

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer

**katheterassoziierte Thrombosen bei pädiatrischen Patienten mit maligner
Erkrankung-
eine retrospektive Studie über fünf Jahre**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sophie Petra Schmid

aus

Traunstein

Würzburg, April 2016

Referent: Herr Prof. Dr. Paul-Gerhardt Schlegel

Korreferent: Herr Prof. Dr. Thomas Meyer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Zentralvenöse Katheter in der pädiatrischen Onkologie	1
1.1.1 Katheterarten	1
1.1.2 Historische Entwicklung	3
1.1.3 Indikation.....	4
1.1.4 Vor- und Nachteile von Ports und Hickman-Kathetern	5
1.1.5 Implantations- und Operationstechniken.....	5
1.1.6 Komplikationen	6
1.2 Katheterassoziierte Thrombosen bei pädiatrisch onkologischen Patienten	7
1.2.1 Epidemiologie.....	7
1.2.2 Definition.....	8
1.2.3 Pathogenese	9
1.2.4 Risikofaktoren	9
1.2.4.1 Schädigung der Gefäßwand	10
1.2.4.2 Stase	10
1.2.4.3 Hyperkoagulation	10
1.2.4.4 Andere Faktoren	11
1.2.5 Klinik	12
1.2.6 Komplikationen	13
1.2.7 Diagnose	14
1.2.8 Therapie	17
1.2.9 Prävention.....	19
1.2.9.1 Katheter Management	19
1.2.9.2 Medikamentöse Antikoagulation	20
1.2.9.3 Laborchemisches Screening	21
2 Fragestellung	23
3 Patienten und Methoden	24
3.1 Dokumentation der Patienten	24
3.2 Patientenkollektiv	24
3.3 Auswertung der Thrombosefälle	26
3.3.1 Statistische Analyse	28

4 Ergebnisse	29
4.1 Analyse von Charakteristika innerhalb des Gesamtkollektivs	29
4.2 Analyse von Charakteristika innerhalb des Kollektivs der Patienten mit katheterassoziierter Thrombose.....	32
4.2.1 Patientenspezifische Charakteristika	32
4.2.2 Diagnoseassoziierte Charakteristika.....	34
4.2.3 Charakteristika des Krankheitsverlaufes der Thrombose.....	36
4.2.4 Therapieassoziierte Charakteristika.....	39
4.2.4.1 Therapie der Grunderkrankung	39
4.2.4.2 Therapie der Thrombose	40
4.2.4.3 Prophylaxe.....	41
4.2.5 Katheterspezifische Charakteristika	42
4.3 Vergleich der Charakteristika zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne katheterassoziierter Thrombose.....	46
4.3.1 Patientenspezifische Charakteristika	46
4.3.2 Krankheitsverlauf	47
4.3.3 Therapieassoziierte Charakteristika.....	49
4.3.4 Katheterspezifische Charakteristika	49
5 Diskussion	51
6 Zusammenfassung.....	64
7 Literaturverzeichnis.....	67
8 Abbildungsverzeichnis.....	73
9 Tabellenverzeichnis.....	74

1 Einleitung

Zentralvenöse Katheter sind seit Jahren ein nicht mehr wegzudenkender Bestandteil der modernen Medizin. Die Anlage eines zentralvenösen Katheters ist heutzutage eine Routinemaßnahme und wird in den verschiedensten Fachrichtungen eingesetzt. Vor allem in der Pädiatrie sind sie als vorteilhaftes Hilfsmittel zur Applikation onkologischer Therapien etabliert. Seit 1992 wird die Verwendung total implantierbarer Venenkatheter zur Behandlung onkologischer Erkrankungen von der Children's Cancer Study Group (CCSG) empfohlen (Nam, Kim, Kim, & Kim, 2010). Aktuell erhalten mehr als 80% der pädiatrisch onkologischen Patienten dauerhaft implantierte Katheter (Simon, Graf, & Furtwangler, 2013). Obwohl die Behandlung der Patienten seit Einführung der venösen Katheter 1980 erheblich verbessert werden konnte, ist die Verwendung mit einer Vielzahl teils schwerwiegender Komplikationen vergesellschaftet (Revel-Vilk et al., 2010). Neben Infektion und Okklusion des Katheters ist die Entwicklung von katheterassoziierten Thrombosen eine der häufigsten Komplikationen (Journeycake & Buchanan, 2006). Trotz der Durchführung einiger Studien in der Vergangenheit existiert noch keine ausreichende Evidenz bezüglich Management, Prävention und Therapie katheterassoziiertes Thrombosen bei pädiatrisch onkologischen Patienten (Kanin & Young, 2013).

1.1 Zentralvenöse Katheter in der pädiatrischen Onkologie

1.1.1 Katheterarten

In der pädiatrischen Onkologie werden vorwiegend zwei Arten von Kathetern verwendet: Die vollimplantierbaren Ports und die teilimplantierbaren Hickman- und Broviac-Katheter. Da in der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg, an der die Studie durchgeführt wurde, vorwiegend Port- und Hickman-Systeme verwendet werden, sollen diese beiden im Folgenden beschrieben werden.

Ports sind Systeme, die vollständig unter der Haut liegen. Sie setzen sich zusammen aus der Portbasis, dem Portseptum, der Kammer sowie dem Katheter, der meist aus Silikon oder Polyurethan gefertigt wird (vgl. Abb. 1). Für Portbasis, Septum und Kammer stehen unterschiedliche Materialien zur Auswahl. Es existieren einteilige Systeme mit fester Verbindung zwischen Schlauch und Kammer, aber auch zweiteilige Systeme. Der Zugang zum Port erfolgt über eine geschliffene, leicht gebogene Nadel, die bei Durchstechung von Haut und Septum ohne Ausstanzung von Material bis zur Portkammer vordringt. Erste nicht stanzende Nadeln waren die sogenannten „Huber-Nadeln“, die heute durch verbesserte Modelle wie beispielsweise die „Surecan“ von Braun abgelöst wurden (DGHO, 2012b; Haindl H., 1993).

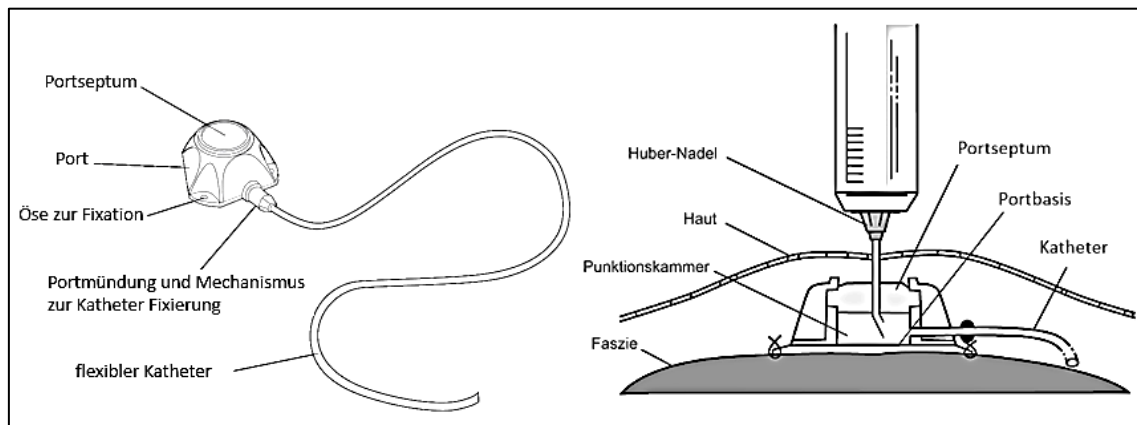


Abb. 1 Port (links) und Querschnitt durch einen implantierten Port während der Injektion (rechts);
manuell ergänzte Grafik (AKP-Plus, 2003)

Der Hickman-Katheter hingegen wird den untertunnelten teilimplantierten Kathetern zugeordnet. Wie bei den vollimplantierbaren Systemen liegt die Katheterspitze in der Vena cava superior am Übergang zum rechten Vorhof. Im Gegensatz zum Port besitzt der Katheter neben intravasalem und subkutanem Abschnitt auch einen extrakorporalen Anteil, an dem in der Regel mehrere Lumina angeschlossen sind. Unter dem Hautniveau an der Eintrittsstelle des externen Anteils befinden sich zwei sogenannte Dacronmanschetten, auch Cuff genannt (vgl. Abb. 2). Der Antimikrobielle Cuff (VitaCuff®) soll das Eindringen von Infektionen verhindern, wohingegen der Gewebewachstums-Cuff (SureCuff®) dem Anwachsen des Katheters und somit der Stabilisierung dienen soll (Bard, 1994). Der subkutan untunnelte, externe Katheter

findet aktuell in der Behandlung onkologisch pädiatrischer Patienten am häufigsten Verwendung (Babu & Spicer, 2002).

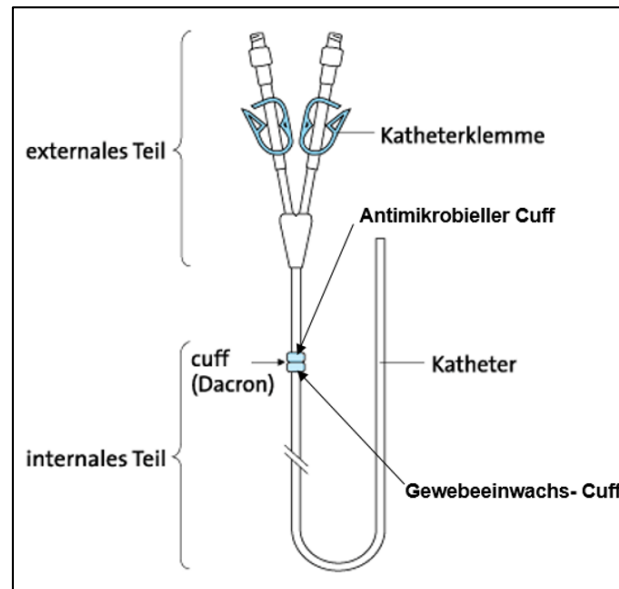


Abb. 2 Schematische Darstellung eines Hickman-Katheters; manuell ergänzte Grafik (AKP-Plus, 2003)

1.1.2 Historische Entwicklung

Der erste Versuch der zentralen Katheterisierung des venösen Systems wurde 1929 von Forssman verübt, der sich selbst einen Ureterenkatheter über die Kubitalvene zum rechten Vorhof vorschob und somit den Grundstein heutiger Verfahren legte (Sette, Dorizzi, & Azzini, 2012). Broviac entwickelte Anfang der 1970er Jahre die bisher verwendeten zentralen Katheter weiter, indem er anstatt Polyethylen weiches Silikon als Material verwendete (Broviac, Cole, & Scribner, 1973). Durch den Gebrauch größerer Durchmesser der Katheter konnte Hickman Ende der 70er Jahre den venösen Zugangsweg weiter optimieren (Hickman et al., 1979). Zeitgleich wurde 1971 eine vollständig implantierbare Pumpe (Infusaid®- Pumpe) mit einem Kammersystem zur Applikation von Heparin entwickelt (Blackshear, Dorman, Blackshear, Varco, & Buchwald, 1970). Das technische Prinzip dieser Pumpe wurde unter anderem von der Schwedischen Firma Pharmacia adoptiert, welche den heute verwendeten Port (Port-a-Cath®) auf den Markt brachte (Haindl H., 1993).

1.1.3 Indikation

Zentral implantierbare Katheter werden für die Langzeitbehandlung schwerkranker Patienten zur Verabreichung intravenöser Medikamente, von Blutprodukten und zur parenteralen Ernährung eingesetzt. Bei vorgeschädigten Venen oder schwieriger Gefäßanatomie können sie einen sicheren Zugang zum venösen System garantieren sowie die Gefahr von Paravasaten insbesondere bei zytotoxischer Chemotherapie minimieren. Vor allem bei pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen ist die Anlage eines zentralen Katheters indiziert, da ein schneller und zuverlässiger Zugang zum venösen System für die Behandlung von großer Bedeutung ist (Journeycake & Buchanan, 2006). Wiederholte periphere Punktion und die damit verbundenen Schmerzen und Ängste bleiben den Kindern durch die Anlage eines zentralen Venenzugangs erspart. Nebenwirkungen, wie Extravasation toxischer Chemotherapeutika und die daraus resultierende Schädigung peripherer Venen, sowie Entzündungsreaktionen und Nekrosen können durch Verwendung der Katheter auf ein Minimum reduziert werden (Broviac et al., 1973; Rouzrokh et al., 2009). Überdies bieten sie die Möglichkeit, die Therapie ambulant weiterzuführen.

Die Auswahl des Katheters ist von Therapiedauer, Möglichkeit bzw. Fähigkeit der Pflege des Katheters durch den Patienten, als auch vom therapeutischen Schema abhängig (Schiffer et al., 2013). Doch auch klinikspezifische Faktoren sowie Vorlieben des behandelnden Arztes spielen bei der Wahl des Katheters eine Rolle. Hickman-Katheter werden vor allem für intensive Therapien z.B. Stammzelltransplantation oder Chemotherapie bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Hochrisikozweig bei pädiatrischen Patienten eingesetzt. Grund hierfür ist die Notwendigkeit mehrerer Katheterlumina zur gleichzeitigen Applikation nicht kompatibler Medikamente oder von parenteraler Ernährung und Schmerztherapeutika (Schiffer et al., 2013). Patienten, deren Therapie keine erhebliche Immunsuppression zur Folge hat, und die zum Großteil ambulant behandelt werden, erhalten bevorzugt Ports (DGHO, 2012a).

1.1.4 Vor- und Nachteile von Ports und Hickman-Kathetern

Durch Unterschiede in Aufbau, Lokalisation und Handhabung von Ports und Hickman-Kathetern ergeben sich katheterspezifische Vor- und Nachteile, welche im Folgenden in Tab. 1 aufgezeigt werden sollen.

Tab. 1 Vor- und Nachteile von Port und Hickman-Katheter (Babu & Spicer, 2002; Greene, Moore, Strickland, & McFarland, 1988; Mirro et al., 1989; Schiffer et al., 2013; Simon, 2002)

	Port	Hickman-Katheter
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • Unversehrtes Körperschema • Keine Behinderung bei der täglichen Hygiene • Geringer Pflegeaufwand 	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation von Medikamenten/Infusionen ohne Punktion möglich • Mehrere Lumina zur gleichzeitigen Applikation nicht kompatibler Medikamente
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Einmalkosten • Punktion zur Applikation von Medikamenten/Infusionen • Aufwendigeres Implantationsverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufwendige Pflege • Regelmäßiges Spülen zur Erhaltung der Durchlässigkeit nötig • Mechanische Defekte am externen Anteil des Katheters möglich • Risiko der akzidentiellen Dislokation durch Zug am System • Kontamination auch bei Nichtgebrauch möglich

1.1.5 Implantations- und Operationstechniken

Derzeit stehen zwei alternative Techniken zur Anlage zentralvenöser Katheter zur Auswahl. Zum einen die Cutdown-Technik, bei der die Vene chirurgisch eröffnet wird, zum anderen die Seldinger-Technik, durch welche der Katheter mittels Punktion in die Vene eingebracht werden kann. Beide Techniken können für die zwei vorher beschriebenen Katheterarten angewendet werden und verlaufen jeweils bis auf wenige katheterspezifische Schritte nach demselben Prinzip. Der Ablauf beider Techniken soll im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

Zunächst erhalten alle pädiatrischen Patienten Allgemeinanästhesie und werden auf dem Rücken und mit zur Gegenseite überstrecktem Kopf gelagert. Das Operationsgebiet wird gründlich gereinigt und desinfiziert.

Bei der Cutdown-Technik wird am Sulcus pectoralis ein Hautschnitt gesetzt, um die dort liegende Vena cephalica aufzusuchen. Die Vene wird circa 3 cm freipräpariert, nach peripher ligiert und zentral angezügelt. Der gespülte Katheter kann nun zentral der Ligatur nach querer Venotomie in die Vene eingeführt und bis zum Übergang der Vena cava superior zum rechten Vorhof vorgeschoben werden. Die Lage der Katheterspitze wird intraoperativ mittels Bildwandlerkontrolle überprüft. Falls die Vena cephalica zur Katheterinsertion untauglich ist, können andere Venen wie die Vena jugularis externa, jugularis interna oder direkt die Vena subclavia genutzt werden.

Bei Wahl der Seldinger-Technik wird hingegen meist der Zugang über die Vena subclavia bevorzugt, welche sonografisch aufgesucht und gezielt punktiert wird. Es folgt das Einbringen eines Führungsdrahtes, über den der Katheter in die Vene eingebracht werden kann.

Im Zuge der Port Implantation fixiert der Operateur die Portkammer in einer über den Schnitt oder die Punktionsstelle stumpf präparierten subkutanen Tasche auf der Pectoralisfaszie. Hickman-Katheter hingegen werden in Höhe des 3. und 4. Intercostalraums eingeführt und subcutan zum Sulcus pectoralis vorgeschoben, wobei die Länge des Katheters vor Insertion abgeschätzt und wenn nötig gekürzt werden muss. Nachdem der Operateur die Haut verschlossen hat muss die Katheterlage nochmals in einem Röntgen Thorax kontrolliert und die Durchgängigkeit mittels Einspritzen von Kochsalzlösung überprüft werden (Jauch, Mutschler, Hoffmann, & Kanz, 2012).

Alle in dieser Studie erfassten Katheter wurden am Universitätsklinikum Würzburg durch Kinderchirurgen, beziehungsweise Viszeralchirurgen implantiert. Die Wahl der Technik war dabei von individuellen Patientenegebenheiten abhängig.

1.1.6 Komplikationen

Mit zunehmender Verwendung zentralvenöser Katheter bei pädiatrischen Patienten steigt auch die Zahl der damit verbundenen Komplikationen (Babu & Spicer, 2002). Studienberichten zu folge treten bei bis zu 65% der pädiatrischen Patienten katheterassoziierte Komplikationen auf (Glaser, Medeiros, Rollins, & Buchanan, 2001). Diese können direkt im Zusammenhang mit der chirurgischen Implantation, oder auch im weiteren Verlauf des Katheterverbleibs auftreten.

Zu den operationsbedingten Komplikationen zählen die Fehlplatzierung des Katheters, materialbedingtes Versagen, die Entstehung von Pneumo-/ Hämatothoracis und Luftembolien. Auch die Verletzung anatomischer Nachbarstrukturen, postoperative Nachblutungen, sowie die Entstehung von Hämatomen sind problematische Folgen des chirurgischen Eingriffs (Ballarini et al., 1999).

Dislokation, Diskonnektion, mangelnde Dichtigkeit, wie auch Blutungen, Hämatome und das Auftreten von Hautnekrosen können hingegen auch unabhängig vom operativen Eingriff im weiteren Verlauf während des Katheterverbleibs im Körper in Erscheinung treten. Zu den häufigsten Komplikationen dieser Art zählen allerdings die Entstehung lokaler und systemischer Infektionen, von Katheterokklusion sowie von katheterassoziierten Thrombosen (Rouzrokh et al., 2009; Verso & Agnelli, 2003).

