

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie
der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
Direktor: Prof. Dr. Udo Rolle

Risikofaktoren für Langzeit-Komplikationen tunnelierter Katheter im Kindesalter

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Frederike Muráth

aus Halifax, Großbritannien

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Udo Rolle
Koreferentin: Prof. Dr. Miriam Rüsseler
Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	4
TABELLENVERZEICHN	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1. IMPLANTATIONSMETHODEN	7
1.2. POSTOPERATIVE KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN UND RISIKOFAKTOREN	9
2. MATERIAL UND METHODEN	13
3. ERGEBNISSE	16
3.1 SOZIODEMOGRAPHIE	16
3.2 DETAILS ZUR KATHETERANLAGE UND BEHANDLUNGSINDIKATIONEN	17
3.3 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	20
3.4 RISIKOFAKTOREN FÜR KOMPLIKATIONEN	22
3.4.1 <i>Geschlecht und Alter</i>	22
3.4.2 <i>Erkrankungsgruppe und Behandlungsindikation für einen tZVK</i>	23
3.4.3 <i>Katheter-Lumen</i>	24
3.4.4 <i>Anlagegefäß und Implantationstechnik</i>	25
4. DISKUSSION	27
4.1 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	27
4.2 RISIKOFAKTOREN FÜR KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN	30
4.3 LIMITATIONEN	33
4.4 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	36
6. SUMMARY	38
7. LITERATURVERZEICHNIS	40
8. ANHANG	46
8.1 TABELLEN	46
8.2 ABBILDUNGEN	47
SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	51

Vorwort

Ein Teil dieser Arbeit wurde bereits auf dem *138. Deutschen Chirurgie Kongress 2021* als Vortrag unter dem Namen *Long-term complications of tunneled central venous catheters in children: Defining risk groups* präsentiert.

In dieser Arbeit wird eine gendergerechte Sprache verwendet. Der Doppelpunkt (:) berücksichtigt alle sozialen Geschlechter und Geschlechtsidentitäten.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische Angaben	17
Tabelle 2 Implantationen pro Grunderkrankung	18
Tabelle 3 Behandlungsindikationen	19
Tabelle 4 Katheter Charakteristika und Inzidenz von postoperativen Komplikationen	22
Tabelle 5 Postoperative Katheterassoziierte Komplikationen	23
Tabelle 6 Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der tZVKs in Bezug auf vorliegende Grunderkrankung und Behandlungsindikationen	25
Tabelle 7 Demographische Angaben zu den tZVKs	47
Tabelle 8 Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der tZVKs in Bezug auf vorliegende Grunderkrankung und Behandlungsindikationen	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie und Stammzelltherapie	19
Abbildung 2: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie und Radiotherapie	20
Abbildung 3: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie, Radiotherapie und Stammzelltransplantation	21
Abbildung 4: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Alter	24
Abbildung 5: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von	

Komplikationen und Katheterlumen	26
Abbildung 6: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und benutztem Gefäß	27
Abbildung 7: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von benutzter Technik	27
Abbildung 8: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Geschlecht	48
Abbildung 9: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Grunderkrankung	48
Abbildung 10: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der a) Explantationen auf Grund von Komplikationen und Erkrankungen, b) Infektionen bei Erkrankungen, c) Dislokationen bei Erkrankungen	49
Abbildung 11: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der a) Explantationen auf Grund von Komplikationen und Behandlung, b) Infektionen bei Behandlung, SZT= Stammzelltransplantation, pE= parenterale Ernährung	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständiger Name
tZVK(s) tCVC(s)	Tunnelierte(r) zentrale(r) Venenkatheter tunneled central venous catheter(s)
V.	Vena
SF	Standard Fehler
SE	Standard Error
KI	Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz(n)
CI	cumulative one-year-incidence(s)
1-J-P	Ein-Jahres-Periode
1-y-p	One year period
ZNS	Zentrales Nervensystem
CNS	central nervous system
s.	siehe

1. Einleitung

Für die Langzeitbehandlung von chronischen Erkrankungen wie Leukämien, soliden Tumoren, Lymphomen oder hämatologischen Leiden ist ein dauerhafter zentralvenöser Zugang sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern notwendig, da diese eine Durchführung einer Chemotherapie, parenteralen Ernährung und intravenöse Medikamentenzufuhr ermöglichen.¹⁻⁴ Häufig werden tunnelierte zentralvenöse Katheter (tZVK) wie *Hickman-/Broviac*-Katheter für diese Zwecke eingesetzt.¹⁻⁴ Diese Katheter werden in der Regel in große Venen, wie die Vena (V.) subclavia, V. jugularis interna oder externa und die V. cephalica implantiert.⁵ Derartige Silikon Katheter zeichnen sich durch einen subkutanen Tunnel zwischen Hautaustritt und Eintritt in das Gefäß aus. Durch die dabei entstehende Strecke zwischen dem Eintritt in das Gefäß und dem Hautaustritt und eine am Katheter befindliche Filzmuffe wird das Infektionsrisiko verringert. Darüber hinaus wird durch die subkutan eingewachsene Muffe das Dislokationsrisiko reduziert.^{5,6} Diese Faktoren ermöglichen eine Langzeitnutzung, welche auch ambulant durchgeführt werden kann.⁷ Außerdem zeichnen sich tunnelierte Katheter als kostengünstige Alternative zu anderen Katheter Systemen, zum Beispiel *Port*- Kathetern, aus.⁸

1.1. Implantationsmethoden

Die Implantation von zentralvenösen Kathetern erfolgt zumeist in Vollnarkose. Risikopatient:innen erhalten zusätzlich eine Antibiotikaphylaxe.⁵ Tunnelierte Katheter werden in der V. subclavia, V. jugularis externa/interna oder V. cephalica implantiert.⁵ Hierfür werden zwei verschiedene Implantationstechniken genutzt:

1. Die *offen chirurgische* Freilegung

oder

2. Die *perkutane Punktion* mittels Seldinger Technik.^{7,9,10}

Beide Operationsmethoden werden bezüglich ihrer intra- und perioperativen Komplikationen als sicher bewertet, wobei die *perkutane Punktion* immer häufiger eingesetzt wird.^{11,12} Postoperativ werden bei beiden Implantationsmethoden relative

hohe Komplikationsraten insbesondere für Infektionen und mechanische Probleme beschrieben. Dabei korreliert die chirurgische Implantationsmethode mit einer höheren Infektionsrate und mit mehr mechanischen Problemen.^{13,14}

Chirurgische Freilegung

Bei der *offen chirurgischen* Freilegung sollten die zervikalen Gefäße benutzt werden.¹¹ Zunächst erfolgt nach der Reinigung und Desinfektion des OP-Gebietes die Inzision der Haut und die Präparation des gewählten Gefäßes.¹⁵ Anschließend wird das Zielgefäß gesichert, unter- und oberhalb der zu eröffnenden Stelle wird eine Ligatur vorbereitet oder eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt, um nach der Einlage des Katheters die Vene zu verschließen. Der Katheter wird von einer pectoralen Inzision in einem subkutanen Tunnel zum Zielgefäß vorgeschoben.⁵ Es erfolgt die Venotomie und das Einführen des entsprechend vorbereiteten Katheters, der danach fixiert wird. Abschließend wird die Durchgängigkeit des Katheters durch Aspiration und Anspülen geprüft und die korrekte Lage mittels eines Röntgenbildes dokumentiert.¹⁶ Bei Säuglingen und kleinen Kindern wird die *offen chirurgische* Technik wegen der kleinlumigen Gefäße bevorzugt.¹⁷ Typische intraoperative Komplikationen sind vor allem Blutungen und Dislokationen.^{1,11} Postoperativ werden im Vergleich zu perkutanen implantierten Kathetern häufiger Thrombosen beschrieben.⁸

Perkutane Punktion mittels Seldinger Technik

Die *perkutane* Implantation, welche entweder kinderchirurgisch oder radiologisch durchgeführt wird,⁵ erfährt immer mehr an Popularität und löst somit weitestgehend die *offen chirurgische* Anlage ab.^{1,11} Gründe dafür sind die kürzere Operationsdauer, die geringere Invasivität und die Möglichkeit, ein bereits punktiertes Gefäß wiederzuverwenden.^{11,18}

Bei der *perkutanen Punktion* wird nach der Reinigung und Desinfektion der Haut das Gefäß mit einer Kanüle mit Hilfe der Landmarkentechnik oder Ultraschalldarstellung unter Aspiration punktiert. Sobald Blut aspiriert wird, kann der Führungsdraht über die Kanüle in das Gefäß eingeführt werden. Der Katheter wird von einer pectoralen Inzision in einem subkutanen Tunnel zur Drahteintrittsstelle vorgeschoben. Nach der Aufweitung des Gefäßesintritts mittels Dilators wird der Katheter über den Führungsdraht in

Seldinger Technik eingebracht.^{7,9} Ein intraoperatives Röntgenbild kontrolliert die korrekte Lage des Katheters. Die Funktionsfähigkeit des Katheters wird durch Aspiration und Spülen bestätigt.¹⁹ Klassische intraoperative Komplikationen des *perkutanen* Verfahrens sind Fehlpunktionen mit daraus resultierendem Pneumothorax oder Hämatothorax. Als weitere intraoperative Komplikationen sind lokale Blutungen beschrieben.^{1,11}

1.2. Postoperative katheterassoziierte Komplikationen und Risikofaktoren

Die Anlage von tunnelierten Kathetern stellt in adulten und pädiatrischen Kohortenstudien einen Eingriff mit erhöhtem Komplikationsrisiko dar.⁴ Als intraoperative Komplikationen werden Hämatome, akzidentielle arterielle Punktion oder die Verletzung der Lunge mit konsekutivem Pneumothorax beschrieben.^{11,20} Trotz vieler moderner Entwicklungen zur besseren Handhabung zentraler Venenkatheter gibt es weiterhin zahlreiche postoperative, katheterassoziierte Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen oder Dislokationen.^{4,7,21–23} Die katheterassoziierte Komplikationsrate bei Kindern wird mit 17,4% bis 40% angegeben.^{4,7,21–23} Diese Komplikationen haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patient:innen und verschlechtern das Outcome maßgeblich,^{24–26} Das ist dadurch zu erklären, dass durch verfrüht erforderliche Explantationen und damit einhergehenden Reimplantationen die Behandlung unterbrochen und verlängert wird.²¹

Infektionen

Infektionen, die im ungünstigsten Fall zu einer Sepsis führen, stellen aktuell die häufigste postoperative Komplikation zentraler Venenkatheter dar.^{4,27–29} Dies gilt insbesondere für tunnelierte zentralvenöse Katheter, wie *Hickman-/Broviac*-Katheter. Und das, obwohl diese Katheter aus Silikon bestehen und eine Filzmuffe besitzen, um den Katheter zu immobilisieren und das Risiko für Infektionen und Thromben zu senken.^{5,6} Das pathogene Keimspektrum zeigt sich dabei pleomorph mit gram-positiven Bakterien, wie *Staphylococcus aureus* spp. und gram-negativen Bakterien, wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter baumannii*, sowie

atypischen Erregern wie *Candida spp* und *Aspergillus spp*.^{28,30} Um eine weitere Ausbreitung der Infektion, beispielsweise eine katheterassoziierte Sepsis zu verhindern, führt die Infektion eines Katheters meist zur Explantation.²⁸

Okklusion und Dislokation

Weitere relevante postoperative katheterassoziierte Komplikationen sind Dislokationen und Okklusionen.^{13,22} Eine Katheter-Okklusion kann entweder in Form von venösen Thrombosen oder in Form von Katheterthrombosen auftreten.^{13,31} Als Katheter-Dislokationen sind die Verlagerung des Katheter Cuffs und akzidentielle Entfernungen des Katheters definiert. Durch diese Dislokationen ist die Funktion des Katheters nicht mehr gewährleistet und eine Explantation des Katheters ist indiziert.^{7,13}

Risikofaktoren

In einzelnen Studien finden sich bereits Hinweise auf spezielle Patient:innenengruppen mit Risikofaktoren für katheterassoziierte Komplikationen.^{4,22,32,33} So wird unter anderem das Alter, vor allem der Lebensalter-Grenzwert unter 6.1 Jahren, als Risikofaktor für Komplikationen diskutiert. In diesem Alter zeigt sich eine erhöhte Rate an verfrühten Explantationen.³² Weiterhin werden Leukämien und hämatologische Grunderkrankungen als Risiko für katheterassoziierte Komplikationen beschrieben.^{4,22} Leukämien scheinen dabei im Vergleich zu soliden Tumoren ein größerer Risikofaktor für Blutstrominfektionen bei pädiatrischen Patient:innen zu sein. Außerdem zeigt sich eine hohe Komplikationsrate bei Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Implantation eine Neutropenie aufweisen.²⁹

Darüber hinaus können spezielle Therapien, wie die Stammzelltransplantation, ebenfalls das Risiko für postoperative Komplikationen steigern.² Ferner hat die Operationsmethode der tunnelierten Katheter möglicherweise einen Einfluss auf postoperative Komplikationen: So zeigte die *offen chirurgische* Methode mehr postoperative Komplikationen als die *perkutane* Anlage.^{1,32}

Katheterspezifische Komplikationen

Insgesamt zeigen *Hickman-/Broviac*-Katheter ein höheres Risiko für postoperative

Komplikationen im Vergleich zu voll-implantierbaren Systemen, wie *Port-Kathetern*.^{2,34-36} *Port-* Katheter haben eine Portkammer, welche auf der Faszie des *M. Pectoralis major* befestigt wird und liegen im Gegensatz zu tunnelierten zentralvenösen Kathetern vollständig subkutan. Für ihre Benutzung müssen sie mittels einer Huber Nadel angestochen werden.³⁷⁻³⁹

Bezüglich postoperativer Komplikationen scheint die offen *chirurgische* Implantationsmethode im Vergleich mit der *perkutanen Punktion* stärker risikobehaftet zu sein.^{13,14} Da aber vergleichbare Statistiken nicht in ausreichender Zahl vorliegen und somit die bisherige Studienlage diesbezüglich noch sehr lückenhaft ist, kann laut Martynov et al.⁷ aktuell keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, welche der beschriebenen Implantationstechniken tatsächlich risikoreicher ist.

