

Aus der Universitätsklinik für
Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Tübingen

**Risikofaktoren für eine vorzeitige
Portkatheterexplantation
- eine Komplikationsanalyse von mehr als
1 000 Portkathetern**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kalmbach, Sarah Johanna

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Thiel

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Bachmann

Tag der Disputation: 09.11.2020

Meiner Familie

Im Sinne einer besseren Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger sind selbstverständlich stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Klinische Relevanz von Portkathetern.....	1
1.2 Implantationstechniken und Umgang mit Portkathetern	2
1.2.1 Chirurgische Venae sectio Technik	2
1.2.2 Seldinger-Technik.....	3
1.2.3 Umgang mit Portkathetern.....	4
1.3 Komplikationen bei Portsystemen	4
1.3.1 Infektionen	5
1.3.2 Thrombosen.....	6
1.3.3 Mechanische Komplikationen	7
1.4 Empfohlene Prophylaxen nach Portimplantation.....	7
1.5 Zielsetzung.....	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Klassifikation der Portkomplikationen.....	10
2.3 Statistik.....	11
3 Ergebnisse.....	12
3.1 Patientencharakteristika	13
3.2 Portimplantationen	15
3.3 Komplikationen.....	17
3.3.1 Infektionen	19
3.3.1.1 Systemische Infektionen	19
3.3.1.2 Porttascheninfekte	21

3.3.1.3	Infektionen in Bezug zur Erkrankung	21
3.3.1.4	Erreger	22
3.3.2	Thrombosen.....	25
3.3.3	Portbezogene Komplikationen	27
3.3.4	Patientenbezogene Komplikationen	28
3.3.5	Erneute Komplikation.....	30
3.4	Explantationen	31
3.4.1	Vorangegangene Liegedauer explantierter Portkatheter	32
3.4.2	Überlebenszeitanalyse der Ports	33
3.4.2.1	Persönliche Faktoren	34
3.4.2.2	Operative Faktoren	37
4	Diskussion	39
5	Zusammenfassung.....	55
	Abbildungsverzeichnis	VIII
	Tabellenverzeichnis	IX
	Literaturverzeichnis	X
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	XVII
	Danksagung.....	XVIII

Abkürzungsverzeichnis

AOZ	Ambulantes Operationszentrum
AVT	Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie
CT	Computertomografie
d	Tage
Ex	Explantation
h	Stunden
I.E.	Internationale Einheit
KT	Kathetertage
min	Minuten
NaCl	Natriumchlorid
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
s.c.	subkutan
SNZ	Schnitt-Naht-Zeit

1 Einleitung

1.1 Klinische Relevanz von Portkathetern

Die Implantation von Portkathetern stellt die Standardmethode dar, um die medikamentöse Therapie von soliden Krebserkrankungen, malignen hämatologischen und gastrointestinalen Erkrankungen durchzuführen [1]. Die häufigsten Indikationen sind die sichere und zuverlässige Verabreichung von Chemotherapeutika, parenteraler Ernährung sowie Bluttransfusionen. Ein Portkatheter besteht aus einer Portkammer, in die verschiedene Substanzen injiziert werden können. Über einen mit der Kammer konnektierten Schlauch, der über periphere Venen in die Vena cava superior führt, ist eine zentralvenöse Applikation von venotoxischen Substanzen mit einer Osmolarität von $> 850 \text{ mosm/l}$ und einem $\text{pH} > 9$ oder $\text{pH} < 5$, möglich [2].

Seit der erstmaligen Beschreibung eines vollständig implantierbaren Katheters von Niederhuber et al. im Jahre 1982 werden Ports in steigender Anzahl, überwiegend in der Krebstherapie, angewendet [3, 4].

In Deutschland werden jährlich 140 000 Portsysteme implantiert [5], in den USA sind es 400 000 [1].

Die kontinuierlich steigenden Implantationszahlen sind durch neue multimodale Therapien [6] und eine zunehmende Inzidenz von Krebserkrankungen [7] bedingt.

Ein großer Vorteil der Portkatheter ist ihre vollständig subkutane Lage. Es besteht nur eine Verbindung zur Hautoberfläche, wenn die Portkammer mit einer Huber-Nadel punktiert wird, dieser Vorgang kann bis zu 3000-mal wiederholt werden [5]. Aus dieser intermittierenden Verbindung resultiert ein geringes Infektionsrisiko [8].

Ein Port bietet dem Patienten, im Vergleich zu getunnelten Langzeitkathetern (Hickman, Broviac), nicht nur ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis, sondern schränkt ihn in seiner normalen körperlichen Aktivität kaum ein [9, 10].

Zudem soll der Port Angst und Beschwerden, die mit einer wiederholten Anlage eines venösen Zugangs einhergehen, minimieren.

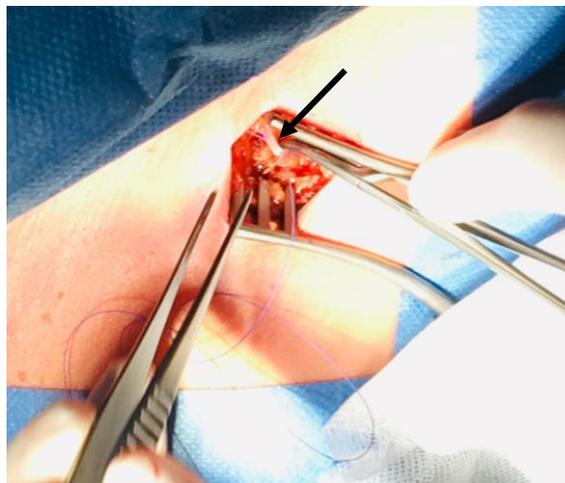
Durch diese Eigenschaften ist ein Port insbesondere für (intermittierende) Langzeittherapien geeignet.

1.2 Implantationstechniken und Umgang mit Portkathetern

Es existieren zwei verschiedene etablierte Methoden zur Implantation von Portsystemen [11], die beide in regionaler Anästhesie durchgeführt werden können. Einerseits die chirurgische Methode, Venae sectio Technik oder auch Cut-down Methode genannt, andererseits die perkutane Methode, die als Seldinger-Technik bezeichnet wird [12].

1.2.1 Chirurgische Venae sectio Technik

Bei dieser Methode wird über eine Inzision im Sulcus deltoideopectoralis die Vena cephalica präpariert (Abbildung 1).



*Abbildung 1: Intraoperatives Bild der Venae sectio Technik
Der Pfeil zeigt auf die Vena cephalica. Mit freundlicher Genehmigung der Patientin.
(Aufnahme von Autorin selbst erstellt)*

Eine anschließende Venotomie ermöglicht das Einführen des Katheterschlauches [13]. Abbildung 2 zeigt einen Operationsbericht aus dem Ambulanten Operationszentrum (AOZ) der Universitätsklinik Tübingen, der das chirurgische Vorgehen erläutert.

Operationsbericht:

Asepsis und steriles Abdecken der oberen linken Thoraxapertur und der linken Halsseite. Infiltrationsanästhesie in der Mohrenheim'schen Grube und Hautschnitt dort. Präparation einer ausreichend kaliberstarken Vena cephalica, die nach distal ligiert wird. Nach Inzision in die Vene lässt sich der Katheter unter Durchleuchtungskontrolle problemlos mit seiner Spitze bis zum rechten Vorhof vorführen und in dieser Position fixieren. Kürzen des Katheters und Konnektieren mit der Portkammer. Einnähen der Portkammer auf der Pectoralisfaszie rechts in einer subcutanen Tasche. Subcutannähte. Perkutane Punktion des Ports und Prüfung auf Durchgängigkeit. Intracutane fortlaufende Hautnaht. Verband.

*Abbildung 2: Operationsbericht zur Implantation eines Portkatheters
Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. G. Maier, Universitätsklinik Tübingen.*

Falls sich der Katheter nicht problemlos in der Vene vorführen lässt, welches die häufigste Schwierigkeit dieser Methode darstellt, kann ein Führungsdraht zu Hilfe genommen werden [14, 15].

1.2.2 Seldinger-Technik

Bei dieser Technik wird die Vena subclavia oder Vena jugularis interna perkutan unter Aspiration punktiert. Über die Kanüle wird ein Führungsdraht eingebracht, über welchen mithilfe von Dilatator und Schleuse der Katheterschlauch platziert wird [13]. Diese Technik kann unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden [16]. Insbesondere die Punktion bei der Seldinger-Technik birgt jedoch das Risiko eines iatrogen verursachten Pneumo- oder Hämatothorax [15].

1.2.3 Umgang mit Portkathetern

Um die Funktionalität des Ports zu erhalten, ist ein hygienisch korrektes Arbeiten entscheidend [17, 18]. Bei der Punktion eines Ports sollten hierbei die Richtlinien zur Prävention von Infektionen des Robert-Koch-Instituts eingehalten werden [19].

Nach Verabreichung der Medikamente über den Port sollte dieser mit mindestens 10 ml Natriumchlorid (NaCl) 0,9 % gespült werden. Das Spülen soll Rückstände der verabreichten Substanz aus dem Katheter beseitigen und somit das Risiko einer Okklusion, insbesondere nach Bluttransfusionen, reduzieren [17].

Nach der Nutzung kann das Kathetersystem mit verschiedenen Substanzen geblockt werden. Dies bedeutet, dass das gesamte Kathetersystem mit einer geeigneten Substanz befüllt wird, die bis zur nächsten Verwendung des Katheters darin verbleibt. Mögliche Substanzen sind Taurolidin um Infektionen entgegenzuwirken [20] oder eine Heparin-Kochsalz-Lösung als Prophylaxe gegen katheterassoziierte Thrombosen [21].

1.3 Komplikationen bei Portsystemen

Zwar bietet ein Portkatheter neben Zuverlässigkeit und Sicherheit viele Vorteile für den Patienten [22], dennoch kommt es immer wieder zu katheterassoziierten Komplikationen [23]. Eine Übersicht dieser Komplikationen stellt Tabelle 1 dar.

Die meisten Komplikationen treten bereits während des ersten Jahres nach Implantation auf [22].

In der aktuellen Literatur werden Gesamtkomplikationsraten von 6,24 % [24] bis 17,7 % [25] publiziert.

*Tabelle 1: Übersicht möglicher Komplikationen bei Ports
Einteilung in drei Gruppen mit verschiedenen Zeiträumen in Bezug zur Implantation
Stunden (h), Tage (d)
X=Komplikation tritt auf; XX= Komplikation tritt gehäuft auf*

Komplikation	Perioperative Komplikationen (< 24 h)	Früh- komplaktionen (< 30 d)	Spät- komplaktionen (> 30 d)
- Pneumo-/ Hämatothorax	X		
- Fehlpunktion	X		
- Frustrane Implantation	X		
- Infektion		XX	XX
- Thrombose		XX	XX
- Hämatom		X	
- Dislokation		XX	X
- Katheterbruch		X	X

[23, 26]

Die häufigsten Komplikationen stellen katheterassoziierte Infektionen und Thrombosen dar [26]. Eine weitere nicht zu vernachlässigende Gruppe sind die mechanischen Komplikationen wie Katheterbruch, Dislokation des Katheterschlauches oder Dysfunktion [27].

1.3.1 Infektionen

Infektionen können auf unterschiedlichem Wege entstehen.

Eine mögliche Infektionsursache ist die Kontamination des Systems während der Implantation. Dementsprechend ist während des Eingriffs besonders auf steriles Arbeiten zu achten [28]. Zudem ist im weiteren Verlauf bei Punktion der Portkammer auf hygienische Vorschriften zu achten, da sonst Hautbakterien währenddessen nach intravasal verschleppt werden können. Ebenfalls ist die Entstehung einer Infektion auf hämatologischem Wege möglich. Falls im Körper

ein Infektionsherd lokalisiert ist, können Erreger von diesem Herd in das Kathetersystem geschwemmt werden und sich dort ansiedeln [29].

Eine katheterassoziierte Infektion ist eine ernst zu nehmende Komplikation, vor allem aufgrund der daraus resultierenden Katheterverluste [30] und der Möglichkeit eines letalen Verlaufes [31].

1.3.2 Thrombosen

Das Risiko für die Entstehung einer Thrombose liegt in der allgemeinen Bevölkerung im Schnitt bei 0,1 % [32].

Bei Patienten mit einer Krebserkrankung ist dieses Risiko durch verschiedene Faktoren erhöht. Die malignen Zellen sezernieren prokoagulierende Proteine und hämostasefördernde Stoffe [33, 34], die daraus resultierende Thrombophilie erhöht das Thromboserisiko um das 7-fache [34]. Durch einen Eingriff, wie die Implantation eines Ports, wird das Risiko einer Thrombose um das 5-fache gesteigert [35]. Die Gabe einer Chemotherapie erhöht das Thromboserisiko zusätzlich um das 2,2-fache [36].

Bei einer katheterassoziierten Thrombose kann zwischen einer selten auftretenden Portkammerthrombose, einem im Vergleich dazu häufiger auftretenden Portspitzenthrombus und einer häufig auftretenden tiefen Armvenenthrombose unterschieden werden [37]. Eine Portkammerthrombose äußert sich meist durch erschwertes Spülen des Katheters. Ein Portspitzenthrombus oder eine katheterassoziierte tiefe Armvenenthrombose ziehen nicht in jedem Fall klinische Symptome nach sich, jedoch treten in manchen Fällen Schwellungen und Schmerzen des Armes auf [38].

Eine katheterassoziierte Thrombose kann zu weiteren Komplikationen führen, exemplarisch hierfür sind ein Funktionsverlust des Katheters [39], eine arterielle Lungenarterienembolie [4] oder eine katheterassoziierte Infektion zu nennen [40]. Die Thromboserate soll durch Anwendung verschiedener Prophylaxen wie einer antikoagulatorischen Therapie mit subkutaner (s.c.) Verabreichung von niedermolekularem Heparin gesenkt werden [41].

1.3.3 Mechanische Komplikationen

Zu dieser Komplikationsgruppe zählen Katheterbrüche, Dislokationen des Katheterschlauches oder der Portkammer und Dysfunktionen.

Ein Katheterbruch tritt gehäuft an der Verbindungsstelle zwischen Portkammer und Katheterschlauch auf [42]. Ursache kann ein zu hoher Infusionsdruck, vor allem bei Verwendung von Perfusoren, sein [43]. Ebenfalls als ursächlich anzusehen ist eine zu starre Konnektionsstelle zwischen Portkammer und Katheterschlauch, wodurch eine raschere Materialermüdung des Schlauches zu beobachten ist [44].

Unter einer Dislokation des Katheterschlauches versteht man das Umschlagen in ein anderes Gefäß oder die intraventrikuläre Lage der Katheterspitze [45]. Eine Dislokation kann sich klinisch durch eine erschwerte Aspiration darstellen und kann mithilfe einer Röntgenaufnahme verifiziert werden [45].

1.4 Empfohlene Prophylaxen nach Portimplantation

Zur Vermeidung von Komplikationen werden in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT) Tübingen standardisierte Prophylaxen durchgeführt.

Als Thromboseprophylaxe wird allen Patienten, sofern keine Kontraindikationen bestehen, in den ersten drei Wochen nach Implantation eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin s.c., Fragmin P® 2.500 internationale Einheiten (I.E.) Injektionslösung (Pfizer Pharma PFE GmbH), empfohlen.

Das Portkathetersystem wird laut Standard nach Verabreichung einer Substanz mit 10 – 20 ml NaCl 0,9 % gespült und ebenfalls mit NaCl 0,9 % geblockt. Spätestens alle zwölf Wochen wird das Portsystm gespült. Bei häufiger Benutzung dementsprechend bereits zu einem früheren Zeitpunkt.

1.5 Zielsetzung

Aufgrund der häufigen Notwendigkeit einer Portkatheterimplantation stehen assoziierte Komplikationen weiterhin im Fokus der Wissenschaft. Morbidität, Letalität [29] und steigende Kosten für das Gesundheitssystem sind mit diesen Komplikationen verbunden [46, 47].

In der bisherigen Literatur werden vor allem Faktoren analysiert, die zu Komplikationen führen. Nur selten wird auf Merkmale wie Alter, Geschlecht und Erkrankung eingegangen, die darüber hinaus konkret mit einer ungeplanten Explantation des Katheters korrelieren könnten. Dies ist ein wichtiger Aspekt, denn notfallmäßige Katheterverluste bedeuten eine verkürzte Liegedauer, verzögern die Therapie und fordern in den meisten Fällen eine erneute Implantation eines Portkatheters mit allen verbundenen Risiken für den Patienten [48].