1.2 Katheterassoziierte Thrombosen bei pädiatrisch onkologischen Patienten

1.2.1 Epidemiologie

Obwohl zur Langzeitnutzung verwendete zentralvenöse Katheter bis zu zwei Drittel der Thrombosen bei pädiatrischen Patienten verursachen, existieren keine systematischen epidemiologischen Daten (Journeycake & Buchanan, 2006; M. P. Massicotte, Dix, Monagle, Adams, & Andrew, 1998). Ursächlich dafür ist einerseits die im Vergleich zum erwachsenen Patientenkollektiv relativ geringe Anzahl der bisher durchgeführten Studien, andererseits auch die erheblichen Unterschiede in der Konzeption der Studien. Unstimmigkeiten bei der Auswahl der Studienteilnehmer, fehlende Standards der Implantationstechnik, Widersprüchlichkeiten bei der Definition von Thrombose und Unterschiede in Patientenüberwachung und in Genauigkeit von diagnostischen Mitteln erschweren die Vergleichbarkeit der Daten erheblich (Verso & Agnelli, 2003). Trotz des geringeren Auftretens von Thrombosen im Vergleich zu erwachsenen Patienten, ist die beschriebene Inzidenz der katheterassoziierten Thrombosen bei Kindern mit 7 bis 34% schätzungsweise höher. Dies hängt vermutlich mit den kleineren Kalibern kindlicher Gefäße zusammen (van Ommen & Tabbers, 2010). Allerdings beruhen diese Zahlen auf Studien geringer Evidenz. Wie die Inzidenz ist auch die Prävalenz katheterassoziiierter Thrombosen für pädiatrische Patienten bisher noch nicht eindeutig beschrieben. Laut

einer Studien von Glaser et al. aus dem Jahr 2001 liegt sie für Kinder mit onkologischen Erkrankungen und implantiertem Katheter bei 50% (Glaser et al., 2001). Zahlen bezüglich der Mortalität von pädiatrischen Patienten mit katheterassoziierten Thrombosen sind nur vereinzelt in der Literatur vorzufinden. Einer Studie des Canadian Childhood Thrombophilia Registry des Jahres 1998 zu Folge starben 9 von 405 pädiatrischen Patienten an den Folgen einer katheterassoziierten Thrombose (M. P. Massicotte et al., 1998; Monagle et al., 2000).

Für ein Patientenkollektiv bestehend aus onkologisch pädiatrischen Patienten sind also zusammenfassend derzeit keine genauen epidemiologischen Zahlen zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität vorhanden.

1.2.2 Definition

Eine Thrombose ist die intravitale, lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen, die sich intravasal im arteriellen sowie venösen System ausbildet. Sowohl zelluläre als auch plasmatische Gerinnung sind in unterschiedlicher Gewichtung an der Entstehung beteiligt und stehen in enger Wechselbeziehung. Bei der katheterassoziierten Thrombose handelt es sich dabei um eine venöse Thrombose, die vorwiegend aus Komponenten der plasmatischen Gerinnung besteht (S. Haas, 2005). Sie wird als eine multifaktoriell ausgelöste Thrombose bezeichnet, die sich vom intravasalen Katheter in das Gefäßlumen erstreckt und zum partiellen oder totalen Verschluss des Katheters sowie der Vene mit oder ohne Auftreten klinischer Symptome führen kann (Debourdeau et al., 2013; Journeycake & Buchanan, 2006). In der Literatur finden sich unterschiedliche Einteilungen der katheterassoziierten Thrombose. Kuter et al. klassifiziert sie beispielsweise in die drei Unterformen:

- (1) Fibrinmantelformation am intravasalen Katheter
- (2) intraluminale Thrombose des Katheters und
- (3) Thrombose der großen zuführenden Venen, welche das Katheterlumen sowie das Gefäß komplett verschließen (Kuter, 2004).

Diese Unterformen können, müssen aber nicht unbedingt pathogenetisch aufeinander aufbauen (van Ommen & Tabbers, 2010; Xiang, Verbeken, Van Lommel, Stas, & De Wever, 2001). Die eindeutige und einheitliche Einteilung verschiedener Thrombosearten stellt sich allerdings als schwierig heraus, da sich das aktuelle Wissen aus schwer

vergleichbaren Komponenten wie klinische Manifestation, radiologische Darstellung und pathomorphologischen Ergebnissen durchgeführter Autopsien zusammensetzt.

1.2.3 Pathogenese

Pathogenetisch lässt sich die Bildung katheterassoziierter Thrombosen folgendermaßen erklären: Unmittelbar nach Implantation des Katheters bildet sich durch Anlagerung von Zellprodukten auf der äußeren Katheteroberfläche, auf dessen Spitze, innerhalb des Lumens und an der verletzten Gefäßwand eine Fibrinschicht (van Miert, Hill, & Jones, 2013). Ursächlich dafür sind die Aktivierung der Gerinnung durch den intravasalen Fremdkörper und die Verletzung des Gefäßes (Xiang, Verbeken, Van Lommel, Stas, & De Wever, 1998). Daraus kann sich im Laufe von wenigen Tagen ein dünner Thrombus aus Kollagenmatrix entwickeln, welcher innerhalb weniger Wochen durch einwandernde Endothelzellen überwachsen wird (Xiang et al., 2001).

Bei Vorwachsen der Kollagenmatrix bis zur Spitze des Katheters, kann die Katheteröffnung ventilartig verschlossen werden, was auch als „ball valve Effekt“ bezeichnet wird. Somit kommt es zum klinisch relevanten Bild der Katheterobstruktion, was sich durch das Unvermögen von Blutaspiration und/oder Injektion von Flüssigkeit auszeichnet (Journeycake & Buchanan, 2003; Whigham et al., 1999). Überdies begünstigt die Kollagenmatrix möglicherweise den Ablauf infektiöser Prozesse, was wiederum mit der Bildung von Thromben assoziiert sein kann (Verso & Agnelli, 2003).

Eindeutig geklärt sind die pathogenetischen Prozesse noch nicht, weswegen weitere Studien zum besseren Verständnis im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Möglichkeiten benötigt werden (Xiang et al., 2001).

1.2.4 Risikofaktoren

Für die Entstehung von katheterassozierten Thrombosen kann im Rahmen der Langzeitnutzung bei pädiatrisch onkologischen Patienten eine Vielzahl von patienten- und katheterbezogenen Faktoren verantwortlich gemacht werden (Verso & Agnelli, 2003). Die vorhandenen Erkenntnisse beziehen sich zum Großteil auf erwachsene Patienten, da im pädiatrischen Patientenkollektiv keine validen Daten vorhanden sind. Sie sind deswegen nur eingeschränkt auf Kinder übertragbar, sollen hier aber trotzdem vollständig aufgeführt werden. Die Risikofaktoren lassen sich, soweit möglich, anhand

der Virchow Trias: Schädigung der Gefäßwand, Stase, Hyperkoagulabilität und anderen Faktoren kategorisieren. Dabei sind die Übergänge dieser Einteilung fließend.

1.2.4.1 Schädigung der Gefäßwand

Der traumatische chirurgische Eingriff einer Implantation aber auch die dauerhafte Reibung des intravasal gelegenen Katheters am Gefäßendothel können die Integrität der Gefäßwand und somit die Entstehung von Thromben beeinflussen (Xiang, Verbeken, Van Lommel, Stas, & De Wever, 2000). Überdies wirken sich auch Faktoren wie die Insertionsmethode, die Anzahl an Reimplantationen sowie Katheterart, Größe des Katheterlumens und Kathetermaterial auf die Integrität des Endothels und die Entstehung von Thrombosen aus (Verso & Agnelli, 2003). Auch die Platzierung der Katheterspitze in proximalere Abschnitte der Vena cava superior hat ein höheres Thrombose Risiko zur Folge als am Übergang zum rechten Vorhof. Grund dafür ist vermutlich die dort höhere Wahrscheinlichkeit der Gefäßwand Verletzung (Eastridge & Lefor, 1995; van Ommen & Tabbers, 2010).

1.2.4.2 Stase

Veränderungen der Hämodynamik beeinflussen die Interaktion von Blutbestandteilen mit dem Gefäßendothel und sind an der Bildung von Thrombosen beteiligt. Ein zentralvenöser Katheter stellt darum ein thrombotisches Risiko dar, da er durch seine intravasale Lage den venösen Abfluss stören und den Blutfluss verlangsamen kann (van Ommen & Tabbers, 2010). Auch die krankheitsbedingte Immobilisation führt zu einer Stase des venösen Blutes und kann ganz allgemein thrombotische Ereignisse bei pädiatrischen Patienten begünstigen (Kosch, 2000). Dies hängt jedoch von Art und Schweregrad der onkologischen Erkrankung ab.

1.2.4.3 Hyperkoagulation

Multiple Risikofaktoren werden als Auslöser für die überschießende Blutgerinnung und die damit verbundene Entstehung thrombotischer Ereignisse verantwortlich gemacht. Allem voran steht die enge Assoziation zwischen der Entstehung von Thrombosen und onkologischen Erkrankungen. Pathophysiologisch werden dafür unter anderem die Aktivierung des Gerinnungssystems durch in Krebszellen exprimierte Onkogene

verantwortlich gemacht (Yu et al., 2005). Die mit onkologischen Erkrankungen assoziierte Therapie mittels Chemotherapeutika spielt dabei eine ebenso wichtige Rolle. Die bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) verabreichten Chemotherapeutika der Induktionsphase, Asparaginase und Prednisolon, verändern Zusammensetzung und Aktivität von Plasmaproteinen. Vermutlich deswegen treten in dieser therapeutischen Phase über 90% der thrombotischen Ereignisse bei ALL Patienten auf (Payne & Vora, 2007). Weitere Auslöser prothrombotischer Faktoren und Hyperkoagulation stellt die katheterassoziierte Zunahme an Thrombinaktivität sowie eine erhöhte Thrombozytenzahl bei Katheterinsertion dar (Francis, Felcher, White, Braaten, & Goss, 1997; Haire et al., 1990). Zuletzt können die genetisch bedingten Thrombophilien als prothrombotische Einflussfaktoren auf die Gerinnung genannt werden. Allerdings wird deren Einfluss in der Literatur noch kontrovers diskutiert (Glaser et al., 2001).

1.2.4.4 Andere Faktoren

Die übrigen Risikofaktoren können keinem der drei Elemente der Virchow Trias explizit zugeordnet werden, sollen aber aufgrund ihrer großen Bedeutung im Folgenden aufgeführt werden.

Die Infektion von zentralvenösen Kathetern bei pädiatrisch onkologischen Patienten stellt nicht nur die häufigste Komplikation der Nutzung von Kathetern dar, sondern ist auch eng mit der Pathogenese von katheterassoziierten Thrombosen verknüpft. Raad et al. entdeckten im Rahmen einer Autopsiestudie, dass der den Katheter umhüllende Fibrinmantel die Anheftung und Einwanderung von Mikroorganismen begünstige. Diese fördern durch Enzymproduktion und die Auslösung inflammatorischer Reaktionen nachweislich prothrombotische Prozesse (Boersma, Jie, Verbon, van Pampus, & Schouten, 2008; Raad et al., 1994). Ein weiterer Einflussfaktor auf die Entstehung katheterassoziiierter Thrombosen stellt die Wahl des Insertionsortes des implantierbaren Katheters dar. Die Vena subclavia ist laut aktueller Studien als Ort der Katheterimplantation mit einem höheren thrombotischen Risiko assoziiert als die Vena jugularis und brachialis. Gründe dafür sind vermutlich eine stärker ausgeprägte Venenverletzung durch den technisch schwierigeren Zugang und die anatomisch beengte Lage zwischen Rippe und Klavikula (Male, Julian, Massicotte, Gent, & Mitchell, 2005). Ob sich die Implantationsseite des Katheters, der Katheterdurchmesser und die Anzahl

von Lumina auf die Bildung katheterassoziierter Thrombosen auswirkt, wird in der vorhandenen Literatur widersprüchlich diskutiert (Male et al., 2005).

1.2.5 Klinik

Der Großteil katheterassoziierter Thrombosen tritt im venösen System der oberen Extremität auf, da Katheter für die Behandlung onkologisch pädiatrischer Patienten vorzugsweise an dieser Stelle implantiert werden (Smitherman & Weston, 2014). Grund für diese Vorgehensweise ist der einfachere Zugang zum zentralvenösen System und ein vermutlich vergleichsweise geringeres Risiko für das Auftreten infektiöser und thrombotischer Komplikationen im Vergleich zur Katheterisierung der Venen der unteren Extremität (Kanter, Zimmerman, Strauss, & Stoeckel, 1986).

Katheterassoziierte Thrombosen der oberen Extremität können sich auf unterschiedliche Weise manifestieren. Lokale Schmerzen, Schwellung von Arm, Hals und Gesicht, Ödembildung, Dilatation und Kollateralisierung oberflächlicher Venen sind für eine ausgeprägte Symptomatik kennzeichnend (Glaser et al., 2001; Tzifa, Marshall, McElhinney, Lock, & Geggel, 2007). Als eine abgeschwächte Form der Symptomatik wird die vollständige Obstruktion des Katheters bezeichnet, welche als das Unvermögen von Blutaspiration und/oder Injektion von Flüssigkeit definiert wird (Whigham et al., 1999). Letztendlich können katheterassoziierte Thrombosen auch vollkommen asymptomatisch verlaufen. Laut einer Übersichtsstudie von Kutter et al. liegt die Inzidenz asymptomatischer katheterassoziierter Thrombosen bei einem onkologischen Patientenkollektiv (Erwachsene und Kinder eingeschlossen) mit 29% höher als die der symptomatisch manifesten katheterassozierten Thrombosen, die mit 12% den geringeren Anteil ausmachen (Kuter, 2004). Grund für die vergleichsweise geringe Rate an klinisch manifesten Ereignissen könnte unter anderem die zeitlich langsame Entwicklung des Thrombus sein, welche die zeitgleiche Ausbildung kollateraler Venen begünstigt. Diese können wiederum das Ausmaß der akuten Symptomatik begrenzen (Male et al., 2003).

1.2.6 Komplikationen

Obwohl katheterassoziierte Thrombosen oft asymptomatisch verlaufen, können schwerwiegende Komplikationen, darunter Pulmonalembolien, Infektionen, das postthrombotische Syndrom und rezidivierende Thromben auftreten. Diese können zum Verlust des zentralvenösen Zugangs und schlimmstenfalls zum Tod des Patienten führen. Die Inzidenz von Pulmonalembolien nach katheterassoziierter Thrombose bei pädiatrischen Patienten ist bisher noch nicht eindeutig beschrieben. Grund dafür ist unter anderem die Schwierigkeit der Diagnostik, da sich Pulmonalembolien bei Kindern oft unspezifisch oder auch völlig asymptomatisch präsentieren können (M. P. Massicotte et al., 1998). Meist kann die Diagnose erst im Rahmen einer Autopsie gestellt werden (Babyn, Gahunia, & Massicotte, 2005). Folgen einer Pulmonalembolie können pulmonale Hypertonie, das Auftreten von rezidivierenden Embolien und Tod des Patienten darstellen.

Wie auch für die Pulmonalembolie existieren für die Inzidenz der folgenden drei Komplikationen keine epidemiologisch evidenten Zahlen.

Wie bereits in Punkt 1.2.4.4 beschrieben, bedingen sich Thrombose und Infektion gegenseitig. Somit ist die Entstehung von Infektionen nicht nur Ursache sondern auch Komplikation katheterassoziierter Thrombosen (van Rooden et al., 2005). Da Katheterinfektionen nicht nur lokal auftreten sondern auch zu Bakteriämie und Sepsis führen, können sie zur Morbidität und Letalität pädiatrischer Patienten beitragen (Niedner et al., 2011).

Eine weitere wichtige Folge katheterassoziierter Thrombosen ist das Auftreten des postthrombotischen Syndroms. Durch die chronische thrombotische Obstruktion des venösen Abflusses und die Zerstörung der Venenklappen kann es zu Symptomen wie Lymphödem, Schmerzen, Zyanose, Funktionseinschränkung der Extremität und Hautulzerationen kommen (Revel-Vilk et al., 2010; Verso & Agnelli, 2003). In der Studie des Canadian Childhood Thrombophilia Registry des Jahres 1998 von Massicotte et al. litten 9,5% der pädiatrischen Patienten mit katheterassoziierter Thrombose an den klinischen Folgen des postthrombotischen Syndroms (M. P. Massicotte et al., 1998). Somit stellt auch das wiederkehrende Auftreten von katheterassozierten Thrombosen eine folgenschwere Komplikation dar (Albisetti et al., 2013; Glaser et al., 2001).

Zuletzt können all diese Folgeerscheinungen zum Verlust des zentralvenösen Zugangs und dem damit verbundenen Versorgungsdefizit zur Verlängerung des stationären Aufenthalts bis hin zum Tod des Patienten führen (Debourdeau et al., 2013).

1.2.7 Diagnose

Um das Auftreten von Komplikationen zu vermeiden, ist die frühzeitige und sichere Diagnosestellung bei klinischem Verdacht auf eine katheterassoziierte Thrombose von großer Bedeutung (Young, 2006). Zielsetzung dabei ist die morphologische Darstellung und die ursächliche Abklärung der katheterassoziierten Thrombose, wofür eine Vielzahl an unterschiedlichen radiologischen und laborchemischen Methoden zur Verfügung steht. Zu den verwendeten bildgebenden Verfahren in der Diagnostik katheterassoziiierter Thrombosen der oberen Extremität in der Pädiatrie zählen die Durchleuchtung mittels Röntgen, Echokardiografie, Dopplersonografie, Angiografie, CT- und MR-Angiografie. In der folgenden Tab. 2 sind Vor- und Nachteile der genannten diagnostischen Methoden dargestellt.