Die Art des Katheters scheint auf den postoperativen Verlauf Einfluss zu nehmen. *Hickman-/Broviac-* Katheter haben eine unterschiedliche Anzahl an Lumen (*Broviac* – einlumig, *Hickmann* – zwei- oder dreilumig). Cesero et al.³² beschreiben zweilumige Katheter als vermehrt risikobehaftet.

Da es an systematischen Studien mangelt, kann der aktuelle Stand der Forschung nur Anhaltspunkte für potenzielle Risikofaktoren für katheterassoziierte Komplikationen bei tunnelierten zentralvenösen Kathetern aufzeigen. Zudem führt die Kombination von verschiedenen Kathetersystemen zu uneinheitlichen und kaum vergleichbaren Studienergebnissen. Die Angaben zu postoperativen Komplikationen von *Hickman-/Broviac-* Kathetern werden kombiniert mit peripher inserierten Kathetern (beispielsweise *Groshong-* Katheter) oder voll-implantierbaren *Port-* Kathetern wiedergegeben.⁴⁰

Problematik und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, postoperative Komplikationsraten von *Hickman-/Broviac-* Kathetern im Kindesalter zu untersuchen. Hierfür wurde eine repräsentative Gruppe von 333 pädiatrischen Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist die Identifikation prädisponierender Risikofaktoren für katheterassoziierte Komplikationen. Hierfür wurden, sofern vorhanden, Vergleiche mit der verfügbaren Literatur für prädisponierende Faktoren herangezogen. Folgende

Faktoren wurden untersucht: das Patient:innenalter, das für die Implantation benutzte Gefäß, die Grunderkrankung, die Indikation für die Implantation des tZVKs und die Anzahl der Lumen.

2. Material und Methoden

Datensammlung

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden im Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2017 Daten von pädiatrischen Patient:innen mit tunnelierten zentralen Venenkatheter erfasst. Die Kohorte wurde auf Einflussfaktoren für katheterassoziierte Komplikationen untersucht. Die Daten wurden retrospektiv aus Papierakten, digitalen Krankenakten, Operationsberichten und Röntgenaufnahmen der Klinik für Kinderheilkunde und der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Johann- Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt anonymisiert in einem Kalkulationsprogramm (MS Office: Excel) aufgenommen und ausgewertet. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Frankfurt am Main genehmigt (Nummer 172-18).

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle pädiatrischen Patient:innen bis 21 Jahre, bei denen unter standardisierten Bedingungen eine *offen chirurgische* oder *perkutane* Anlage eines *Hickman-/Broviac-* Kathetersystemen (*BARD Hickman-/Broviac-* zentralvenöser Katheter; Bard Access Systems, Salt Lake City, UT) erfolgt war und im Anschluss standardisiert mit Röntgen-Thorax kontrolliert wurde. Die entsprechende postoperative Dokumentation musste für die eingeschlossenen Patient:innen vorliegen.

Ausschlusskriterien waren die Anlage eines anderen Kathetersystems, sowie das Alter von über 21 Jahren. Des Weiteren wurden Patient:innen mit unvollständiger Dokumentation ausgeschlossen.

Definition von möglichen Einflussfaktoren

Folgende Subgruppen wurden als mögliche Einflussfaktoren bezüglich des Komplikationsrisikos gebildet:

1. Das Alter in Gruppen (0-1 Jahre, 1-5 Jahre, 5-12 Jahre, über 12 Jahre)
2. Das Geschlecht (männlich/weiblich)

3. Die Grunderkrankung (maligne/nicht-maligne)
4. Die Behandlungsindikation für die Implantation des Katheters (alleinige Chemotherapie, Chemotherapie und Stammzelltransplantation, Chemotherapie und Stammzelltransplantation und Radiotherapie, andere Behandlungsindikationen: Parenterale Ernährung/ Medikamentengabe)
5. Das zur Implantation verwendete Gefäß (Vena subclavia, Vena anonyma, Vena jugularis interna, Vena jugularis externa)
6. Die Anzahl der Lumen des verwendeten Katheters (einlumig, zweilumig, dreilumig)
7. die für die Implantation genutzte Anlagetechnik (*offen* versus *perkutan*)

Eine *postoperative Komplikation* wurde als unerwünschtes Ereignis definiert, welches mindestens 24 Stunden nach der Implantation auftrat und zu einer Explantation des Kathetersystems führte. Komplikationen, die nicht zu einer Explantation führten, wurden nicht eingeschlossen. Der Zeitpunkt der katheterassoziierten Komplikation wurde mit dem der Explantation gleichgesetzt.

Katheterassoziierte postoperative Komplikationen waren Infektionen (Hautinfektionen an der Austrittsstelle des Katheters, Tunnelinfektionen und Blutstrominfektionen bis hin zur Sepsis), Katheter-Dislokationen (Malposition, akzidentielle Entfernung), Katheter-Leckagen (Leckage außerhalb oder innerhalb der Haut), Okklusionen des Katheters und venöse Thrombosen (Weiterbestehen trotz Lysetherapie) und Gefäßthrombosen (durch Ultraschall- oder Kontrastmittelnachweis).

Auswertung:

Die Daten wurden deskriptiv und explorativ ausgewertet. Die unterschiedlichen Komplikationsraten der beiden Operationsmethoden (*offen chirurgisch* versus *perkutane* Anlage) wurden mit dem X^2 - Test, dem exakten *Fisher-Test*, sowie dem *Mann-Whitney-U-Test* auf signifikante Unterschiede getestet.

Für die Ermittlung der *Kathetertage in situ* wurde die Zeit der Implantation bis zur Explantation bzw. dem Tod der Patient:innen mit einliegendem Katheter berechnet. Die Standardisierung erfolgte durch die Ermittlung von Komplikationsereignissen in 1000

Kathetertagen, indem die Anzahl aller Komplikationen mit 1000 multipliziert und dann durch die Gesamtzahl der Kathetertage *in situ* dividiert wurden.

Risikostratifizierung und Subgruppen

Um Risikofaktoren zu erkennen, wurden kumulative Inzidenzen des Auftretens von Komplikationen in Subgruppen im ersten Jahr nach der Implantation innerhalb des Standardfehlers (SF) ermittelt (kumulative Ein-Jahres-Inzidenz= KI). Hierfür wurde der *Competing Risk Test* von Fine and Grey⁴¹ verwendet und auf *Kaplan-Maier-Kurven* aufgezeichnet. Der *Logrank Test* wurde verwendet, um die verschiedenen Variablen miteinander zu vergleichen. Die Testung auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels der Software R (Version 3.4.0), wobei ein p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant galt.

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographie

Innerhalb des beschriebenen Zeitraums wurden 333 Patient:innen erfasst, die zwischen 17 Tage und 21 Jahre alt waren. Davon waren 221 männlich und 165 weiblich (Tabelle 1). Der Altersmedian lag bei 6.34 Jahren (Range 0.05-21.85 Jahre). In dem untersuchten Zeitraum starben 31 Patient:innen mit ihrem implantierten tZVK. Kein Todesfall war mit einer Katheterkomplikation assoziiert.

Tabelle 1 Demographische Angaben

	Hickman Katheter/Broviac Katheter
Patient:innen	333
tZVKs	386
Alter in Jahren* - Median (range)	6.34 (0.05 -21.85)
Implantationen nach Altersgruppen	
0-1	39 (10.1)
1-5	131 (33.9)
5-12	124 (32.1)
>12	92 (23.8)
tZVKs nach Geschlecht (männlich/weiblich)	221/165

Maligne Erkrankungen waren die häufigsten Grunderkrankungen (319/386-82.6%, Tabelle 2), davon meistens Leukämien (167/386-43.3%), gefolgt von Lymphomen (42/386-10.9%). Seltener waren nicht-maligne Erkrankungen der Grund für die Katheteranlage (69/386-17.9%). Nicht-maligne Grundleiden waren meist hämatologischer Genese (35/386-9.1 %).

Tabelle 2 Implantationen pro Grunderkrankung

Grunderkrankung	tZVK	In %
Implantationen		
Benigne	69	17.8
- hämatologische Grunderkrankung	35	9.1
- Immundefekt Erkrankungen	17	4.4
- Sonstige ¹	17	4.4
Maligne	319	82.6
- Leukämie	167	43.3
- Lymphom	42	10.9
- Solider Tumor	90	23.3
- ZNS Tumor	18	4.7
Insgesamt	386	

¹**Sonstige:** Frühgeborenes, anorektale Fehlbildung, Mekoniumileus, nephrotisches Syndrom, Ösophagusatresie, early onset Morbus Crohn, kongenitale Dyskeratose, Hyperinsulinismus, zystische Fibrose, Osteopetrose, Morbus Hirschsprung

3.2 Details zur Katheteranlage und Behandlungsindikationen

Es wurden 386 Katheter bei 333 Patient:innen angelegt. 333 Katheterimplantationen stellten die Erstimplantation dar, 45 Zweitimplantation, acht Katheter eine Drittimplantation. Davon waren 90.4 % zweilumig, 4.9 % hatten drei Lumina und 4.7 % waren einlumig (s. Anhang Tabelle 7).

Die *perkutane Punktion* wurde dabei mit 86 % am häufigsten für die Anlage gewählt (332/386 tZVK). Die Implantation erfolgte in 80.3 % der Fälle in die V. subclavia (310/386 tZVKs), gefolgt von der V. anonyma (22/386 tZVKs). Die *offen chirurgische* Freilegung der Gefäße erfolgte in nur 54 Fällen (332/386 tZVK, vorrangig in die V. jugularis interna (28/386 tZVKs) oder externa (26/386 tZVKs).

Chemotherapie war die häufigste Behandlungsindikation für die Implantation eines tZVKs (213/386 tZVK, Chemotherapie 55.2%, Tabelle 3).

Tabelle 3 Behandlungsindikationen

Behandlungsindikationen	n (%)
Chemotherapie	213 (55.2)
Chemotherapie + SZT ¹	23 (6.0)
Chemotherapie + Radiotherapie	72 (18.7)
Chemotherapie + Radiotherapie+ SZT ¹	11 (2.9)
SZT ¹	48 (12.4)
pE ² / Medikamentengabe	19 (4.9)

¹SZT: Stammzelltransplantation, ² pE= parenterale Ernährung

Parenterale Ernährung (11/19 Fälle) oder Medikamentengabe (8/19 Fälle) war in 19 Fällen die Behandlungsindikation für tZVKs. Diese wurde bei benignen Erkrankungen gestellt, welche unter "Sonstige" zusammengefasst wurden.

Lag eine Leukämie, ein solider Tumor, oder ein ZNS Tumor als Grunderkrankung vor, folgte gemäß dem individuellen Behandlungsplan eine zusätzliche Stammzelltransplantation in 23 Fällen (6.0 %) (Abbildung 1).