Hieraus ergeben sich die folgende Studienfragen:

1. Welche portkatheterassoziierten Komplikationen sind zu beobachten und mit welcher Häufigkeit treten diese auf?
2. Können Faktoren detektiert werden, die mit einer höheren Rate an notfallmäßigen Explantationen assoziiert sind?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Analyse von Patientendatensätzen mit der Indikation Portkatheterimplantation durchgeführt. Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen mit der Projektnummer 192/2018BO2 genehmigt worden.

Eingeschlossen wurden Patienten, denen im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.10.2017 im AOZ der AVT der Universitätsklinik Tübingen ein Portkatheter implantiert wurde.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 16 Jahren und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr. Die Implantation wurde von immer demselben Operateur durchgeführt.

Im Krankenhausinformationssystem wurden die Fälle mithilfe der Kodierung für den Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-399.5/6/7 für Portimplantation, -explantation, -revision und dem numerischen Kürzel des Operateurs ermittelt.

Bei jedem Fall wurden Daten des Patienten selbst, zur Implantation und zum Verlauf erhoben.

Zum Patienten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Erkrankung
- Indikation zur Portimplantation

Zur Implantation:

- Datum
- Schnitt-Naht-Zeit
- Seite der Implantation (rechts / links)
- Implantationstechnik
- Implantationsgefäß

Zum Verlauf:

- Komplikation (Datum, Kategorie, Behandlung)
- Explantationsdatum und Indikation für die Explantation
- Infektionserreger

Der Beobachtungszeitraum endete am 31.10.2018, ein Jahr nach der letzten erfassten Portimplantation. Ausnahmen stellten die Explantation des Portkatheters oder das Versterben des Patienten dar, die Beobachtungszeit endete entsprechend früher.

2.2 Klassifikation der Portkomplikationen

Alle Komplikationen wurden nach ihrem zeitlichen Verlauf mithilfe der Reporting Standards for Central Venous Access eingeteilt [23]. Diese umfassen drei Gruppen:

- Perioperative Komplikationen, die den Zeitraum der Implantation und die 24 Stunden danach umfassen.
- Frühkomplikationen, die zwischen 24 Stunden bis 30 Tage nach Implantation auftreten.
- Spätkomplikationen, die nach über 30 Tagen nach Implantation vorkommen.

Eine Komplikation wurde als solche gewertet, sobald Symptome dokumentiert und klinische, radiologische oder mikrobiologische Untersuchungen diese verifizierten.

In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen einer systemischen und lokalen Infektion differenziert.

Hierfür wurden klinische Symptome und Blutkulturergebnisse unter Zuhilfenahme der Leitlinie für Infektionen zentraler Venenkatheter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie ausgewertet [49].

Als lokale Infektion wurde eine Entzündung im Bereich der Portkammer mit einer afebrilen Körpertemperatur und negativen peripheren Blutkulturen definiert.

Als systemische katheterassoziierte Infektion wurden Fieber und positive Blutkulturen sowohl aus dem Port als auch von peripher definiert.

2.3 Statistik

Die pseudonymisierten Patientendaten wurden in einer Exceltabelle (Microsoft® Excel Version 16) erfasst und archiviert. Gespeichert wurden die Daten auf dem Klinikserver der Universitätsklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Software-Paket JMP 14.0 (SAS Institute, Cary, NC, United States).

Es wurden jeweils Mittelwert und Standardfehler berechnet ($\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$). Die Komplikationsrate wurde in absoluten Zahlen, pro 1000 Tage sowie prozentual dargestellt. Die statistische Signifikanz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Bewertung der Korrelation von Prognosefaktoren in Bezug auf notfallmäßige Explantationen eingesetzt. Der analysierte Zeitraum umfasste 1000 Tage, das Anfangsereignis stellte die Implantation des Ports dar. Endereignis war die notfallmäßige Explantation aufgrund einer Komplikation, wodurch sich die Überlebenschance sukzessiv reduzierte.

Katheter, bei denen das Endereignis nicht eintrat wurden nicht aus der Analyse ausgeschlossen, sondern zensiert. Die von ihnen gelieferten Informationen wurden bei der Schätzung berücksichtigt. Die Überlebensschätzung kann nur bis zum Zeitpunkt der letzten zensierten Beobachtung berechnet werden. Aus diesem Grund kann der analysierte Zeitraum 1000 Tage unterschreiten. (Für Grundlagenwissen siehe „Regressionsmodelle für Zustände und Ereignisse“ © Springer, Seite 87-106 [50])

3 Ergebnisse

Mithilfe der OPS-Kodierung konnten 1 021 Portkathetereingriffe ermittelt werden, von denen 1 008 die Einschlusskriterien in Abschnitt 2.1 erfüllten.

Ausgeschlossen wurden 13 Eingriffe, bei neun Eingriffen fand eine alleinige Portrevision statt, bei drei Eingriffen wurde die Implantation nicht durch den ausgewählten Chirurgen durchgeführt und bei einem Eingriff fand eine Explantation statt (Abbildung 3).

In drei Fällen (3 / 1 008; 0,3 %) verlief die Implantation frustan. Gründe hierfür waren eine zu schmalkalibrige Vene, eine thrombosierte Vene oder dass keine Vene auffindbar war. Alle drei Patienten erhielten im weiteren Verlauf in der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen eine interventionsradiologische Portimplantation über die Vena jugularis interna. Bei der nachfolgenden Analyse werden diese drei Fälle nicht berücksichtigt.

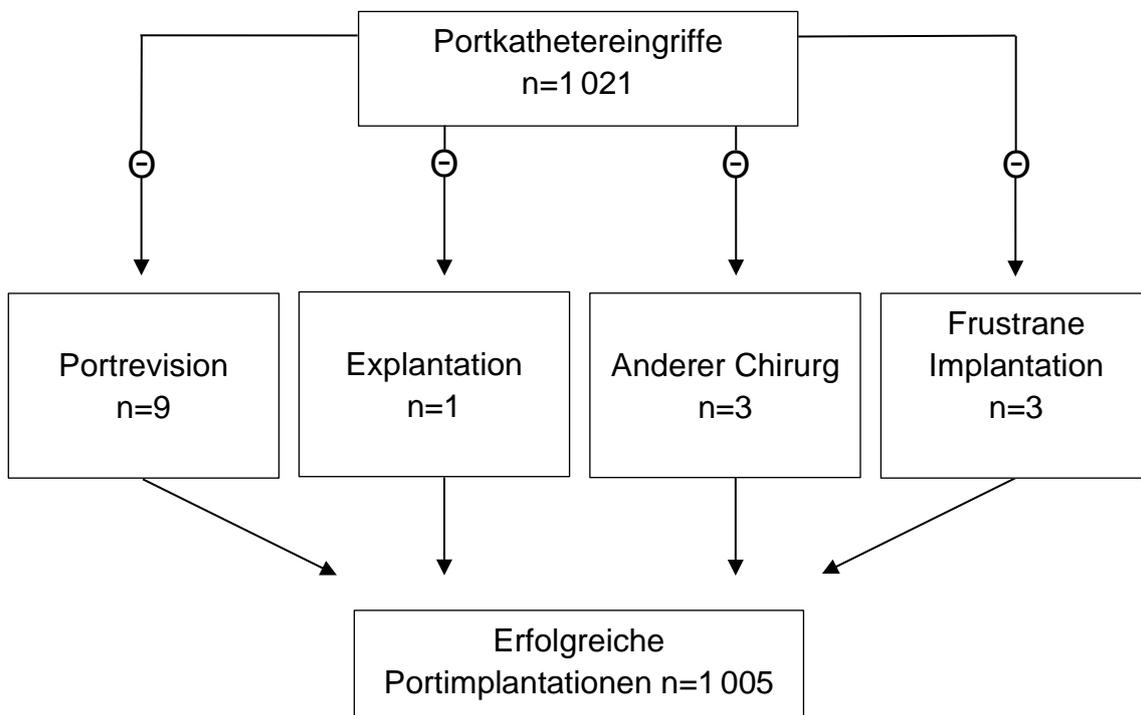


Abbildung 3: Flow-Diagramm zum Auswahlprozess der Datengrundlage
n= absolute Zahl

3.1 Patientencharakteristika

Von 1 005 Portimplantationen wurden 742 (73,8 %) bei Frauen und 263 (26,2 %) bei Männern durchgeführt (Abbildung 4).

Das Durchschnittsalter der erfassten Kohorte betrug $59 \pm 0,5$ Jahre (minimales Alter: 16 Jahre, maximales Alter: 91 Jahre).

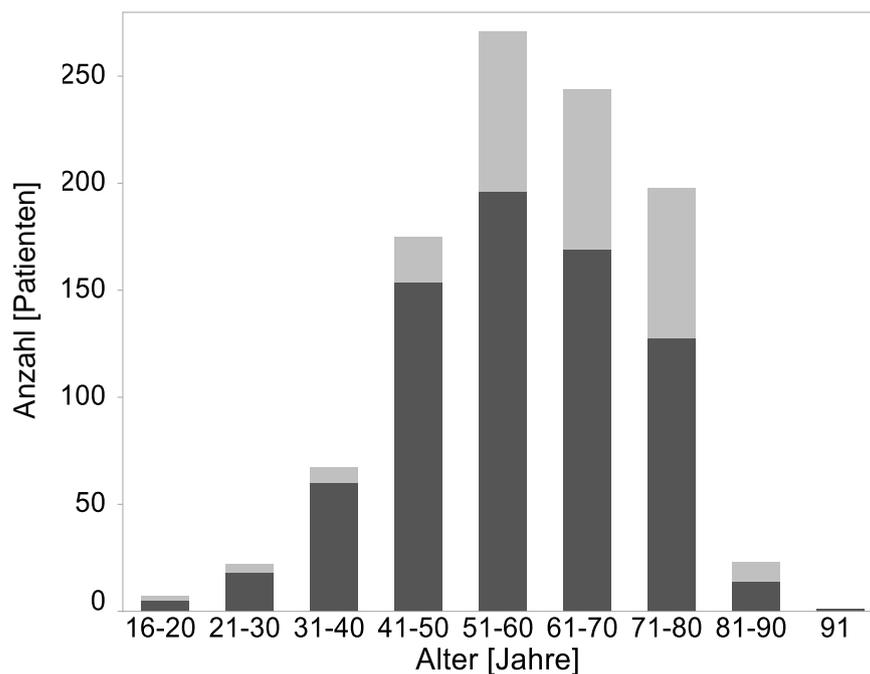


Abbildung 4: Gestapeltes Balkendiagramm zur Alters- und Geschlechterverteilung

■ Weiblich ■ Männlich

Die Therapie von insgesamt 86 verschiedenen Diagnosen indizierte eine Portimplantation. Diese Diagnosen wurden in 11 Erkrankungsgruppen zusammengefasst (Tabelle 2).

Die drei häufigsten Diagnosen waren Mammakarzinome (432/1 005, 43 %), gastrointestinale Tumoren (252/1 005, 25 %) und gynäkologische Tumoren (142/1 005, 14,1 %).

Tabelle 2: Übersicht der Erkrankungen, deren Therapie eine Portimplantation indizierte

Erkrankung	Häufigkeit	
	Anzahl	Prozentual [%]
Mammakarzinome	432	43,0
Gastrointestinale Tumoren	252	25,0
Gynäkologische Tumoren	142	14,1
Leukämie/ Lymphom	47	4,7
Kopf-Hals Tumoren	24	2,4
Urologische Tumoren	24	2,4
Lungenkarzinome	23	2,3
Sarkome	20	2,0
Andere	16	1,6
Dermatologische Tumoren	14	1,4
Benigne Erkrankungen	11	1,1
Summe	1 005	100

Die Geschlechterverteilung stellte sich in der Gruppe Mammakarzinom mit 99,3 % (429 / 432) Frauen, in der Gruppe gastrointestinale Tumoren mit 62,3 % (157 / 252) Männern und in der Gruppe Leukämie/Lymphom mit 53,2 % (25 / 47) Männern dar.

Die Indikationen für eine Portimplantation wurden in fünf Gruppen untergliedert: Chemotherapie, Chemotherapie kombiniert mit parenteraler Ernährung, Verabreichung von Medikamenten bei schlechten Venenverhältnissen, parenterale Ernährung und Entnahme von Blut bei schlechten Venenverhältnissen. Zu der Indikation „Verabreichung von Medikamenten bei schlechten Venenverhältnissen“ zählt exemplarisch die regelmäßige Verabreichung von Gerinnungsfaktoren, Immunglobulinen oder Analgetika.

Tabelle 3 listet die Gruppen und die Häufigkeit der Indikationen auf.

Die Durchführung einer Chemotherapie stellte mit 961 von 1 005 (95,6 %) Fällen die häufigste Indikation dar.

Tabelle 3: Indikationsübersicht der Portkatheter

Indikation	Häufigkeit	
	Anzahl	Prozentual [%]
Chemotherapie	961	95,6
Chemotherapie kombiniert mit parenteraler Ernährung	21	2,1
Verabreichung von Medikamenten bei schlechten Venenverhältnissen	10	1,0
Parenterale Ernährung	8	0,8
Entnahme von Blutbestandteilen bei schlechten Venenverhältnissen	5	0,5

3.2 Portimplantationen

Bei allen Eingriffen wurde die Venae sectio Technik angewandt, es verliefen 1 005 (99,7 %) Implantationen erfolgreich.

Die Implantationsseite war bei 607 von 1 005 (60,4 %) Eingriffen rechts und bei 398 von 1 005 (39,6 %) links.

Falls keine Kontraindikationen vorlagen, war das präferierte Gefäß die Vena cephalica, in die 958 von 1 005 (95,3 %) Katheter implantiert wurden.

Die Vena jugularis externa war bei 46 von 1 005 (4,6 %) Eingriffen das Implantationsgefäß. In einem Fall (0,1 %) wurde der Katheter in die Vena jugularis interna implantiert, was durch einen bereits in dieser Vene einliegenden Katheter möglich war.

Von 1 005 operativen Eingriffen verliefen 869 (86,5 %) unproblematisch, es mussten keine Hilfsmittel angewendet werden.

Bei 105 von 1 005 (10 %) Implantationen gab es Schwierigkeiten bei der Positionierung des Katheters in der Vene, die durch die Verwendung eines Seldingerdrahts gelöst werden konnten.

Ein Wechsel des ursprünglich präferierten Gefäßes war bei insgesamt 31 von 1 005 (3,1 %) Implantationen notwendig. Ein Wechsel von der Vena cephalica zur Vena jugularis externa derselben Seite wurde bei 28 der 1 005 (2,8 %) Implantationen durchgeführt. Ein Ausweichen von der Vena cephalica zur Vena cephalica der Gegenseite war bei 3 von 1 005 (0,3 %) Implantationen notwendig. Hauptursächlich für den vorgenommenen Wechsel war das erfolglose Vorschieben des Katheters im Gefäß, trotz Zuhilfenahme von Seldingerdraht oder Einführungsbesteck. Ein anderer Grund war die frustrane Suche nach der präferierten Vene.

Für die Auswertung der Schnitt-Naht-Zeit (SNZ) mussten 19 Implantationen ausgeschlossen werden, da währenddessen noch andere Maßnahmen durchgeführt wurden. Durchschnittlich betrug die Operationsdauer bei 986 Portimplantationen $30 \pm 0,4$ Minuten (min) (15 – 136 min).

Die 1 005 erfolgreichen Implantationen wurden bei 991 Patienten durchgeführt. Unter den vorausgesetzten Einschlusskriterien aus 2.1 erhielten 14 Patienten im festgelegten Zeitraum einen zweiten Portkatheter.

3.3 Komplikationen

Während der 611 691 Kathetertage des Beobachtungszeitraums wurden 120 (12 %) Komplikationen bei 1 005 Portkathetern erfasst.

Die 120 Komplikationen setzten sich aus 32 (26,7 %) Frühkomplikationen und 88 (73,3 %) Spätkomplikationen zusammen.

Die Explantationsraten aufgrund einer Komplikation waren zwischen diesen beiden Gruppen vergleichbar. Bei 11 von 32 (34,4 %) Frühkomplikationen und bei 34 von 88 (38,6 %) Spätkomplikationen war eine Explantation indiziert.

Die erfassten Komplikationen des Gesamtkollektivs wurden nach klinischen Aspekten in vier Gruppen zusammengefasst: Infektionen, Thrombosen, portbezogene Komplikationen und patientenbezogene Komplikationen. Tabelle 4 listet die Komplikationsgruppen und deren Häufigkeit sowie relevante Unterkategorien auf.