Tab. 2 Vergleich radiologischer Verfahren (Chalmers et al., 2011; L. G. Mitchell & Male, 2011; Payne & Vora, 2007; Shankar et al., 2002; van Ommen & Tabbers, 2010)

Radiologisches Verfahren	Vorteile	Nachteile
Durchleuchtung	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss einer Katheterokklusion möglich • Bildliche Darstellung des Katheters und der Vene 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Möglichkeit der direkten Thrombusdarstellung • Strahlenbelastung • Mit Kontrastmittel
Echokardiografie	<ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Darstellung der Thrombose über Schallschatten 	<ul style="list-style-type: none"> • Von Untersucher und Konstitution des Patienten abhängig • Katheter muss in Vorhof reichen • Kleinere Thrombosen sind nicht sicher diagnostizierbar
Dopplersonografie	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht invasive Methode • Jederzeit verfügbar • Vergleichsweise günstige Methode • Geeignet für Jugularvene 	<ul style="list-style-type: none"> • Von Untersucher und Konstitution des Patienten abhängig • Schwierige Darstellung von Thrombosen in intrathorakalen Venen
Angiografie	<ul style="list-style-type: none"> • Höchste Sensitivität für die Diagnostik intrathorakaler venöser Thrombosen (Goldstandard) 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive Methode • Peripherer Zugang benötigt • Nicht jederzeit verfügbar • Strahlenbelastung • Mit Kontrastmittel • Ungeeignet zur Diagnostik in der Jugularvene
CT-Angiografie	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht invasiv (außer peripher venöser Zugang) • Geeignet für intrathorakale Venen 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenbelastung • Mit Kontrastmittel
MR-Angiografie	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht invasiv (außer peripher venöser Zugang) • Geeignet für große intrathorakale Venen 	<ul style="list-style-type: none"> • Teure Methode • Narkose für kleine Kinder nötig • Zeitaufwändig

Die diagnostische Vorgehensweise der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg basiert auf den aktuellen Empfehlungen existierender Studien und läuft wie in Abb. 3 dargestellt folgendermaßen ab:

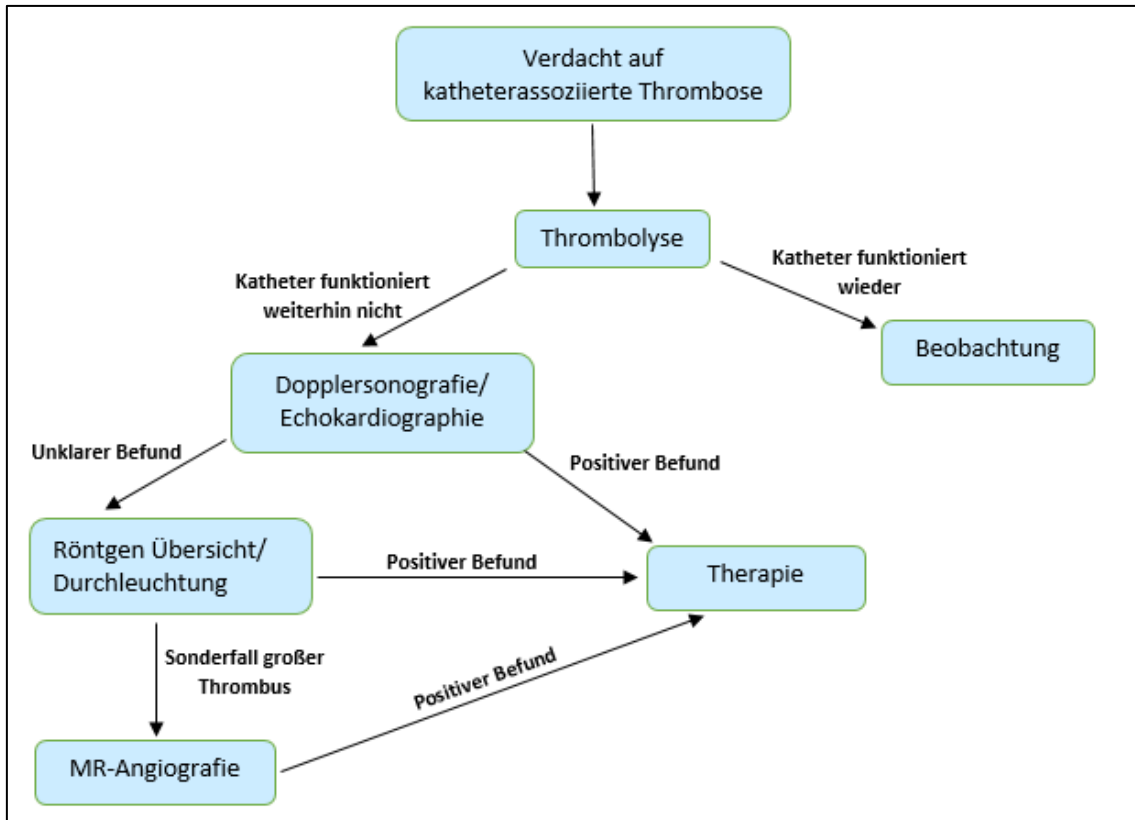


Abb. 3 Schema zur Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen

Da die Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen mittels Angiographie eine invasive Methode darstellt, wird sie am Universitätsklinikum Würzburg bei pädiatrischen Patienten in der Regel nicht ausgeführt. Auch die CT-Angiografie findet aufgrund der erheblichen Strahlenbelastung nur in Sonderfällen, wie beispielsweise in Verbindung mit der Notwendigkeit eines Stagings mittels Thorax-CT, Anwendung. Ein Röntgen Thorax wird im Zuge der Durchleuchtung durchgeführt, um mechanische Probleme sowie Dislokation des Katheters auszuschließen.

Eine weitere Komponente der Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen stellt die laborchemische Messung spezifischer Parameter wie beispielsweise der D- Dimere dar. Diese kann allerdings nicht als alleinstehendes diagnostisches Mittel, sondern nur zur zusätzlichen Unterstützung der radiologischen Diagnostik verwendet werden. Zusätzlich wird im Rahmen der Blutentnahme der allgemeine Gesundheitsstatus des Patienten erfasst. In der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg werden dabei die in Tab. 3 aufgeführten Parameter bestimmt:

Tab. 3 Laborchemische Parameter für die Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen

Laborchemische Parameter	
Gerinnungsübersicht	<ul style="list-style-type: none"> • Antithrombin III • Fibrinogen • D-Dimere
Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten
Übersichtslabor	<ul style="list-style-type: none"> • Leberwerte • Nierenwerte • Elektrolyte • CRP

1.2.8 Therapie

Vorrangiges Ziel der Behandlung katheterassoziierter Thrombosen bei pädiatrischen Patienten ist die Revaskularisierung des betroffenen Gefäßes, der Erhalt des Katheters oder zumindest das Verhindern eines weiteren Thrombuswachstums (Nowak-Göttl 2005). Bisher existieren keine kontrollierten Studien für die Behandlung von Kindern, weswegen adaptierte Empfehlungen für Erwachsene Verwendung finden (Kosch, 2000). Im Folgenden werden nun die aktuellen Empfehlungen für die Therapie akuter katheterassoziierter Thrombosen und okkludierter Katheter erläutert und das therapeutische Schema der pädiatrisch onkologischen Abteilung des Universitätskinderklinik Würzburg aufgeführt.

Die Handhabung akuter Thrombosen hängt von Lokalisation, Ausmaß, Symptomatik und der Wichtigkeit des venösen Zugangs ab (Young, 2006). Dabei besteht ganz allgemein die Möglichkeit der therapeutischen Entfernung des Katheters, was allerdings mit dem Verlust des venösen Zugangs und damit mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen einhergehen kann (Journeycake & Buchanan, 2003).

Für die Behandlung schwerer Thrombosen (Vena Cava Superior Syndrom, ausgedehnte Thromben) ist die Verwendung von Thrombolytika angezeigt, wobei sorgfältig zwischen Blutungsrisiko und therapeutischem Nutzen abgewägt werden muss (Young, 2006). Weniger schwerwiegende Thrombosen können hingegen mit der intravenösen oder subkutanen Gabe von Heparin in therapeutischer Dosis für fünf bis zehn Tage behandelt werden (Journeycake & Buchanan, 2003; Monagle, Chan, Massicotte, Chalmers, & Michelson, 2004). Die Medikamente der akuten katheterassozierten Thrombose werden in Tab. 4 genauer beschrieben.

Tab. 4 Medikamente bei akuter katheterassoziierter Thrombose

Medikamente bei akuter katheterassoziierter Thrombose		
Arzneimittelgruppe	Thrombolytika	Heparine
Wirkstoffe	<ul style="list-style-type: none"> • Urokinase • Streptokinase • Rt-PA (Actilyse®, Reteplase®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Unfraktioniertes Heparin • Niedermolekulares Heparin
Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung • Allergische Reaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • HIT • Blutung • Osteoporose bei Langzeittherapie
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • PTT • TPZ • Fibrinogen • Antithrombin • Plasminogen • D-Dimer (Anstieg bei erfolgreicher Lyse) • Blutzellzählung. 	<ul style="list-style-type: none"> • PTT • Anti-Faktor Xa

Wie für katheterassoziierte Thrombosen existieren für die Behandlung von okkludierten Kathetern keine kontrollierten Studien. Van Ommen et al. empfehlen in ihrem Review von 2010 die Injektion von niedrig dosierten Thrombolytika als erfolgreiches Mittel zur Wiedereröffnung okkludierter Katheter (van Ommen & Tabbers, 2010). In der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg wird das in Abb. 4 dargestellte Schema verfolgt.

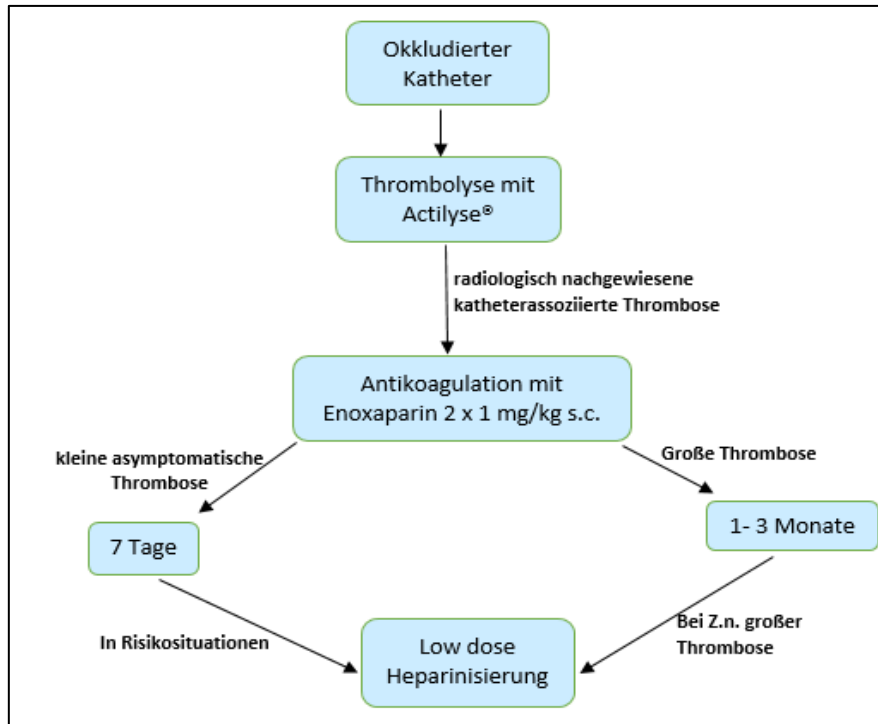


Abb. 4 Therapieschema Katheterokklusion/akute katheterassoziierte Thrombose

Trotz der bestehenden therapeutischen Empfehlungen zur Behandlung katheterassoziiierter Thrombosen ist die Durchführung kontrollierter Studien ein erstrebenswertes Ziel für die Zukunft.

1.2.9 Prävention

Um die Inzidenz der katheterassoziierten Thrombose und deren Komplikationen zu vermeiden, werden derzeit verschiedene präventive Vorkehrungen diskutiert. Diesbezüglich existieren wie bei der Therapie noch keine evidenten Studien, weswegen auf Studien geringerer Evidenz oder Leitlinien erwachsener Patienten zurückgegriffen werden muss (Monagle et al., 2004). Die präventiven Maßnahmen lassen sich in das Management der Katheter, die medikamentöse Antikoagulation sowie das Laborchemische Screening unterteilen.

1.2.9.1 Katheter Management

Die richtige Handhabung der Katheter scheint eine wirksame Möglichkeit, das Auftreten von Thrombosen zu vermindern. Dabei sollen die in Punkt 1.2.4 dargestellten

Risikofaktoren so weit wie möglich vermieden werden. Neben der korrekten Katheterimplantation, der möglichst zentralen Platzierung des Katheters und der Wahl einer geeigneten Vene, spielt die Vermeidung von Katheterinfektionen eine große Rolle (van Ommen & Tabbers, 2010). Neben der sorgfältigen Pflege der Kathetereintrittsstellen sind die Blockierung des Katheterlumens mit Medikamenten wie Ethanol, Taurolock® (Mischung aus Taurolidin und Citrat der Firma Tauro-Implant GmbH) sowie der Einsatz antimikrobiell und mit Heparin beschichteter Katheter effektive Möglichkeiten Infektionen zu verhindern (Journeycake & Buchanan, 2003; van Ommen & Tabbers, 2010). Eine häufig angewendete Methode ist die Spülung bzw. Blockierung der Katheter mit Antikoagulantien, meist einem Heparin-Natriumchlorid Gemisch. Dieses Vorgehen beruht zwar nicht auf kontrollierten Studien, wird aber trotzdem zur Vermeidung von Thrombosen und Infektionen standardmäßig empfohlen (Simon, 2002). Auch am Universitätsklinikum Würzburg findet diese Methode beim Management von Ports und Hickman-Kathetern breite Anwendung.

1.2.9.2 Medikamentöse Antikoagulation

Neben der Handhabung der Katheter wird der prophylaktische Einsatz von Antikoagulantien, darunter Warfarin und niedermolekulares Heparin in prophylaktischer, niedriger Dosierung diskutiert. Studienergebnisse bezüglich der Wirksamkeit variieren allerdings erheblich, weswegen die vorbeugende Therapie bei pädiatrisch onkologischen Patienten ohne weitere Risikofaktoren nicht grundsätzlich empfohlen wird (Schoot, Kremer, van de Wetering, & van Ommen, 2013; Simon, 2002). Die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Therapie mit Antikoagulantien sollte vielmehr anhand individueller Risikofaktoren, möglicher Medikamenteninteraktionen und Kontraindikationen des einzelnen Patienten gefällt werden (Simon, 2002). Ein Beispiel hierfür ist die prophylaktische Antikoagulation pädiatrischer Patienten mit ALL-spezifischer Chemotherapie (Simon, 2002). Für die Primär- und Sekundärprävention katheterassoziierter Thrombosen bei pädiatrischen Patienten mittels Antikoagulantien existiert in der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg das in Tab. 5 dargestellte Schema. Dabei finden Cumarine bei pädiatrisch onkologischen Patienten aufgrund ihres großen Potentials an Medikamenteninteraktion und der Blutungskomplikationen nur sehr selten und zurückhaltend Anwendung.

Tab. 5 Prävention katheterassoziierter Thrombosen

	Indikation	Wirkstoff	Dosierung
Primärprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> Nach Port-/Hickman Implantation nur bei anamnestischem oder laborchemischem V. a. eine Thrombophilieneigung Alle Patienten mit Asparaginase-Therapie, die gleichzeitig Steroide erhalten 	Enoxaparin	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg s.c. 1 x täglich
Sekundärprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> Alle Patienten mit Zustand nach katheterassozierten Thrombose 	Enoxaparin	<ul style="list-style-type: none"> 2 x 1 mg/kg s.c. Solange die onkologische Erkrankung aktiv ist/bis zur Explantation des Katheters

1.2.9.3 Laborchemisches Screening

Die Durchführung eines laborchemischen Screenings bei pädiatrischen Patienten dient der Diagnostik genetischer Thrombophilien, welche wie in Punkt 1.2.4.3 bereits erwähnt, möglicherweise einen Risikofaktor für das Auftreten katheterassoziierter Thrombosen darstellen könnten. Aufgrund fehlender Evidenz bezüglich des Einflusses genetischer Thrombophilien auf die Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen, wurden noch keine Richtlinien zur Durchführung des Thrombophiliescreenings bei pädiatrischen Patienten entwickelt (Chalmers et al., 2011). In der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg wird bei Diagnose einer onkologischen Erkrankung trotzdem grundsätzlich ein Thrombophilie Screening durchgeführt, um das Risiko allgemeiner thrombotischer Ereignisse zu erfassen. Dabei werden die in Tab. 6 dargestellten Parameter untersucht. Bei positivem Ausfall des Screenings folgt eine low-dose Heparinisierung für den gesamten Zeitraum des Katheterverbleibs.

Tab. 6 Laborchemisches Screening auf Thrombophilie

Laborchemische Diagnostik
<ul style="list-style-type: none">• APC – Resistenz• Protein C/S Mangel• Fibrinogen• Faktor VIII Erhöhung• Faktor XII Erniedrigung• Antithrombin III Mangel• Antiphospholipid Antikörper

2 Fragestellung

In den vergangenen Jahren sind einige Publikationen zu Epidemiologie, Risikofaktoren, Komplikationen, therapeutischen sowie präventiven Möglichkeiten katheterassoziierter Thrombosen bei Erwachsenen Patienten veröffentlicht worden (Ballarini et al., 1999; Debourdeau et al., 2013; Shivakumar, Anderson, & Couban, 2009; Verso & Agnelli, 2003). Für pädiatrische Patienten hingegen ist die Studienlänge in Bezug auf die katheterassozierte Thrombose rar, weswegen eine Vielzahl an wichtigen Fragen der täglichen klinischen Arbeit noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden konnte:

Welche der bereits vermuteten Risikofaktoren haben wie viel Einfluss auf die Entstehung katheterassoziierter Thrombosen? Existieren weitere unbekannte Risikofaktoren? Gibt es Gruppen pädiatrisch onkologischer Patienten mit katheter- und patientenspezifischen Faktoren, die besonders häufig vom Auftreten katheterassoziierter Thrombosen betroffen sind? Gibt es Patientensubgruppen, die von einer prophylaktischen Therapie profitieren? Um der Klärung dieser Fragen ein Stück näher zu kommen, wurde die nachfolgende retrospektive Untersuchung über den Zeitraum von fünf Jahren (2008 bis 2012) an der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg durchgeführt. In der durchgeführten Studie wurden die gesammelten Daten des Gesamtkollektivs auf folgende Gesichtspunkte untersucht:

- (1) Analyse von klinischen Charakteristika innerhalb des Gesamtkollektivs
- (2) Analyse von klinischen Charakteristika innerhalb des Patientenkollektivs der Patientengruppe mit katheterassozierten Thrombosen
- (3) Vergleich der Charakteristika zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne katheterassoziierter Thrombose

Ziel dieser Promotionsarbeit war es durch Erfassung von Zusammenhängen zwischen patienten-/diagnose-/katheterspezifischen Charakteristika und dem Auftreten katheterassoziierter Thrombosen mögliche Risikogruppen ausfindig zu machen und damit einen Beitrag zur Verbesserung der Prävention katheterassoziierter Thrombosen bei pädiatrisch onkologischen Patienten zu leisten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Dokumentation der Patienten

Für die Durchführung der retrospektiven Studie wurden Namen und Fallnummern aller pädiatrischer Patienten mit neu diagnostizierter maligner Erkrankung des Universitätsklinikums Würzburg im geforderten Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2012 mit Hilfe der klinikumsinternen SAP Software und der Datenbank des Comprehensive Cancer Center Mainfranken erfasst.

Im Anschluss daran wurden anhand des SAP Systems und den von der Universitätsklinik angelegten Patientenakten alle Patienten dieses Kollektivs mit katheterassoziertem thrombotischem Ereignis unabhängig von deren stationärer Aufnahme und Entlassung identifiziert und dokumentiert.

Aus den Datenbanken der betroffenen Patienten konnten die zu untersuchenden Merkmale erfasst und mit Hilfe der Excel Software 2007© tabellarisch registriert werden. Dabei wurde bereits im Vorfeld gemäß institutioneller Richtlinien von allen Patienten bzw. deren Eltern eine Einverständniserklärung zur Verwendung von medizinisch dokumentierten Daten für die Durchführung retrospektiver wissenschaftlicher Studien eingeholt.

3.2 Patientenkollektiv

Das Ausgangspatientenkollektiv der retrospektiven Studie beinhaltet alle Patienten mit onkologischer Erkrankung oder anderer nicht onkologischer Erkrankung, die eine onkologische Therapie oder Stammzelltransplantation bedarf (Enteropathie, severe combined immundeficiency, Histiozytose, Myelodysplastisches Syndrom, OTC-Mangel), welche im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2012 in der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg neu diagnostiziert wurden.

In Tab. 7 werden Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien zur Aufnahme der Patienten in die Studie aufgeführt.

Tab. 7 Patientenkriterien für Studienteilnahme bzw.- ausschluss

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre bzw. ambulante Behandlung in der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg im bereits genannten Zeitraum • Diagnose katheterassoziierter Thrombose (radiologische Diagnose/klinische Manifestation oder Katheterdysfunktion) • Implantierter Katheter: Port, Hickman-Katheter • Onkologische Erkrankung bzw. nicht onkologische Erkrankung mit onkologischer Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose ohne Assoziation zu zentralvenösem Katheter • Thrombose außerhalb des angegebenen Zeitraumes • Katheter ohne thrombotisches Ereignis

Von den 448 erfassten pädiatrischen Patienten erhielten 269 einen zentralvenösen Katheter vom Typ Port, Hickman oder einen temporären externen zentralvenösen Katheter (ZVK). Dabei konnten Bei 55 der 448 Patienten ein oder mehrere thrombotische Ereignisse festgestellt werden, wovon allerdings nur bei 43 Patienten eine Assoziation zu dem zentralvenösen Katheter vorhanden war (vgl. Abb. 5). Ausgeschlossen wurden folglich die übrigen 405 Patienten des ursprünglichen Kollektivs. Die 43 rekrutierten Patienten verteilen sich bezüglich ihrer onkologischen Erkrankung folgendermaßen: 6 Kinder mit Lymphomen, 17 Kinder mit Leukämie, 3 Kinder mit soliden Tumoren, 12 Kinder mit Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumoren) und 5 Kinder mit anderen onkologisch therapierten Erkrankungen.