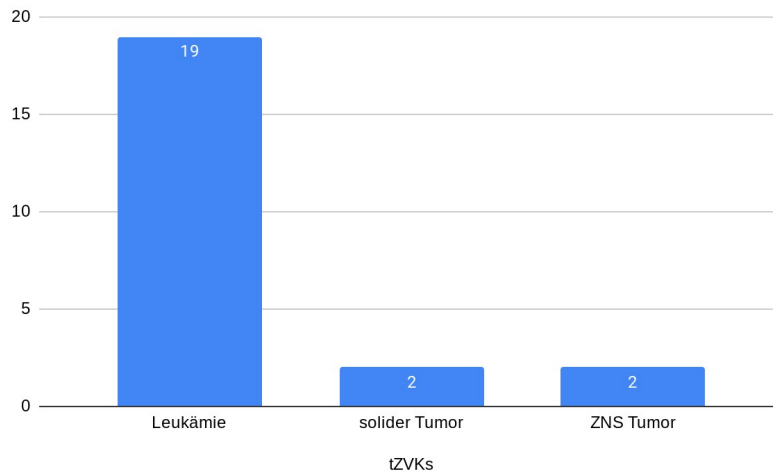


Abbildung 1: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie und Stammzelltherapie

In weiteren 72 Fällen bestand die Therapie aus einer Chemotherapie und einer Radiotherapie (72/386-18.7%). Hier waren vor allem solide Tumoren, Leukämien und seltener ZNS Tumoren oder Lymphome das Grundleiden (Abbildung 2).

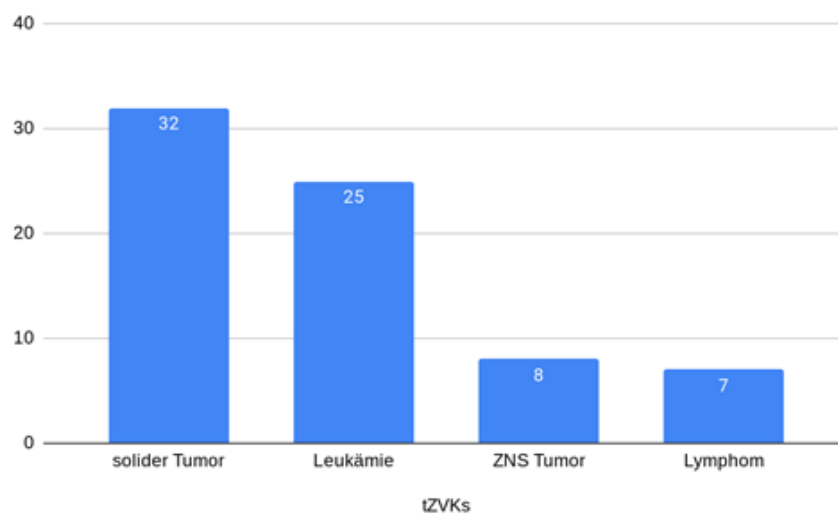


Abbildung 2: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie und Radiotherapie

In elf Fällen kam eine Kombination aus Chemotherapie, Stammzelltransplantation und Radiotherapie zum Einsatz (11/386-2.8%). Grund hierfür waren Leukämien, ein Lymphom und ein solider Tumor (Abbildung 3).

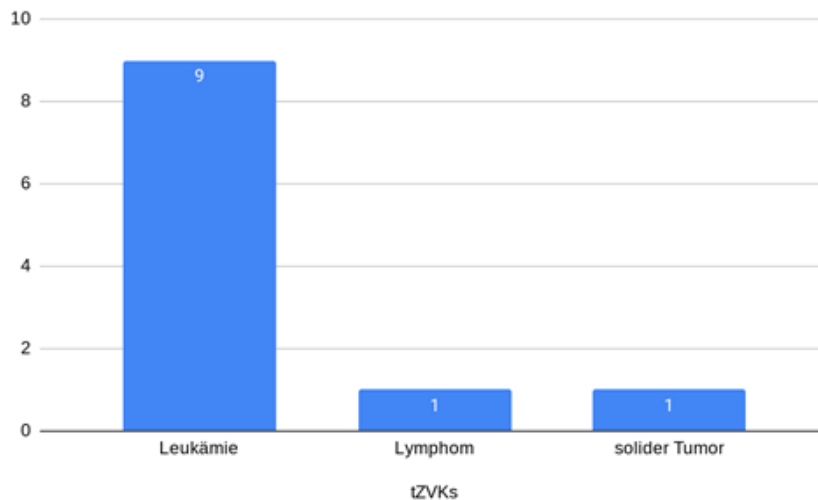


Abbildung 3: Erkrankungen mit Behandlung bestehend aus Chemotherapie, Radiotherapie und Stammzelltransplantation

Insgesamt gab es also 83 Katheter, die für ein Therapieregime mit Chemotherapie (72 Katheter) und teilweise Stammzelltransplantation (11 Katheter) implantiert wurden, das eine Radiotherapie vorsah, wobei die mediane Bestrahlungsdosis bei 27.2 Gray lag (± 15.8 SF).

3.3 Postoperative Komplikationen

Bei 85/386 tZVKs (22.0 %) wurde eine Komplikation festgestellt. 81 der 85 Komplikationen traten im ersten Jahr nach Implantation auf. Das resultiert in einer kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz von 21.0 % (± 0.7 % SF). Insgesamt traten die Komplikationen nach einem medianen Zeitintervall von 125 Tagen auf (Range 3-608 Tage) und es wurde eine Komplikationsrate von 0.93 Komplikationen pro 1000 Kathetertagen ermittelt (Tabelle 4). Das bedeutet, dass es circa zu einer Komplikation pro 1000 Kathetertagen kam.

Tabelle 4 Katheter Charakteristika und Inzidenz von postoperativen Komplikationen

	Anzahl tZVK (%)
	n=386
Anzahl der Katheter mit/ohne Komplikationen	301 (78.0)
<i>explantiert*</i>	270 (69.9)
<i>Katheter in situ zum Zeitpunkt des Todes</i>	31(8.0)
Anzahl der Katheter mit Komplikationen	85 (22.0)
Kathetertage: Median (Range)	
- Alle Patient:innen	234 (3-2192)
- ohne Komplikationen	242 (11-2192)
- mit Komplikationen	125 (3-608)
Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz in % (SF)	21.0 (\pm 0.7)
Kathetertage gesamt	91.252
Komplikationen pro 1000 Kathetertagen in situ**	0.93

* Bei Ende der Therapie, **Komplikationen pro 1000 Kathetertagen = Anzahl der Komplikationen x 1000

/Gesamtanzahl der Kathetertage

Die häufigste katheterassoziierte Komplikation war eine Infektion (51/85-60.0 %; 0.56 Infektionen pro 1000 Kathetertagen). Infektionen traten im Median 148 Tage (Range 6-608 Tage) nach der Implantation des Katheters auf. Die kumulative Ein-Jahres-Inzidenz für das Auftreten einer Infektion im ersten Jahr nach der Implantation belief sich auf 12.2 % (\pm 1.7 % SF). 11/51 Infektionen wiesen positive Blutkulturen für eine Bakteriämie auf, mit einer kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz von 0.12 Infektionen in 1000 Kathetertagen (Tabelle 5). Hierbei wurde in neun Fällen eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis* festgestellt, vier mit *Pseudomonas aeruginosa*, zwei mit *Staphylococcus aureus* und jeweils eine mit *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis* nachgewiesen.

Dislokationen waren die zweithäufigste katheterassoziierte Komplikation (26/85-30.6 %; 0.29 Dislokationen pro 1000 Kathetertagen) und zeigten eine kumulative Ein-Jahres-Inzidenz im ersten Jahr nach der Implantation von 6.2 % (\pm 1.2 % SF). Dislokationen ereigneten sich zeitlich früher als andere Komplikationen, im Median nach 69.5 Tagen (Range 3-453 Tage). Viele Dislokationen waren akzidentelle Entfernungen des Katheters. Akzidentelle Entfernungen ereigneten sich bei einem medianen Lebensalter von 44 Monaten (3.6 Jahre). Später und seltener traten Okklusionen (4/85

Komplikationen- 4.7 %), Katheterleckagen (3/85 Komplikationen-3.5 %) und venöse Thrombosen (1/85 Komplikationen- 1.2 %) auf (Tabelle 5).

Tabelle 5 Postoperative Katheterassoziierte Komplikationen

Komplikation	Gesamtzahl (%), n=85	Mediane Kathetertage in situ in Tagen, bis zum Auftreten Katheterkomplikationen (Range)	% aller tZVKs- Ein- nach Implantation	pro 1000 Kathetertagen*
Infektion	51 (60.0)	148 (6-608)	12.2 ± 1.7	0.56
- ohne Bakteriämie	40	-	-	0.43
- mit Bakteriämie	11	-	-	0.12
Dislokation	26 (30.5)	69.5 (3-453)	6.2± 1.2	0.29
- akzidentielle Entfernung	19**	-	-	0.21
- Cuff Lösung	3	-	-	0.02
- Malposition	2	-	-	-
Okklusion	4 (4.7)	196.5 (36-256)	1.0 ± 0.08	0.04
Leckage	3 (3.5)	215 (12-344)	0.8± 0.02	0.03
Venöse Thrombose	1 (1.2)	196	0.3	0.01

*basierend auf 92,107 Kathetertagen, ** Alters Median: 44 Monate

3.4 Risikofaktoren für Komplikationen

3.4.1 Geschlecht und Alter

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei der kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz (KI) für das Auftreten tZVK assoziierter postoperativer Komplikationen zwischen dem männlichen (KI 19.5 ±2.7 % SF) und weiblichen Geschlecht nachgewiesen werden (KI 21.8 ±3.2 % SF, p=0.682, s. Anhang Abbildung 8).

Dagegen gab es statistisch signifikante Unterschiede bei der Analyse der Altersgruppen bezogen auf die kumulative Ein-Jahres-Inzidenz (p=0.003, Abbildung 1): Katheter, die bei unter Einjährigen implantiert wurden, trugen das größte Risiko für eine postoperative Komplikation (kumulative Ein-Jahres-Inzidenz von 41.0 % ± 7.9 % SF, Abbildung 4).

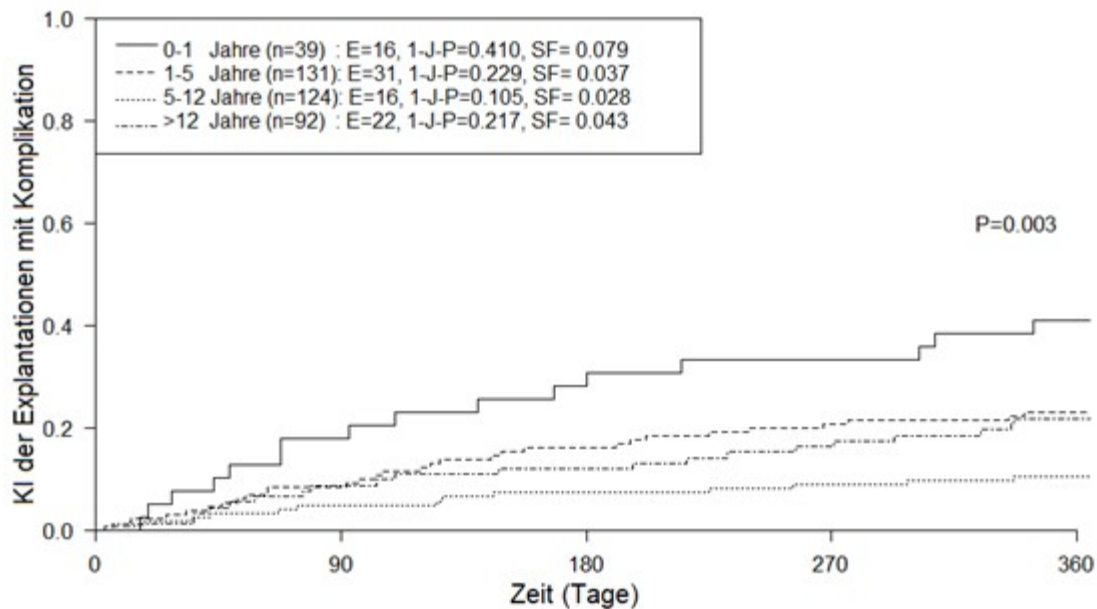


Abbildung 4: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Alter

3.4.2 Erkrankungsgruppe und Behandlungsindikation für einen tZVK

In Tabelle 6 wird die Komplikationsrate (in kumulativen Ein-Jahres-Inzidenzen) bezüglich der Risikofaktoren der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der Behandlungsindikation dargestellt.

Nicht-maligne Grunderkrankungen zeigten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine katheterassoziierte Komplikation im Vergleich zu malignen Erkrankungen ($p < 0.001$). (tZVKs nicht-malignen Grunderkrankungen: 46.3 % (± 6.1 % SF) Komplikationen im ersten Jahr). Zu Katheter-Infektionen kam es gehäuft bei hämatologischen Grunderkrankungen und ZNS Tumoren (1-J-P KI 28.6 % ± 7.6 % SF, 23.5 % ± 10.3 % SF, 47.1 ± 12.1 % SF).