Ergebnisse

*Tabelle 4: Analyse der Früh- und Spätkomplikationen
(Die zuerst aufgetretenen Komplikationen wurden dargestellt)
KT=Kathetertage; Ex=Explantation*

Komplikation	Frühkomplikation > 24 h < 30 d				Spätkomplikation > 30 d			
	n	%	/1000 KT	Ex	n	%	/1000 KT	Ex
Infektion (n=47)								
Systemische Infektion	5	0,5	0,008	3	27	2,7	0,044	18
Porttascheninfektion	5	0,5	0,008	5	10	1,0	0,016	7
Thrombose (n=36)								
Portkammer	-	-	-	-	3	0,3	0,005	-
Portspitze	1	0,1	0,002	-	4	0,4	0,007	-
Tiefe Armvenenthrombose	4	0,4	0,007	-	24	2,4	0,039	1
Portbezogene Komplikation (n=20)								
Dislokation des Katheterschlauchs	2	0,2	0,003	-	6	0,6	0,01	1
Katheterbruch	3	0,3	0,005	2	2	0,2	0,003	2
Dysfunktion	2	0,2	0,003	1	3	0,3	0,005	-
Fehlpunktion mit Paravasat	-	-	-	-	1	0,1	0,002	1
Dislokation der Portkammer	-	-	-	-	1	0,1	0,002	-
Patientenbezogene Komplikation (n=17)								
Hämatom	5	0,5	0,008	-	-	-	-	-
Serom	3	0,3	0,005	-	-	-	-	-
Hautdefekt über der Portkammer	-	-	-	-	4	0,4	0,007	4
Schmerzen	2	0,2	0,003	-	1	0,1	0,002	-
Erythem	-	-	-	-	2	0,2	0,003	-
Gesamt	32	3,2	0,053	11	88	8,8	0,135	34

3.3.1 Infektionen

Die größte Komplikationsgruppe stellten Infektionen dar, die bei 47 von 1 005 (4,7 %) Ports auftraten. Es wurde zwischen systemischen Infektionen und Porttascheninfektionen unterschieden.

3.3.1.1 Systemische Infektionen

Klinisch charakteristisch für eine systemische katheterassoziierte Infektion war das Auftreten von Fieber, welches zeitnah ($\pm 1-2$ Stunden) nach Nutzung des Ports auftrat. Des Weiteren wurde die Infektion mit positiven Blutkulturen aus dem Port sowie von peripher gesichert.

Im Beobachtungszeitraum ereignete sich bei 32 von 1 005 (3,2 %) Portkathetern eine systemische Infektion. Das entspricht 0,052 Infektionen pro 1 000 Kathetertagen. Der Großteil der systemischen Infektionen war der Gruppe der Spätkomplikationen mit 27 von 32 (84,4 %) Infekten zuzuordnen.

Durchschnittlich trat eine systemische Infektion nach 179 ± 32 Tagen auf.

Unter Betrachtung des Geschlechts ereigneten sich bei 3 % (22 / 742) der weiblichen Patienten mit Port eine systemische Infektion, bei männlichen Patienten betrug die Infektionsrate 3,8 % (10 / 263).

Therapeutisch war bei 21 von 32 (65,6 %) systemischen Infektionen eine Explantation indiziert. Eine konservative Therapie konnte bei 11 von 32 (34,4 %) Fällen zu einer Ausheilung führen (Abbildung 5).

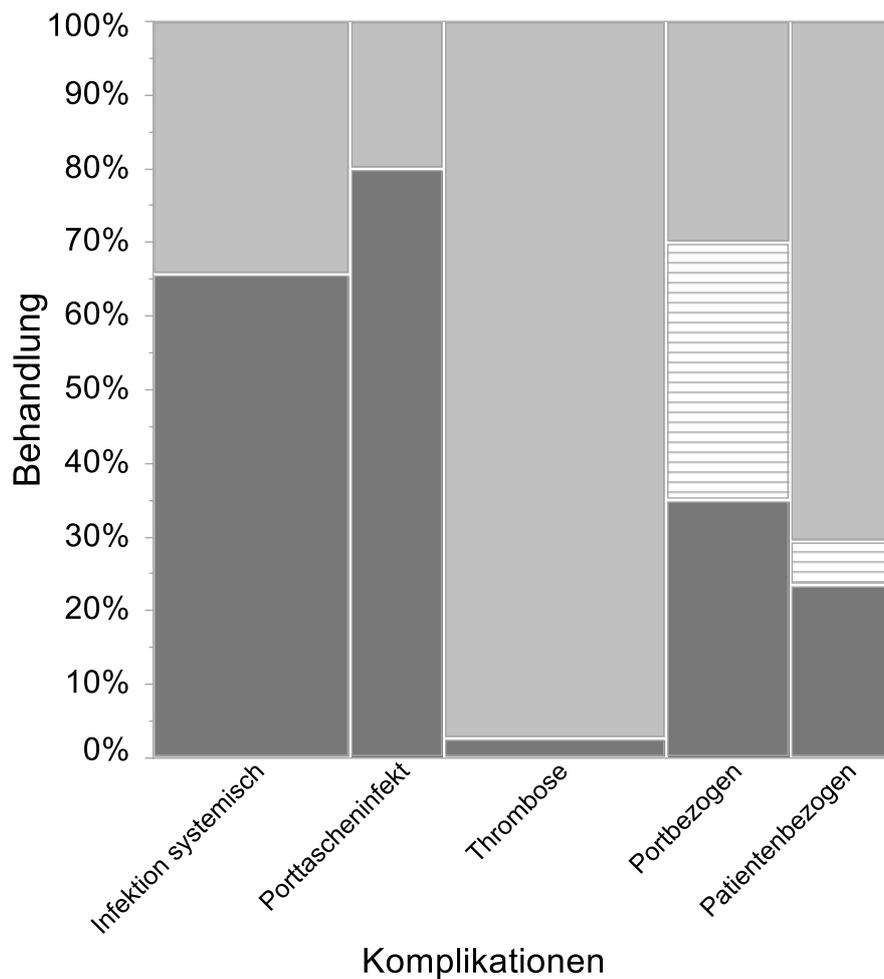


Abbildung 5: Mosaik zu Behandlungen der Komplikationen
 Die Spaltenbreite entspricht der Anzahl der jeweiligen Komplikation
 (Die zuerst aufgetretenen Komplikationen wurden berücksichtigt)
 ■ Explantation; ■ Konservativ; ▨ Revision

Beide Behandlungsstrategien erforderten eine Antibiotikatherapie. Diese erfolgte mit Breitspektrumantibiotika (Piperacillin/Tazobactam) und einer Deeskalation im Verlauf bei Erregernachweis.

Die Indikation zur konservativen Behandlung konnte gestellt werden, insofern sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befand und eine rasche Besserung der Symptome unter der verabreichten Antibiose erzielt werden konnte. In den übrigen Fällen war die Explantation des Portsystems indiziert.

In der hier vorliegenden Auswertung verstarb eine Patientin mit fortgeschrittenem Tumorleiden im Rahmen einer systemischen Portinfektion.

3.3.1.2 Porttascheninfekte

Charakteristisch für eine Porttascheninfektion sind eine lokale Entzündung bei afebriler Körpertemperatur und negativen peripheren Blutkulturen.

Bei vier Patienten fand sich eine dokumentierte Suppuration.

Von insgesamt 1 005 implantierten Portkathetern ereignete sich bei 15 (1,5 %) ein Porttascheninfekt. Das entspricht 0,024 / 1 000 Kathetertagen.

Hiervon stellten 5 von 15 (33 %) eine Frühkomplikation und 10 von 15 (67 %) eine Spätkomplikation dar. Im Mittel trat diese Komplikation nach 166 ± 57 Tagen auf.

Die Therapie der 15 Porttascheninfekte bestand aus 12 (80 %) Explantationen und 3 (20 %) konservativen Behandlungen (Abbildung 5).

Die 12 Explantationen erfolgten bei Persistenz des Porttascheninfektes unter antibiotischer Therapie, ebenso bei einem ausgeprägten lokalen Befund wie einer Suppuration oder Anzeichen eines Hautdefektes.

Die drei konservativen Behandlungen waren bei einem infizierten Hämatom und bei zwei unklaren Infektursachen (jeweils noch Lobärpneumonie oder Cholangiosepsis im Verdacht) erfolgreich. In diesen Fällen konnte der Port mithilfe einer empirischen Antibiose in situ belassen werden.

3.3.1.3 Infektionen in Bezug zur Erkrankung

Im Hinblick auf die Erkrankungen traten Infektionen am häufigsten in der Gruppe Leukämie/Lymphom mit 5 Infekten bei 47 (10,6 %) Patienten auf. Es folgte die Gruppe mit gastrointestinalem Tumor, in der sich bei 22 von 252 (8,7 %) Patienten eine Infektion ereignete. In der Gruppe Mammakarzinom waren bei 10 von 432 (2,3 %) Patienten eine Infektion dokumentiert.

Um die Infektionsrate der Gruppe mit gastrointestinalem Tumor genauer zu eruieren, wurden einzelne Tumor-Untergruppen untersucht.

Die drei größten Untergruppen stellten das Pankreaskarzinom (56 / 252; 22,2 %), Rektumkarzinom (33 / 252; 13,1 %) und Magenkarzinom (21 / 252; 8,3 %) dar.

Die meisten Infekte zeigten sich in der Untergruppe des Magenkarzinoms mit 5 Infekten bei 21 (23,8 %) Patienten. Gefolgt von der Untergruppe Pankreaskarzinom mit 9 Infekten bei 56 (16,1 %) Patienten. In der Gruppe Rektumkarzinom trat bei einem von 33 Patienten ein Porttascheninfekt (0,3 %) auf.

In der Untergruppe Rektumkarzinom hatten 17 der 33 (51,5 %) Patienten zum Zeitpunkt der Portnutzung ein Stoma. Bei den Stomaträgern ereignete sich keine Infektion.

3.3.1.4 Erreger

Da sich die Verteilung des Erregerspektrums bei Porttascheninfekten und systemischen Infektionen stark ähnelte, werden diese nachfolgend gemeinsam aufgelistet (Tabelle 5).

Die meisten Infektionen wurden durch gram-positive Erreger ausgelöst, hierbei vor allem durch *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus*. Pilze konnten nur in einer Probe nachgewiesen werden. In vier Fällen lag eine Mischinfektion vor.

Tabelle 5: Übersicht mikrobiell nachgewiesener Erreger bei Portinfekten (vier Proben ohne Erregernachweis)

Erreger	Häufigkeit	
	Anzahl	Prozentual [%]
Gram- positiv		79
Staphylococcus epidermidis	15	32
Staphylococcus aureus	12	26
Staphylococcus sonstige	7	15
Propionibacterium acnes	1	2
Micrococcus luteus	1	2
Enterococcus gallinarum	1	2
Gram- negativ		19
Escherichia coli	5	11
Acinetobacter ursingii	1	2
Acinetobacter baumannii	1	2
Serratia marcescens	1	2
Enterobacter cloacae	1	2
Pilze		2
Candida albicans	1	2

Das zeitliche Auftreten von Erregern zeigte signifikante Unterschiede.

Staphylococcus aureus löste vor allem zeitlich früh aufgetretene Infektionen aus, durchschnittlich nach 76 ± 33 Tagen. Escherichia coli infizierte die Portsyste me später, durchschnittlich nach 382 ± 99 Tagen (Wilcoxon-Test $p=0,0109$) (Abbildung 6).

Ergebnisse

Im weiteren Vergleich trat *Staphylococcus aureus* ebenfalls signifikant früher auf als *Staphylococcus epidermidis*, welcher im Mittel nach 264 ± 83 Tagen Ports infizierte (Wilcoxon-Test $p=0,0302$).

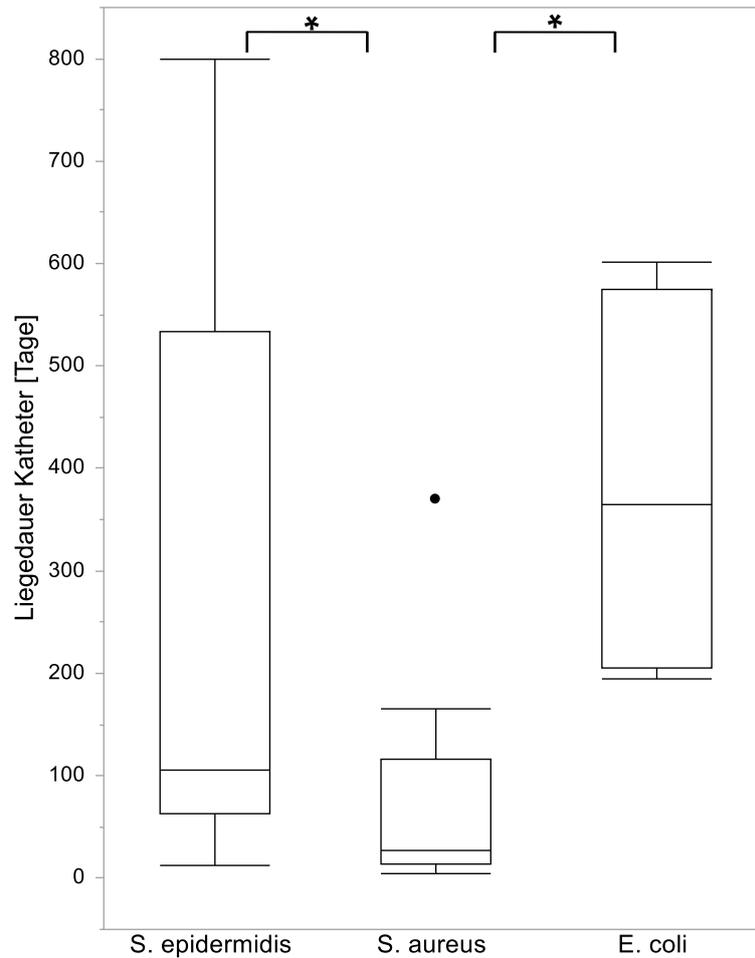


Abbildung 6: Box-Plot zum zeitlichen Auftreten von Infektionserregern

● Ausreißer

*signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen $p<0,05$

3.3.2 Thrombosen

Die zweithäufigste Komplikation waren Thrombosen, die sich bei 36 der 1 005 (3,6 %) Portkathetern ereigneten. Das entspricht 0,06 / 1 000 Kathetertagen. Es ereigneten sich 31 von 36 (86,1 %) Thrombosen in der Gruppe der Spät-komplikationen. Als Frühkomplikation traten 5 von 36 (13,9 %) Thrombosen auf, zwei dieser Thrombosen während der dreiwöchigen Phase der empfohlenen Antikoagulation.

Durchschnittlich ereignete sich eine Thrombose nach 192 ± 35 Tagen.

Katheterassoziierte Thrombosen wurden zusätzlich anhand ihrer Lokalisation in drei Gruppen aufgeteilt: Portkammerthrombosen, Portspitzenthrombosen und tiefe Armvenenthrombosen.

Von den 36 katheterassoziierten Thrombosen wurden 3 (8,3 %) als Portkammerthrombosen dokumentiert, welche klinisch ein erschwertes Spülen des Portsystems verursachten. Als Portspitzenthrombus waren 5 Fälle (13,9 %) beschrieben, 4 davon waren klinisch asymptomatisch. Sie wurden im Verlauf mittels Computertomografie (CT), im Rahmen des Re-Stagings der malignen Erkrankung, festgestellt.

Am häufigsten trat mit 28 (77,8 %) Fällen eine tiefe Armvenenthrombose auf, davon waren 15 klinisch durch eine Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit des betroffenen Armes aufgefallen. Die anderen 13 verursachten keine Symptome und waren Zufallsbefunde aus CT-Untersuchungen.

Unter Betrachtung des Geschlechts ereignete sich bei 3,6 % der (27 / 742) weiblichen Patienten mit Port eine katheterassoziierte Thrombose, bei männlichen Patienten betrug die Thromboserate 3,4 % (9 von 263).

Im Hinblick auf die malignen Erkrankungen traten Thrombosen am häufigsten in der Gruppe Leukämie/Lymphom mit 2 Thrombosen bei 47 (4,3 %) Patienten auf. Hierauf folgte die Gruppe Mammakarzinom, in der sich bei 18 von 435 (4,1 %) Patienten eine Thrombose ereignete. In der Gruppe mit der Erkrankung gastro-intestinale Tumoren lag die Thromboserate bei 3,6 % (9 von 252).

Therapeutisch war bei 35 von 36 (97,2 %) Thrombosen eine konservative Therapie indiziert (Abbildung 5).

