled trials in central vascular access devices: A scoping review. *PLoS One*, 12, e0174164.
- TARR, G. P., PAK, N., TAGHAVI, K., IWAN, T., DUMBLE, C., DAVIES-PAYNE, D. & MIRJALILI, S. A. 2016. Defining the surface anatomy of the central venous system in children. *Clin Anat*, 29, 157-64.
- TAYLOR, E. C. & TAYLOR, G. A. 2016. Radiographic signs of non-venous placement of intended central venous catheters in children. *Pediatr Radiol*, 46, 210-8.
- TEMPLETON, A., SCHLEGEL, M., FLEISCH, F., RETTENMUND, G., SCHOBI, B., HENZ, S. & EICH, G. 2008. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection*, 36, 322-7.
- THYOKA, M., HAQ, I. & HOSIE, G. 2014. Supraventricular tachycardia precipitated by a peripherally inserted central catheter in an infant with gastroschisis. *BMJ Case Rep*, 2014.
- TOBIANSKY, R., LUI, K., DALTON, D. M., SHAW, P., MARTIN, H. & ISAACS, D. 1997. Complications of central venous access devices in children with and without cancer. *J Paediatr Child Health*, 33, 509-14.
- ULLMAN, A. J., MARSH, N., MIHALA, G., COOKE, M. & RICKARD, C. M. 2015. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. *Pediatrics*, 136, e1331-44.
- VAN DEN BOSCH, C. H., VAN DER BRUGGEN, J. T., FRAKKING, F. N. J., TERWISSCHA VAN SCHELTINGA, C. E. J., VAN DE VEN, C. P., VAN GROTEL, M., WELLENS, L. M., LOEFFEN, Y. G. T., FIOCCO, M. & WIJNEN, M. 2018. Incidence, severity and outcome of central line related complications in pediatric oncology patients; A single center study. *J Pediatr Surg*.
- VESELY, T. M. 2003. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol*, 14, 527-34.
- WALSER, E. M. 2012. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35, 751-64.
- WEBER, F., BUITENHUIS, M. & LEQUIN, M. H. 2013. Determination of the optimal length of insertion of central venous catheters in pediatric patients by endovascular ECG. *Minerva Anesthesiol*, 79, 379-84.
- WEIL, B. R., LADD, A. P. & YODER, K. 2010. Pericardial effusion and cardiac tamponade associated with central venous catheters in children: an uncommon but serious and treatable condition. *J Pediatr Surg*, 45, 1687-92.
- WOLF, H. H., LEITHAUSER, M., MASCHMEYER, G., SALWENDER, H., KLEIN, U., CHABERNY, I., WEISSINGER, F., BUCHHEIDT, D., RUHNKE, M., EGERER, G., CORNELLY, O., FATKENHEUER, G. & MOUSSET, S. 2008. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the



- Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 87, 863-76.
- WU, C. Y., FU, J. Y., FENG, P. H., LIU, Y. H., WU, C. F., KAO, T. C., YU, S. Y., KO, P. J. & HSIEH, H. C. 2012. Risk factors and possible mechanisms of intravenous port catheter migration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 44, 82-7.
- YACOBOVICH, J., BEN-AMI, T., ABDALLA, T., TAMARY, H., GOLDSTEIN, G., WEINTRAUB, M., YANIV, I., TOREN, A., KENET, G. & REVEL-VILK, S. 2015. Patient and central venous catheter related risk factors for blood stream infections in children receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 471-6.
- YOON, S. Z., SHIN, J. H., HAHN, S., OH, A. Y., KIM, H. S., KIM, S. D. & KIM, C. S. 2005. Usefulness of the carina as a radiographic landmark for central venous catheter placement in paediatric patients. *Br J Anaesth*, 95, 514-7.