Katheter-Dislokationen waren bei Patient:innen mit ZNS Tumoren, hämatologischen Erkrankungen und Immundefekten (1-J-P KI 23.5 % ± 10.3 % SF, 17.1 % ± 6.4 % SF, 11.8 % ± 7.8 % SF) häufig. Katheter, welche für Stammzelltransplantationen bei nicht-malignen Grunderkrankungen implantiert wurden, hatten bezogen auf die Infektion am meisten Komplikationen im ersten Jahr (43.8 % ± 0.72 % SF).

(für detaillierte Risikofaktorenanalyse in *Kaplan-Maier-Kurven*: s. Anhang Abbildung 9 bis 11).

Die Erkrankungen, welche unter "Sonstige" zusammengefasst wurden, zeigten mit 58.8% Komplikationsereignissen im ersten Jahr nach Implantation die höchste Rate an Komplikationen. 47.1% (\pm 12.1 % SF) der Infektionen traten bei diesen Kathetern auf (s. Anhang Abbildung 6b). TZVKs, die für eine parenterale Ernährung oder eine andere Medikamentengabe implantiert wurden, wiesen im ersten Jahr nach Implantation in 52.6% (\pm 11.5 % SF) eine Komplikation auf und in 36.8% (\pm 11.1 % SF) der Fälle kam es zu einer Infektion.

Tabelle 6 Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der tZVKs in Bezug auf vorliegende Grunderkrankung und Behandlungsindikationen

Charakteristika	tZVK Anzahl (n)	Totale Inzidenzen der Komplikationen			spezifische Inzidenzen der speziellen Komplikationen					
		Komplikationen gesamt (n)	kumulative Ein-Jahres-Inzidenz (\pm SF)	p-Wert	Infektionen Anzahl	kumulative Ein-Jahres-Inzidenz von Infektionen (\pm SF)	p-Wert	Dislokationen Anzahl	kumulative Ein-Jahres-Inzidenz von Dislokationen (\pm SF)	p-Wert
Grunderkrankung				<0.001			<0.001			0.007
Leukämie	167	29	0.150 (0.028)		18	0.090 (0.022)		7	0.036 (0.014)	
Lymphom	42	3	0.048 (0.033)		1	0.024 (0.024)		2	0.024 (0.024)	
Solider Tumor (außerhalb ZNS)	90	12	0.133 (0.036)		7	0.078 (0.028)		4	0.044 (0.022)	
ZNS Tumor	17	8	0.471 (0.121)		4	0.235 (0.103)		4	0.235 (0.103)	
hämatologische Erkrankung	35	18	0.486 (0.084)		11	0.286 (0.076)		6	0.171 (0.064)	
Immundefekt	17	5	0.294 (0.111)		2	0.118 (0.078)		2	0.118 (0.078)	
Sonstige*	17	10	0.588 (0.119)		8	0.471 (0.121)		1	0.059 (0.057)	
Behandlungs Modalitäten				<0.001			<0.001			0.170
Chemotherapie	213	34	0.150 (0.024)		18	0.080 (0.019)		12	0.052 (0.015)	
Chemotherapie, SZT**	23	5	0.174 (0.079)		4	0.130 (0.700)		0	-	
Chemotherapie, Radiotherapie	72	10	0.125 (0.039)		4	0.056 (0.027)		5	0.056 (0.027)	
Chemotherapie, Radiotherapie, SZT	11	4	0.273 (0.134)		4	0.273 (0.134)		0	-	
SZT	48	21	0.438 (0.072)		13	0.271 (0.064)		7	0.146 (0.051)	
p/E***/Medikamentengabe	19	11	0.526 (0.115)		8	0.368 (0.111)		2	0.105 (0.070)	

*Frühgeborenes, anorektale Fehlbildung, Mekoniumileus, nephrotisches Syndrom, Ösophagusatresie, early onset Morbus Crohn, kongenitale Dyskeratose, Hyperinsulinismus, zystische Fibrose, Osteopetrose, Morbus Hirschsprung,** SZT= Stammzelltherapie, ***pE= Parenterale Ernährung

3.4.3 Katheter-Lumen

Die kumulative Ein-Jahres-Inzidenz für das Auftreten postoperativer Komplikationen im ersten Jahr nach der Implantation unterschied sich statistisch signifikant bezüglich der Katheter-Lumen ($p=0.004$, Abbildung 5). Einlumige tZVKs zeigten das höchste

Komplikationsrisiko von 50 % (± 11.8 % SF).

Einlumige (KI 27.8 % ± 10.6 % SF) und dreilumige Katheter (31.9% ± 10.7 % SF) waren zudem besonders anfällig für Infektionen. Der Altersmedian von den Patient:innen, die einen einlumigen Katheter erhielten, lag bei vier Monaten. In fünf Fällen war der Katheter bei einer malignen, in 13 Fällen bei einer nicht-malignen Grunderkrankung implantiert. Die häufigste Indikation war die parenterale Ernährung oder andere Medikamentengabe (14/18 einlumige tZVKs), gefolgt von Chemotherapie (4/18 einlumige tZVKs).

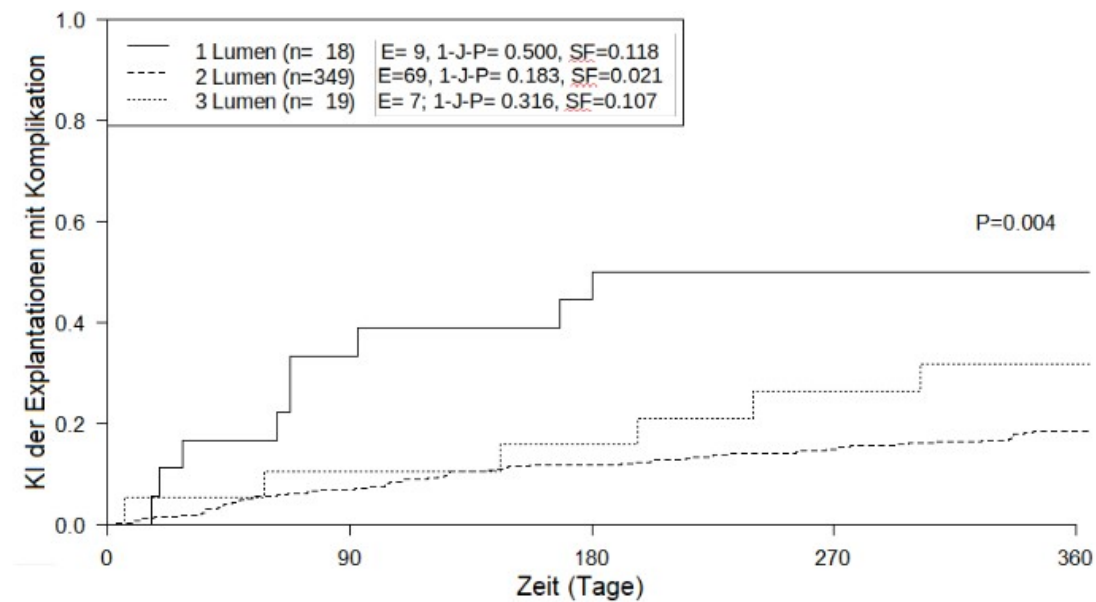


Abbildung 5: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Katheterlumen

3.4.4 Anlagegefäß und Implantationstechnik

Die in der V. jugularis interna implantierten Katheter wiesen mit 42.9 % (± 9.4 % SF, Abbildung 6) die meisten Komplikationen im ersten Jahr auf. Katheter in der V. jugularis externa zeigten mit 23.1 % (± 8.3 % SF) die zweithäufigsten Komplikationen, gefolgt von der V. subclavia (19.3 % ± 2.2 % SF). Am wenigsten Komplikationen traten in der V. anonyma im ersten Jahr der Implantation auf (4.8 % ± 4.6 % SF).

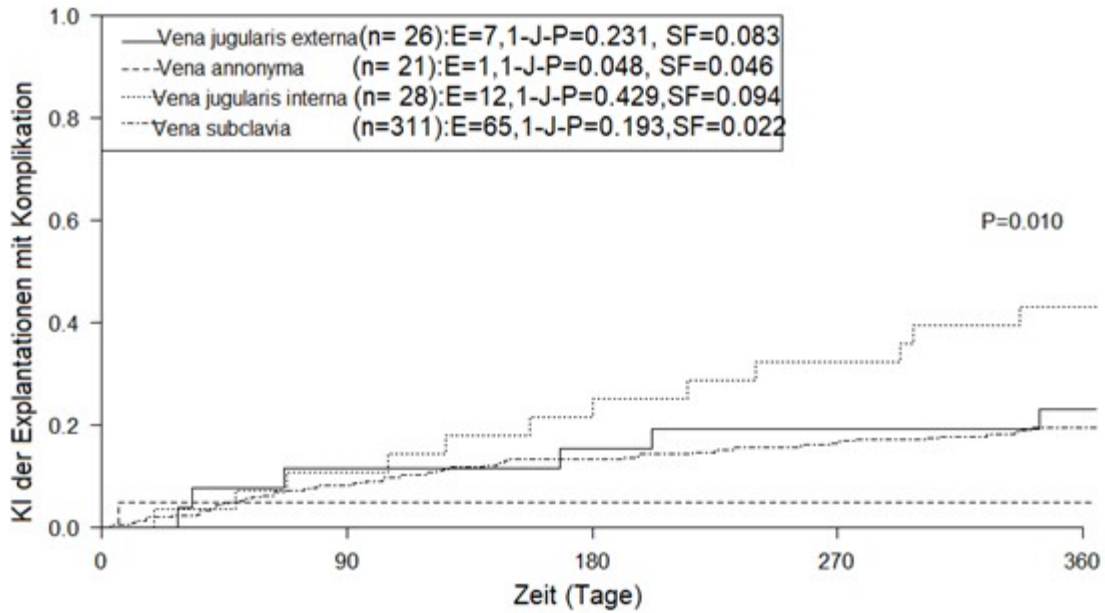


Abbildung 6: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und benutztem Gefäß

Die *offen chirurgische* Anlage zeigte weitaus höhere kumulative Werte für Komplikationen (33.3 %- ±6.4 % SF), als die Katheter, welche mittels *perkutaner Punktion* implantiert wurden (18.4 % ±2.1 % SF, p=0.01; Abbildung 7).

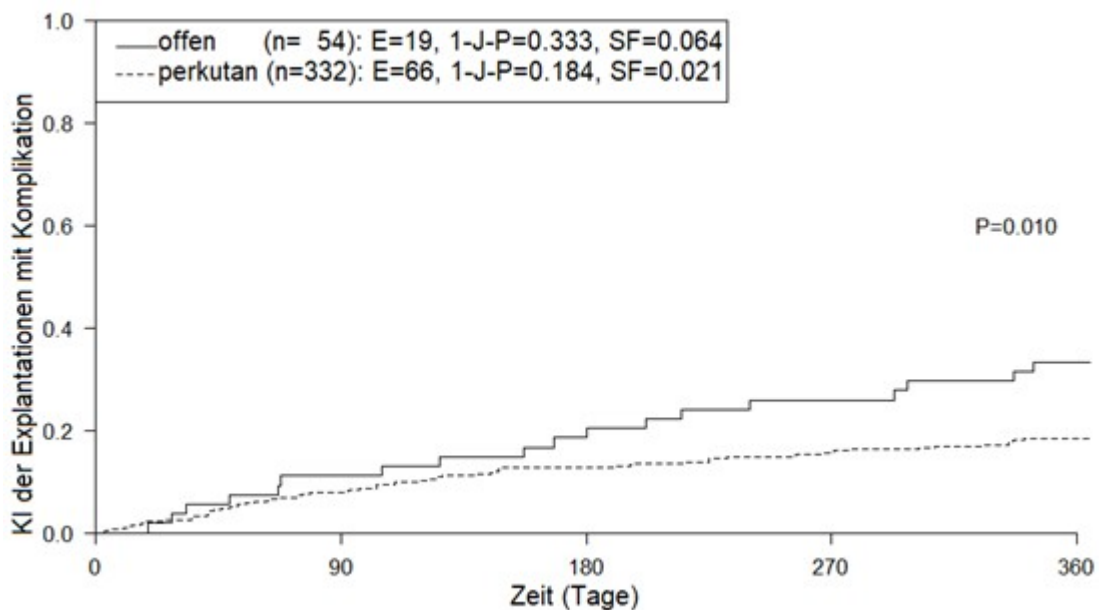


Abbildung 7: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von benutzter Technik

4. Diskussion

4.1 Postoperative Komplikationen

Bei 85 von 386 tunnelierten Kathetern traten postoperative Komplikationen auf (22%). Die allgemeine katheterassoziierte Komplikationsrate ist vergleichbar mit Ergebnissen einer Metaanalyse von Ullman et al.⁴⁰, laut der in einem pädiatrischen Kollektiv die Komplikationsrate von *Hickman-/Broviac-* Kathetern bei 29.2% (95% Konfidenzintervall 15.9-44.6) liegt. Im Gegensatz zu den erfassten Studien in der Metaanalyse von Ullman et al.⁴⁰ wurden in der vorliegenden Studie nur Komplikationen, die zu einer Explantation führten, gezählt, nicht aber konservativ behandelte Komplikationen, wie beispielsweise die antibiotische Therapie bei Infektionen oder eine Lysetherapie bei Okklusionen.³⁹ In der hier untersuchten Studie wurden entsprechend der Einschlusskriterien keine konservativ behandelten Komplikationen berücksichtigt. Die höhere Komplikationsrate in der Studie von Ullman et al.⁴⁰ ergibt sich demnach aus der unterschiedlichen Definition und den unterschiedlichen Einschlusskriterien von Komplikationen.