Die Therapie erfolgte durch eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin s.c., das gewichtsadaptiert verabreicht wurde. Das Tragen eines Armstrumpfes wurde empfohlen. Die anschließende Behandlung und Beobachtung der entstandenen Thrombosen wurden durch die dermatologische Abteilung der Universitätsklinik Tübingen fortgesetzt. Dabei wurden die Patienten abhängig vom Schweregrad der Thrombose zu Verlaufskontrollen einbestellt.

Bei den drei aufgetretenen Portkammerthrombosen wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Interventionelle Radiologie erfolgreich eine Lyse mittels Urokinase eingeleitet.

Von den 33 tiefen Armvenenthrombosen befanden sich 5 an der Katheterspitze, es erfolgte zusätzlich die Gabe von 5 000 I.E. Heparin über den Port.

Aus 2 der 36 (5,6 %) katheterassoziierten Thrombosen resultierte eine klinisch relevante, segmentale Lungenarterienembolie.

Bei einem Patienten war als Behandlung eine Antikoagulation indiziert, der Port konnte bis zur Beendigung der Therapie in situ belassen werden.

Bei dem zweiten Patienten wurde der Port explantiert, da während des Auftretens der Lungenarterienembolie bereits eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin durchgeführt wurde. Eine Intensivierung stellte keine Therapieoption dar, die Explantation erfolgte unter einem Embolieschutz durch die Radiologen des Hauses.

Bei insgesamt drei Patienten war gleichzeitig zu der portkatheterassoziierten Thrombose auch eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert worden.

3.3.3 Portbezogene Komplikationen

Diese Gruppe setzt sich aus fünf einzelnen Komplikationen zusammen: Dislokation des Katheterschlauches, Katheterbruch, Dysfunktion, Fehlpunktion mit Paravasat und Dislokation der Portkammer.

Klinisch stellte sich eine mechanische Komplikation durch eine erschwerte oder erfolglose Aspiration/Spülung des Kathetersystems dar. Bei einem Katheterbruch traten nach Portnutzung Schmerzen und Schwellungen im Bereich des Ports auf.

Während der 611 691 analysierten Kathetertage wurde bei 20 von 1 005 (2 %) Ports eine portbezogene Komplikation beobachtet. Das entspricht 0,033 / 1000 Kathetertagen. Davon traten 7 von 20 (35 %) als Frühkomplikationen und 13 von 20 (65 %) als Spätkomplikationen auf.

Durchschnittlich ereignete sich eine portbezogene Komplikation nach 117 ± 34 Tagen.

Die häufigste Komplikation in dieser Gruppe stellte eine Dislokation des Katheterschlauches in 8 von 20 (40 %) Fällen dar, gefolgt von einem Katheterbruch (5 / 20; 25 %) und einer Dysfunktion (5 / 20; 25 %). Eine Fehlpunktion mit Paravasat und eine Dislokation der Portkammer traten jeweils nur einmal auf (5 %).

Unter Betrachtung des Geschlechts ereigneten sich bei 1,8 % (13 / 742) der weiblichen Patienten mit Port eine portbezogene Komplikation, bei männlichen Patienten betrug die Rate 2,7 % (7 / 263).

Im Hinblick auf die Tumorassoziation war bei den portbezogenen Komplikationen keine Korrelation zu erkennen.

Therapeutisch wurden drei Behandlungsoptionen durchgeführt: die Explantation (7 / 20; 35 %), die Revision (7 / 20; 35 %) oder die konservative Therapie (6 / 20; 30 %) (Abbildung 5).

Der häufigste Grund für eine Explantation bei portbezogenen Komplikationen stellte der Katheterbruch mit 4 von 7 (57,1 %) Explantationen dar. In einem Fall war der Katheterschlauch bis in den rechten Ventrikel disloziert, er wurde angiographisch durch die hiesigen Radiologen explantiert. Eine weitere Explantation war jeweils nach frustriertem Revisionseingriff bei einer Dislokation des Katheterschlauches, einem ausgeprägten Paravasat und einer Dysfunktion indiziert.

Die Indikation zur Revision war in 5 von 7 (71,4 %) Fällen aufgrund einer Dislokation des Katheterschlauches gegeben. Hierbei erfolgte die Neuplatzierung des Schlauches unter Röntgenkontrolle und Zuhilfenahme eines Seldingerdrahtes. Des Weiteren wurde eine Revision bei der dislozierten Portkammer und einem Katheterbruch durchgeführt.

Die konservative Vorgehensweise erfolgte in fünf Fällen aufgrund des schlechten Allgemeinzustands des Patienten. In der palliativen Therapie stellte die Dysfunktion des Ports, nach Ausschluss von schwerwiegenderen Komplikationen wie einer Thrombose oder Infektion, ein nachrangiges Problem dar.

3.3.4 Patientenbezogene Komplikationen

In dieser Gruppe wurden fünf Komplikationen zusammengefasst: Hämatom, Serom, Hautdefekt über der Portkammer, Schmerzen und Erythem.

Das klinische Erscheinungsbild dieser Komplikationsgruppe stellte sich durch Schwellung, Schmerzen und einer Hautrötung, gegebenenfalls mit Hautdefekt, im Bereich der Portkammer dar.

Während der Beobachtungszeit ereigneten sich bei 17 von 1 005 (1,7 %) Ports patientenbezogene Komplikationen. Das entspricht 0,028 / 1000 Kathetertagen. Die Mehrheit ereignete sich als Frühkomplikation (10 / 17; 58,8 %). In den ersten 14 Tagen nach Implantation waren bereits 50 % der patientenbezogenen Komplikationen aufgetreten, geprägt von Hämatomen und Seromen.

Hautdefekte hingegen waren deutlich später (131-337 Tage nach Implantation) zu beobachten. Dadurch ereigneten sich patientenbezogene Komplikationen durchschnittlich nach 110 ± 33 Tagen.

Die zwei häufigsten Komplikationen dieser Gruppe waren 5 Hämatome (29,4 %) und 4 Hautdefekte über der Portkammer (23,6 %). Des Weiteren traten bei 3 (17,6 %) Patienten Schmerzen im Bereich der Portkammer, 3 Serome (17,6 %) und 2 Erytheme im Bereich der Portkammer (11,8 %) auf.

Unter Betrachtung des Geschlechts ereigneten sich bei 1,5 % (11 / 742) der weiblichen Patienten mit Port eine patientenbezogene Komplikation, bei männlichen Patienten betrug die Rate 2,3 % (6 / 263).

In Hinblick auf die Tumorassoziation war bei patientenbezogenen Komplikationen keine Korrelation zu erkennen.

Therapeutisch wurde diese Gruppe vor allem konservativ (12 / 17, 70,6 %) behandelt. Dies war hauptsächlich bei Auftreten eines Hämatoms oder Erythems durch eine lokale Kühlung und Analgesie möglich.

Schmerzen im Bereich der Portkammer konnten ebenfalls konservativ therapiert werden.

Eine Explantation war bei 4 von 17 (23,5 %) Komplikationen indiziert, bei allen diesen Patienten bestand ein Hautdefekt über der Portkammer.

Mithilfe einer Revision konnte ein ausgeprägtes Hämatom im Bereich der Portkammer ausgeräumt werden. Somit konnte die Funktionalität des Ports in einem von 17 (5,9 %) Fällen durch eine Revision wiederhergestellt werden (Abbildung 5).

3.3.5 Erneute Komplikation

Bei 14 von 1 005 (1,4 %) Portkathetern trat während des Beobachtungszeitraums erneut eine Komplikation auf.

Als erste Komplikation war bei 6 von 14 Ports (42,9 %) eine patientenbezogene Komplikation, bei 4 Ports (28,5 %) eine Thrombose, bei 2 Ports (14,3 %) eine systemische Infektion und bei weiteren 2 Ports (14,3 %) eine portbezogene Komplikation dokumentiert.

Diese Komplikationen konnten bei 10 (71,4 %) Ports konservativ und bei 4 (28,6 %) Ports mit einer Revision erfolgreich behandelt werden.

Die 14 erneuten Komplikationen im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums teilten sich in 2 (14,3 %) Frühkomplikationen und 12 (85,7 %) Spätkomplikationen auf.

Die 2 Frühkomplikationen umfassten einen Porttascheninfekt und eine portbezogene Komplikation, in beiden Fällen war eine Explantation indiziert.

Die 12 Spätkomplikationen unterteilten sich in 4 (33,3 %) systemische Infektionen, 3 (25 %) portbezogene Komplikationen, 2 (16,7 %) Porttascheninfekte, 2 (16,7 %) patientenbezogene Komplikationen und eine (8,3 %) Thrombose.

Ihre Behandlung bestand aus 8 (66,7 %) Explantationen. Konservativ konnten 3 (25 %) Komplikationen behandelt werden, darunter fiel eine Thrombose und 2 patientenbezogene Komplikationen. Eine Revision wurde bei einer portbezogenen Komplikation durchgeführt, dies entspricht 8,3 % bezogen auf die 12 Spätkomplikationen.

3.4 Explantationen

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren von 1 005 implantierten Portkathetern noch 805 (80 %) funktionsfähig in situ. Eine Katheterexplantation war bei 137 von 1 005 (13,6 %) Ports durchgeführt worden, davon erfolgten 82 planmäßig, nach Beendigung der Therapie, und 55 notfallmäßig (Abbildung 7). Während des Beobachtungszeitraums sind 63 der 991 (6,4 %) Patienten mit funktionsfähigem Port verstorben.

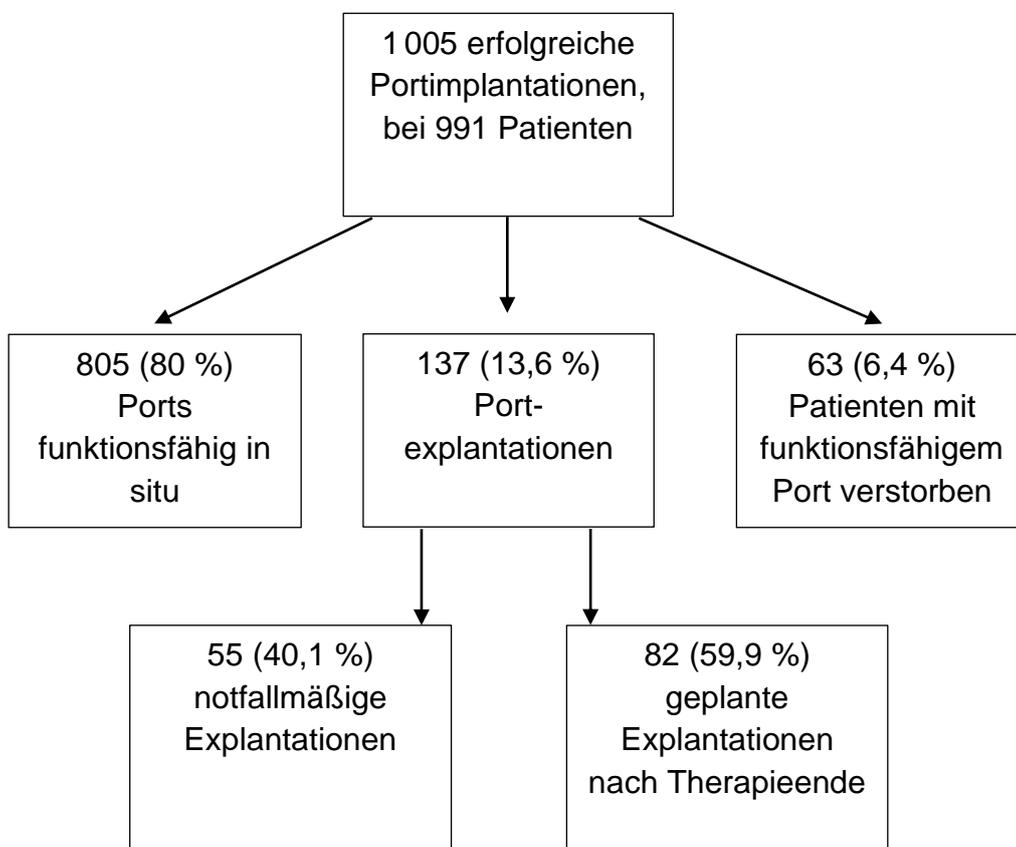


Abbildung 7: Flow-Diagramm zum Status der Ports am Ende des Beobachtungszeitraums

3.4.1 Vorangegangene Liegedauer explantierter Portkatheter

Die durchschnittliche Liegedauer der geplant, nach Beendigung der Therapie, explantierten Portkatheter betrug 379 ± 20 Tage, die der notfallmäßig explantierten hingegen 179 ± 25 Tage. Die Liegezeiten unterschieden sich signifikant (Wilcoxon-Test $p < 0,0001$). Abbildung 8 stellt die Liegedauer der elektiv beziehungsweise notfallmäßig explantierten Katheter gegenüber.

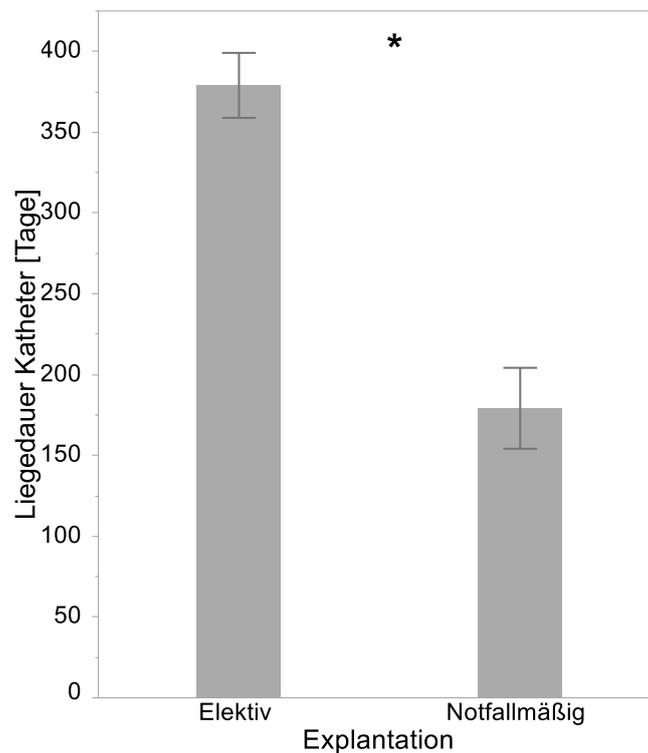


Abbildung 8: Balkendiagramm mit Standardfehler zur Liegedauer von Ports (elektive und notfallmäßige Explantationen)

*signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Wilcoxon-Test $p < 0,0001$.

3.4.2 Überlebenszeitanalyse der Ports

Die Überlebenszeitanalyse soll Faktoren, die mit einer notfallmäßigen Explantation korrelieren, identifizieren.

Hierfür wurde der Einfluss der persönlichen Faktoren und der operativen Faktoren analysiert.

Als persönliche Faktoren wurden Geschlecht, Alter, Erkrankung und Indikation zur Portanlage untersucht. Als operative Faktoren wurden Implantationsseite, SNZ, Verwendung eines Seldingerdrahts bei Implantation und Art der aufgetretenen Komplikation ausgewertet.

Die längste Beobachtungszeit für einen Port betrug 1 031 Tage, die Überlebensrate der Katheter wurde nach 1 000 Tagen betrachtet.

Das Endereignis ist als „notfallmäßige Explantation aufgrund einer Komplikation“ definiert (Kapitel 2.3). Portkatheter ohne Eintreten des Endereignisses wurden nicht aus der Analyse ausgeschlossen, sondern zensiert. Die von ihnen gelieferten Informationen wurden bei der Schätzung berücksichtigt.

Abbildung 9 stellt die Überlebensrate der Portkatheter ohne Berücksichtigung eines Faktors dar, sie beträgt bei 1 000 Tagen 93,8 %.