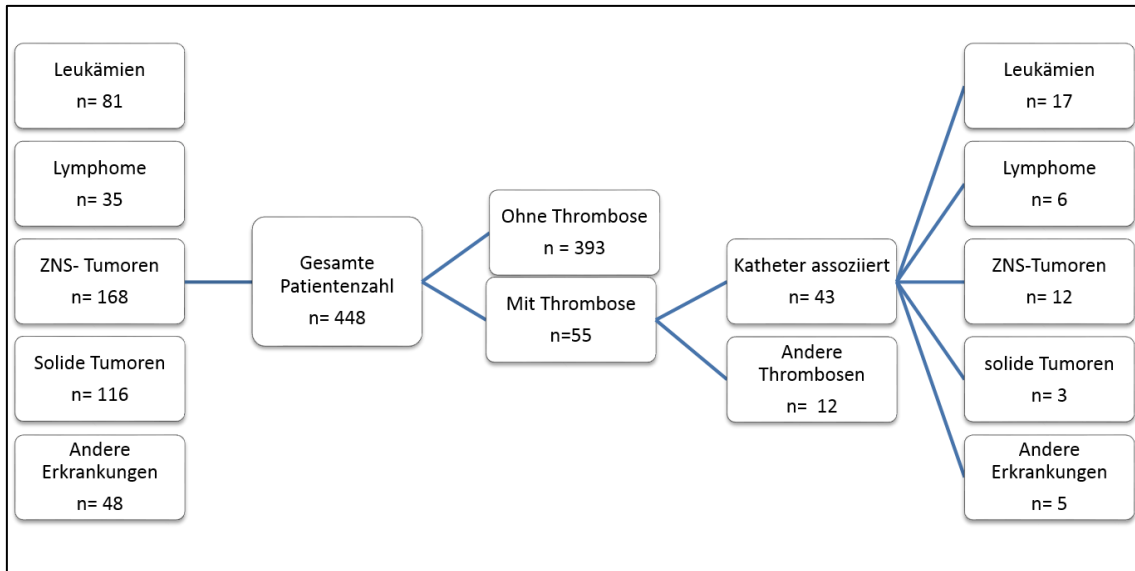


Abb. 5 Patientenverteilung

3.3 Auswertung der Thrombosefälle

Anhand der in Tab. 8 und Tab. 9 aufgelisteten Merkmale wurden die Daten der Patienten mit katheterassoziierter Thrombose erhoben und statistisch ausgewertet.

Tab. 8 Übersicht der erhobenen Merkmale

Übersicht der erhobene Merkmale	
Persönliche Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Fallnummer • Geburtsdatum • Geschlecht • Körpergewicht • Familienanamnese
Krankheitsgeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptdiagnose, Diagnosezeitpunkt, Alter bei Diagnosezeitpunkt • Diagnosegruppe (Lymphom, Leukämie, solider Tumor, ZNS-Tumor, Andere) • Nebendiagnosen • Remissionsstatus, Outcome • Rezidiv • Graft vs. Host Reaktion • Allogene Stammzelltransplantation als therapeutische Maßnahme
Parameter der katheterassozierten Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • katheterbezogene Daten • Allgemeine Daten zum Auftreten der Thrombose • Beeinflussende Faktoren • Diagnostik • Therapie (Siehe Tab. 9)

Tab. 9 Parameter der katheterassoziierten Thrombose

Parameter der katheterassoziierten Thrombose	
Katheterbezogene Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl implantierter Katheter • Implantierte Katheterart (Hickman/Port/ZVK) • Katheterart bei Auftreten der Thrombose • Implantationsort (venöses Gefäß; rechte/linke Körperhälfte) • Zeitpunkt der Katheterimplantation • Follow up des Katheters • Anzahl der Tage des Katheterverbleibs
Allgemeine Daten zum Auftreten der Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt der Thrombose • Rezidiv • Zeitspanne zwischen Katheterimplantation und Auftreten der Thrombose • Symptomatik • Diagnoseart der Thrombose
Beeinflussende Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Risikofaktoren für ein thrombotisches Ereignis (Thrombophilie, nicht diagnoseassoziierte Medikamente) • Medikamente der letzten 20 Tage vor Auftreten der Thrombose • Chemotherapie der letzten 20 Tage vor Auftreten der Thrombose • Kortison/Asparaginase /Anthracyclin/ Alkaloid/Antibiotikum während Auftreten der Thrombose • Antikoagulation während Auftreten der Thrombose • Stattgehabte Operationen innerhalb 4 Wochen vor Auftreten der Thrombose • Blockierung des Katheters zum Zeitpunkt der Thrombose • Z. n. Katheterinfektion
Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung eines Laborscreenings vor Implantation des Katheters (APC- Resistenz, Protein C/S) • Laborwerte zum Zeitpunkt der Thrombose (Quick, PTT, Fibrinogen, Antithrombin III, D-Dimere, Thrombozyten)
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Therapiezeitpunkt der katheterassoziierten Thrombose • Therapieform (Explantation, Thrombolyse, Antikoagulation) • Dauer der Therapie • Prophylaktische Antikoagulation im Anschluss • Dauer der Prophylaxe

Remissionsstatus sowie Outcome der onkologischen Erkrankung der rekrutierten Patienten wurde mittels der in Tab. 10 aufgelisteten Kriterien eingeteilt.

Tab. 10 Kategorien des Remissionsstatus

Remissionsstatus	
CR	Komplette Remission
PR	Teilremission
SD	Stabiler Krankheitszustand
PD	Tumorprogredienz
DOD	Tod des Patienten

3.3.1 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte innerhalb des vorher festgelegten Patientenkollektivs. Dabei wurden statistische Tests innerhalb des gesamten Patientenkollektivs, innerhalb des Thrombosekollektivs und vergleichend zwischen den beiden vorher genannten Kohorten durchgeführt. Die Berechnung statistischer Signifikanzen erfolgte mit Hilfe des student's t-Test, Mann-Whitney U-Test, Fisher-Test und Puri sowie Sen's two-way ranked ANOVA, wofür die Software JMP® (version 5.0, software SAS, Camarillo, USA) genutzt wurde. Die Auswahl des Tests war von Normalverteilung sowie von der Fragestellung abhängig. Die Nullhypothese forderte die gleiche Grundgesamtheit der beiden zu testenden Stichproben und damit eine Gleichheit der Mediane. Sie wurde mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$ abgelehnt oder bei $p > 0.05$ aufrechterhalten. Angegeben werden die Ergebnisse, falls nicht anders angezeigt, in Mittelwerten \pm Standardfehler.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse von Charakteristika innerhalb des Gesamtkollektivs

Die im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2012 erhobenen Daten der 448 Patienten verteilen sich bezüglich epidemiologischer Berechnungen wie im Folgenden beschrieben:

Von den 448 Patienten waren 46.4% (n= 208) Mädchen und 53.6% (n= 240) Jungen. Die einzelnen Diagnosen wurden wie in Punkt 3.2 bereits beschrieben in fünf verschiedene Hauptgruppen eingeteilt und verteilen sich folgendermaßen: Leukämie 18.1% (n= 81), ZNS-Tumoren 37.5% (n= 168), Lymphome 7.8% (n= 35), solide Tumoren 25.9% (n=116) und Andere 10.7% (n= 48) (vgl. Abb. 6).

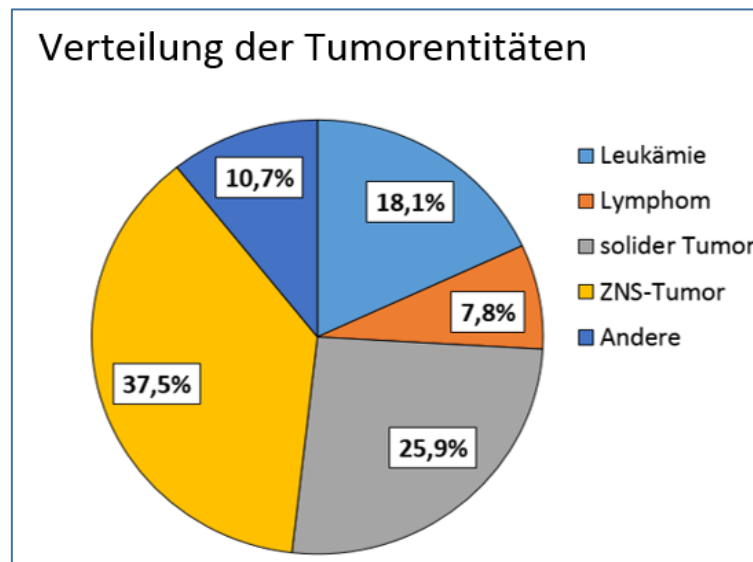


Abb. 6 Verteilung der Tumorentitäten

Von den 448 Patienten des gesamten Kollektivs erhielten 59.8% (n= 269) der Patienten einen zentralvenösen Katheter. 37.1% (n= 166) dieser Patienten hatten einen Port, 15.2% (n= 68) einen Hickman-Katheter und 3.8% (n= 17) der Patienten aufeinanderfolgend beide Katheterarten (vgl. Abb. 7). Bei Betrachtung der Verteilung der beiden Katheterarten auf die Patienten verschiedener Tumorentitäten wird deutlich, dass für Patienten mit anderer onkologisch therapierter Erkrankung vor allem Hickman-Katheter Anwendung fanden, während bei den übrigen erfassten Tumorentitäten über 50% der implantierten Katheter Ports waren.

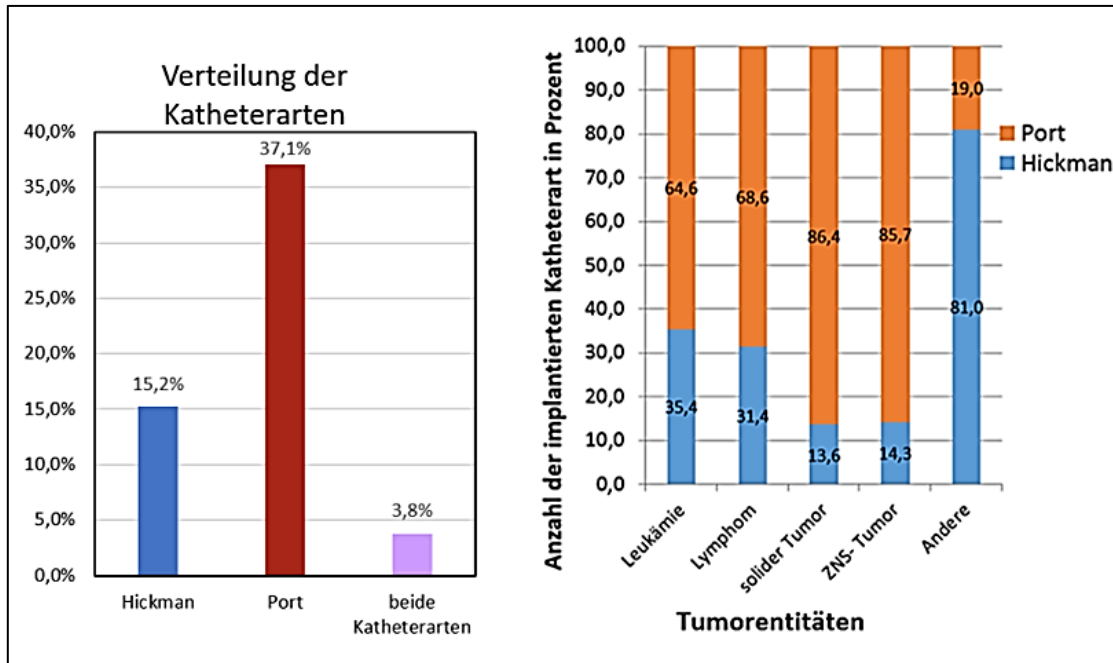


Abb. 7 Verteilung der Katheterarten gesamt und in Aufteilung auf die Tumorentitäten

Die 269 Patienten mit zentralvenösem Katheter erhielten im Schnitt eine Anzahl von $1.18 \pm 0,5$ Kathetern. Dabei verblieben die Katheter durchschnittlich 462.6 ± 339.3 Tage (235 gültige Werte) im Patienten. Die Patienten des Gesamtkollektives mit zentralvenösem Katheter hatten zum Zeitpunkt der Katheterimplantation ein errechnetes Durchschnittsalter von 7.9 ± 5.7 Jahren (Range 1 Tag bis 20.9 Jahre; 237 gültige Werte) (vgl. Abb. 8).

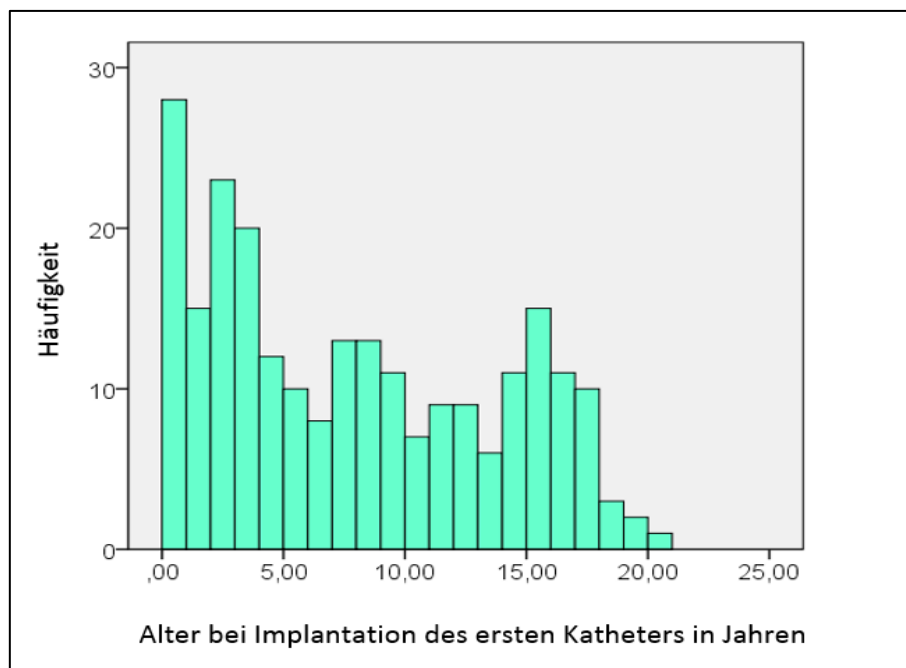


Abb. 8 Verteilung des Alters aller Patienten mit Katheter zum Zeitpunkt der Implantation;
Mittelwert= 7.9; SD= 5.7; n=237

Durch systematische Datenanalyse konnte bei 55 der erhobenen 448 Patienten mit neu diagnostizierter onkologischer Erkrankung und zentralvenösem Katheter ein thrombotisches Ereignis nachvollzogen werden. Von diesen 55 Patienten hatten 43 eine diagnostizierte katheterassoziierte Thrombose. Die daraus errechnete Inzidenz katheterassoziiierter Thrombosen in dem erhobenen Kollektiv von 448 pädiatrischen Patienten mit neu diagnostizierter onkologischer Erkrankung im Zeitraum von 2008 bis 2012 beträgt 15.9%. Die Verteilung der Thrombosefälle innerhalb des Gesamtkollektivs auf die Jahre der durchgeführten Studie war wie folgt (vgl. Abb. 9):

im Jahr 2008 konnte mit 6.2% (5/81) der Fälle die geringste Anzahl der katheterassoziierten Thrombosen beobachtet werden, während 2010 mit 16.8% (16/95) die meisten Thrombosen auftraten. Nach Abnahme der Thrombosen im Jahr 2011 war innerhalb des letzten Jahres der Studie wieder ein Anstieg der Thrombosezahlen sichtbar.

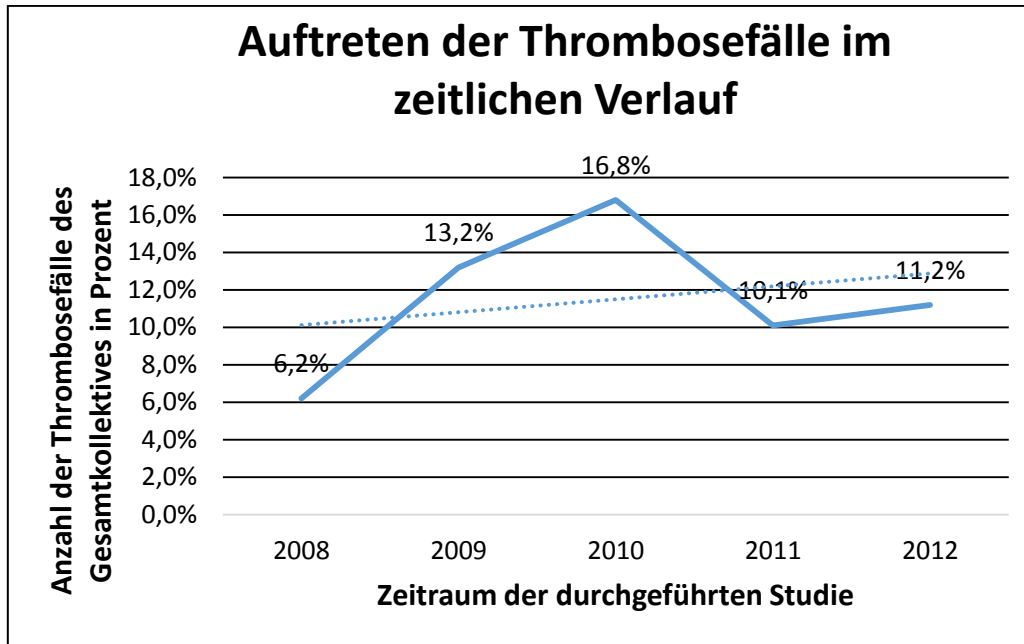


Abb. 9 Auftreten der Thrombosefälle im zeitlichen Verlauf

4.2 Analyse von Charakteristika innerhalb des Kollektivs der Patienten mit katheterassoziierter Thrombose

In den folgenden Abschnitten soll nun die Analyse der erhobenen Daten der 43 Patienten mit katheterassoziierter Thrombose erfolgen. Dabei wird anstatt der einzelnen 43 Patienten mit Thrombose jedes der 52 thrombotischen Ereignisse innerhalb dieses Kollektivs, falls nicht anders erwähnt, als eigener Fall in die statistische Berechnung mit einbezogen. Zur übersichtlicheren Darstellung sind die Daten in die Rubriken patientenspezifische Charakteristika, Diagnose, Krankheitsverlauf, Therapie und katheterspezifische Charakteristika aufgeteilt.

4.2.1 Patientenspezifische Charakteristika

Die 52 Thrombosefälle waren bei Diagnose der Grunderkrankung durchschnittlich 8.7 ± 6.6 Jahre (Range 4 Tage bis 17.9 Jahre), bei Katheterimplantation 8.9 ± 6.8 Jahre (Range 1 Tag bis 21.1 Jahre) (vgl. Abb. 10) und bei Diagnose der Thrombose 9.4 ± 6.8 Jahre alt (Range 16 Tage bis 21.1 Jahre).