Infektionen

Die vorliegende Studie bestätigt Ergebnisse aus der Literatur, dass Infektionen häufige postoperative Komplikationen sind. Die in der Literatur angegebene Komplikationsrate variiert dabei stark von 7.4%-36.5%.^{13,21,22,42} Diese Zahlen sind jedoch nur zum Teil vergleichbar, da zumeist verschiedene Kathetersysteme kombiniert ausgewertet wurden.³⁹ In der vorliegenden Studie traten Infektionen mit einem Median von 148 Tagen nach der Implantation auf. Damit ereigneten sich diese später als in der Studie nach Van De Wetering et al.⁴³, bei der 70 % der Infektionen bereits in den ersten 50 Tagen nach der Implantation auftraten.⁴³ Dieser Unterschied kann eventuell darauf zurückgeführt werden, dass die Autor:innen im Gegensatz zur vorliegenden Studie verschiedene Kathetersysteme eingeschlossen haben. Außerdem lag der Altersmedian in der Studie von Van De Wetering et al.⁴³ bei 4 Jahren und damit unter dem Median von 6.34 Jahren der hier vorliegenden Studie.

Die hier untersuchten Komplikationen wiesen eine positive Blutkultur nur in 0.12 Fällen in 1000 Kathetertagen auf und damit seltener als in der aktuellen Literatur. In der

Studie von Van Gent et al.²³ wurde die Komplikationsrate einer positiven Katheterspitzenkultur in 0.57 in 1000 Kathetertagen beschrieben. In der Studie nach Cesaro et al.³², die neben 96 % *Hickman-/Broviac*-Kathetern auch andere Kathetertypen untersuchte, findet man 0.4 Fälle in 1000 Kathetertagen. Somit wurden in der vorliegenden Studie deutlich seltener positive Bakterienkulturen nachgewiesen. Dies kann zum Teil auf eine antibiotische Vorbehandlung vor der Blutentnahme zurückzuführen sein. Ferner gab es klinisch vermutete Infektionen (0.43 Infektionen pro 1000 Kathetertage), bei der jedoch kein Blutkulturnachweis erbracht werden konnte. Van Gent et al.²³ berichteten von 1.63 Blutkultur-negativen-Infektionen pro 1000 Kathetertagen, also einer höheren Rate an Infektionen. Diese erhöhten Zahlen ergeben sich wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Definition der Komplikationen, insbesondere mit dem Einbezug erfolgreich antibiotisch behandelter Infektionen (ohne Explantation).²³ In der vorliegenden Studie wurden nur Katheterkomplikationen, die zur Explantation führten gewertet.

Faktoren, welche zur Ausbildung von Katheterinfektionen führen, wurden in dieser Studie nicht analysiert. Wissenschaftlicher Konsens ist jedoch, dass es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die zu einer Infektion führen können.³³ Da die Infektion aktuell die häufigste Komplikation darstellt, ist außerdem darüber nachzudenken, inwieweit die Detektion von Infektionen nach Katheteranlage standardisiert werden kann. So sind neben der klinischen engmaschigen Kontrolle eine regelmäßige Temperaturkontrolle und Laborkontrollen nach Protokollen vorstellbar, um frühzeitig Entzündungszeichen zu detektieren.²⁸ Es gibt bereits Hinweise, dass die Implementierung eines multidisziplinären Teams für die Katheterpflege und die konsequente systematische Berichterstattung über Infektionsraten das postoperative Komplikationsrisiko minimieren können.³³ Parallel dazu wären weitere Überlegungen zur Veränderung der Beschaffenheit der tZVKs und damit einer Minimierung des Infektionsrisikos sinnvoll. Das Infektionsrisiko von tZVKs wurde bereits durch die Benutzung einer Filzmuffe sowie die subkutane Tunnelierung des Katheters verringert.⁶

Dislokationen

Dislokationen sind in dieser Studienpopulation die zweithäufigste katheterassoziierte Komplikation (6.7 % aller tZVKs, 0.29/1000 Kathetertagen). Dieses Ergebnis ist

vergleichbar mit Komplikationsraten in der Literatur von 6.5-8.8 %, ^{7,22,23,34} beziehungsweise 0.24/1000 Kathetertagen (95 % Konfidenzintervall 0.03-0.46).⁴⁰ Bezogen auf alle postoperativen Komplikationen machen Dislokationen in der vorliegenden Arbeit 30.5 % der Explantationsgründe aus. Diese traten im Vergleich meist zeitlich früher als Infektionen, im Median nach 69.5 Tagen nach Implantation auf. Ein möglicher Einflussfaktor für erhöhte Dislokationsraten ist das junge Patient:innenalter, bei denen hauptsächlich Dislokationen auftraten (s. unten).⁴

Okklusionen

Ullmann et al.⁴⁰ berichteten in ihrer Metaanalyse von einer Katheterverschlussrate von 0.85 pro 1000 Kathetertagen (95 % Konfidenzintervall 0,48-1,23). In der hier vorliegenden Studie beträgt die Rate lediglich 0.04 Verschlussereignisse pro 1000 Kathetertagen. Es wurden allerdings nur Verschlüsse einbezogen, die zu einem tatsächlichen Katheterersatz führten. Um Katheterverschlüsse zu verhindern, wird das Katheterlumen in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main routinemäßig mit Heparinlösung (100 Einheiten/ml) geblockt, wie auch bei Revel- Vilck et al.³⁵. Auch dies könnte Auswirkungen auf die niedrige Komplikationsrate haben. Die meisten der in der oben erwähnten Metaanalyse untersuchten Studien haben ihr Blockungsregime nicht spezifiziert,⁴⁰ sodass ein Vergleich zu unterschiedlichen Vorgehensweisen aktuell nicht möglich ist.

Zusätzlich konnte in dieser Erhebung nur eine einzige venöse Thrombose als Komplikation festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass Routine-Screening auf Venenthrombosen bei Patient:innen mit zentralvenösen Kathetern der untersuchten Studienpopulation fehlen.³⁵ Nur symptomatische oder zufällig identifizierte Thrombosen werden überhaupt registriert. Daher sind venöse Thrombosen bei tZVKs selten erfasste Ereignisse, sowohl in der vorliegenden Studie (0.01/1000 Kathetertage), als auch in der Literatur (0.04/1000 Kathetertage- 95 % Konfidenzintervall 0,01-0,07⁴⁴). Fraglich bleibt, ob es nicht detektierte Thrombosen gibt. In dem Fall wäre ein standardisiertes Screening (wie regelmäßige Ultraschalldiagnostik) sinnvoll, insbesondere bei Faktoren, die eine Thrombose begünstigen, wie eine lange Liegezeit,¹⁷ eine positive Familienanamnese für tiefe Venenthrombosen und die Position des Katheterendes in der V. cava anstelle des rechten Atriums.³⁵

4.2 Risikofaktoren für katheterassoziierte Komplikationen

Alter

Ein bereits beschriebener Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen ist das Patient:innenalter.^{2,4,7,23,32} Die vorliegende Studie unterstreicht das Alter als Einflussfaktor. Vor allem Kinder im Alter von unter einem Jahr erlitten häufiger katheterassoziierte postoperative Komplikationen ($p < 0,003$). Die häufigste Indikation für eine Katheteranlage bei Kindern unter einem Jahr war in dieser Arbeit die Notwendigkeit von parenteraler Ernährung. Es ist bekannt, dass Patient:innen, welche parenterale Ernährung erhalten, besonders häufig Komplikationen erleiden. Zum Beispiel haben Anderson et al.⁴⁵ Säuglinge und Kinder mit dem Bedarf an parenteraler Ernährung bei zugrunde liegendem Darmversagen untersucht und konnten dies feststellen.

Auffällig ist zudem, dass Entfernungen bzw. Dislokationen vorrangig bei Kleinkindern auftreten (medianes Alter von 3.6 Jahren). Hier ist zu spekulieren, dass gerade in diesem jungen Alter ein unbewusstes Greifen und Nesteln am Katheter zur Dislokation führen könnte.

Weiter ist festzuhalten, dass das Alter maßgeblich die Implantationsmethode und die Wahl des Gefäßes beeinflusst und somit auch Auswirkungen auf diese Risikofaktoren haben kann.¹⁷ So haben Säuglinge sehr kleine Gefäße, weshalb sich diese nicht für eine primäre Punktion und vor allem nicht für eine Dilatatoreinlage eignen und die *offen chirurgische* Implantation in ein zervikales Gefäß bevorzugt wird.¹⁷ Wie im Folgenden genauer beschrieben wird, geht dieses Verfahren jedoch womöglich mit einer erhöhten Komplikationsrate einher.^{13,14}

In der vorliegenden pädiatrischen Studienpopulation konnte im Gegensatz zum adulten Patient:innenkollektiv nicht gezeigt werden, dass die Kathetereinlage in zervikalen Venen komplikationsarm ist,^{46,47} sondern sehr hohe Komplikationsraten aufweist. Insbesondere die Anlage in der V. jugularis interna zeigte sich als risikobehaftet (42.9% Komplikationen im ersten Jahr nach der Implantation). Auch hier lässt sich die *offene chirurgische* Anlage als möglicher intervenierender Risikofaktor vermuten. Um den Anlageort als Risikofaktor näher beleuchten zu können, bedarf es einer größeren systematischen Analyse beider Implantationsmethoden und Patient:innen in allen Altersgruppen.

Implantationstechnik

Bisher wurden die beiden häufigsten Implantationsmethoden, die *offen chirurgische* und die *perkutane* Anlage, bezüglich postoperativer Komplikationen nur in wenigen Studien miteinander verglichen.^{13,14} In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Katheter, die *offen chirurgisch* implantiert wurden, häufiger postoperative katheterassoziierte Komplikationen aufweisen als perkutan implantierte Systeme ($p < 0,009$). Cesaro et al.³² kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die *offen chirurgische* Technik mit mehr postoperativen Komplikationen assoziiert ist. Allerdings wurden bei Cesaro et al.³² verschiedene Kathertypen wie vollimplantierbare und tunnelierte Kathetersysteme in ihrer multivariaten Analyse verglichen. Andere sahen keinen Unterschied zwischen den Implantationstechniken.¹⁴ Durch die benannte kürzere Operationsdauer und Wiederverwendbarkeit von benutzten Venen in Kombination mit der, in dieser Studie, geringeren Komplikationsrate, scheint es sinnvoll, die *perkutane* Punktion, wenn es die anatomischen Verhältnisse zulassen, weiterhin als Verfahren der ersten Wahl vor der *offen chirurgischen* Technik zu nutzen.¹¹

Behandlungsindikation und Grunderkrankung

Patient:innen mit maligner Grunderkrankung oder intensiver Chemotherapie mit konsekutiver Neutropenie werden in der Literatur als risikobehaftet für tZVK-Komplikationen beschrieben.^{42,48,49} In unserer Kohorte wiesen Patient:innen mit malignen Erkrankungen jedoch weniger Komplikationen auf als Patient:innen mit benignen Erkrankungen, wie z.B. hämatologischen Erkrankungen. Risikobehaftet zeigten sich insbesondere tunnelierte Katheter im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen oder parenteraler Ernährung.

Es gibt nur wenige Studien, die über das Risikoprofil von katheterassoziierten Komplikationen bei Patient:innen mit Stammzelltransplantation berichten. Adler et al.² haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Stammzelltransplantationen mit Katheterinfektionen und vorzeitiger Entfernung beschrieben. Eine aktuelle Studie zu tZVK-Komplikationen, die sowohl *Hickman*- als auch *Groshong*-Katheter untersuchte, zeigte eine vergleichbare Gesamtkomplikationsrate von 25% bei Kathetern für Stammzelltransplantationen, allerdings bei Immunschwächekrankheiten.³⁴

Katheter, die zur Behandlung von ZNS Tumoren in der hier untersuchten Kohorte

implantiert wurden, trugen ebenfalls zu einer höheren Gesamtinzidenz für Komplikationen bei (8/17 Komplikationen von tZVKs). Eine hohe Inzidenz von tZVK-Komplikationen bei Kindern mit ZNS Tumoren wurde bisher nicht berichtet, sodass dieses Ergebnis aktuell nur schwierig interpretiert werden kann, da die Fallzahlen zu gering sind. Dies sollte aber ein Ansatzpunkt für weitere Erhebungen sein. Patient:innen mit ZNS Tumoren erhalten häufig zusätzlich zur Chemotherapie eine Strahlentherapie. In unserer Kohorte konnten wir in dieser Behandlungsgruppe (Chemotherapie und Strahlentherapie) keine höhere kumulative Ein-Jahres-Inzidenz von Komplikationen erkennen. Eine mögliche Interferenz von ventrikulären Shunts in der Nähe von zentralvenösen Kathetern ist nach diesen Ergebnissen unwahrscheinlich.