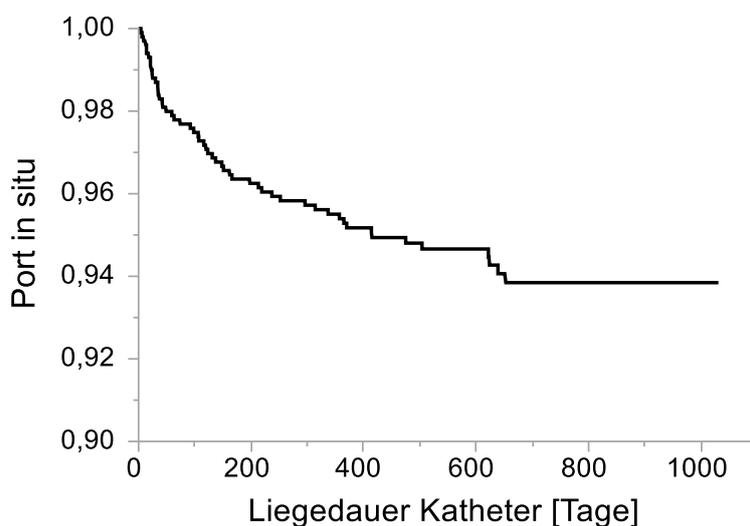


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; kritisches Endereignis: notfallmäßige Explantation

3.4.2.1 Persönliche Faktoren

Das Alter zum Zeitpunkt der Implantation wurde in drei Gruppen untergliedert. Gruppe 1 beinhaltete alle Patienten < 50 Jahren. In dieser Gruppe betrug das Portüberleben bei 1 000 Tagen 93 %. In Gruppe 2, in der das Alter ≥ 50 und ≤ 69 Jahre betrug, waren nach 1 000 Tagen noch 94 % der Katheter implantiert. In Gruppe 3 mit einem Alter > 69 Jahren betrug die Rate bei 1 000 Tagen noch 95 %. Die Altersgruppen zeigten in Bezug auf das Katheterüberleben keine signifikanten Differenzen.

Dahingegen konnte ein signifikanter Unterschied des Katheterüberlebens bezüglich des Faktors Geschlecht festgestellt werden (Abbildung 10).

Das Katheterüberleben bei 1 000 Tagen betrug für weibliche Patienten 95 % und für männliche Patienten 91 % (Wilcoxon $p=0,01$).

Werden die Patienten mit der Erkrankung Mammakarzinom aus dieser Auswertung ausgeklammert, so ist das Ergebnis nicht mehr signifikant.

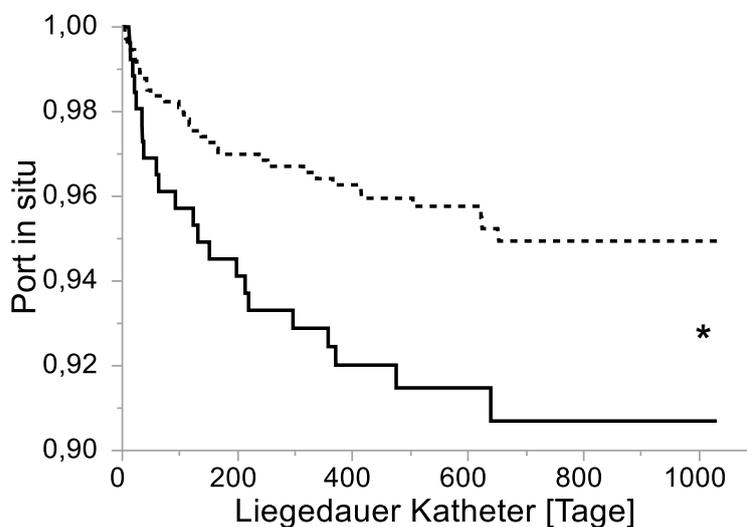


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Geschlecht - - - Weiblich; — Männlich

*signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen $p=0,01$.

Als weiterer Faktor wurde die Erkrankung erfasst.

Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden nur drei Gruppen miteinander verglichen: Mammakarzinom, gastrointestinaler Tumor und Leukämie/ Lymphom (Abbildung 11).

Das Katheterüberleben bei 1000 Tagen betrug für die Erkrankung Mammakarzinom 97 % und für gastrointestinaler Tumor 89 %. Im Vergleich ergab sich im Wilcoxon-Test eine Signifikanz von $p=0,004$.

Bei der Erkrankung Leukämie/Lymphom war eine Überlebensrate der Katheter von 95,6 % bei 1000 Tagen zu verzeichnen. Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das Katheterüberleben.

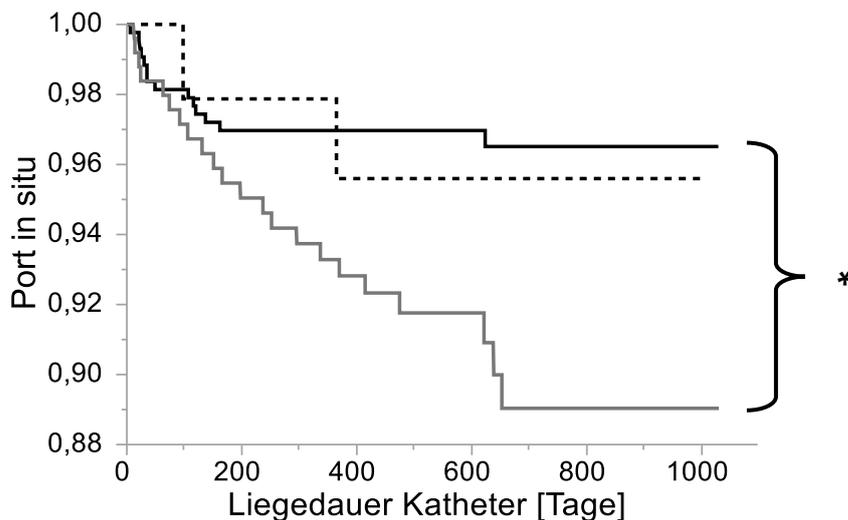


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: maligne Erkrankung

— Mammakarzinom; — Gastrointestinaler Tumor; - - - Leukämie/Lymphom

* Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen den Gruppen $p=0,004$

Ergebnisse

Im Hinblick auf die Indikation zur Portimplantation zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Katheterrate in situ (Abbildung 12).

Das Katheterüberleben bei 1 000 Tagen betrug für die Indikation Chemotherapie 95 % und für Chemotherapie kombiniert mit parenteraler Ernährung 64 % (Wilcoxon $p < 0,0001$).

Bei der parenteralen Ernährung betrug das Katheterüberleben 75 % bei 805 Tagen, es war kein aussagekräftiger Vergleich zu anderen Gruppen möglich, da die Fallzahl dieser Indikation zu gering war. Bei der Gruppe parenterale Ernährung kann keine Aussage über die 1 000 Tage Überlebensrate getroffen werden, da die Beobachtungszeit des letzten zensierten Katheters dieser Indikationsgruppe nach 805 Tagen endete.

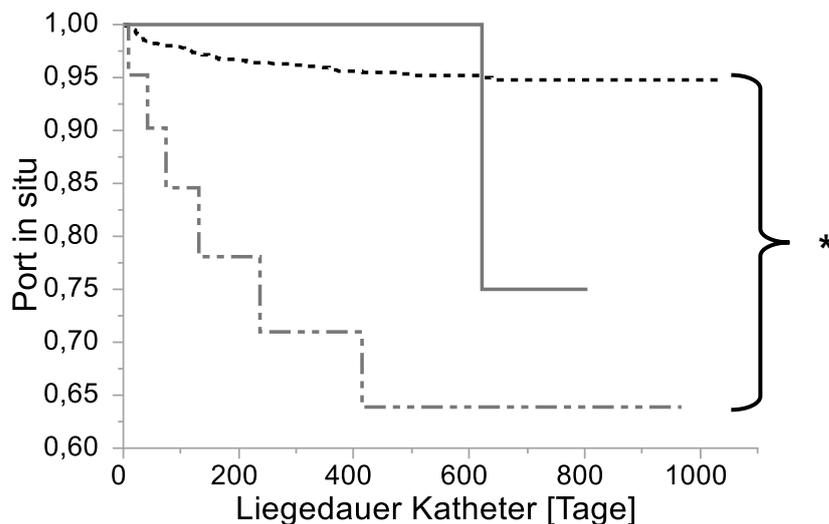


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Indikation

--- Chemotherapie; — Parenterale Ernährung; - - - Chemotherapie kombiniert mit parenteraler Ernährung

*Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen den Gruppen $p < 0,0001$.

3.4.2.2 Operative Faktoren

Für die Implantationsseite betrug das Katheterüberleben bei 1000 Tagen rechts 93 % und links 95 % und zeigte somit keinen deutlichen Unterschied (Wilcoxon $p=0,55$) (Abbildung 13).

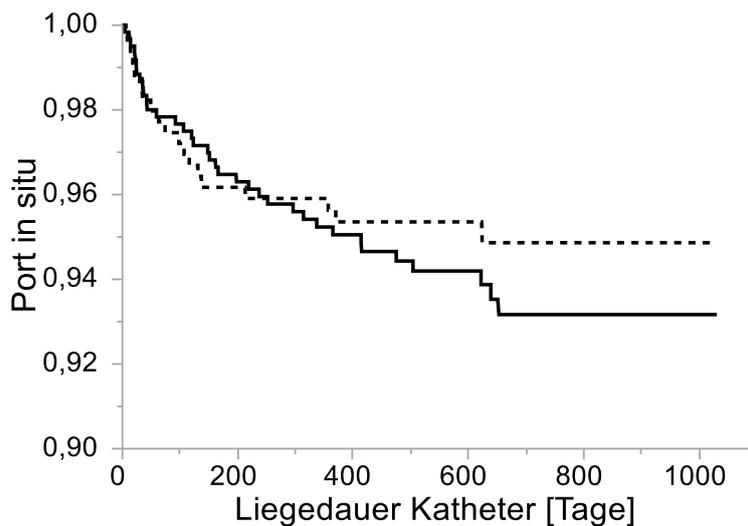


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Implantationsseite - - - Links; — Rechts.
Keine Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen den Gruppen $p=0,55$.

Die SNZ der Implantation beeinflusste die Rate der Portkatheter in situ nach 1000 Tagen ebenfalls nicht signifikant. Bei einer SNZ < 30 min betrug das Katheterüberleben 95 % und bei einer SNZ ≥ 30 min 92 %. Von dieser Analyse ausgeschlossen wurden 19 Fälle, da während der Implantation zusätzlich noch andere Maßnahmen durchgeführt wurden.

Unter Zuhilfenahme eines Seldingerdrahts während der Implantation war das Katheterüberleben bei 1000 Tagen mit 89 % bei Verwendung des Drahts tendenziell geringer als ohne dessen Verwendung mit 94 %. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (Wilcoxon $p=0,29$).

Die Art der Komplikation hatte einen signifikanten Einfluss auf das Katheterüberleben (Abbildung 14). Beim Auftreten einer Thrombose mussten deutlich weniger Ports explantiert werden als bei einer Infektion oder einer portbezogenen Komplikation.

Das Katheterüberleben bei 1 000 Tagen betrug für die Komplikation Thrombose 95 %.

Bei einer portbezogenen Komplikation waren bei 890 Tagen noch 54 % der Katheter in situ. Im Vergleich zu der Komplikation Thrombose zeigte sich ein signifikanter Unterschied (WilcoxonTest $p < 0,0001$).

Zur besseren Darstellung werden systemische und lokale Infektionen zusammengefasst. Wenn eine Infektion auftrat, waren bei 800 Tagen noch 13,43 % der Ports in situ. Im Vergleich zur Komplikation Thrombose stellte dies eine hochsignifikante Differenz mit $p < 0,0001$ dar. Kein signifikantes Ergebnis zeigte der Wilcoxon-Test im Vergleich einer Infektion zu einer portbezogenen Komplikation mit $p = 0,257$.

Bei dieser Auswertung wurden nur notfallmäßige Explantationen aufgrund der zuerst aufgetretenen Komplikation miteinbezogen (991 berücksichtigte Ports).

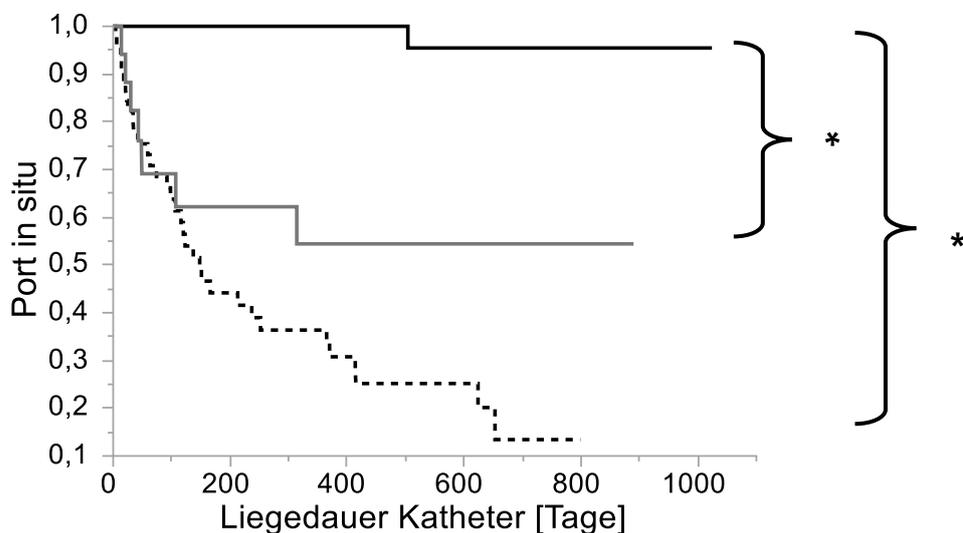


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Komplikationsart (Die zuerst aufgetretenen Komplikationen wurden berücksichtigt)

— Thrombose; — Portbezogene Komplikation; - - - Infektion (gesamt)

* Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen den Gruppen $p < 0,0001$

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte die Venae sectio Technik als eine sichere und erfolgreiche Implantationsmethode, mit einer hervorragenden Implantationsrate von 99,7 %, dargestellt werden. In der Literatur existieren Erfolgsraten von 71 % bei Nocito et al. bis hin zu 94 % bei Di Carlo et al. [13, 12]. Unsere Implantationsrate liegt deutlich höher und könnte auf die Expertise des Operateurs zurückgeführt werden. In der hier vorliegenden Studie wurden nur Implantationen desselben Chirurgen ausgewertet.

Diese Annahme wird bei Betrachtung der kurzen Implantationsdauer von $30 \pm 0,4$ min im Vergleich zu $34,8 \pm 7,7$ min, 44 min oder 53 min in anderen Studien untermauert [16, 52, 15]. Neumann stellte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Fachärzten, die häufig Implantationen durchführen und einer geringeren Anzahl von frustranen Verläufen her [51]. Diese Beobachtung wird auch von Seiler et al. gestützt, demzufolge nicht nur der Ausbildungsstand, sondern vor allem eine hohe Anzahl an Eingriffen eines Operateurs erheblich zu einer geringeren Abbruchrate von Implantationen beiträgt [52].

Frustran verliefen in unserer Studie lediglich 3 von 1 008 Portimplantationen. Gründe hierfür waren: eine zu schmalkalibrige Vene, dass keine Vene auffindbar war oder ein Passagehindernis bei der Platzierung des Katheters.

Die erfolgreiche Anwendung der modifizierten Seldinger-Technik in der vorliegenden Studie ist hervorzuheben. Es konnten 10,4 % der Implantationen trotz Schwierigkeiten beim Vorführen des Katheters mit ihrer Anwendung erfolgreich beendet werden. Knebel et al. konnten mithilfe der modifizierten Seldinger-Technik die Rate an erfolgreich beendeten Portimplantationen um 13 % erhöhen [53].

Die sehr hohe Implantationsrate der vorliegenden Studie und die Expertise des Operateurs könnten mit der geringen Gesamtkomplikationsrate, die in unserer Studie ermittelt wurde, in Zusammenhang stehen. Neumann konnte eine Tendenz zwischen einer hohen Anzahl an durchgeführten Portimplantationen

und wenigen Komplikationen im Verlauf aufzeigen (436 Implantationen mit 13,1 % Komplikationen gegen 131 Implantationen mit 18,7 % Komplikationen) [51].

Die Gesamtkomplikationsrate der vorliegenden Studie betrug 12 % mit 0,188 Komplikationen pro 1000 Tagen. In der Literatur wurden Komplikationsraten von Ma et al. mit 6,24 %, Narducci et al. mit 16,1 % und Wolosker et al. mit 17,7 % publiziert [24, 54, 25].

Die geringere Gesamtkomplikationsrate von Ma et al. (187 / 2996) könnte auf die selektierte Studienkohorte ihrer retrospektiven Analyse zurückzuführen sein, die nur Patienten mit Mammakarzinom und der Indikation für eine Chemotherapie umfasst [24].

Narducci et al. analysierten retrospektiv 815 Patienten [54], wobei die zwei häufigsten Erkrankungen ihrer Studienkohorte mit unserer Studie übereinstimmen (Mammakarzinome und gastrointestinale Tumoren). Diese zwei Erkrankungsgruppen korrelieren in Bezug auf die Quantität mit dem von Barnes et al. berichteten Krebsgeschehen in Deutschland. Gastrointestinale Tumoren treten bei Frauen am zweithäufigsten und bei Männern am dritthäufigsten auf [7]. Die häufigste Krebsart des Mannes ist das Prostatakarzinom, welches primär operativ oder mittels Radiatio behandelt wird [7, 55]. Das Mammakarzinom stellt bei Frauen die quantitativ führende Tumorentität dar [7]. Durch diese Erkrankungshäufigkeiten lässt sich zusätzlich die Geschlechterverteilung (73,8 % Frauen) der vorliegenden Studie erklären.