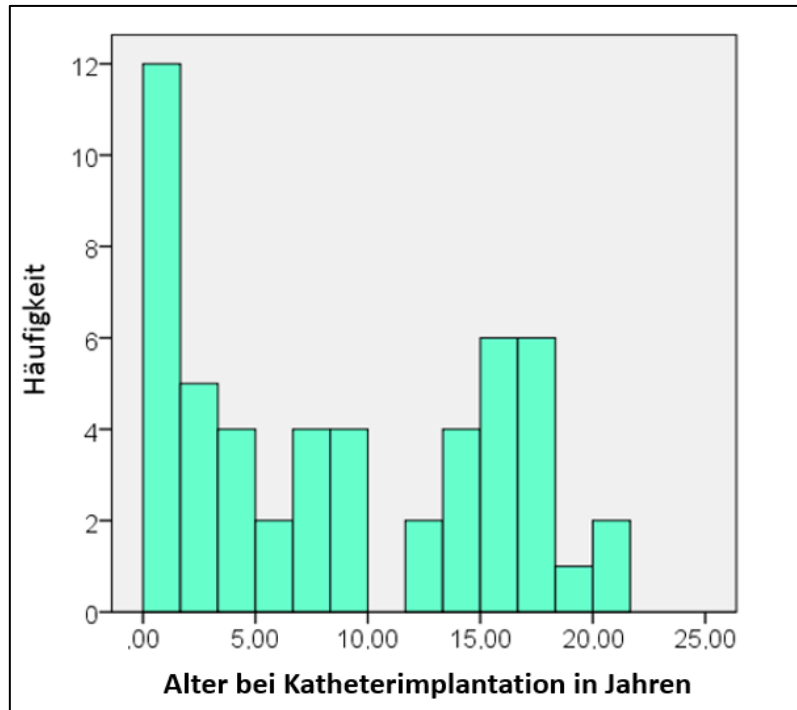


Abb. 10 Verteilung des Alters der Thrombosepatienten zum Zeitpunkt der Katheterimplantation in Jahren
 Mittelwert= 8.9; SD= 6.8; n= 52

41.8% (n= 23) der Thrombosefälle sind weiblich, während die Zahl der männlichen Fälle mit 52.7% (n= 29) minimal höher liegt. Die weiblichen Fälle waren zum Zeitpunkt der Thrombose signifikant älter als die männlichen (weiblich 11.3 ± 1.4 Jahre vs. männlich 7.2 ± 1.2 Jahre; $p < 0.05$) (vgl. Abb. 11).

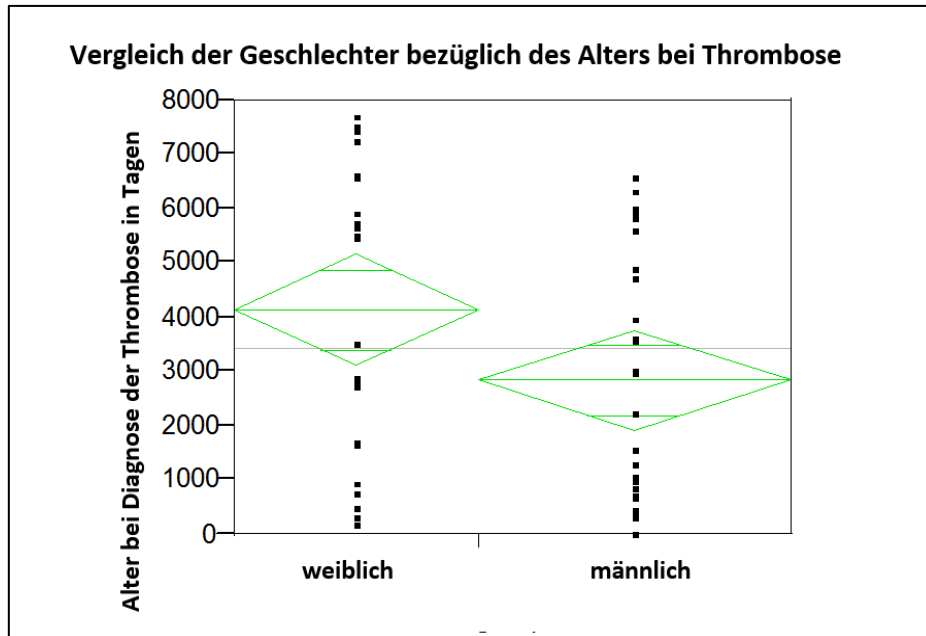


Abb. 11 Vergleich der Geschlechter bezüglich des Alters bei Thrombose

4.2.2 Diagnoseassoziierte Charakteristika

Die Verteilung der katheterassoziierten Thrombosen auf die einzelnen Tumorentitäten war wie folgt: 39.5% (n= 20) der Fälle mit katheterassoziiierter Thrombose hatten eine Leukämie, 27.9% (n= 14) einen ZNS- Tumor, 14.0% (n= 7) ein Lymphom, 7.0% (n= 5) einen soliden Tumor und 11.6% (n= 6) eine onkologisch therapierte Erkrankung anderer Kategorie (schwere aplastische Anämie, Myelodysplastisches Syndrom, hämophagozytische Lymphohistiozytose) (vgl. Abb. 12). Auch wenn die Hypothese nicht statistisch signifikant war, konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass die Fälle mit soliden Tumoren eine geringere Inzidenz an katheterassoziierten Thrombosen zu verzeichnen hatten. Dies sollte in zukünftigen Studien mit größeren Patientenkohorten überprüft werden. Bei der Suche nach möglichen Zusammenhängen zwischen den Thrombosefällen unterschiedlicher Tumorentitäten und Charakteristika wie Alter, Katheterart, Katheterinfektion oder Thrombophilie konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden.

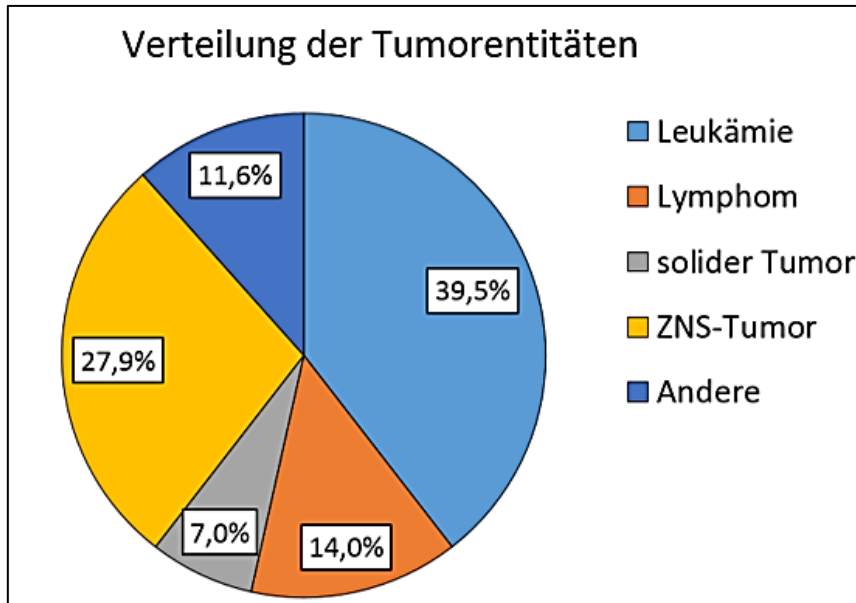


Abb. 12 Verteilung der katheterassoziierten Thrombosen auf die Tumorentitäten

Die mittlere Zeit zwischen Diagnose und Thrombose betrug für alle Fälle 344 ± 53 Tage, zwischen Implantation und Thrombose 202 ± 32 Tage. Dabei beobachteten wir ein früheres Auftreten von katheterassoziierten Thrombosen bei Kindern mit hämatologischen Erkrankungen (Leukämie: 199 ± 41 Tage; Lymphom: 125 ± 64 Tage) und soliden Tumoren (137 ± 80 Tage) im Vergleich zu den Kindern mit Tumoren des zentralen Nervensystems (253 ± 61 Tage) (vgl. Abb. 13). Trotz einer sichtbaren Tendenz im Datensatz, war diese Beobachtung aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten statistisch nicht signifikant und muss in einem größeren Kollektiv überprüft werden.

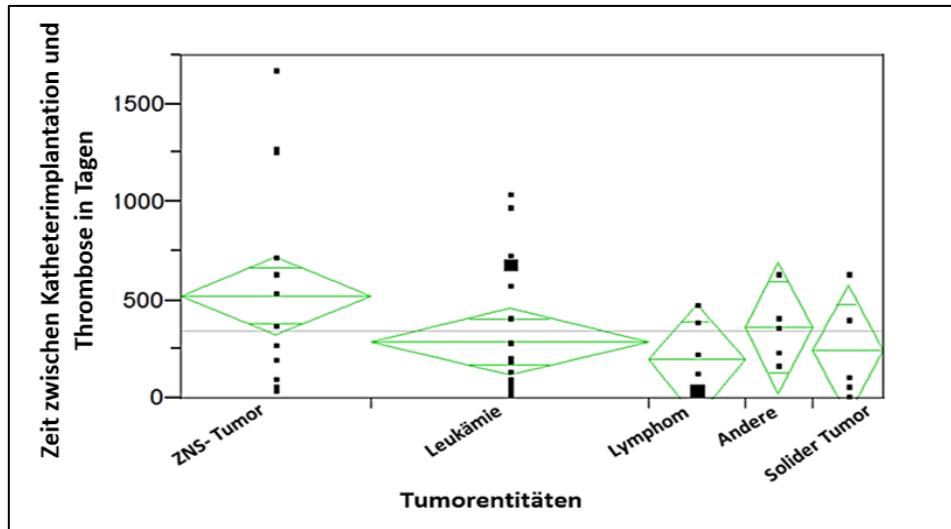


Abb. 13 Zeit zwischen Katheterimplantation und Thrombose bezüglich der Tumorentitäten

4.2.3 Charakteristika des Krankheitsverlaufes der Thrombose

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Verteilung des Krankheitsverlaufes der katheterassoziierten Thrombose der erhobenen 43 Patienten dargestellt. Bezüglich der klinischen Präsentation der katheterassoziierten Thrombose konnte nachstehende Beobachtung gemacht werden: Die Thrombosen manifestierten sich in 88.5% (n= 46) der Fälle durch eine Katheterdysfunktion, während nur 11.5% (n= 6) tatsächlich klinische Symptome, darunter Armschwellung, Schmerzen oder eine livide Verfärbung der Haut zeigten (vgl. Abb. 14).

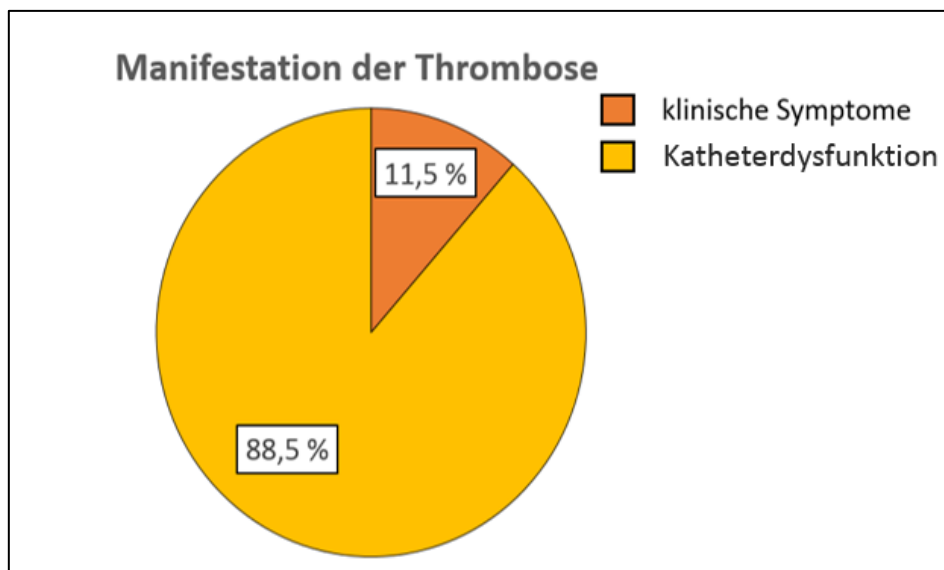


Abb. 14 Manifestation der Thrombose

Auch konnten nur wenige thromboseassoziierte Komplikationen festgestellt werden. Außer der Infektion eines Katheters bei einem einzigen Fall (1.9%), konnte weder das postthrombotische Syndrom noch eine Pulmonalembolie als Folgekomplikation im Zeitraum der Studie beobachtet werden.

Allerdings erlitten 17.3% (n= 9) der Fälle mit katheterassoziierter Thrombose ein oder mehrere Thromboserezidive, davon 9.6% (n= 5) ein Rezidiv und 7.7% (n= 4) zwei Rezidive (vgl. Abb. 15). Dabei konnte kein Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven identifiziert werden. Die Patienten mit Thromboserezidiven unterschieden sich weder in Alter noch in Geschlecht von denen ohne Rezidiv. Bei Betrachtung der Verteilung der Patienten bezüglich der Thromboserezidive auf die verschiedenen Tumorentitäten sind Fälle der Tumorentitäten Leukämie, Lymphom und ZNS-Tumor von zwei Rezidiven, Leukämie und ZNS-Tumor von einem Rezidiv betroffen, während bei den Fällen der Tumorentitäten Andere und solide Tumoren keine Rezidive auftraten (vgl. Abb. 16). Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant.

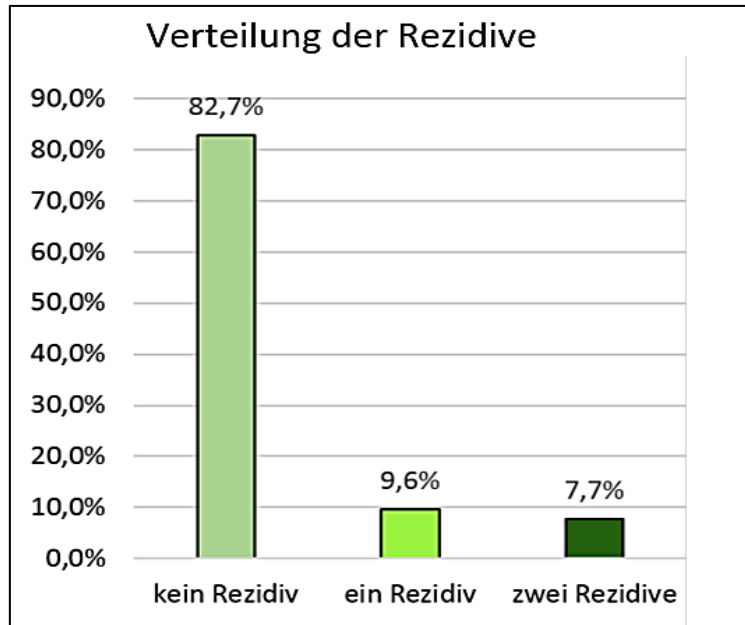


Abb. 15 Verteilung der Rezidive

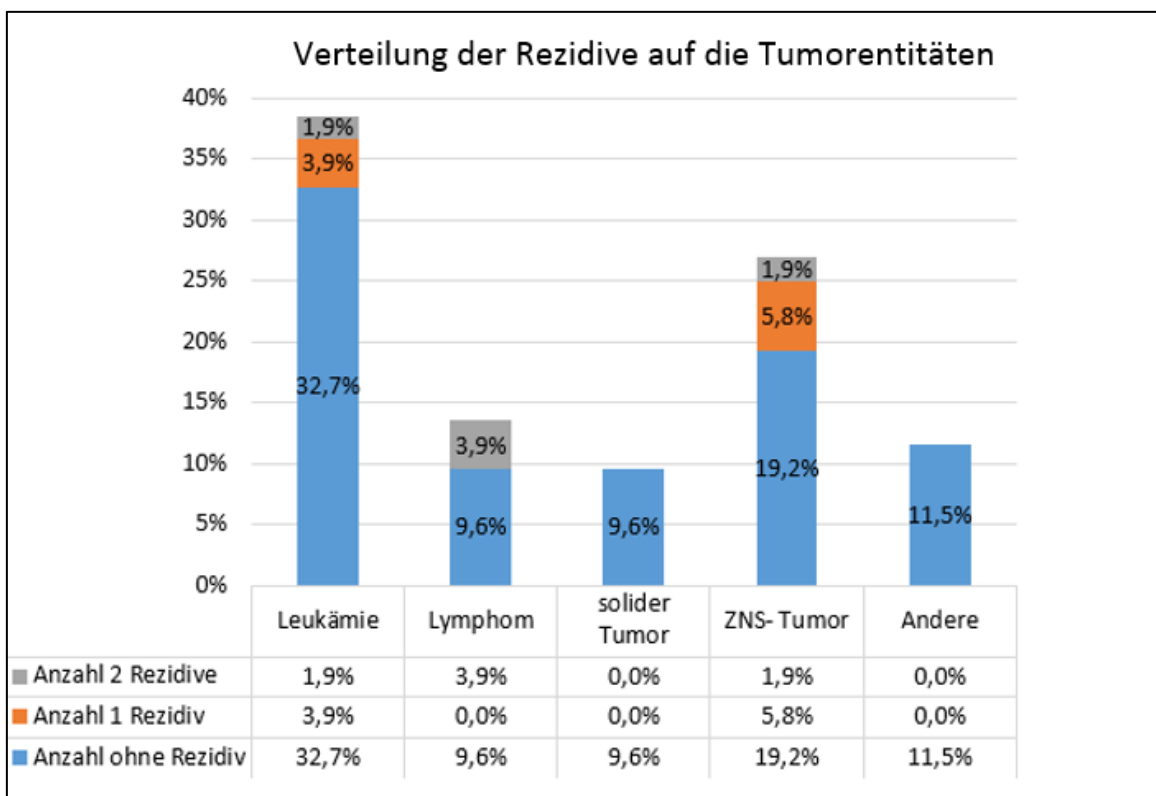


Abb. 16 Verteilung der Rezidive auf die Tumorentitäten

4.2.4 Therapieassoziierte Charakteristika

Die Ergebnisse der therapieassoziierten Charakteristika werden zur besseren Übersicht in die drei Unterpunkte Therapie der Grunderkrankung, Therapie und Prophylaxe der katheterassoziierten Thrombose untergliedert.

4.2.4.1 Therapie der Grunderkrankung

Alle erfassten Patienten erhielten aufgrund ihrer onkologischen Erkrankung eine an die Diagnose adaptierte Chemotherapie, wobei die angewandten medikamentösen Therapien der letzten 20 Tage, darunter Prednisolon, Anthrazykline, Asparaginase, Alkaloide, Antibiotika und andere Medikamente vor Auftreten der Thrombose erfasst wurden. Im Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten konnte dabei kein signifikanter Unterschied der angewandten Chemotherapien der letzten 20 Tage vor Thrombose festgestellt werden. Einzige Ausnahme war dabei die gehäufte Anwendung von Asparaginase bei Leukämiepatienten, welche wie in Punkt 1.2.4.3 bereits erläutert, vermutlich mit einem erhöhten Risiko für katheterassoziierte Thrombosen einhergeht. Es erhielten 40.0% (8 von 20) der Leukämiefälle mit katheterassoziiertes Thrombose innerhalb der letzten 20 Tage vor Auftreten der Thrombose Asparaginase-Therapie (vgl. Abb. 17). Grund dafür ist der bekanntermaßen effektive Einsatz von Asparaginase als Initialtherapie bei Leukämiepatienten. Obwohl in der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg eine prophylaktische Antikoagulation bei allen Patienten mit Asparaginase-Therapie bis zur Normalisierung der Blutgerinnung durchgeführt wird, konnte das Auftreten katheterassoziiertes Thrombosen nicht verhindert werden. Es bestand also eine Häufung katheterassoziiertes Thrombosen im zeitlichen Kontext mit der therapeutischen Anwendung von Asparaginase.