Die parenterale Ernährung scheint stark risikobehaftet zu sein. Allerdings muss auch hier festgehalten werden, dass vor allem Patient:innen unter einem Jahr, welche auf Grund des Alters ein erhöhtes Risiko aufwiesen, eine parenterale Ernährung erhielten. Eine mögliche Erklärung ist das allgemein erhöhte Infektionsrisiko der parenteralen Ernährung, welches bereits von Anderson et al.²⁵ und van Gent et al.²³ beschrieben wurde.

Es zeigte sich außerdem, dass benigne Grunderkrankungen stärker risikobehaftet sind als maligne. Hierbei ist festzuhalten, dass benigne Grunderkrankungen vor allem die Behandlungsindikation für eine parenterale Ernährung stellten, welche in dieser untersuchten Studie mit 52.6% das höchste Komplikationsrisiko aufwies. Folglich kann nicht eindeutig geklärt werden, ob das erhöhte Komplikationsrisiko auf Grund der Grunderkrankung oder der parenteralen Ernährung besteht. Weitere Analysen sollten dringend erfolgen, um diesen Risikofaktor stärker zu beleuchten.

Katheterlumen

In der vorliegenden Studie hat die Anzahl der Lumina der Katheter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen ($p=0,004$). Katheter mit einem einlumigen und einem dreilumigen Katheter wiesen dabei eine höhere kumulative Ein-Jahres-Inzidenz bezogen auf das Ereignis einer Infektion auf als zweilumige Katheter. Allerdings sind die sehr unterschiedlichen Gruppengrößen zu beachten und als eine Limitation der statistischen Untersuchungen zu werten. Auch kommen andere Risikofaktoren als Ursache in Betracht, wie beispielsweise junges Patient:innenalter und

parenterale Ernährung, sodass die hier ermittelte statistische Signifikanz kritisch interpretiert werden muss.

Van Bosch et al.³⁶ und Cesaro et al.³² beschrieben zweilumige Katheter als prädisponierenden Faktor für postoperative Komplikationen, dagegen spricht sich Van Gent et al.²³ für die Sicherheit von zweilumigen Kathetern aus.

Einlumige Katheter wurden bisher nicht als besonders komplikationsbehaftet beschrieben. Es bleibt daher unsicher, welche Bedeutung einlumigen Kathetern als Risikofaktor zukommt. Zu berücksichtigen ist, bei welchen Kindern bevorzugt einlumige Katheter implantiert wurden. Es zeigt sich, dass es sich vornehmlich um Patient:innen unter einem Jahr handelt, welche vor allem mittels *chirurgischer Freilegung* für eine parenterale Ernährung den Katheter implantiert bekamen. Ein junges Alter und parenterale Ernährung wurden wie oben beschrieben als Risikofaktoren für das Erleiden postoperativer Komplikationen gewertet. Beide Aspekte können die Komplikationsrate bei einlumigen Kathetern verfälschen. Auch die *offen chirurgische* Implantation scheint wie bereits beschrieben einen negativen Einfluss zu nehmen. Ferner litten viele Kinder, die einen einlumigen Katheter erhielten, unter nicht-malignen Grunderkrankungen, welche ebenfalls mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sind.

Um weitere Hinweise auf den Einfluss auf postoperative Komplikationen in Verbindung mit Katheterlumen zu erhalten, bedarf es weiterer Studien. Die Rolle kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden, sondern lediglich einen neuen Anhaltspunkt liefern.

4.3 Limitationen

Obwohl die Gesamtzahl der eingeschlossenen tZVKs ausreichend hoch ist, sind bestimmte Untergruppen zahlenmäßig unterrepräsentiert, sodass für diese keine eindeutigen Aussagen möglich sind. Teilweise sind die Patient:innendaten mit einem Bias behaftet, da sich einige Risikofaktoren gegenseitig bedingen, und dadurch nicht immer einzeln bezogen auf das Komplikationsrisiko beurteilt werden können. Besonders deutlich wird dies hinsichtlich der verschiedenen Katheterlumen. So ist es begrenzt möglich, eine Aussage über das postoperative Komplikationsrisiko einlumiger Katheter zu treffen, da diese von vielen Faktoren beeinflusst werden, wie das

Patient:innenalter, das benutzte Gefäß, die Operationsmethode und die Indikation zur parenteralen Ernährung.

Als weitere Limitation muss gelten, dass verschiedene Ärzt:innen mit unterschiedlichem Wissensstand für die Implantation, sowie Nachsorge der Katheter verantwortlich waren und somit eventuell die Indikation zur Explantation bei Komplikation nicht einheitlich gestellt wurde. Abschließend muss das retrospektive Studiendesign als weitere Limitation genannt werden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Studie bestätigt die in der Literatur beschriebene hohe Rate an postoperativen katheterassoziierten Komplikationen mit 22%. Die Hauptursache für eine vorzeitige Entfernung von getunnelten zentralen Venenkathetern waren Katheterinfektionen. Dabei zeigte sich die parenterale Ernährung als besonders risikobehaftet für katheterassoziierte Komplikationen (bei nicht-malignen Grunderkrankungen), insbesondere für Infektionen.

Weitere Behandlungsindikationen, die eine hohe Rate an postoperativen Komplikationen aufwiesen, waren eine Stammzelltransplantation. Dagegen führte eine Strahlentherapie nicht zu einer Zunahme von Komplikationen.

Ein ebenfalls erhöhtes Risiko für katheterassoziierte Komplikationen wiesen Patient:innen unter einem Jahr und Patient:innen mit ZNS Tumoren auf.

Da Katheter, die *offen chirurgisch* implantiert wurden, signifikant häufiger postoperative Komplikationen im Verlauf zeigten, sollte die *perkutane* Anlage, wenn möglich, bevorzugt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden *Hickman-/Broviac-* Katheter einzeln betrachtet, sodass sich explizit Aussagen über Risikofaktoren dieser Kathetertypen treffen lassen. Es wird jedoch deutlich, dass zukünftig eine kontinuierliche Analyse der katheterbedingten Komplikationen bezogen auf einzelne Typen notwendig ist. Nur so können prädisponierende Faktoren erkannt werden, um katheterassoziierten Komplikationen entgegenzuwirken und das Outcome der Patient:innen zu verbessern. Insbesondere müssen Zeichen für Infektionen als führende katheterassoziierte Komplikationen ernst genommen und möglichst standardisiert kontrolliert werden.

Bis dato gibt es jedoch wenig systematische Untersuchungen zu getunnelten Kathetern,

ihren postoperativen Komplikationen und ihren Risikofaktoren. Inzidenzen zu Langzeitkomplikationen der tZVK müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da Patient:innencharakteristika die Behandlungsindikation für die Katheterimplantation, der eingeschlossene Kathetertyp und die Katheterpflege zwischen den Publikationen erheblich variieren. Um die einzelnen Risikofaktoren näher zu beleuchten und Erkenntnisse zu verifizieren, sollten in Zukunft Übersichtsstudien mit großen Populationsgrößen durchgeführt werden, da in dieser Arbeit zwar eine große Gesamtzahl an Kathetern untersucht wurde, die Einzelgruppen jedoch zu klein waren um den Einfluss einzelner Risikofaktoren aufeinander differenziert zu betrachten. Zusätzlich sollte eine Untersuchung isolierter Risikofaktoren angestrebt werden, um einen möglichen Bias der Risikofaktoren untereinander zu minimieren.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Für die Langzeitbehandlung vieler chronischen Erkrankungen im Kindesalter ist ein dauerhafter zentralvenöser Zugang notwendig, der die Applikation von Medikamenten und eine parenterale Ernährung sichert. Häufig werden hierfür sogenannte tunnelierte zentralvenöse Katheter wie *Hickman-/Broviac-* Katheter verwendet. Diese Kathetersysteme weisen spezifische postoperative Komplikationen auf. Katheterassozierte Komplikationen sind von großer klinischer Relevanz, da es hierdurch zu einer verfrühten Explantation des Katheters kommen kann und die Applikation von Medikamenten nicht mehr gewährleistet ist. Es ist daher entscheidend, die Risiken postoperativer Komplikationen zu identifizieren, um entsprechende Präventions- und Verhaltensregeln zu entwickeln und die Verweildauer des tunnelierten Katheters möglichst langfristig sicherzustellen.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war neben der Untersuchung postoperativer Komplikationen tunnelierter *Hickman-/Broviac-* Katheter im Kindesalter die Identifikation von prädisponierenden Risikofaktoren.

Material und Methoden

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden in dem Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2017 Daten von pädiatrischen Patient:innen bis 21 Jahre mit einliegenden *Hickmann-/Broviac* Kathethersystemen eingeschlossen. Mögliche Risikofaktoren bezüglich katheterassoziierter Komplikationen wurden analysiert: Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Behandlungsindikation, das zur Implantation verwendete Gefäß, Anzahl der Lumen und die Kathetertage *in situ*. Die Daten wurden aus Papierakten, digitalen Krankenakten, Operationsberichten und Röntgenaufnahmen der Klinik für Kinderheilkunde und der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt in Excel (Version 2016) anonymisiert erfasst und deskriptiv und explorativ ausgewertet. Signifikante Unterschiede wurden mit Hilfe des X^2 - Test, des exakten *Fisher-Tests*, sowie des *Mann-Whitney-U-Tests* ermittelt. Die Durchführung der Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Frankfurt am Main genehmigt (Nummer 172-18).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 333 Patient:innen mit 386 implantierten Kathetern (BARD *Hickman-/Broviac*- zentralvenöser Katheter; Bard Access Systems, Salt Lake City, UT), in die Studie eingeschlossen. Der Altersmedian der Patient:innen zum Zeitpunkt der Implantation lag bei 6.34 Jahren. Die meisten Katheter wurden wegen einer malignen Erkrankungen implantiert, die entsprechend mit einer Chemotherapie, Stammzelltransplantation und/oder Radiotherapie behandelt wurden. Die Explantation der Katheter erfolgte in der Regel mit der Beendigung der Therapie. In 22% (85 von 386 tunnelierten Kathetern) traten postoperative Komplikationen auf, mit einer kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz von 21 % und 0.93 Komplikationen pro 1000 Kathetertagen. Am häufigsten waren Katheterinfektionen (0.56 pro 1000 Kathetertagen) gefolgt von Dislokationen (0.29 pro 1000 Kathetertagen). Folgende Risikofaktoren für postoperative Komplikationen wurden identifiziert: Ein Patient:innenalter von unter einem Lebensjahr, eine parenterale Ernährung, eine Stammzelltransplantation bei nicht malignen Grunderkrankungen, eine hämatologische Erkrankung und Tumore des Zentralen Nervensystems, eine *offen chirurgische* Implantation des Katheters, die V. jugularis interna als Zielgefäß und die Anwendung einlumiger Katheter. Tunnelierte Katheter, die für die Behandlung von einer Leukämie, einem Lymphom, oder eines soliden Tumors implantiert wurden, wiesen am wenigsten Komplikationen auf.

Schlussfolgerung/Ausblick

Insgesamt zeigt die vorliegende Studie eine mit der internationalen Literatur vergleichbare hohe Rate an postoperativen Komplikationen auf. Katheterinfektionen und Katheterdislokationen sind dabei die häufigsten Komplikationen und sollten daher besondere Beachtung im klinischen Alltag finden. Ferner konnten spezifische, risikobehaftete Patient:innengruppen identifiziert werden. Insbesondere Patient:innen, welche eine parenterale Ernährung erhielten, wiesen Katheterinfektionen auf. Daraus ist abzuleiten, dass insbesondere diesen Patient:innen eine engmaschige Überwachung zu kommen sollte, um frühzeitig Komplikationen zu detektieren und diesen entgegenzuwirken.

Die Gesamtzahl der untersuchten Katheter ist groß, einzelne Subgruppen fallen aber klein aus. Sie beeinflussen sich teilweise gegenseitig. In Zukunft sollten multivariate Studien für eine genauere Extrahierung einzelner Risikofaktoren erfolgen.

6. Summary

Introduction

For the long-term treatment of many chronic diseases in childhood, a long-term central venous access is necessary to ensure the application of drugs and parenteral nutrition. So-called tunneled central venous catheters such as *Hickman-/Broviac-* catheters are frequently used for this purpose. However, catheter-associated complications often occur.