Die höchste Gesamtkomplikationsrate (92 / 519) im Vergleich der unterschiedlichen Studien ereignete sich bei Wolosker et al. [25]. Die Rate könnte auf das prospektive Design der Studie, wodurch Komplikationen wie leicht ausgeprägte Hämatome oder Thrombophlebitiden erfasst werden konnten, basieren. Einen weiteren Aspekt stellt die Erkrankung Leukämie mit 14,8 % in ihrer Studienkohorte dar [25].

Somit ist unsere Gesamtkomplikationsrate als niedrig einzustufen, insbesondere unter der Berücksichtigung, dass sowohl die Erkrankung Leukämie als auch die Indikation zur parenteralen Ernährung eingeschlossen wurden.

Unter Betrachtung des zeitlichen Auftretens der Komplikationen aus der vorliegenden Studie konnten 3,2 % einer Frühkomplikation und 8,8 % einer Spätkomplikation zugeordnet werden. Andere Studien analysierten eine ähnliche zeitliche Verteilung mit 3,3 % beziehungsweise 1,45 % Frühkomplikationen und 9,4 % beziehungsweise 5,4 % Spätkomplikationen [24, 26].

Aus allen Komplikationen der vorliegenden Studie resultierten 55 (5,5 %) notfallmäßige Explantationen, die mit einer signifikant verkürzten Liegedauer im Vergleich zu elektiv explantierten Ports einhergingen. In anderen Studien werden Explantationsraten aufgrund einer Komplikation von 4,3 % bei Shim et al., 5 % bei Fischer et al., 6,7 % bei Wolosker et al. und 29,8 % bei Kılıç et al. publiziert [56, 48, 25, 57]. Die Explantationsrate aufgrund einer Komplikation von 5,5 % aus unserer Studie deckt sich somit mit den bereits ermittelten Raten. Die hohe Explantationsrate in der Studie von Kılıç et al. könnte auf die hohe Infektionsrate von 16,1 % (39 / 242) zurückzuführen sein [57].

Unter Betrachtung der verschiedenen Komplikationsarten in der vorliegenden Studie (Thrombosen, patientenbezogene Komplikationen, Infektionen, portbezogene Komplikationen) waren die wenigsten Explantationen bei katheterassoziierten Thrombosen mit 2,8 % (1 / 36) indiziert, die meisten bei Infektionen (systemisch und lokal) mit 70,2 % (33 / 47). Die Komplikationsarten werden im weiteren Verlauf in dieser Reihenfolge thematisiert.

Insgesamt wurde in der vorliegenden Studie eine katheterassoziierte Thromboserate von 3,6 % ermittelt. Von den 36 Thrombosen verursachten 19 (52,8 %) klinische Symptome wie eine Schwellung und Schmerzen des betroffenen Armes oder eine erschwerte Spülung des Katheters. Die anderen 17 (47,2 %) katheterassoziierten Thrombosen verursachten keinerlei klinische Symptome, sondern waren Zufallsbefunde im Rahmen von CT- Untersuchungen aufgrund der malignen Erkrankung.

Das symptomlose Vorhandensein von katheterassoziierten Thrombosen konnte bereits in mehreren prospektiven Studien nachgewiesen werden [21, 58].

De Cicco et al. und Lavau-Denes et al. führten in ihren Studien regelmäßig eine Sonografie der Armgefäße durch, auch wenn keine Symptome einer Thrombose

vorhanden waren. Von allen ermittelten Thrombosen waren 94 % (59 / 63) beziehungsweise 71 % (30 / 42) klinisch asymptomatisch [21, 58].

In der Literatur sind katheterassoziierte Thromboseraten von Teichgräber et al. mit 3,7 %, Ignatov et al. mit 5,4 % und Skelton et al. mit 7,2 % zu finden [26, 9, 59].

Teichgräber et al. und Skelton et al. liefern in ihrer Studie keine Aussage darüber, ob asymptomatische Thrombosen miteinbezogen wurden [26, 59]. Die Studienkohorte von Ignatov et al. umfasst nur Patienten mit Mammakarzinom oder gynäkologischen Tumoren. Es wurden außerdem nur Thrombosen mit klinischer Symptomatik in die Analyse miteinbezogen [9].

Damit ist die Feststellung zu treffen, dass unsere Thromboserate mit 3,6 % unter Berücksichtigung sowohl von symptomatischen als auch von asymptomatischen katheterassoziierten Thrombosen und dem breiten Erkrankungsspektrum unserer Kohorte als sehr niedrig einzustufen ist. Insbesondere unter dem Aspekt von Ma et al. und Decousus et al., dass einliegende Katheter in der Vena cephalica mit einer höheren Thromboserate einhergehen als in der Vena jugularis interna [4, 24]. Da 95,3 % der Katheter der vorliegenden Studie in die Vena cephalica implantiert wurden, wäre eine höhere Thromboserate zu erwarten gewesen, was jedoch nicht der Fall war.

Die geringe Thromboserate unserer Studie könnte vor allem auf die standardisierten Prophylaxen in der AVT der Universitätsklinik Tübingen zurückzuführen sein.

Diese umfassen spätestens alle 12 Wochen das Spülen und Blocken des Ports mit 10 – 20 ml NaCl 0,9 % und einer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin s.c. in den ersten drei Wochen nach Implantation.

In Bezug auf das Spülen des Portsystems mit NaCl 0,9 % konnten Schallom et al. und Heidari et al. keinen deutlichen Unterschied im Vergleich zum Spülen mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung aufzeigen [60, 61]. Beide Studien weisen Limitationen in Bezug auf die Beobachtungsdauer (27 Tage beziehungsweise

21 Tage) als auch den Einschluss von kurzzeitigen zentralvenösen Venenkathetern auf.

Karthaus et al. kommen zu dem Ergebnis, dass das regelmäßige Spülen des Systems die Thromboserate reduziert, unabhängig von der verwendeten Flüssigkeit [62].

Bei der Blockung von Ports wurde in unserem Kollektiv NaCl 0,9 % verwendet. In prospektiven Studien zu diesem Thema konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen NaCl 0,9 % oder einer Heparin-Kochsalzlösung festgestellt werden.

Dal Molin et al. analysierten 415 Patienten, die zuvor in zwei Gruppen randomisiert wurden. In der einen Gruppe wurde das Kathetersystem mit 5 ml Heparin (50 I.E./ml) geblockt, es trat bei 4,7 % der Katheter eine thrombotische Okklusion auf. In der anderen Gruppe wurde mit 5 ml NaCl geblockt, hier waren 6,9 % Okklusionen zu beobachten (keine Signifikanz) [63].

Goossens et al. randomisierten 765 Patienten in zwei Gruppen. In der einen Gruppe wurde der Katheter mit NaCl geblockt, wobei 3,7 % der Ports eine erschwerte Aspiration aufwiesen. In der anderen Gruppe wurden die Katheter mit 3 ml Heparin (100 I.E./ml) geblockt, bei 3,92 % wurde eine erschwerte Aspiration dokumentiert. Sie kamen zu dem Resultat, dass Heparin keinen Vorteil gegenüber NaCl bietet [64], wobei diese Studie insofern limitiert ist, da nur eine Beobachtungszeit von 180 Tagen gewährleistet wurde.

Eine erschwerte Aspiration/Spülung trat in unserer Studie bei thrombotischen Komplikationen nur bei 3 Portkammerthrombosen auf, was 0,3 % aller Ports entsprach.

In einer prospektiven randomisierten Studie sind in Bezug auf die Verwendung von Heparin zum Blocken und Spülen eines Katheters keine Komplikationen wie eine allergische Reaktion, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie oder vermehrte Infektionen aufgetreten [65].

Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied in der Literatur nachgewiesen und folglich keine generelle Empfehlung für das Blocken mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung ausgesprochen werden [63–66].

In der vorliegenden Studie wurde den Patienten eine tägliche Verabreichung von niedermolekularem Heparin s.c. in den ersten drei Wochen nach Implantation empfohlen.

Eine Reduktion der katheterassoziierten Thromboserate durch eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin wurde in einigen prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen, andere konnten keinen Vorteil analysieren [21, 41, 62, 67]. Die Patienten erhielten jeweils niedermolekulares Heparin als Prophylaxe beziehungsweise ein Placebo oder keine Prophylaxe [21, 41, 62, 67]. In allen Studien wurde mittels Sonografie oder Phlebografie nach Thrombosen gesucht, spätestens zum Ende der Beobachtungszeit.

In der Studie von Lavau-Denes et al. umfassten die zwei Gruppen (Placebo/niedermolekulares Heparin) 278 Patienten, die jeweilige Substanz wurde innerhalb von sechs Tagen nach Implantation das erste Mal verabreicht und dann für 90 Tage täglich fortgeführt [21]. In der Placebogruppe ereignete sich nach 90 Tagen bei 14,8 % der Ports eine Thrombose, bei der Gruppe mit Heparin bei 10,1 % ($p=0,035$). Die Studie zeichnet sich durch eine geringe Drop-out-Rate von 2 % aus.

De Cicco et al. randomisierten 300 Patienten in die Studien- und Placebogruppe. Heparin wurde am Tag der Implantation und die darauffolgenden acht Tage täglich verabreicht. Nach sieben Monaten ereignete sich in der Gruppe mit Heparin bei 40 % der Ports eine Thrombose und bei 52,6 % der Gruppe ohne Prophylaxe ($p=0,05$) [41]. In der Studie wurde eine auffällig hohe Rate an katheterassoziierten Thrombosen detektiert.

Keinen deutlichen Effekt einer prophylaktischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin konnten Karthaus et al. und Niers et al. feststellen [62, 67]. Die Analyse von Karthaus et al. besteht aus 425 Patienten aus 48 verschiedenen Zentren. In den zwei Gruppen wurde die Substanz 5 - 7 Tage vor Implantation und für 16 Wochen danach täglich verabreicht. Nach diesem Zeitraum trat in der Gruppe mit Heparin bei 3,7 % der Ports eine Thrombose auf, in der Gruppe mit Placebo bei 3,4 % ($p=0,88$) [62]. Die Aussagekraft der Studie ist durch eine hohe Drop-out-Rate von 33 % und einer geringen Anzahl von insgesamt 16 Thrombosen limitiert.

Insgesamt 113 Patienten wurden in der Studie von Niers et al. randomisiert [67]. Die Substanzen wurden zwei Stunden vor Implantation und die darauffolgenden drei Wochen täglich verabreicht. Nach 21 Tagen war in der Gruppe mit Heparin eine Thromboserate von 17 % zu verzeichnen und in der Gruppe mit Placebo eine Rate von 9 % ($p=0,49$) [67]. Die Studie ist durch eine kürzere Beobachtungszeit, die alleinigen Analyse der Erkrankungsgruppe von malignen hämatologischen Erkrankungen und insgesamt nur 11 Thrombosen limitiert.

In der vorliegenden Studie sind in den ersten drei Wochen, in denen die Antikoagulation durchgeführt werden sollte, lediglich 2 Thrombosen aufgetreten. Da sich viele Thrombosen aufgrund einer Fibrinummantelung des Katheters bereits kurz nach der Implantation bilden [38, 41], erscheint eine Antikoagulation in den ersten drei Wochen nach Implantation, wie in unserer Studie durchgeführt, als sinnvoll.

Obwohl in der vorliegenden Studie sowohl asymptomatische als auch symptomatische Thrombosen analysiert wurden, ist eine niedrige katheter-assoziierte Thromboserate festzustellen. Des Weiteren waren wenige thrombotische Okklusionen bei Ports dokumentiert.

Allerdings ist die Aussagekraft der Thromboserate in Bezug auf die empfohlenen Prophylaxen in der vorliegenden Studie limitiert. Es ist nicht auszuschließen, dass die prophylaktische Antikoagulation in den ersten drei Wochen nach Implantation ebenso wie das Spülen und Blocken des Kathetersystems nicht ordnungsgemäß durchgeführt wurden.

Dennoch deuten die Ergebnisse auf einen Vorteil der prophylaktischen Maßnahmen unserer Studie hin.

In den Studien von Lavau-Denes et al., Karthaus et al. und Niers et al. traten unter der prophylaktischen Anwendung von niedermolekularem Heparin keine Blutungskomplikationen auf [21, 62, 67].

In unserer Studie kam es nach der Implantation bei 0,5 % der Ports zu einem Hämatom, welches mit der prophylaktischen Antikoagulation in Verbindung

stehen könnte. In der Literatur erstreckt sich die Häufigkeit eines Hämatoms von 0,11 % bei Teichgräber et al. bis zu 3 % in der Studie von Narducci et al. [26, 54]. In der Arbeit von Narducci et al. wurde bei 115 von 688 Patienten eine Antikoagulation durchgeführt, es traten im Vergleich zu Patienten ohne Antikoagulation, jedoch nicht signifikant mehr Hämatome auf [54]. In der Studie von Teichgräber et al. wird keine Aussage über eine Antikoagulation getroffen. Damit ist die Rate an Hämatomen in unserer Studie im unteren Bereich einzuordnen und es kann keine gehäufte Hämatombildung aufgrund der prophylaktischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin beobachtet werden.

Therapeutisch war bei 97,2 % der katheterassoziierten Thrombosen eine konservative Therapie ausreichend. Diese Behandlung wird in der aktuellen Leitlinie für „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ empfohlen [68].

In der Studie von Teichgräber et al. liegt die Explantationsrate mit 25,8 % (25 / 97) bei Thrombosen deutlich höher [26], wobei nicht näher auf die Gründe für eine Explantation eingegangen wird.

Die Explantationsrate von 2,8 % in der vorliegenden Studie im Vergleich zu 25,8 % bei Teichgräber et al. könnte die effektive Therapie von katheterassoziierten Thrombosen in unserer Studie belegen.

Die geringe Explantationsrate spiegelt sich in der hohen Katheterrate in situ bei der Überlebenszeitanalyse, mit 95 % bei 1 000 Tagen wider.

Allerdings kann das Auftreten von katheterassoziierten Thrombosen mit Komplikationen einhergehen und sollte nicht unterschätzt werden. In der vorliegenden Studie ereignete sich bei zwei Patienten eine Lungenarterienembolie aufgrund einer tiefen Armvenenthrombose. Dies entspricht 5,6 % aller Patienten, die eine katheterassoziierte Thrombose erlitten hatten (2/36).

Decousus et al. berichten von einer Lungenarterienembolierate infolge einer katheterassoziierten Thrombose von 5 % (5 / 106) [4], diese Rate ist fast identisch zu der hier vorliegenden.

Zudem fanden O'Grady et al. und Kuter heraus, dass eine katheterassoziierte Thrombose im weiteren Verlauf eine Infektion begünstigen kann [28, 38].

Durch diese Erkenntnis könnte sich die geringe Thromboserate mit der niedrigen Infektionsquote von 4,7 % in unserer Studie in Beziehung setzen lassen. Es traten 32 systemische Infektionen und 15 Porttascheninfekte auf.

Tabelle 6 stellt eine Übersicht von Infektionsraten, die in verschiedenen Studien beschrieben wurden, dar.

Tabelle 6: Übersicht verschiedener Infektionsraten aus der Literatur

Studie	Infektionsraten			
	Anzahl der Patienten	Gesamtrate	Systemische Infektionen	Porttascheninfekte
Ma et al. 2016 [24]	2 996	48 (1,6 %)	43 (1,4 %)	5 (0,2 %)
Vorliegende Studie 2020	1 005	47 (4,7 %) 0,076/1 000	32 (3,2 %)	15 (1,5 %)
Lamprini 2016 [70]	310	15 (4,8 %)	13 (4,2 %)	2 (0,6 %)
Teichgräber et al. 2011 [26]	2 622	149 (5,68 %)	134 (5,11 %)	15 (0,57 %)
Wolosker et al. 2004 [25]	519	43 (8,2 %) 0,23/1 000	27 (5,2 %)	16 (3,0 %)
Zerati et al. 2016 [71]	1 255	165 (13,1 %) 0,35/1 000	133 (10,6 %)	32 (2,5 %)
Viana Taveira et al. 2017 [31]	188	94 (50 %) 1,21/1 000	88 (46,8 %)	6 (3,2 %)

Die höchste Infektionsrate ist bei Viana Taveira et al. zu beobachten, in ihrer Studie wurden nur pädiatrische Patienten analysiert, die häufigsten Erkrankungen waren mit 68,6 % Leukämien und Lymphome [31].