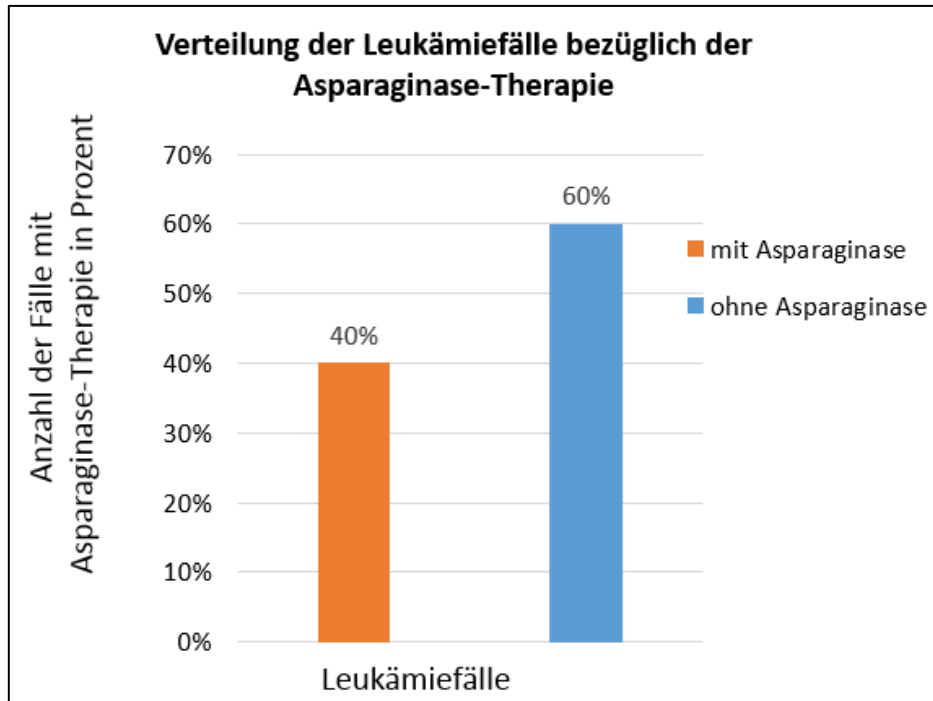


Abb. 17 Verteilung der Leukämiepatienten bezüglich der Asparaginase-Therapie

4.2.4.2 Therapie der Thrombose

Nach Diagnose der katheterassoziierten Thrombose erhielten alle Patienten des Kollektivs therapeutische Antikoagulation mit Heparin, welche durchschnittlich 9.0 ± 0.6 Tage verabreicht wurde. Dabei verteilte sich die Art der Antikoagulation wie in Abb. 18 dargestellt.

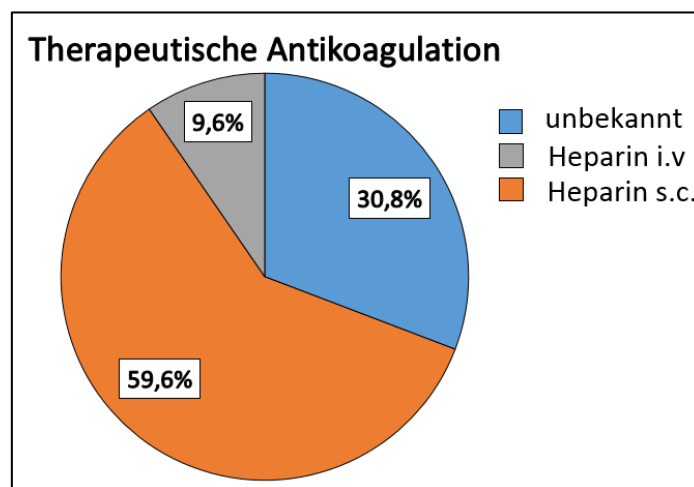


Abb. 18 Therapeutische Antikoagulation

Von den 52 Fällen der katheterassoziierten Thrombose mussten insgesamt 26.9% (n=14) der Katheter aufgrund der Thrombose entfernt werden. Im Vergleich der Tumorentitäten konnte beobachtet werden, dass 57.1% (4 von 7) der Katheter bei allen Lymphomfällen aufgrund von Katheterdysfunktion oder Thromboserezidiv entfernt werden mussten, während es bei den übrigen Tumorentitäten nur 10-20% waren.

4.2.4.3 Prophylaxe

Zur Vorbeugung katheterassoziiierter Thrombosen erhielten alle Patienten mit Asparaginase-Therapie bis zur Normalisierung ihrer Gerinnungswerte prophylaktische Antikoagulation mittels Heparin subkutan. Ansonsten kam die prophylaktische Heparinisierung entweder bei Patienten mit bereits abgelaufener Thrombose und Thrombozytenzahl größer als 40/nL zur Rezidivprophylaxe zur Anwendung, oder bei Patienten, die nach subjektivem Ermessen des behandelnden Arztes ein erhöhtes Risikoprofil hatten (z.B. orale Kontrazeption, tumorbedingte Gefäßkompression, Gerinnungsauffälligkeit). Dabei erhielten 75.0% (n= 39) der Fälle durchschnittlich 278.7 ± 64.7 Tage (Range 10 bis 1966 Tage; 32 gültige Werte) prophylaktische Antikoagulation. Trotz prophylaktischer Antikoagulation erlitten 16.0% (n= 6) der behandelten Fälle ein Thromboserezidiv.

Zwischen den Tumorentitäten konnten signifikante Unterschiede bei der prophylaktischen Antikoagulation zum Zeitpunkt der Thrombose festgestellt werden. 35.0% (n= 7) der Leukämiefälle, 28.6% (n= 4) der Fälle mit ZNS-Tumor, 42.8 % (n=3) der Lymphomfälle, 0.0% (n= 0) der Fälle solider Tumoren und 16.7% (n= 1) der Fälle onkologisch therapierter Erkrankungen anderer Kategorie (Andere) erhielten zum Zeitpunkt der Thrombose prophylaktische Antikoagulation ($p < 0.05$ zwischen allen Tumorentitäten) (vgl. Abb. 19).

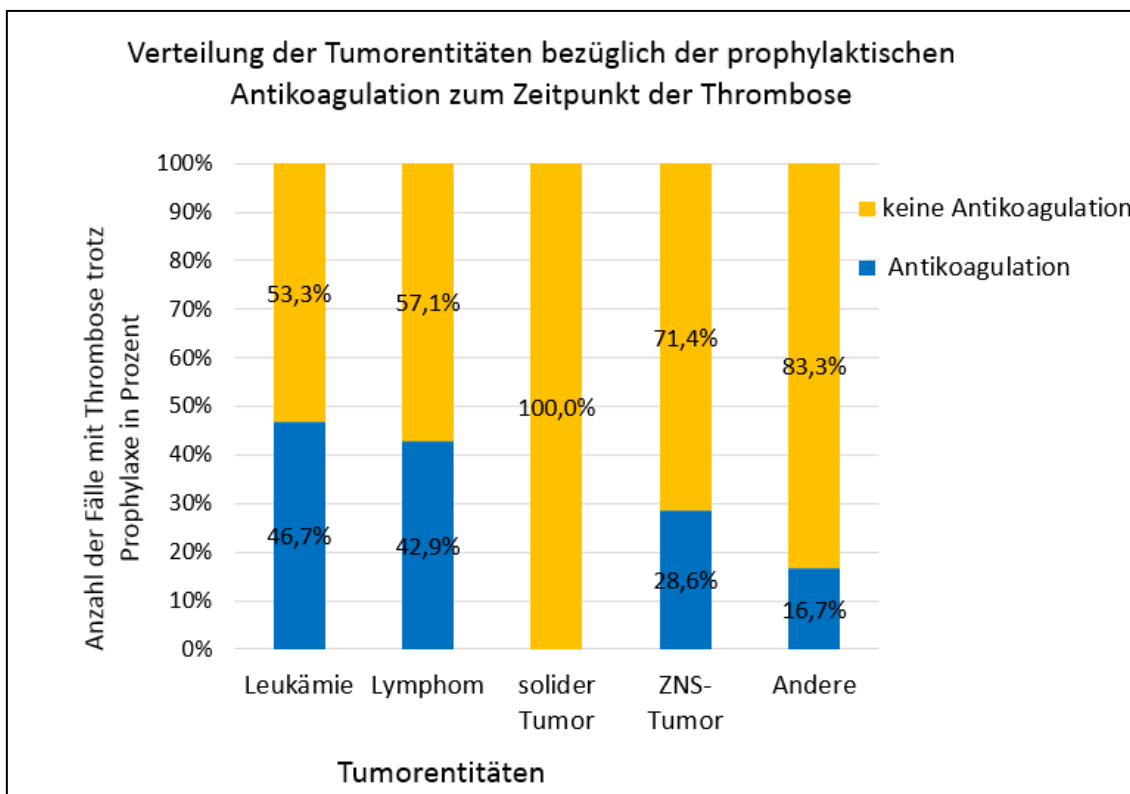


Abb. 19 Verteilung der Tumorentitäten bezüglich der prophylaktischen Antikoagulation zum Zeitpunkt der Thrombose

4.2.5 Katheterspezifische Charakteristika

Im Mittel erhielten die Patienten des Thrombosekollektivs 1.6 ± 0.9 Katheter. Bei Untersuchungen innerhalb der Gruppen Alter oder Geschlecht, konnte in Bezug auf die Anzahl implantierter Katheter kein Unterschied beobachtet werden.

12 der Patienten mussten sich der Implantationsoperation zweimal, drei der Patienten dreimal unterziehen. Dabei konnte keine Abhängigkeit zur Tumorentität festgestellt werden. Das mittlere follow up der implantierten zentralvenösen Katheter betrug im Schnitt 603 ± 447 Tage.

Neben der Zeit des Katheter follow ups wurde wie bereits in Punkt 3.3 erwähnt auch die mittlere Zeit von Implantation bis Thrombose erfasst: Sie beträgt im Mittel 202 ± 32 Tage. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Mädchen des Patientenkollektivs die katheterassoziierte Thrombose im Schnitt später bekamen als die Jungen (Mädchen: 501 ± 73 Tage vs. Jungen: 215 ± 66 Tage; $p < 0.01$) (vgl. Abb. 20). Aufgrund hoher

interindividueller Unterschiede konnte nach Katheterimplantation kein Zeitpunkt mit erhöhtem Risiko für eine katheterassoziierte Thrombose registriert werden.

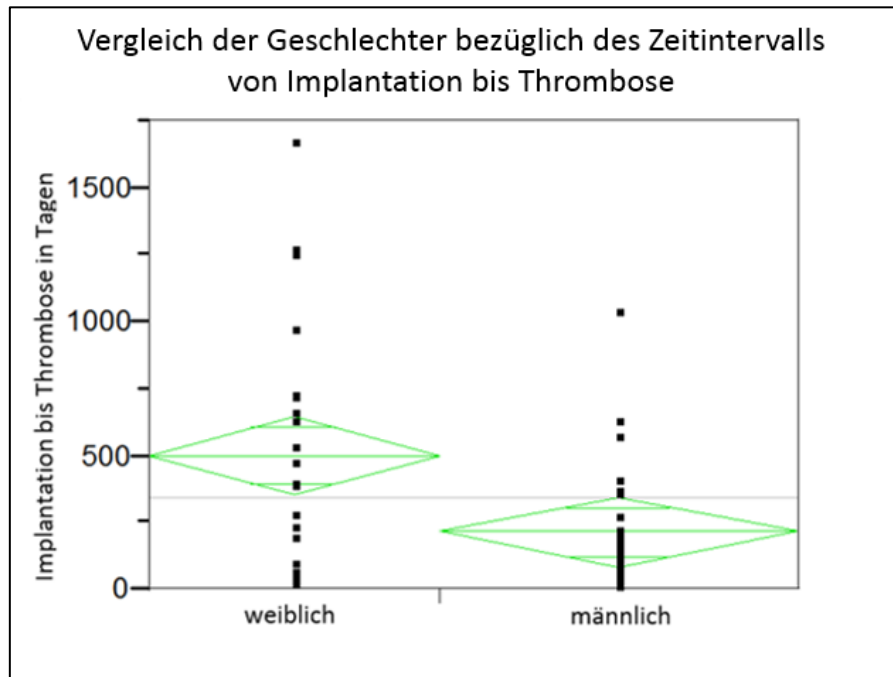


Abb. 20 Vergleich der Geschlechter bezüglich des Zeitintervalls von Implantation bis Thrombose

Die erfassten Zugangsvenen, über welche die 52 zentralvenösen Katheter implantiert wurden, verteilen sich wie folgt: 32.7% der Katheter wurden über die Vena cephalica, 21.2% über die Vena jugularis externa, 21.2% über die Vena suclavia, 17.3% über die Vena jugularis interna, 3.8% über die Vena cava superior, 1.9% über die Vena cava inferior und zuletzt 1.9% der Katheter über die Vena femoralis implantiert (vgl. Abb. 21). 32.7% der Katheter kamen dabei über die linke Vene zum Liegen, während 67.3% rechts implantiert wurden.

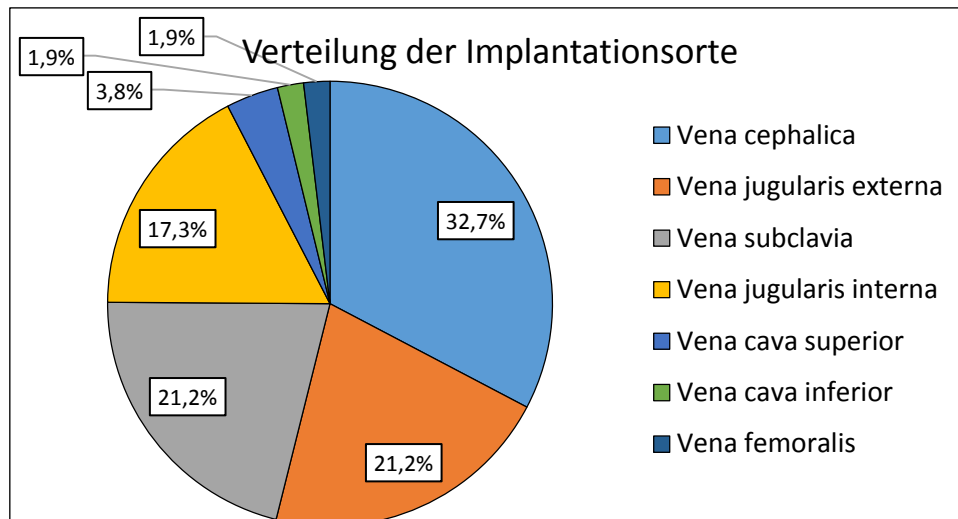


Abb. 21 Verteilung der Implantationsorte

Bei Betrachtung der Verteilung der verschiedenen Katheterarten im Patientenkollektiv ließ sich folgendes feststellen: 59.6% der Fälle erhielten Ports, 36.5% bekamen Hickman-Katheter implantiert und bei den übrigen 3.8% Fällen handelte es sich entweder um einen ZVK oder um fehlende Information bezüglich der implantierten Katheterart. Bei der in Abb. 22 dargestellten Verteilung der verwendeten Katheterarten auf die Tumorentitäten bestand bei Leukämiefällen und Fällen mit anderer onkologisch therapierter Erkrankung (Andere) eine relativ ausgeglichene Anwendung von Port und Hickman-Kathetern, bei den Lymphompatienten ein Übergewicht der Hickman-Katheter, sowie bei den Fällen von soliden und ZNS-Tumoren eine vermehrte Verwendung von Ports.

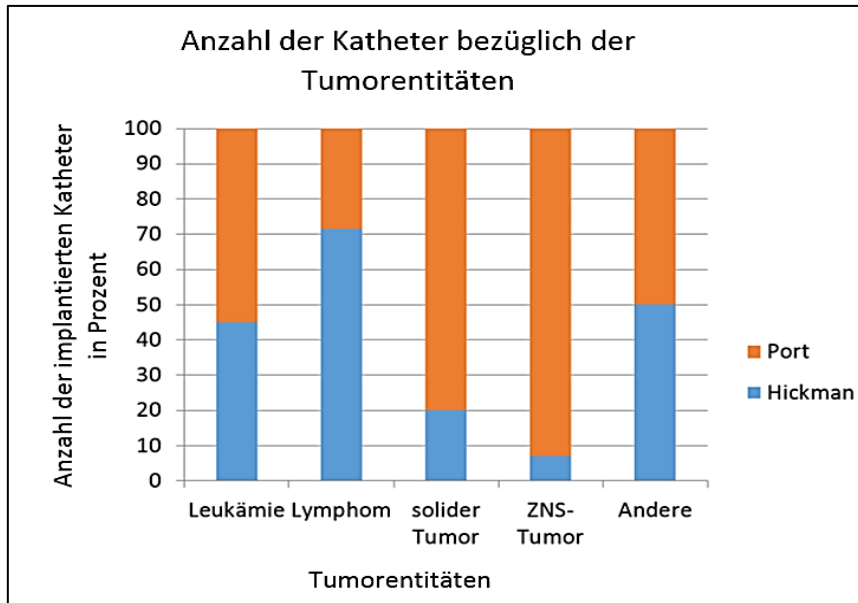


Abb. 22 Anzahl der Katheter bezüglich der Tumorentitäten

Unter anderem wurden die beiden Katheterarten Port und Hickman-Katheter auf diverse Teilaspekte hin verglichen. Dabei machte man die in Abb. 23 dargestellte Beobachtung, welche im Folgenden erklärt werden soll:

In der dargestellten Grafik sind die Anzahl der katheterassoziierten Thrombosen in Prozent gegen den Zeitpunkt nach Implantation in Tagen für Hickman (grün) und Port (rot) in einer Kaplan Meier Kurve aufgetragen. Aus der Kurve ist ersichtlich, dass sich bei Ports fast 50% aller Thromboseereignisse in den ersten 100 Tagen nach Implantation ereigneten, während dieselbe Anzahl Hickman assoziierter Thrombosen im Schnitt erst nach 230 Tage erreicht wurde. Berechnungen zu Folge erreichten Port-Systeme 50% der katheterassoziierten Thrombosen signifikant früher als Hickman-Katheter ($p < 0.01$) (vgl. Abb. 23). Betrachtet man allerdings die Kurve am Ende des Katheter follow ups, wird sichtbar, dass sich die Gesamtzahl der katheterassoziierten Thrombosen bei beiden Kathetern nicht signifikant unterscheidet.