Postoperative catheter-associated complications are particularly problematic if they result in premature explantation of the catheter and the administration of medications is no longer warranted. Thus, it is crucial that these risk factors be identified to be able to develop appropriate prevention and behavioral rules and to ensure the durability of the catheter if possible.

The aim of the present retrospective study was to investigate postoperative complications of tunneled catheters in children, and to identify predisposing risk factors.

Materials and Methods

In a retrospective cohort study, data from pediatric patients with an inserted catheter system was analyzed from January 2013 to June 2017. All pediatric patients up to 21 years of age with *Hickman-/Broviac-* catheter systems were included. The following parameters were analyzed as possible influencing factors regarding the risk of complications: age, gender, underlying disease, treatment indication for catheter implantation, vessel used for implantation, number of lumens of the catheter used, and catheter days. The data studied was collected anonymously from paper records, digital medical records, operative reports, and X-Rays from the Department of Pediatrics and the Department of Pediatric Surgery and Pediatric Urology, Universitätsklinikum Frankfurt, Germany, in an Excel Sheet (version 2016) and analyzed descriptively and exploratively using R. Significant differences were determined using the *X²- test*, *Fisher's exact test*, and the *Mann- Whitney-U test*. The Ethics Committee of Goethe University Hospital approved the conduct of the study (number 172-18).

Results

333 patients with 386 catheters (BARD Hickman-/Broviac- central venous catheter;

Bard Access Systems, Salt Lake City, UT) were analyzed between January 2013 and June 2017. Median age of the patients was 6.34 years at the time of implantation. Most of these children suffered from malignant diseases, such as leucemia and lymphoma. Therefore, chemotherapy with or without a subsequent hematopoietic stem cell transplantation and/or radiotherapy was the leading treatment indication.

21% (85/386) of the catheters revealed catheter associated postoperative complications, leading into a one-year cumulative incidence of 21 % and 0.93 complications per 1000 catheter days, mainly infections (0.56 in 1000 catheter days), followed by dislocations (0.29 in 1000 catheter days).

Catheters with the highest risk for complications were those which were implanted in patients younger than one year of age, for parenteral nutrition, hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diagnosis, for the treatment of hematology disorders and CNS tumors, single lumen catheters, catheters implanted in the internal jugular vein and catheters implanted by *open surgical* technique. Catheters implanted for the treatment of leukemia, lymphoma, or solid tumor had the fewest complications.

Conclusion

This study confirmed the high rate of postoperative complications that was previously reported in literature. Catheter-related complications were most commonly infections, followed by dislocations. Therefore, these complications should be given special attention in clinical practice.

Furthermore, the study identified specific groups of patients at high risk. In particular, patients who received parenteral nutrition had catheter infections. These patients should be closely monitored in everyday clinical practice in the future to counteract postoperative complications at an early stage.

The total number of examined catheters is large, but individual subgroups are small. They partially influence each other. In the future, multivariate studies should be carried out for a more precise extraction of individual risk factors.

7. Literaturverzeichnis

1. Avanzini S, Guida E, Conte M, et al. Shifting from open surgical cut down to ultrasound-guided percutaneous central venous catheterization in children: Learning curve and related complications. *Pediatr Surg Int.* 2010 Aug;26(8):819-24.
2. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, et al. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect.* 2006;62(3):358-65.
3. Jain S, Shukla S, Talati S, Parikh S, Bhatt S, Maka V. A retrospective study of central venous catheters GCRI experience. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013;34(4):238-41.
4. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: An observational study of 418 devices. *Ann Oncol.* 2005;16(4):648-654.
5. Heberlein W. Principles of tunneled cuffed catheter placement. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2011;14(4):192-7.
6. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, et al. Use of totally implantable central venous access Ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: Results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol.* 2004;15(2):296-300.
7. Martynov I, Raedecke J, Klima F, Frysck J, Kluwe W, Schoenberger J. Outcome of landmark-guided percutaneously inserted tunneled central venous catheters in infants and children under 3 years with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(10):e27295.
8. Wragg RC, Blundell S, Bader M, et al. Patency of neck veins following ultrasound-guided percutaneous Hickman line insertion. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(3):301-4.
9. Teichgräber UKM, Kausche S, Nagel SN, Gebauer B. Outcome analysis in 3,160

- implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol.* 2011;21(6):1224-32.
10. Pikwer A, Bååth L, Davidson B, Perstoft I, Åkeson J. The incidence and risk of central venous catheter malpositioning: A prospective cohort study in 1619 patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(1):30-7.
 11. Blum LV, Abdel-Rahman U, Klingebiel T, Fiegel H, Gfroerer S, Rolle U. Tunneled central venous catheters in children with malignant and chronic diseases: A comparison of open vs. percutaneous implantation. *J Pediatr Surg.* 2017;52(5):810-812.
 12. Soundappan SSV, Lam L, Cass DT, Karpelowsky J. Open versus ultrasound guided tunneled central venous access in children: A randomized controlled study. *J Surg Res.* 2021;260:284-292.
 13. Basford TJ, Poenaru D, Silva M. Comparison of delayed complications of central venous catheters placed surgically or radiologically in pediatric oncology patients. In: *Journal of Pediatric Surgery.* ; 2003;38(5):788-92.
 14. Vierboom L, Darani A, Langusch C, Soundappan SVS, Karpelowsky J. Tunnelled central venous access devices in small children: A comparison of open vs. ultrasound-guided percutaneous insertion in children weighing ten kilograms or less. *J Pediatr Surg.* 2018;53(9):1832-1838.
 15. Hong SM, Lee HS, Moon SB. Central venous cutdown in neonates: Feasibility as a bedside procedure without general anesthesia. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1722-6.
 16. DeChicco R, Seidner DL, Brun C, Steiger E, Stafford J, Lopez R. Tip position of long-term central venous access devices used for parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2007;31(5):382-7.
 17. Machata AM, Marhofer P, Breschan C. Ultrasound-guided central venous access in infants and children. *Trends Anaesth Crit Care.* 2013;3(4):188-192.
 18. Hsu CCT, Kwan GNC, Evans-Barns H, Rophael JA, van Driel ML. Venous cutdown versus the Seldinger technique for placement of totally implantable

- venous access Ports. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD008942.
19. Trieschmann U, Cate UTF, Sreeram N. Central venous catheters in children and neonates - what is important? *Images Paediatr Cardiol.* 2007;9(4):1-8.
 20. Bruzoni M, Slater BJ, Wall J, St Peter SD, Dutta S. A prospective randomized trial of ultrasound - Vs landmark-guided central venous access in the pediatric population. *J Am Coll Surg.* 2013;216(5):939-43.
 21. Kim HJ, Yun J, Kim HJ, et al. Safety and effectiveness of central venous catheterization in patients with cancer: Prospective observational study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1748-1753.
 22. Beck O, Muensterer O, Hofmann S, et al. Central venous access devices (CVAD) in pediatric oncology patients—a single-center retrospective study over more than 9 years. *Front Pediatr.* 2019;7:260.
 23. Van Gent MB, Van Der Made WJ, Marang-Van De Mheen PJ, Van Der Bogt KE. Contemporary insertion of central venous access catheters in pediatric patients: A retrospective record review study of 538 catheters in a single center. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(2):105-111.
 24. Lai NM, Taylor JE, Tan K, Choo YM, Ahmad Kamar A, Muhamad NA. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD011082.
 25. Gavin NC, Webster J, Chan RJ, Rickard CM. Frequency of dressing changes for central venous access devices on catheter-related infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009213.
 26. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2379-2391.
 27. Takano S, Shimizu N, Tokuyasu N, et al. Comparative study of complications in CV catheter insertion for pediatric patients: Real-time ultrasound-guided versus venography-guided approach. *Yonago Acta Med.* 2017;60(4):234-240.

28. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: An update. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(7):606-20.
29. Gonzalez G, Davidoff AM, Howard SC, et al. Safety of central venous catheter placement at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(4):498-502.
30. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter related infections in bone marrow transplant recipients: A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):83-101.
31. Žganjer M, Čizmić A, Butković D, Matolić M, Karaman-Ilić M, Stepan J. Central venous catheters for chemotherapy of solid tumors - Our results in the last 5 years. *Coll Antropol.* 2008;32(3):767-70.
32. Cesaro S, Cavaliere M, Pegoraro A, Gamba P, Zadra N, Tridello G. A comprehensive approach to the prevention of central venous catheter complications: results of 10-year prospective surveillance in pediatric hematology-oncology patients. *Ann Hematol.* 2016;95(5):817-25.
33. Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, et al. Infection related to implantable central venous access devices in cancer patients: epidemiology and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(7):671-7.
34. Martynov I, Klima-Frysch J, Kluwe W, Engel C, Schoenberger J. Safety of tunneled central venous catheters in pediatric hematopoietic stem cell recipients with severe primary immunodeficiency diseases. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233016.
35. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, et al. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer.* 2010;116(17):4197-205.
36. van den Bosch CH, van der Bruggen JT, Frakking FNJ, et al. Incidence, severity and outcome of central line related complications in pediatric oncology patients; A single center study. *Journal of Pediatric Surgery.* 2018;54(9):1894-1900.

37. Rotzinger R, Gebauer B, Schnapauff D, et al. Placement of central venous Port catheters and peripherally inserted central catheters in the routine clinical setting of a radiology department: analysis of costs and intervention duration learning curve. *Acta radiol.* 2017;58(12):1468-1475.
38. Dede D, Akmangit I, Yildirim ZN, Sanverdi E, Sayin B. Ultrasonography and fluoroscopy-guided insertion of chest Ports. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(12):1340-3.
39. Nocito A, Wildi S, Rufibach K, Clavien PA, Weber M. Randomized clinical trial comparing venous cutdown with the Seldinger technique for placement of implantable venous access ports. *Br J Surg.* 2009;96(10):1129-34.
40. Ullman AJ, Marsh N, Mihala G, Cooke M, Rickard CM. Complications of central venous access devices: A systematic review. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1331-44.
41. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1388-95.
42. Napalkov P, Felici DM, Chu LK, Jacobs JR, Begelman SM. Incidence of catheter-related complications in patients with central venous or hemodialysis catheters: A health care claims database analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:86.
43. Van De Wetering MD, Poole J, Friedland I, Caron HN. Bacteraemia in a paediatric oncology unit in South Africa. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(6):525-31.
44. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: A randomized trial. *Ann Oncol.* 2009;20(5):935-40.
45. Anderson KT, Bartz-Kurycki MA, Martin R, et al. Tunneled central venous catheters in pediatric intestinal failure: a single-center experience. *J Surg Res.* 2018;231:346-351.
46. Araújo C, Silva JP, Antunes P, et al. A comparative study between two central veins for the introduction of totally implantable venous access devices in 1201

- cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):222-6.
47. Yip D, Funaki B. Subcutaneous chest Ports via the internal jugular vein: A retrospective study of 117 oncology patients. *Acta radiol*. 2002;43(4):371-5.
 48. Furtwängler R, Laux C, Graf N, Simon A. Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control*. 2015;10:Doc15.
 49. Simon A, Graf N, Furtwängler R. Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of Port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Pädiatrie*. 2013;225(3):145-51.

8. Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 7 Demographische Angaben zu den tZVKs

Hickman Katheter/Broviac Katheter	
Anzahl der tZVKs	386
Hickmankatheter- Lumen	
- einlumig	18 (4.7)
- zweilumig	349 (90.4)
- dreilumig	19 (4.9)

Tabelle 8 Kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der tZVKs in Bezug auf vorliegende Grunderkrankung und Behandlungsindikationen

Charakteristika	tZVK Anzahl (n)	Totale Inzidenzen der Komplikationen			spezifische Inzidenzen der speziellen Komplikationen					
		Komplikationen gesamt (n)	Ein-Jahres-Inzidenz (± SF)	p-Wert	Infektionen		Dislokationen			
					Infektionen Anzahl	Ein-Jahres-Inzidenz von Infektionen (± SF)	p- Wert	Dislokationen Anzahl	Ein-Jahres-Inzidenz von Dislokationen (± SF)	p- Wert
Grunderkrankung				<0.001			<0.001			0.007
Leukämie	167	29	0.150 (0.028)		18	0.090 (0.022)		7	0.036 (0.014)	
Lymphom	42	3	0.048 (0.033)		1	0.024 (0.024)		2	0.024 (0.024)	
Solider Tumor (außerhalb ZNS)	90	12	0.133 (0.036)		7	0.078 (0.028)		4	0.044 (0.022)	
ZNS Tumor	17	8	0.471 (0.121)		4	0.235 (0.103)		4	0.235 (0.103)	
hämatologische Erkrankung	35	18	0.486 (0.084)		11	0.286 (0.076)		6	0.171 (0.064)	
Immundefekt	17	5	0.294 (0.111)		2	0.118 (0.078)		2	0.118 (0.078)	
p/E***/ Medikamentengabe	17	10	0.588 (0.119)		8	0.471 (0.121)		1	0.059 (0.057)	
Behandlungs Modalitäten				<0.001			<0.001			0.170
Chemotherapie	213	34	0.150 (0.024)		18	0.080 (0.019)		12	0.052 (0.015)	
Chemotherapie, SZT**	23	5	0.174 (0.079)		4	0.130 (0.700)		0	-	
Chemotherapie, Radiotherapie	72	10	0.125 (0.039)		4	0.056 (0.027)		5	0.056 (0.027)	
Chemotherapie, Radiotherapie, SZT	11	4	0.273 (0.134)		4	0.273 (0.134)		0	-	
SZT	48	21	0.438 (0.072)		13	0.271 (0.064)		7	0.146 (0.051)	
p/E***/ Medikamentengabe	19	11	0.526 (0.115)		8	0.368 (0.111)		2	0.105 (0.070)	

*Frühgeborenes, anorektale Fehlbildung, Mekoniumileus, nephrotisches Syndrom, Ösophagusatresie, early onset Morbus Crohn, kongenitale Dyskeratose, Hyperinsulinismus, zystische Fibrose, Osteopetrose, Morbus Hirschsprung,** SZT= Stammzelltherapie, ***pE= Parenterale Ernährung

8.2 Abbildungen

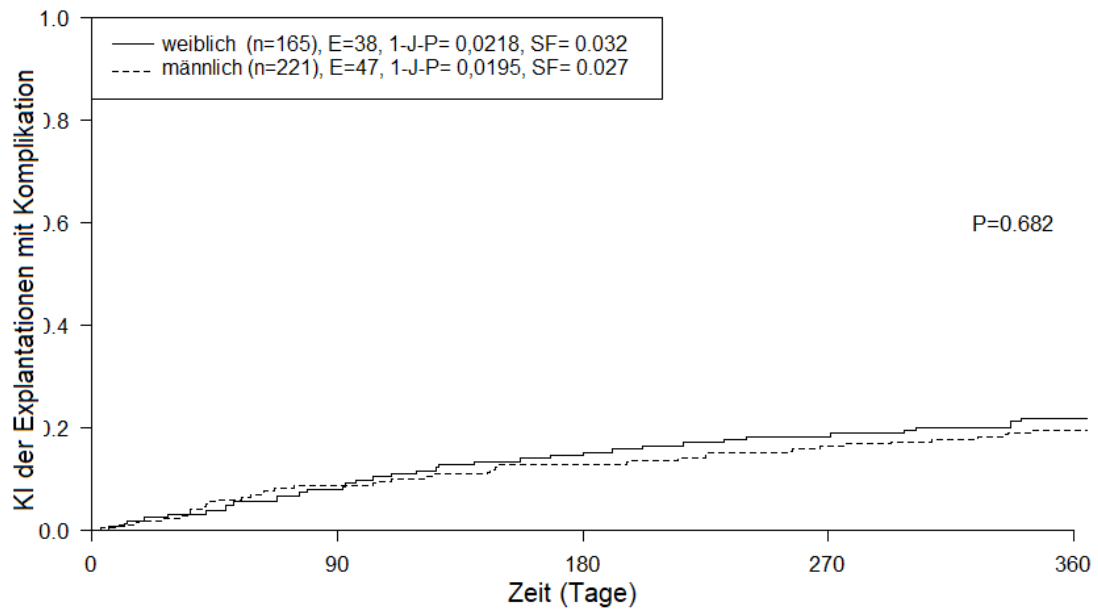


Abbildung 8: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Geschlecht

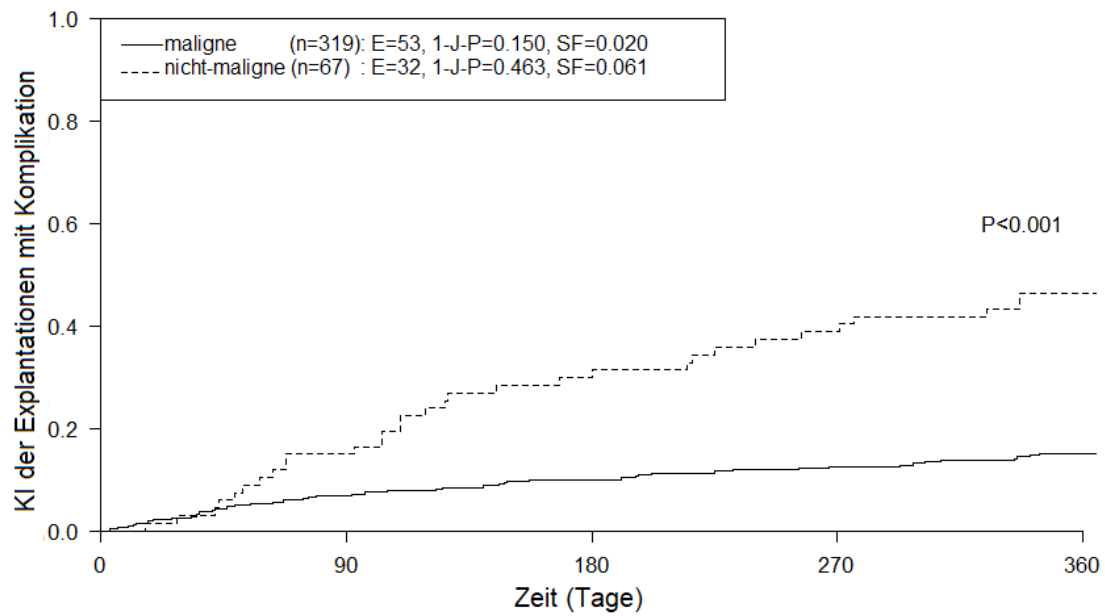


Abbildung 9: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der Explantationen auf Grund von Komplikationen und Grunderkrankung

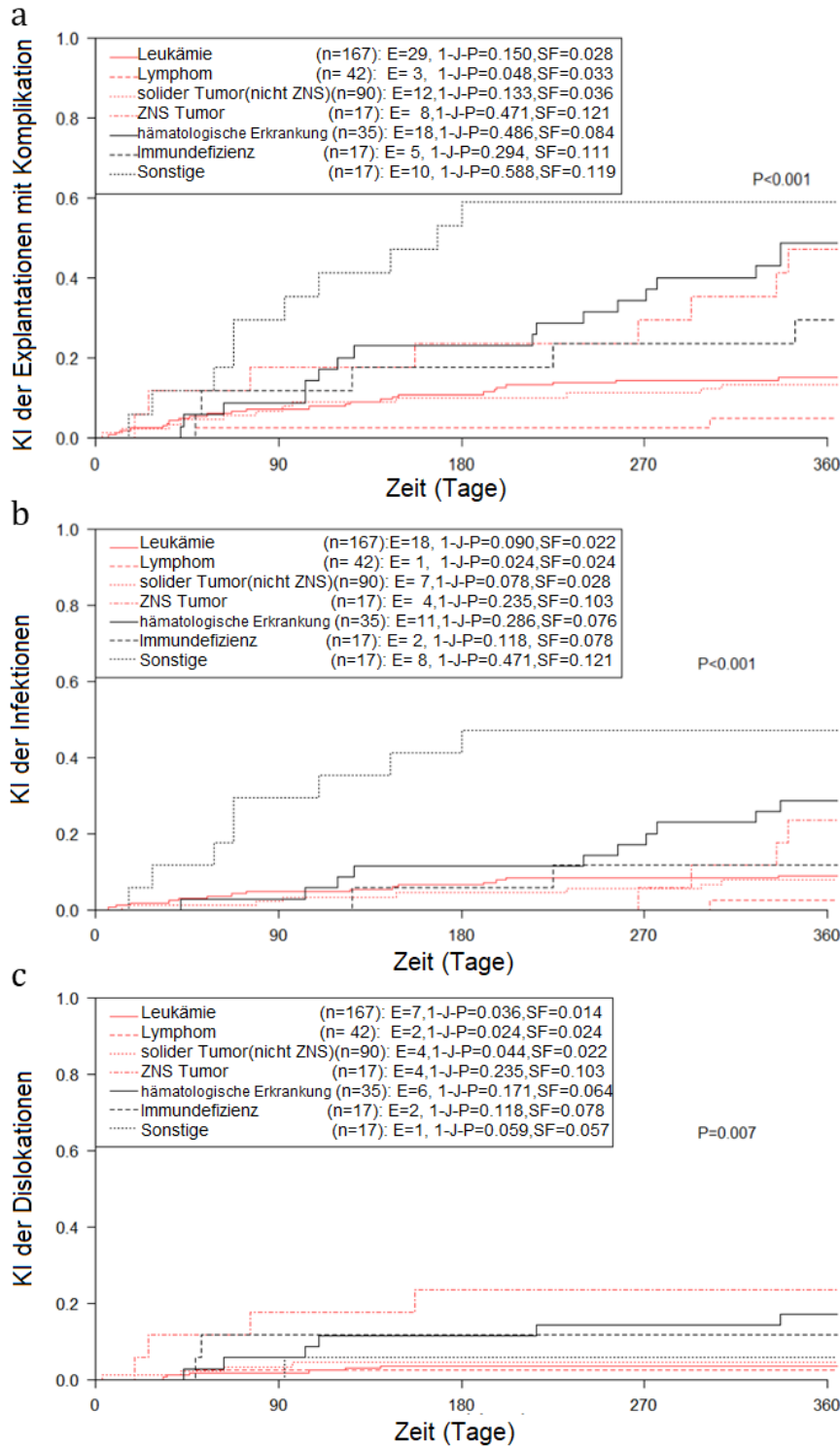


Abbildung 10: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der a) Explantationen auf Grund von Komplikationen und Erkrankungen, b) Infektionen bei Erkrankungen, c) Dislokationen bei Erkrankungen

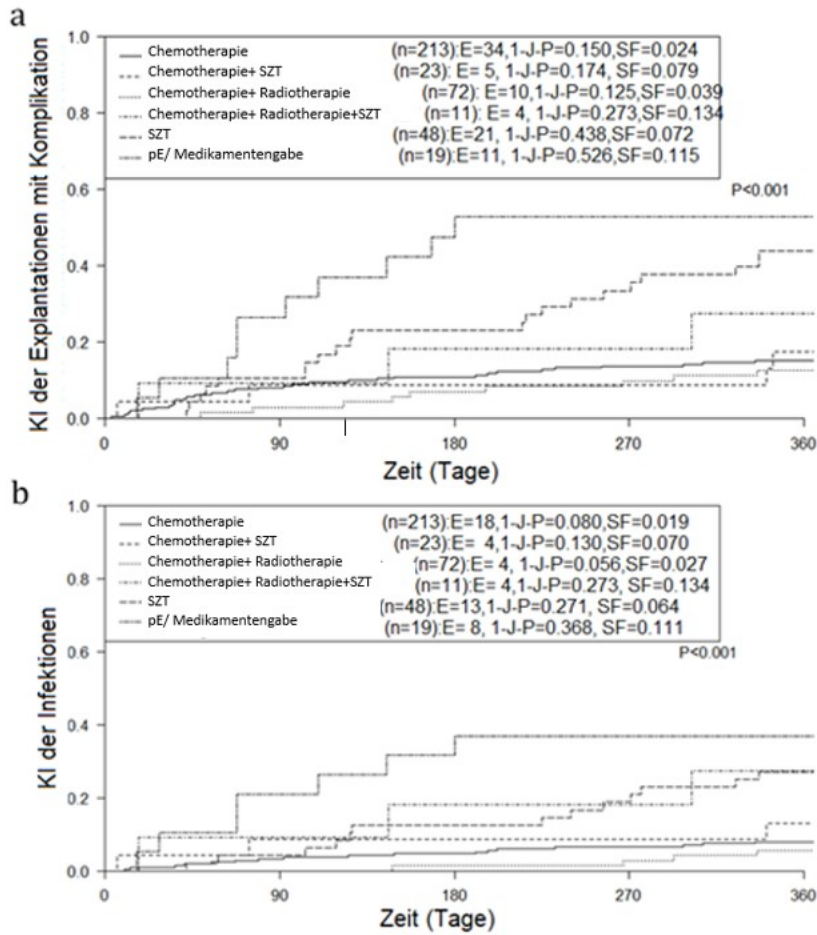


Abbildung 11: KI= kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der a) Explantationen auf Grund von Komplikationen und Behandlung, b) Infektionen bei Behandlung, SZT= Stammzelltransplantation, pE= parenterale Ernährung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Risikofaktoren für Langzeit-Komplikationen tunnelierter Katheter im Kindesalter

in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Udo Rolle mit Unterstützung durch Dr. med. Till Martin Theilen und Martin Hutter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entferne