In der vorliegenden Studie ereignete sich in der kleinen Erkrankungsgruppe Leukämie und Lymphome mit 4,7 % aller Erkrankungen die höchste Infektionsrate mit 10,6 %. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen sowohl die

höhere Infektionsrate von Viana Taveira et al. als auch die niedrigere Rate in unserer Studie aufgrund der kleinen Gruppe.

Die erhöhte Infektionsquote bei hämatologisch-malignen Erkrankungen wird bereits in anderen Studien beleuchtet [56, 71, 72]. Samaras et al. sehen ursächlich für diese erhöhte Infektionsrate die intensive Chemotherapie und die direkte Beeinträchtigung des Immunsystems durch die Krankheit selbst [72].

Zerati et al. begründen ihre höher ausgefallene Infektionsrate durch einen hohen Anteil (20,5 %) von stationären Patienten bei Portimplantation, da diese eine signifikant höhere Infektionsquote im Vergleich zu ambulanten Patienten aufweisen [71]. Shim et al. kamen in ihrer Studie zu einem übereinstimmenden Ergebnis [56].

Dieser Aspekt könnte die geringe Infektionsrate in der vorliegenden Studie mitbegünstigt haben, da alle Ports in einem ambulanten Eingriff implantiert wurden.

Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie ist nach Erkenntnissen von Shim et al. ein weiterer Risikofaktor für katheterassoziierte Infektionen [56]. In unserer Studie ist von einem geringen Anteil an palliativen Chemotherapien auszugehen, da lediglich 6,4 % der Patienten mit implantiertem Port während des Beobachtungszeitraums verstorben sind.

Sowohl Okada et al. als auch Santarpia et al. ermittelten eine erhöhte Infektionsrate bei der Verabreichung von parenteraler Ernährung über den Port [30, 73]. Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Bei der Indikation zur parenteralen Ernährung kombiniert mit Chemotherapeutika war das Katheterüberleben mit 64 % bei 1 000 Tagen im Vergleich zu der Indikation für eine alleinige Chemotherapie signifikant vermindert.

Die geringe Infektionsrate in der Studie von Ma et al. könnte erneut durch die Studienkohorte, die ausschließlich aus Mammakarzinompatienten bestand,

erklärt werden [24]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich in der Gruppe Mammakarzinom eine geringe Infektionsrate mit 2,3 %.

Des Weiteren war in der Erkrankungsgruppe Mammakarzinom das höchste Katheterüberleben zu beobachten, es war signifikant höher als bei gastrointestinalen Tumoren. In der Gruppe der gastrointestinalen Tumoren ereignete sich die zweithöchste Infektionsquote mit 8,7 %.

Die verabreichte Chemotherapie könnte hierfür eine plausible Erklärung sein. Diese ist nach Erkenntnissen von Studien bei der Therapie von Mammakarzinomen meist weniger aggressiv als bei der Therapie von gastrointestinalen Tumoren [74, 75].

Einen weiteren Einfluss könnte das Tumorstadium bei Diagnosestellung haben. Shim et al. stellten fest, dass ein fortgeschrittenes Tumorleiden mit einem schlechteren Allgemeinzustand und höheren katheterassoziierten Komplikationsraten einhergeht [56].

Mammakarzinome werden meist in früheren Stadien diagnostiziert als gastrointestinale Tumoren [76, 77]. In der vorliegenden Studie wurde das Tumorstadium nicht erfasst, daher kann nur als Vermutung angeführt werden, dass sich in unserer Studie der Großteil der Mammakarzinome in einem frühen Stadium befand.

Diese Aspekte könnten zusätzlich das signifikante Ergebnis in der Überlebensrate der Katheter unter Vergleich des Faktors Geschlecht erklären. Bei Mammakarzinomen treten wenige Infektionen auf, damit ist die Überlebensrate der Ports sowohl bei der Erkrankung als auch bei weiblichen Patienten hoch. Diese Vermutung konnte statistisch bestätigt werden: Mit dem Ausschluss der Gruppe Mammakarzinom (n=432; 99,3 % davon Frauen) aus der Analyse zeigte sich im geschlechtsbezogenen Vergleich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Katheterraten in situ.

Um die Infektionsrate bei gastrointestinalen Tumoren genauer eruieren zu können, wurden einzelne Untergruppen analysiert.

Festzustellen war, dass sich die meisten Infektionen bei den Untergruppen Magenkarzinom (23,8 %) und Pankreaskarzinom (16,1 %), seltener bei der Untergruppe Rektumkarzinom (0,3 %), ereigneten.

Ähnliche Unterschiede zwischen gastrointestinalen Erkrankungen stellten auch Teichgräber, Nagel & Kausche fest. In ihrer Analyse traten signifikant häufiger Infektionen bei Patienten mit einem Magenkarzinom auf. Im Vergleich zeigten sich aber mehr Infektionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom als bei Patienten mit Pankreaskarzinom [78].

Bei dieser Verteilung drängt sich die Frage auf, ob das Vorhandensein eines Stomas bei Patienten mit kolorektalem Karzinom auch einen Risikofaktor für katheterassoziierte Infektionen darstellt.

In der vorliegenden Analyse war bei 17 der 33 (51,5 %) Patienten mit Rektumkarzinom zum Zeitpunkt der Portimplantation bereits ein Stoma vorhanden. Interessanterweise war bei keinem einzigen eine Infektion zu beobachten.

Es gibt wenige Studien zum Thema Infektionen bei zentralvenösen Langzeitkathetern und gleichzeitigem Vorhandensein eines Stomas [79–83]. Diese Studien analysieren überwiegend Patienten mit getunnelten Langzeitkathetern, über die parenterale Nahrung verabreicht wird. Die Studienlage ist in Bezug auf diesen Sachverhalt nicht eindeutig. Einige Studien konnten eine erhöhte Infektionsquote feststellen [79–81], andere wiederum nicht [82, 83].

In unserer Studie handelte es sich um eine begrenzte Anzahl an Patienten mit Stoma zum Implantationszeitpunkt des Ports, wobei während der Beobachtungszeit keine Infektion zu verzeichnen war.

In der vorliegenden Arbeit war bei einer systemischen Portinfektion in zwei Drittel der Fälle (65,6 %) eine Explantation indiziert.

Im Gegensatz dazu betrug die Explantationsrate in anderen Studien 81 % bei Vidal et al., 88 % bei Ahn et al. und 100 % bei Teichgräber et al. [84, 69, 26].

Ein möglicher Grund für die geringere Explantationsrate in der vorliegenden Studie könnte, nach Erkenntnissen von Mermel et al., eine zeitnahe Diagnose und eine effektive Therapie der Infektion sein [85].

Eine systemische katheterassoziierte Infektion ist nicht nur aufgrund der daraus resultierenden hohen Explantationsrate gefürchtet, sondern auch aufgrund von immer wieder letal verlaufenden Fällen [31, 86].

Während den 611 691 Kathetertage der vorliegenden Studie kam es durch eine systemische katheterassoziierte Infektion zu einem Todesfall, als Erreger konnte *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Die verstorbene Patientin litt an einem fortgeschrittenen Tumorleiden.

Vidal et al. stellen fest, dass ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten in bis zu 48 % der Fälle mit weiteren Komplikationen, wie einer Sepsis oder einem septischen Schock, einhergeht [84].

In unserer Studie wurde der Erreger *Staphylococcus aureus* bei 26 % der katheterassoziierten Infektionen nachgewiesen. Er prägte zusammen mit *Staphylococcus epidermidis* zusammen die, in 79 % der Infektionen vorherrschende, Erregergruppe von gram-positiven Bakterien. *Escherichia coli* war bei 11 % der Infektionen auslösendes Bakterium.

Dieses Erregerverteilungsmuster in Bezug auf katheterassoziierte Infektionen stimmt mit Studien von Okada et al., Viana Taveira et al. und Vidal et al. überein [30, 31, 84].

Zinner stellte bereits vor 20 Jahren einen Wechsel von damals vorherrschenden gram-negativen Erregern bei Infektionen von Patienten mit Chemotherapie zu einem gram-positiven Spektrum fest [87]. Ramphal stellte die These auf, dass durch vermehrt eingesetzte antibiotische Prophylaxen und durch die Zusammensetzung von Chemotherapeutika gram-negative Erreger verstärkt zurückgedrängt wurden [88].

Unter Betrachtung des zeitlichen Auftretens von Erregern infizierte *Staphylococcus aureus* die Portsysteme in unserer Studie signifikant früher (76 ± 33 Tagen) als *Escherichia coli* (382 ± 99 Tagen).

Vidal et al. konnten *Staphylococcus aureus* ebenfalls signifikant häufiger bei Infektionen in den ersten vier Wochen nach Implantation nachweisen [84].

Mithilfe der Erkenntnisse von Ramphal könnte das zeitlich spätere Auftreten von *Escherichia coli*, als gram-negativer Erreger, durch eine bereits beendete

Chemotherapie und größere Intervalle von antibiotischen Prophylaxen erklärt werden [88].

Das Auftreten einer portbezogenen Komplikation ging im Vergleich zum Auftreten einer Thrombose ebenfalls mit einem signifikant verminderten Katheterüberleben einher.

Portbezogene Komplikationen, insbesondere ein Katheterbruch, stellten in dieser Studie eine seltene Komplikation dar.

Bei 20 der 1 005 (2 %) Portkatheter kam es zu einer portbezogenen Komplikation. Am häufigsten war in dieser Gruppe mit 40 % (8 / 20) die Dislokation des Katheterschlauches zu beobachten. Diese konnte in 5 von 8 (62,5 %) Fällen durch eine Revision erfolgreich behoben werden, Massmann et al. favorisierten diese Therapie in ihrer Studie ebenfalls [89].

Der weniger häufig aufgetretene Katheterbruch, mit 25 % (5 / 20) in dieser Gruppe, erforderte in 4 von 5 (80 %) Fällen eine Explantation. In anderen Studien war bei Auftreten dieser Komplikation ebenfalls die Explantation indiziert [24, 90, 91].

Betrachtet auf die gesamte Anzahl von Portkathetern unserer Studie ereignete sich bei 0,5 % (5 / 1 005) der Ports ein Katheterbruch.

In der Literatur reicht die Häufigkeit von 0,38 % [26] bis 2,3 % [92]. Damit ist die Rate von Katheterbrüchen in der vorliegenden Studie im unteren Bereich einzuordnen. Diese geringe Rate könnte nach Erkenntnissen von Lin et al. auf die verwendete Venae sectio Technik zurückzuführen sein, die im Vergleich zur Seldinger-Technik eine geringere Katheterbruchrate im weiteren Verlauf aufweist [44].

Als Folge eines Katheterbruchs kam es in dieser Studie zu einer Dislokation des Katheterschlauches in den rechten Ventrikel. Eine interventionelle Explantation durch die Radiologen erfolgte zeitnah, um weitere Komplikationen wie eine bei Kapadia et al. beschriebene Perforation des Myokards zu vermeiden [93].

Die vorliegende Studie ist durch ihr retrospektives Design limitiert. Nicht dokumentierte Ereignisse im Beobachtungszeitraum konnten nicht in die Analyse miteinbezogen werden. Zudem war es nicht möglich, alle Variablen wie die Häufigkeit der Portnutzung oder einen Zusammenhang zwischen Verwendung des Ports und Auftreten einer Infektion zu analysieren.

Chemotherapieprotokolle und anderweitig durchgeführte Antikoagulationen wurden nicht erfasst.

Es bleibt festzuhalten, dass durch die niedrige Gesamtkomplikationsrate bei Portkathetern in der vorliegenden Studie ihre sichere und zuverlässige Anwendung bestätigt werden konnte. Es sind keine Komplikationen aufgetreten, die nicht bereits in der Literatur publiziert wurden. Die Venae sectio Technik ist eine sichere Implantationsmethode mit einer hohen Erfolgsrate, die durch die modifizierte Seldinger-Technik gesteigert werden konnte. Die hohe Rate könnte auf die Expertise des Operateurs zurückgeführt werden.

Die niedrige Thromboserate in der vorliegenden Studie deutet auf einen Vorteil der standardisierten antikoagulativen Prophylaxe, wie in unserem Hause üblich, hin.

Im Vergleich zu bisherigen Studien zu diesem Thema, sollten zukünftige Arbeiten eine längere Nachbeobachtungszeit umfassen.

Infektionen stellten die häufigste Indikation für eine notfallmäßige Explantation dar, wobei die meisten nachgewiesenen Erreger gram-positiv waren. Das Vorhandensein eines Stomas zum Implantationszeitpunkt war nicht mit einem vermehrten Auftreten von Infektionen assoziiert. Dieser Aspekt wurde in der bisherigen Literatur nicht beleuchtet und könnte eine Alternative für Patienten mit Stoma und rezidivierenden Infekten bei einem getunnelten Katheter sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde nachgewiesen, dass Portkatheter, die notfallmäßig explantiert werden mussten, eine signifikant verkürzte Liegedauer im Vergleich zu elektiv explantierten aufwiesen.

Das Auftreten einer Infektion war mit der geringsten Katheterrate in situ nach 1 000 Tagen assoziiert. Bei der Erkrankung gastrointestinale Tumoren, in der sich die zweithöchste Infektionsrate ereignet hatte, war ebenfalls ein vermindertes

Katheterüberleben zu beobachten. Als weiterer Faktor konnte die Indikation Chemotherapie kombiniert mit parenteraler Ernährung festgestellt werden. In der Literatur war bisher nur die Verabreichung von parenteraler Ernährung als Risikofaktor für Infektionen und Katheterverluste bekannt. Des Weiteren waren das Auftreten einer portbezogenen Komplikation und das männliche Geschlecht mit einem verminderten Katheterüberleben assoziiert. Es ist herausfordernd, eine Aussage über die Assoziation von Prognosefaktoren und notfallmäßigen Explantationen zu treffen, da aufgrund der meist geringen Explantationsraten eine große Studienkohorte notwendig ist [22]. Unsere große Kohorte mit 1 005 Portkathetern und 611 691 Kathetertagen ermöglichte es uns, im Vergleich zu anderen Studien von Voog et al. [22] und Lamprini (Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, 2016) [70], eine solche Analyse durchzuführen.

Mithilfe der ermittelten Risikofaktoren können Prophylaxen und spezifische Therapien von katheterassoziierten Komplikationen ressourcenorientierter eingesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Portkatheter spielen eine entscheidende Rolle bei der Durchführung einer medikamentösen Therapie von malignen Erkrankungen. Notfallmäßige Explantationen verkürzen die Liegedauer der Portkatheter, wirken sich negativ auf die Therapie aus und stellen ein Risiko für Patienten dar.

Ziel der vorliegenden Studie war die Detektion von Faktoren, die mit einer notfallmäßigen Explantation von Portkathetern korrelieren. Die Grundlage hierfür bildete eine groß angelegte portkatheterassoziierte Komplikationsanalyse im ambulanten Operationszentrum der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen.

Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie erstreckte sich vom 01.01.2016 bis 31.10.2018 mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr. Von 1008 eingeschlossenen Portimplantationen verliefen 1005 (99,7 %) mithilfe der chirurgischen Venae sectio Technik erfolgreich. Die hohe Rate an gelungenen Implantationen könnte auf die Expertise des Operators zurückzuführen sein. Die Indikation zur Implantation stellte bei 961 von 1005 (95,6 %) Portkathetern eine Chemotherapie dar, die häufigsten hierbei zugrundeliegenden Erkrankungen waren Mammakarzinome (43 %), gastrointestinale Tumoren (25 %) und gynäkologische Tumoren (14 %).

Es wurde eine Gesamtkomplikationsrate von 12 % erfasst. Diese teilte sich in 4,7 % Infektionen, 3,6 % Thrombosen, 2 % portbezogene Komplikationen und 1,7 % patientenbezogene Komplikationen auf. Unter Betrachtung der Erreger besiedelte *Staphylococcus aureus* die Portsysteme zeitlich signifikant früher als *Escherichia coli* oder *Staphylococcus epidermidis*. Eine erhöhte Infektionsrate konnte bei Patienten mit Stoma nicht festgestellt werden. Die niedrige katheterassoziierte Thrombooserate könnte auf einen Vorteil der in dieser Studie durchgeführten antikoagulativen Prophylaxe hinweisen.

Eine Assoziation zu notfallmäßigen Explantationen konnte bei der Erkrankung gastrointestinale Tumoren, der Indikation Chemotherapie kombiniert mit paren-

teraler Ernährung, dem männlichen Geschlecht sowie dem Auftreten einer Infektion oder portbezogenen Komplikation nachgewiesen werden.