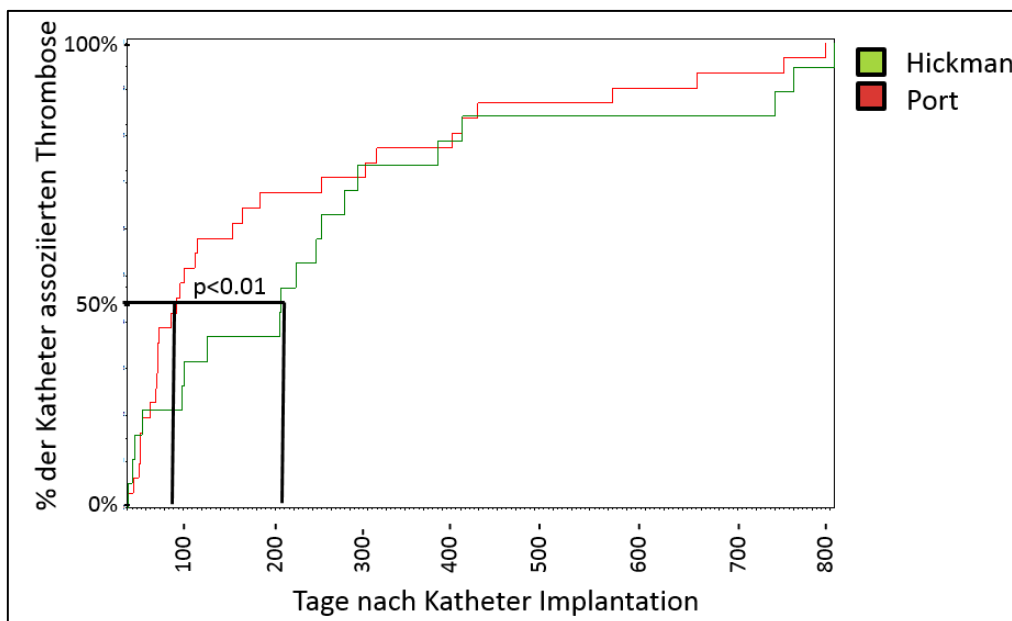


Abb. 23 Anzahl der katheterassoziierten Thrombose in Prozent bezüglich des Zeitpunkts nach Implantation

4.3 Vergleich der Charakteristika zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne katheterassoziierte Thrombose

Schlussendlich werden nun die Daten der Patienten mit katheterassoziierte Thrombose mit denen ohne katheterassoziierte Thrombose verglichen und analog zu Abschnitt 4.2 in die Unterpunkte patientenspezifische Charakteristika, Krankheitsverlauf, Therapie und katheterassoziierte Charakteristika untergliedert. Das vergleichende Kollektiv der Patienten ohne katheterassoziierte Thrombose beinhaltet dabei entweder alle Patienten oder nur diese mit implantierten Kathetern und wird für jeden Vergleich explizit genau definiert.

4.3.1 Patientenspezifische Charakteristika

Im Kollektiv der Patienten ohne Thrombose erhielten 269 Patienten einen Katheter. Beim Vergleich des Geschlechts und des Alters zwischen diesen 269 Patienten ohne Thrombose mit Katheter und der Gruppe der Thrombosepatienten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Daten nicht angezeigt).

4.3.2 Krankheitsverlauf

In Bezug auf den Krankheitsverlauf erbrachte der Vergleich des Krankheitsstadiums zwischen den 52 Thrombosefällen und den 269 Patienten mit zentral venösem Katheter folgende Ergebnisse:

Bei den Patienten, welche innerhalb des Datenerfassungszeitraums keine komplette Remission erreichten (PD, SD, PR, DOD), ereigneten sich signifikant mehr thrombotische Ereignisse, als bei denen in kompletter Remission (CR) ($p < 0.05$). Der Anteil der Fälle mit katheterassoziierter Thrombose in kompletter Remission lag dabei bei nur 48.2%, während der Anteil aller Patienten mit zentral venösem Katheter in kompletter Remission mit 75.1% vergleichsweise höher ausfiel (vgl. Tab. 11 und Abb. 24).

Tab. 11 Vergleich der Anzahl von Patienten in kompletter Remission

Patienten mit zentral venösem Katheter		Fälle mit katheterassoziierter Thrombose	
Gesamt	269	Gesamt	52
Anzahl der Patienten in CR zum Zeitpunkt der Auswertung/ Katheterexplantation	202	Anzahl der Fälle in CR	25
Anteil in Prozent	75,1%	Anteil in Prozent	48,2%

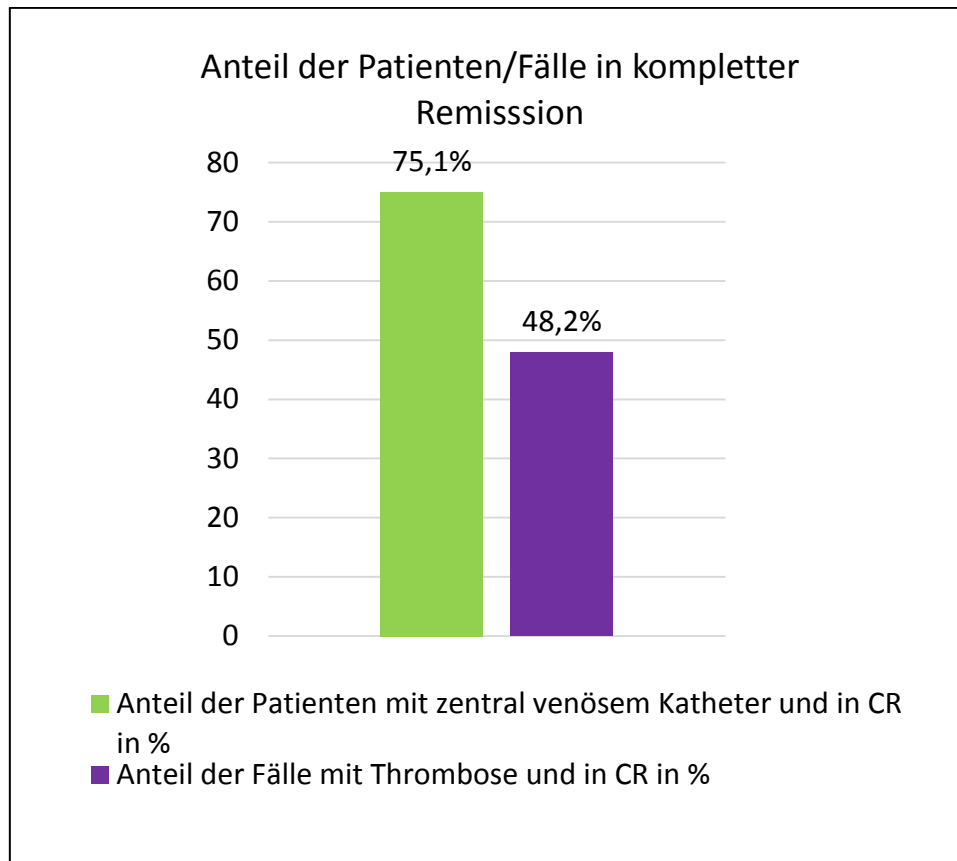


Abb. 24 Anteil der Patienten/Fälle in kompletter Remission

Im Kollektiv der Thrombosefälle veränderte sich der Remissionsstatus der Erkrankung vom Zeitpunkt des Thromboseereignisses bis zum zeitlichen Ende des follow ups im Endeffekt folgendermaßen:

Die Anzahl der Fälle mit komplettem Remissionsstatus stieg von 48.1% (25/52) auf 63.5% (33/52) an, wohingegen sich die Fälle mit fortschreitender Erkrankung um 25.0% verringerten (von 17/52 Fälle auf 4/52 Fälle). Auch jene Fälle mit stabiler Erkrankung gingen von 11.5% (6/52) auf 9.6% (5/52) zurück. Die Anzahl der Fälle mit Teilremission sank um 3.8% (von 2/52 Fälle auf 0/52 Fälle), während die Anzahl der verstorbenen Patienten um 19.2% anstieg (von 0/52 Fälle auf 10/52 Fälle).

Innerhalb der Patientengruppe mit katheterassoziierter Thrombose waren die in Tab. 12 dargestellten Laborparameter zum Zeitpunkt der Thrombose erhoben worden. Beim Vergleich dieser Parameter mit dem zu einem analogen Zeitpunkt erhobenen Werte der Patienten ohne katheterassoziierte Thrombose, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tab. 12 Laborparameter zum Zeitpunkt der Thrombose

Laborparameter	Erhobener Wert in der Gruppe der Thrombosepatienten	Erhobener Wert in der Gruppe der Patienten ohne Thrombose	Referenzwert
Prothrombinzeit [%]	89 ± 2.4	88 ± 3.5	40-130
aPTT [s]	34.8 ± 2.5	32 ± 2.1	28-70
Fibrinogen [g/L]	2.95 ± 0.2	3.0 ± 0.2	1.4-3.5
Antithrombin III [%]	91.7 ± 3.6	90.5 ± 4.1	40-120
Thrombozyten [1/ μ L]	246 000 ± 21 000	265 000 ± 36 000	100 000-350 000

4.3.3 Therapieassoziierte Charakteristika

Die beiden Gruppen der Katheterpatienten mit und ohne Thrombose wurden ebenso bezüglich der Verteilung der therapeutischen Anwendung von Asparaginase oder Hochdosis-Steroid-Therapie verglichen. Dabei zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

Auch im Hinblick auf die Verteilung der Nutzung prophylaktischer Antikoagulation war beim Vergleich der Katheterpatienten ohne Thrombose (68/269 = 25.3%) mit den Katheterpatienten mit Thrombose (14/52 = 26.9%) kein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Verwendung der prophylaktischen Antikoagulation war dabei von Komedikation, Therapieschema und dem individuellen Risikoprofil abhängig.

4.3.4 Katheterspezifische Charakteristika

Bezüglich der katheterspezifischen Charakteristika waren beim Vergleich der Gruppen mit und ohne katheterassoziierte Thrombose folgende Ergebnisse von Interesse:

Bei Betrachtung der Katheterverweildauer aller Katheterpatienten ohne Thrombose (n=269) mit den Patienten mit Thrombose (n= 43) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auch beim Vergleich der Implantationsseite (rechts/ links) war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden oben genannten Gruppen sichtbar.

Bei der Gegenüberstellung der Daten innerhalb der gesamten Patientenkohorte mit implantiertem Katheter (n= 269) hingegen waren die Vena subclavia Katheter (45/269 Patienten) mit der höchsten Thromboseinzidenz vergesellschaftet (11/45 implantierten Kathetern; 24.4%), gefolgt von Vena jugularis externa und Vena cephalica Kathetern (17/128 implantierten Kathetern; 13.3 %) (vgl. Abb. 25).

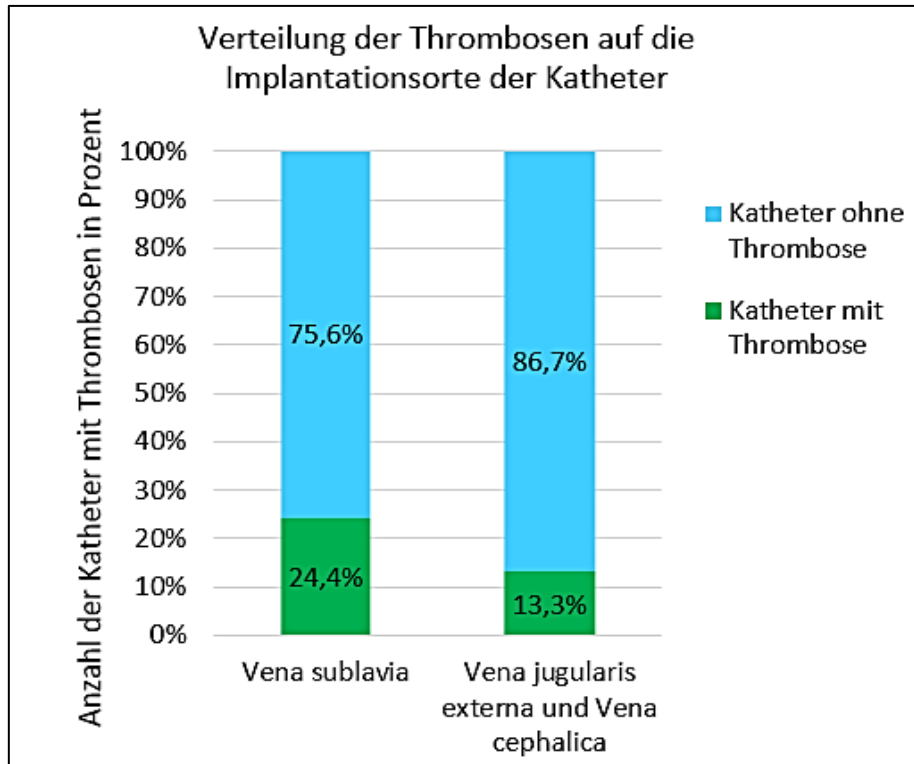


Abb. 25 Verteilung der Thrombosen auf die Implantationsorte der Katheter

5 Diskussion

Zentralvenöse Katheter gehören mittlerweile standardmäßig zur zeitgemäßen Behandlung onkologisch pädiatrischer Patienten. Obwohl die Nutzung der Katheter viele Vorteile mit sich bringt, konnten seit der vermehrten Nutzung in den letzten Jahren zunehmend katheterassoziierte Komplikationen wie beispielsweise Thrombosen beobachtet werden.

Die Berechnung der Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen in einem pädiatrischen Patientenkollektiv dient allem voran der Ursachenforschung sowie als Entscheidungshilfe für die Entwicklung prophylaktischer Strategien. In bisherigen Studien werden Zahlen von 7 bis 34% für die Inzidenz katheterassoziierter Thrombose angegeben. Die in unserer Studie ermittelte Inzidenz liegt dabei mit 15.9% repräsentativ im mittleren berichteten Inzidenz-Bereich. Journeycake et al. ermittelte in seiner retrospektiven Studie in einem Patientenkollektiv bestehend aus 287 Kindern mit onkologischen Erkrankungen und implantierten zentralvenösen Kathetern eine Inzidenz von 7% , wobei Definition, Art der Diagnose der katheterassozierten Thrombose und die Verteilung der Tumorentitäten, soweit beurteilbar, große Ähnlichkeiten mit denen der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg aufweisen (Journeycake & Buchanan, 2006). Ergebnisse anderer Studien mit prospektivem Studiendesign hingegen gruppieren sich eher im mittleren und oberen Wertebereich zwischen 13 und 34% (Beck, Dubois, Grignon, Lacroix, & David, 1998; Faustino et al., 2013; Male et al., 2005; M. P. Massicotte et al., 1998). Die höchsten Werte der Inzidenz ermittelte Male et al. in einer prospektiven Kohortenstudie innerhalb der PARKAA Studie, in der allerdings nur pädiatrische Leukämiepatienten mit zentralvenösem Katheter eingeschlossen wurden (Male et al., 2003).

Ursachen für die weite Streuung der Inzidenz sind zusammenfassend unterschiedliche Formen der Diagnose, Differenzen der Definitionen der katheterassozierten Thrombose, Erhebung von nur symptomatischen oder asymptomatischen Thrombosen, Auswahl des Studiendesigns, sowie Abweichungen in der Zusammenstellung des Patientenkollektivs. Bezüglich des Studiendesigns existiert eine Reihe von ähnlichen retrospektiv angelegten Studien, die sich mit der Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen befassen. Dabei evaluieren wir in unserer Studie ein mit anderen retrospektiven Studien vergleichsweise

großes Patientenkollektiv (448 Patienten mit neu diagnostizierten onkologischen Erkrankungen) (Journeycake & Buchanan, 2006; M. P. Massicotte et al., 1998; Molinari, Castagnola, Mazzola, Piacentino, & Fratino, 2001). Da sich allerdings diese Studien untereinander bezüglich Grunderkrankung, Fragestellung und Schwerpunktsetzung unterscheiden, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Dennoch ermöglicht diese Art der Studie eine gute Abschätzung von möglichen Risikofaktoren und ist Grundlage für zukünftige prospektiv angelegte Studien.

Zur eindeutigen Feststellung der Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen bei pädiatrisch onkologischen Patienten wäre folglich die Durchführung einer großangelegten prospektiven Studie unter Einbeziehung der aus vergleichbaren retrospektiven oder anderen prospektiven Studien gewonnenen Erkenntnisse sinnvoll.

Anhand von großen retrospektiven Studien konnte ein Zuwachs der Inzidenz an Thrombosen bei pädiatrischen Patienten in den letzten zehn Jahren beobachtet werden (Raffini, Huang, Witmer, & Feudtner, 2009; Setty, O'Brien, & Kerlin, 2012).

Da die Nutzung zentralvenöser Katheter als einer der Hauptrisikofaktoren für die Bildung von Thrombosen bei pädiatrischen Patienten gilt, vermutet man einen Zusammenhang zwischen der vermehrten Nutzung zentralvenöser Katheter und der steigenden Inzidenz von Thrombosen (Kanin & Young, 2013; Raffini et al., 2009). Auch in der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg konnte im erfassten Zeitraum von 2008 bis 2012 eine Zunahme der Patienten mit katheterassozierten Thrombosen festgestellt werden. Dabei stieg die Anzahl der Fälle mit katheterassoziierter Thrombose von 6.2% auf 11.2%, also um fast das Doppelte an, obwohl die Zahl der Patienten mit implantiertem Katheter im Verhältnis zu den neudiagnostizierten Patienten nicht zunahm, sondern sich von 60.5% auf 41.1% verringerte. Diese Entwicklung könnte mit der zunehmenden Sensibilisierung für das Auftreten katheterassoziierter Thrombosen und der damit großzügigeren Durchführung von Diagnostik einhergehen. Kanin et al. verzeichnete in einer vergleichbaren Studie eine sogar 60 prozentige Zunahme der pädiatrischen Patienten mit zentralvenösem Katheter und diagnostizierter Thrombose (Kanin & Young, 2013). Allerdings wurden in diese Studie neben katheterassozierten Thrombosen auch andere krankheitsbedingte Thrombosen eingeschlossen. Ob die Zahlen katheterassoziierter Thrombosen bei pädiatrischen Patienten tatsächlich zunehmen, oder die Diagnoserate aufgrund verbesserter radiologischer Techniken oder intensivierter

Therapieprotokolle beziehungsweise Medikation anstiegen, kann die von uns durchgeführte Studie nicht klären. Es werden folglich weitere Studien zur Untersuchung dieser Frage benötigt.

Eine weitere zu klärende Frage war, ob patientenspezifische Charakteristika wie Geschlecht und Alter die Häufigkeit katheterassoziierter Thrombosen beeinflussen. Bei der Untersuchung von Korrelationen zwischen dem Auftreten katheterassoziierter Thrombosen und patientenspezifischen Charakteristika wurde weder das Geschlecht noch das Alter an sich als Risikofaktor für katheterassozierte Thrombosen identifiziert. Die statistischen Berechnungen zeigen allerdings, dass die weiblichen Patienten des Kollektivs der Thrombosepatienten bei Diagnose der Thrombose signifikant älter waren als die männlichen Patienten (weiblich 11.3 ± 1.4 Jahre vs. männlich 7.2 ± 1.2 Jahre; $p < 0.05$). Diese Aussage konnte in keiner bisher durchgeführten Studien beobachtet werden, da anstatt des Zusammenhangs zwischen Alter, Geschlecht und Thrombose meist nur die Verteilung des Geschlechtes oder des Alters unabhängig voneinander, aber nicht gemeinsam analysiert wurden (Glaser et al., 2001; Male et al., 2005).

Da ältere Mädchen aber aufgrund der hormonellen Umstellung und gegebenenfalls der Einnahme oraler Kontrazeptiva per se ein höheres Thromboserisiko haben, lässt sich dieses Ergebnis gut erklären und in den Kontext der alters- und geschlechtsspezifischen, krankheitsunabhängigen Risikofaktoren einordnen (Bleker, Coppens, & Middeldorp, 2014; Setty et al., 2012; Stein, Kayali, & Olson, 2004). Die in oraler Kontrazeption enthaltenen Hormone Estrogen und Progesteron beeinflussen Prozesse der Gerinnungskaskade und können durch Störung der hämostaseologischen Balance die Bildung von Thrombosen begünstigen (Vandenbroucke et al., 2001).