Die Zuverlässigkeit und Sicherheit von Portkathetern konnte bestätigt werden. Orientierend an den in dieser Dissertation ermittelten Prognosefaktoren können Prophylaxen und spezifische Therapien risikostratifiziert eingesetzt werden.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraoperatives Bild der Venae sectio Technik	2
Abbildung 2: Operationsbericht zur Implantation eines Portkatheters	3
Abbildung 3: Flow-Diagramm zum Auswahlprozess der Datengrundlage	12
Abbildung 4: Gestapeltes Balkendiagramm zur Alters- und Geschlechterverteilung.....	13
Abbildung 5: Mosaik zu Behandlungen der Komplikationen.....	20
Abbildung 6: Box-Plot zum zeitlichen Auftreten von Infektionserregern	24
Abbildung 7: Flow-Diagramm zum Status der Ports am Ende des Beobachtungszeitraums	31
Abbildung 8: Balkendiagramm mit Standardfehler zur Liegedauer von Ports (elektive und notfallmäßige Explantation).....	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; kritisches Endereignis: notfallmäßige Explantation	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Geschlecht	34
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: maligne Erkrankung	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Indikation.....	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Implantationsseite	37
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Katheterüberleben; berücksichtigter Faktor: Komplikationsart.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht möglicher Komplikationen bei Ports	5
Tabelle 2: Übersicht der Erkrankungen, deren Therapie eine Portimplantation indizierte.....	14
Tabelle 3: Indikationsübersicht der Portkatheter	15
Tabelle 4: Analyse der Früh- und Spätkomplikationen	18
Tabelle 5: Übersicht mikrobiell nachgewiesener Erreger bei Portinfekten.....	23
Tabelle 6: Übersicht verschiedener Infektionsraten aus der Literatur.....	47

Literaturverzeichnis

- [1] Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: Challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 146–159.
- [2] Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28: 365–377.
- [3] Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982; 92: 706–12.
- [4] Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood* 2018; 132: 707–716.
- [5] Hennes R, Hofmann H. *Ports. Versorgungsstandards; Implantationstechniken; Portpflege.* In: Haindl H. *Geschichte, Entwicklung und Materialien von Ports, Kathetern und Pumpen* Springer Berlin Heidelberg, 2016.
- [6] Cai Z, Yin Y, Zhao Z, et al. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Treatments for Resectable Gastroesophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 872.
- [7] Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., & Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen Deutschl Zent für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut* 2016; 21-23, 28, 36.
- [8] Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26: v152–v168.
- [9] Ignatov A, Hoffman O, Smith B, et al. An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: Complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 241–246.
- [10] Gebauer B, Beck A, Wagner H-J. Zentralvenöse Katheter: Diagnostik von Komplikationen und therapeutische Optionen. *Radiol up2date* 2008; 8: 135–154.
- [11] Cct H, Bearb. Venous cutdown versus the Seldinger technique for placement of totally implantable venous access ports (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD008942.pub2.www.cochranelibrary.com.
- [12] Di Carlo I, Cordio S, Greca G La, et al. Totally Implantable Venous Access Devices Implanted Surgically. *Arch Surg* 2001; 136: 1050.
- [13] Nocito A, Wildi S, Rufibach K, et al. Randomized clinical trial comparing venous cutdown with the Seldinger technique for placement of implantable venous access ports. *Br J Surg* 2009; 96: 1129–1134.
- [14] Chang HM, Hsieh HF, Hsu SD, et al. Guidewire assisted cephalic vein cutdown for insertion of totally implantable access ports. *J Surg Oncol* 2007; 95: 156–157.
- [15] Jablon LK, Ugolini KR, Nahmias NC. Cephalic vein cut-down verses percutaneous access: a retrospective study of complications of implantable venous access devices. *Am J Surg* 2006; 192: 63–67.

- [16] Cavallaro G, Sanguinetti A, Iorio O, et al. Ultrasound-guided vein puncture versus surgical cut-down technique in totally implantable venous access devices (TIVADS): a prospective comparative study on safety, efficacy and complications. *Int Surg* 2014; 99: 475–8.
- [17] Haeder L, Jähne J. Indikation, Technik und Komplikationen der Portimplantation. *Der Chir* 2013; 84: 572–579.
- [18] Dreesen M, Foulon V, Spriet I, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. *Clin Nutr* 2013; 32: 16–26.
- [19] Robert-Koch-Institut K für K und I (KRINKO) beim. Erratum zu: Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2018; 61: 446–446.
- [20] Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 2012; 80: 304–309.
- [21] Lavau-Denes S, Lacroix P, Maubon A, et al. Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 65–73.
- [22] Voog E, Campion L, du Rusquec P, et al. Totally implantable venous access ports: a prospective long-term study of early and late complications in adult patients with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26: 81–89.
- [23] Silberzweig JE, Sacks D, Khorsandi AS, et al. Reporting standards for central venous access. *Surg Gynecol Obstet* 2000; 11: 391–400.
- [24] Ma LI, Liu Y, Wang J, et al. Totally implantable venous access port systems and associated complications: A single-institution retrospective analysis of 2,996 breast cancer patients. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 456–460.
- [25] Wolosker N, Yazbek G, Nishinari K, et al. Totally implantable venous catheters for chemotherapy: experience in 500 patients. *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 147–151.
- [26] Teichgräber U, Kausche S, Nagel SN, et al. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol* 2011; 21: 1224–1232.
- [27] Błasiak R, Ławiński M, Majewska K, et al. Damage of Central Catheters in Home Parenteral Nutrition Patients. *Gruyter, Polish J Surg* 2015; 87, 11: 579–586.
- [28] O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; 39: S1–S34.
- [29] Pinelli F, Cecero E, Degl’Innocenti D, et al. Infection of totally implantable venous access devices: A review of the literature. *J Vasc Access* 2018; 19: 230–242.
- [30] Okada S, Shiraishi A, Yamashiro Y, et al. A retrospective statistical analysis of the late complications associated with central venous port placements. *Jpn J Radiol* 2014; 33: 21–25.
- [31] Viana Taveira MR, Lima LS, de Araújo CC, et al. Risk factors for central

- line-associated bloodstream infection in pediatric oncology patients with a totally implantable venous access port: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 336–342.
- [32] Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res* 2009; 123: S18–S21.
- [33] Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 118: 79–83.
- [34] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–1723.
- [35] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809.
- [36] Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–535.
- [37] Baskin JL, Pui C, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long- term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009; 374: 1–23.
- [38] Kuter DJ. Thrombotic Complications of Central Venous Catheters in Cancer Patients. *Oncologist* 2004; 9: 207–216.
- [39] Rosovsky RP, Kuter DJ. Catheter-related thrombosis in cancer patients: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 183–202.
- [40] Timsit J-F, Farkas J-C, Boyer J-M, et al. Central Vein Catheter-Related Thrombosis in Intensive Care Patients: Incidence, Risks Factors, and Relationship With Catheter-Related Sepsis. *Chest* 1998; 114: 207–213.
- [41] De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol* 2009; 20: 1936–1942.
- [42] Cheng C-C, Tsai T-N, Yang C-C, et al. Percutaneous retrieval of dislodged totally implantable central venous access system in 92 cases: Experience in a single hospital. *Eur J Radiol* 2009; 69: 346–350.
- [43] Biffi R, Toro A, Pozzi S, et al. Totally implantable vascular access devices 30 years after the first procedure. What has changed and what is still unsolved? *Support Care Cancer* 2014; 22: 1705–1714.
- [44] Lin CH, Wu HS, Chan DC, et al. The mechanisms of failure of totally implantable central venous access system: Analysis of 73 cases with fracture of catheter. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 100–103.
- [45] Pikwer A, Bååth L, Davidson B, et al. The incidence and risk of central venous catheter malpositioning: A prospective cohort study in 1619 patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 30–37.
- [46] Biffi R, Pozzi S, Bonomo G, et al. Cost Effectiveness of Different Central Venous Approaches for Port Placement and Use in Adult Oncology Patients: Evidence From a Randomized Three-Arm Trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3725–3731.
- [47] Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-Effectiveness of Antiseptic-Impregnated Central Venous Catheters for the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection. *JAMA* 1999; 282: 554.

- [48] Fischer L, Knebel P, Schröder S, et al. Reasons for explantation of totally implantable access ports: A multivariate analysis of 385 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1124–1129.
- [49] Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014; 25: 936–947.
- [50] Windzio M. Ereignisanalyse I: Zensierung, Sterbetafel und Kaplan-Meier-Schätzer. In: *Regressionsmodelle für Zustände und Ereignisse*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2013, pp. 87–106.
- [51] Neumann A. *Implantation von Port-Systemen – eine retrospektive Analyse an der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock in den Jahren 1998 bis 2008 [Dissertation]*. Rostock Medizinische Fakultät, 2010.
- [52] Seiler CM, Frohlich BE, Dorsam UJ, et al. Surgical technique for totally implantable access ports (TIAP) needs improvement: A multivariate analysis of 400 patients. *J Surg Oncol* 2006; 93: 24–29.
- [53] Knebel P, Fischer L, Huesing J, et al. Randomized clinical trial of a modified Seldinger technique for open central venous cannulation for implantable access devices. *Br J Surg* 2009; 96: 159–165.
- [54] Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: A one-year prospective study in a cancer centre. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 913–918.
- [55] Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: A prospective analysis. *Urology* 2006; 67: 1253–1256.
- [56] Shim J, Seo T-S, Song MG, et al. Incidence and risk factors of infectious complications related to implantable venous-access ports. *Korean J Radiol* 2014; 15: 494–500.
- [57] Kılıç S, Soyer T, Karnak İ, et al. Evaluation of the removal reasons of totally implantable venous devices in children: A retrospective study. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 187–194.
- [58] De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; 86: 101–13.
- [59] Skelton WP, Franke AJ, Welniak S, et al. Investigation of Complications Following Port Insertion in a Cancer Patient Population: A Retrospective Analysis. *Clin Med Insights Oncol* 2019; 13: 1179554919844770.
- [60] Heidari Gorji MA, Rezaei F, Jafari H, et al. Comparison of the effects of heparin and 0.9% sodium chloride solutions in maintenance of patency of central venous catheters. *Anesthesiol pain Med* 2015; 5: e22595.
- [61] Schallom ME, Prentice D, Sona C, et al. Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: A randomized trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 1820–1826.
- [62] Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 289–296.

- [63] Dal Molin A, Clerico M, Baccini M, et al. Normal saline versus heparin solution to lock totally implanted venous access devices: Results from a multicenter randomized trial. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 638–643.
- [64] Goossens GA, Jerome M, Janssens C, et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1892–1899.
- [65] Lyons MG, Phalen AG. A randomized controlled comparison of flushing protocols in home care patients with peripherally inserted central catheters. *J Infus Nurs* 2014; 37: 270–281.
- [66] Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 261–278.
- [67] Niers TMH, Di Nisio M, Klerk CPW, et al. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1878–1882.
- [68] Dt. Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002 Klasse S2k. *AWMF Leitlinien-Regist* 2015; 33–38.
- [69] Ahn SJ, Kim H-C, Chung JW, et al. Ultrasound and fluoroscopy-guided placement of central venous ports via internal jugular vein: retrospective analysis of 1254 port implantations at a single center. *Korean J Radiol* 2012; 13: 314–23.
- [70] Lamprini G. *Langzeitergebnisse in der Nutzung vollimplantierbarer Portkathetersysteme - eine retrospektive Analyse [Dissertation]*. Schwäbisch Gmünd, Eberhard Karls Universität Tübingen, 2016.
- [71] Zerati AE, Figueredo TR, de Moraes RD, et al. Risk factors for infectious and noninfectious complications of totally implantable venous catheters in cancer patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4: 200–205.
- [72] Samaras P, Dold S, Braun J, et al. Infectious port complications are more frequent in younger patients with hematologic malignancies than in solid tumor patients. *Oncology* 2008; 74: 237–244.
- [73] Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002; 21: 207–11.
- [74] Hotta T, Takifuji K, Arai K, et al. Clinical impact of adjuvant chemotherapy on patients with stage III colorectal cancer: I-LV/5FU chemotherapy as a modified RPMI regimen is an independent prognostic factor for survival. *Anticancer Res* 2006; 26: 1425–1432.
- [75] Pagani O, Gelber S, Price K, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004; 15: 1749–1759.
- [76] Graf O, Obermayer M, Scheurecker A, et al. Diagnoseform und Tumorstadien von Mammakarzinomen unter Bedingungen des opportunistischen Screenings. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der*

- Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 2006; 178: 221–226.
- [77] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v56–v68.
- [78] Teichgräber U, Nagel SN, Kausche S. Evaluation of correlations between underlying disease and port complications. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 2014; 186: 496–500.
- [79] O’Keefe SJD, Burnes JU, Thompson RL. Recurrent Sepsis in Home Parenteral Nutrition Patients: An Analysis of Risk Factors. *J Parenter Enter Nutr* 1994; 18: 256–263.
- [80] Klein MD, Rood K, Graham P. Central venous catheter sepsis in surgical newborns. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 529–532.
- [81] Koike Y, Uchida K, Inoue M, et al. Infantile Crohn’s disease is one of the risk factors for catheter-related bloodstream infection. *Pediatr Int* 2014; 56: 364–368.
- [82] Bech LF, Drustrup L, Nygaard L, et al. Environmental Risk Factors for Developing Catheter-Related Bloodstream Infection in Home Parenteral Nutrition Patients. *J Parenter Enter Nutr* 2016; 40: 989–994.
- [83] Reimund J-M, Arondel Y, Finck G, et al. Catheter-related infection in patients on home parenteral nutrition: results of a prospective survey. *Clin Nutr* 2002; 21: 33–38.
- [84] Vidal M, Genillon JP, Forestier E, et al. Outcome of totally implantable venous-access port-related infections. *Médecine Mal Infect* 2016; 46: 32–38.
- [85] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1.
- [86] Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1172–1180.
- [87] Zinner SH. Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer: Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490–494.
- [88] Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S25–S31.
- [89] Massmann A, Jagoda P, Kranzhoefer N, et al. Percutaneous Repositioning of Dislocated Port-Catheters in Patients with Dysfunctional Central-Vein Port-Systems. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4124–4129.
- [90] Wu C-Y, Fu J-Y, Feng P-H, et al. Catheter Fracture of Intravenous Ports and its Management. *World J Surg* 2011; 35: 2403–2410.
- [91] Esfahani H, Ghorbanpor M, Tanasan A. Implantable Port Devices, Complications and outcome in Pediatric Cancer, a Retrospective Study. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 6: 1–8.
- [92] Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, et al. Central Venous Access Port-related

- Complications in Outpatient Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 951–954.
- [93] Kapadia S, Parakh R, Grover T, et al. Catheter fracture and cardiac migration of a totally implantable venous device. *Indian J Cancer* 2009; 42: 155.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter der Betreuung von Frau PD Dr. med. Karolin Thiel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. med. Karolin Thiel, PD Dr. med. Christian Thiel, PD Dr. med. Gerhard Maier und durch mich.

Die Tabelle zur Datenerhebung wurde von mir erstellt und von Frau PD Dr. med. Karolin Thiel und PD Dr. med. Gerhard Maier überprüft.

Die retrospektive Datenerhebung und die Anfertigung des verwendeten intraoperativen Bildmaterials erfolgten durch mich.

Ich führte die statistische Auswertung mit fachlicher und methodischer Unterstützung von PD Dr. rer. nat. Martin Schenk selbst durch. Die verwendeten Grafiken und Tabellen sind von mir erstellt worden.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Frau PD Dr. med. Karolin Thiel hat das Manuskript Korrektur gelesen.

Tübingen, den 29.04.2020

Sarah Kalmbach

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gebührt meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Karolin Thiel und meinem Betreuer Privatdozent Dr. med. Christian Thiel für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Sie gaben mir nicht nur die Möglichkeit diese Studie durchzuführen, sondern begeisterten mich darüber hinaus für die Chirurgie.

Herrn Professor Dr. med. Alfred Königsrainer, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie danke ich für die Möglichkeit, an seiner Einrichtung promovieren zu können.

Herrn Privatdozent Dr. med. Gerhard Maier danke ich für interessante Einblicke während Portimplantationen und für Anregungen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Privatdozent Dr. rer. nat. Martin Schenk für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die hilfreichen Gespräche bedanken.

Zudem möchte ich mich bei Julia B., Ines W., Anne M. und meinen Geschwistern Laura und Patrick für den Austausch und mentalen Beistand bedanken. Eure wertvollen Beiträge waren eine große Hilfe.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Max und meinen Eltern bedanken, ohne euch hätte ich das alles nicht geschafft. Danke