8.7% (2/23) der Mädchen der an der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg durchgeführten Studie erhielten zum Zeitpunkt der Thrombose ein orales Kontrazeptivum. Eine hormonelle Prädisposition könnte unter anderem eine Ursache der auffälligen Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern beim Auftreten der Thrombose begründen. Eine genauere Beobachtung dieser Hypothese wäre in einem größeren Patientenkollektiv, insbesondere hinsichtlich möglicher hormoneller Dysregulationen und Prädispositionen, interessant.

Auf der Suche nach weiteren Risikofaktoren wurde unter anderem der Einfluss verschiedener Tumorentitäten auf die Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen

untersucht. Bekannt ist aus Studien mit erwachsenen Patientenkollektiven, dass Patienten mit Ovarialkarzinom und Adenokarzinom der Lunge eine erhöhte Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen hatten (Shivakumar et al., 2009). In der aktuell durchgeführten Studie hingegen konnte keine der Tumorentitäten mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für katheterassoziierte Thrombosen identifiziert werden. Lediglich bei soliden Tumoren zeigte sich eine Tendenz zur geringeren Inzidenz an katheterassozierten Thrombosen.

Athale et al. beobachtete hingegen konträr hierzu in seiner 2008 durchgeführten Studie, dass das Thromboserisiko bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorentitäten erhöht ist (Athale, Nagel, Khan, & Chan, 2008). Diese Entdeckung könnte unter anderem auf das Einbeziehen von nicht durch Katheter ausgelöste tumorassoziierte Thrombosen zurückzuführen sein, welche bekanntermaßen zu einer erhöhten Thromboseinzidenz beitragen. Der Einfluss von tumorassoziierten Faktoren, wie sie aus dem Erwachsenenbereich für verschiedene Entitäten beschrieben ist, lässt sich anhand der aktuell vorliegenden Datenlage im pädiatrischen Bereich nicht ausreichend beantworten.

Wenngleich keine tumorspezifischen Risiken zu definieren waren, konnten wir zeigen, dass die katheterassozierten Thrombosen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (Leukämie: 199 ± 41 Tage; Lymphom: 125 ± 64 Tage) und soliden Tumoren (137 ± 80 Tage) früher auftraten als bei den Kindern mit Tumoren des zentralen Nervensystems (253 ± 61 Tage), ohne dass weitere Risikofaktoren wie Alter etc. zu definieren waren. Vergleichende Daten zu dieser Beobachtung fehlen in der Literatur, jedoch konnten Albisetti et al. zeigen, dass bei Patienten mit soliden Tumoren die Dauer der Portnutzung mit dem Auftreten von Thrombosen assoziiert war, was ein eher späteres Risiko zur Thromboseentwicklung im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unterstreicht (Albisetti et al., 2013).

Das frühere Auftreten der katheterassoziierten Thrombose bei den hämatologischen Neoplasien könnte außerdem im Zusammenhang mit dem zeitgleichen Einsatz des Chemotherapeutikums Asparaginase einhergehen. Der prothrombotische Einfluss von Asparaginase-Therapie, konnte in vielen Studien als Risikofaktor für thrombotische Ereignisse statistisch belegt werden (Mauz-Korholz, Junker, Gobel, & Nowak-Gottl, 2000; L. G. Mitchell et al., 1994; Ott et al., 1988; Pui, Jackson, Chesney, & Abildgaard, 1987). Grund dafür ist vermutlich die verminderte Produktion von Antithrombin 3, was die Gerinnungsvorgänge in gesunden Individuen normalerweise hemmt und somit zu einer Störung des hämostaseologischen Gleichgewichts führt (L. Mitchell et al., 2003).

In der an der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg durchgeführten Studie erhielten 40% der Leukämiepatienten mit katheterassoziiertes Thrombose zum Zeitpunkt der Thrombose Asparaginase-Therapie, insgesamt waren dabei 15.4% der Thrombosefälle mit Asparaginase-Therapie assoziiert.

In einer vergleichbaren Studie von Ociepa et al. war die Anzahl der Patienten mit asparaginaseassoziiertes Thrombose sogar um 10% höher als in der von uns aktuell durchgeführten Studie, allerdings erhielten die Patienten keine therapieadaptierte prophylaktische Antikoagulation (Ociepa, Maloney, Urasinski, & Sawicki, 2010). Folglich konnte in unserer Studie der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von katheterassoziiertes Thrombosen und der therapeutischen Behandlung mit Asparaginase bestätigt werden. Diese Tatsache untermauert die Notwendigkeit des sorgfältigen Monitorings der Patienten mit zentralvenösen Kathetern unter Asparaginase-Therapie und erfordert gegebenenfalls eine individualisierte Therapieentscheidung.

Insgesamt scheint der Zeitpunkt der Thrombose unter anderem von der Therapieintensivität und der Medikamentenkombination abhängig zu sein, was eine Evaluation der spezifischen Risikofaktoren für Patienten mit unterschiedlichen Therapien in einem größeren Kollektiv erschwert.

Neben dem Einfluss von Asparaginase-Therapie auf die Inzidenz katheterassoziiertes Thrombosen untersuchten wir in unserer Studie unter anderem den Zusammenhang zwischen Auftreten von Thrombose und Fortschreiten der Tumorerkrankung. Dabei konnten wir zeigen, dass die Patienten, welche innerhalb des Datenerfassungszeitraums keine komplette Remission erreichten, signifikant mehr katheterassoziiertes Thrombosen entwickelten als jene in kompletter Remission. Auch andere Studien untersuchten den

Zusammenhang zwischen dem Fortschritt der onkologischen Erkrankung und der Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen beziehungsweise den Nutzen prophylaktischer Therapien in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, wobei vorwiegend erwachsene Patientenkollektive betrachtet wurden. In einer bereits im Jahre 1983 durchgeführten Untersuchung von Lokich et al. waren Parameter wie metastasierende onkologische Erkrankung, beziehungsweise Krankheitsfortschritt vermutlich keine Risikofaktoren für das Auftreten katheterassoziierter Thrombosen (Lokich & Becker, 1983). Auch Tesselaar et al. konnten in ihrem erhobenen Kollektiv aus 243 erwachsenen Patienten keinen statistischen Zusammenhang zwischen fortgeschrittener onkologischer Erkrankung und der Inzidenz katheterassoziierter Thrombose herstellen (Tesselaar, Ouwerkerk, Nooy, Rosendaal, & Osanto, 2004). Andererseits konnten Blom et al. nachweisen, dass onkologische Patienten im metastasierten Stadium ein viermal so hohes Thromboserisiko hatten, als Patienten mit weniger fortgeschrittener onkologischer Erkrankung (Blom, Doggen, Osanto, & Rosendaal, 2005).

In pädiatrisch onkologischen Patientenkollektiven gibt es bisher keine vergleichbaren Untersuchungen. Dennoch ist anhand unserer Daten und der vorliegenden Daten aus dem adulten Bereich zu vermuten, dass tumorspezifische Faktoren wie beispielsweise Metastasierung mit sekundärer Stase, Immobilisation, Dehydratation und Inflammation in der letzten Lebensphase zu einem erhöhten Risiko für katheterassoziierte Thrombosen beitragen könnten.

Zur Ermittlung patientenspezifischer Risikofaktoren kann nebst tumorassoziierter Faktoren auch die Betrachtung klinischer Parameter der katheterassozierten Thrombosen weiter Aufschluss bringen. Katheterassoziierte Thrombosen manifestieren sich klinisch entweder anhand von spezifischen Symptomen oder durch die Dysfunktion des Katheters, können allerdings auch aufgrund des Fehlens von Symptomen völlig unbemerkt verlaufen (Glaser et al., 2001; Whigham et al., 1999).

Bei Betrachtung der klinisch erhobenen Parameter der katheterassozierten Thrombosen konnte beobachtet werden, dass sich 88.5% der Fälle in Form von Katheterdysfunktion manifestierten, während die übrigen 11.5% tatsächlich klinische Symptome wie lokale Schmerzen, Schwellung von Arm, Hals und Gesicht, Ödembildung, Dilatation und Kollateralisierung oberflächlicher Venen zeigten.

Vollkommen asymptomatische Thrombosen wurden in der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg nicht erfasst, da im Gegensatz zu den meisten prospektiv angelegten Studien kein Thrombose Screening durchgeführt wurde. In einer vergleichbaren prospektiven Studie von Male et al. waren 9.5% der katheterassoziierten Thrombosen klinisch manifest, 19.0% waren durch Katheterdysfunktion aufgefallen und die übrigen 71.4% konnten nur durch radiologisches Screening ermittelt werden (Male et al., 2005). Diese Daten zeigen eindrücklich, dass die Dunkelziffer der Thrombosen in unserer Studie wahrscheinlich deutlich höher ist, als die Zahl der tatsächlich erfassten Thrombosen. Trotz der diagnostischen Unterschiede zwischen den beiden Studien kann man feststellen, dass die Anzahl der klinisch symptomatischen Thrombosen im Vergleich zu den okkludierten Kathetern und asymptomatischen Thrombosen um ein Vielfaches geringer ist. Überdies wird aus Studien, die ein Screening auf katheterassoziierte Thrombosen durchführen, deutlich, dass ein Großteil der katheterassoziierten Thrombosen asymptomatisch ist und dies wahrscheinlich im Verlauf auch bleibt. Da sich aus der Erfassung asymptomatischer Thrombosen keine unmittelbare therapeutische Konsequenz für die Patienten ergibt, stellt sich die Frage nach der diagnostischen Relevanz asymptomatischer Thrombosen. Es wäre für zukünftige Studien folglich sinnvoller sich auf die Ermittlung symptomatischer Thrombosen, okkludierter Katheter sowie die bessere Charakterisierung von Risikofaktoren zu beschränken.

Obwohl katheterassoziierte Thrombosen oft asymptomatisch verlaufen, können schwerwiegende Komplikationen, darunter Pulmonalembolien, Infektionen, das postthrombotische Syndrom und rezidivierende Thromben folgen, die zum Verlust des zentralvenösen Zugangs und schlimmstenfalls zum Tod des Patienten führen können. Im Kollektiv der Thrombosepatienten unserer aktuell durchgeführten Studie war die Komplikationsrate sehr gering. Die Patienten litten weder an Pulmonalembolien noch an den Folgen eines postthrombotischen Syndroms, und auch Katheterinfektionen traten insgesamt nur in einem von 53 Fällen auf. Die einzige häufige Komplikation stellte die Inzidenz von Thromboserezidiven dar, welche bei 17.3% der Patienten auftraten. Dabei konnte beobachtet werden, dass in unserem Kollektiv nur Patienten mit Leukämie, Lymphom und ZNS-Tumoren betroffen waren. Die Untersuchung der

Thromboserezidive in Bezug auf die Tumorentitäten wurde bisher in keiner vergleichbaren Studie durchgeführt.

Laut einer vergleichbaren Studie des Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications von Massicotte et al. litten nur 4.8% der Patienten an rezidivierenden katheterassozierten Thrombosen. Analoge Zahlen in erwachsenen Patientenkollektiven bewegen sich dabei in einem ähnlichen Bereich (Debourdeau et al., 2013). Im Gegensatz zu anderen Studien erhoben wir in unserer retrospektiven Datenerfassung nur die Patienten mit symptomatischen katheterassozierten Thrombosen, was die Unterschiede der Zahlen an Thromboserezidiven erklären könnte.

Die von uns erhobenen Zahlen können jedoch weder einen signifikanten Aufschluss darüber geben, welche der Patientengruppen besonders häufig von Rezidiven betroffen war, noch ob ein Thromboserezidiv als Risikofaktor für das weitere gehäufte Auftreten katheterassoziierter Thrombosen gelten kann. Nur 75% unserer ermittelten Thrombosefälle erhielten nach der therapeutischen Antikoagulation eine fortlaufende, allerdings zeitlich variierende sekundäre prophylaktische Heparinisierung. Trotz Einsatz der Sekundärprophylaxe kam es in 9.6% der Fälle zu einem Thromboserezidiv.

Da wir aus den Zahlen unserer Studie keine Konsequenz bezüglich der Sekundärprophylaxe ziehen können und auch bisherige Studien die Effektivität postthrombotischer Prophylaxe bei katheterassoziierter Thrombosen bisher noch nicht ausreichend untersuchten, wäre es folglich interessant, derartige Fragestellungen in zukünftigen Studien zu überprüfen.

Im Gegensatz zur Sekundärprophylaxe wird der Einsatz von Antikoagulantien, darunter Marcumar und niedermolekulares Heparin in primärprophylaktischer Dosierung, also bereits vor Eintreten einer Thrombose, in vielen aktuellen Studien diskutiert. Deren Nutzen konnte allerdings, mit der Ausnahme von Patienten mit Asparaginase-Therapie, bisher von keiner Studie statistisch belegt werden (Debourdeau et al., 2013; P. Massicotte et al., 2003; Schoot et al., 2013).

Auch die in unserer Studie gesammelten Daten konnten keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung primärprophylaktischer Therapie und dem Auftreten von Rezidiven herstellen und somit den Nutzen der primärprophylaktischen Antikoagulation nicht evaluieren. Die Effizienz primär prophylaktischer Therapie sollte also in Zukunft, unter der Berücksichtigung damit einhergehender Nebenwirkungen, wie beispielsweise

Blutungsneigung, insbesondere bei zusätzlich bestehender Thrombozytopenie, der Gefahr der Entwicklung einer HIT etc., weiter untersucht werden. Bis dahin sollte, wie auch an der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg gehandhabt, die Entscheidung für oder gegen eine primärprophylaktische Therapie mit Antikoagulantien anhand individueller Risikofaktoren, möglicher Medikamenteninteraktionen und Kontraindikationen des einzelnen Patienten gefällt werden (Simon, 2002).

Im Falle des Misserfolges präventiver Maßnahmen ist die Entwicklung und Evaluation verschiedener Behandlungsmöglichkeiten der katheterassozierten Thrombose wichtig. Je nach Zeitpunkt und Ausmaß der Thrombose stehen diesbezüglich derzeit unterschiedliche Methoden, wie Thrombolyse, Antikoagulation sowie die Katheterentfernung zur Verfügung. Laut van Rooden et al. hängt die Notwendigkeit der Entfernung des Katheters von der Katheterart, der Hauptdiagnose und vor allem von der Wichtigkeit des venösen Zugangs ab (Rooden, Tesselaar, Osanto, Rosendaal, & Huisman, 2005). In der von ihnen zitierten Studie von Frank et al. konnten dabei anscheinend keine Unterschiede im Therapieerfolg zwischen Antikoagulation und Katheterexplantation festgestellt werden (Frank, Meuse, Hirsch, Ibrahim, & van den Abbeele, 2000). Allerdings gibt es Situationen in denen eine anderweitig nicht behebbare Katheterdysfunktion die Explantation des Katheters erzwingt. Dennoch scheinen die Daten von Frank et al. eine kurzfristige therapeutische Heparinisierung als nicht-invasive Behandlung zu unterstützen (Frank et al., 2000).

An der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg mussten insgesamt 26.9 % (n= 14) der Katheter aufgrund der Thrombose entfernt werden. Ursächlich hierfür waren in der Regel therapierefraktäre Katheterdysfunktionen, Infektion und Dislokation. Im Vergleich der Tumorgruppen konnte beobachtet werden, dass dabei vorwiegend Lymphompatienten (57.1%) von der Explantation des Katheters betroffen waren. Eine mögliche Ursache dafür wäre einerseits die initial große (mediastinale) Tumormasse der Lymphompatienten, die zur Kompression und Verdrängung benachbarter venöser Gefäße und damit zur Bildung von Thrombosen beitragen könnte (Athale et al., 2008). Andererseits spielt bei Lymphompatienten allgemein sicher auch der Ort der Katheterimplantation als Ursache für vermehrte Explantationen eine Rolle. Aufgrund der mediastinalen Raumforderung und den damit verbundenen Risiken, wie

obere Einflusstauung, Narkosekomplikationen etc. wird häufig bevorzugt ein periphererer Zugang wie beispielsweise über die Vena brachialis gewählt, welcher mit einem größeren Okklusionsrisiko und somit womöglich höheren Explantationszahlen assoziiert ist (Chopra et al., 2013).

Neben dem Zugangsweg des Katheters werden derzeit eine Vielzahl an katheterassoziierten Charakteristika als Einflussfaktoren auf die Entstehung katheterassoziierter Thrombosen diskutiert. Dabei wurden bisher die Katheterart, die Dauer des Katheterverbleibs, die Biokompatibilität des Katheters, die Anzahl der Lumina, Positionierung der Katheterspitze, Anzahl der Reimplantationen, Thrombozytenzahl bei Katheterinsertion sowie Insertionstechnik und Lokalisation des Katheters in vergangenen Studien untersucht (Verso & Agnelli, 2003).

In unserer aktuell durchgeführten Studie prüften wir unter anderem, ob ein Zusammenhang zwischen der Dauer des Katheterverbleibs und dem vermehrten Auftreten von Thrombosen besteht, wobei wir im Gegensatz zu anderen Studien keine Signifikanzen feststellen konnten. Jene vergleichbaren Studien, in welchen nur symptomatische Thrombosen erfasst wurden, belegten diesbezüglich, dass die Dauer des Katheterverbleibs mit der Inzidenz katheterassoziierter Thrombosen korreliert (Grisoni, Mehta, & Connors, 1986; Salonvaara, Riikonen, Kekomaki, & Heinonen, 1999).

Diese Behauptung konnte allerdings von Studien, die den Zeitpunkt von asymptomatischen Thrombosen erfassten, widerlegt werden, da registrierte asymptomatische Thrombosen wahrscheinlich schon nach kurzen Katheterliegezeiten auftreten können (Horne et al., 1995; Male et al., 2005). Ob die Liegezeit des Katheters nun als Risikofaktor für das vermehrte Auftreten katheterassoziierter Thrombosen gilt, ist folglich weiterhin ungeklärt.

Bei der Analyse des Zeitpunktes der Thrombose konnte allerdings in mehreren Studien festgestellt werden, dass sich die thrombotischen Ereignisse in den ersten sechs Wochen nach Katheterimplantation häuften (De Cicco et al., 1997; Luciani et al., 2001). Vermutlich hängt diese Beobachtung mit der implantationsbedingten frischen Verletzung der Vene, jedoch auch mit anderen Einflussfaktoren wie Tumorlast und Inflammation zusammen. In unserer Studie konnte diese Tendenz allerdings aufgrund individueller Unterschiede zwischen den Patienten nicht nachvollzogen werden.

In der pädiatrisch onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg wurden alle Katheter nach klinikinternen Standards in einheitlicher Vorgehensweise implantiert. Dabei platzierte man die Spitze des Katheters vorwiegend am Übergang zwischen Vena cava superior und rechtem Atrium, da diese Lokalisation laut aktueller Studien mit einem signifikant geringeren thrombotischen Risiko einhergeht (Eastridge & Lefor, 1995; Luciani et al., 2001).

In Bezug auf die Wahl der Vene konnten wir beobachten, dass die Katheter in der Vena subclavia tendenziell mit einer höheren Thromboseinzidenz vergesellschaftet waren als jene in der Vena jugularis externa und der Vena cephalica. Diese Beobachtung wird in einigen Studien in pädiatrisch onkologischen Patientenkollektiven bestätigt (Lee, 2006; Male et al., 2005; Trerotola et al., 2000; Verso & Agnelli, 2003). Mögliche Erklärungen für das erhöhte Thromboserisiko bei Kathetern in der Vena subclavia ist zum einen die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Kompression und Einklemmung von Vene und Katheter zwischen Klavikula und erster Rippe bei Armbewegungen. Zum anderen müssen die in der Vena subclavia implantierten Katheter einer schärferen Kurve bis ins zentralvenöse System folgen als beispielsweise die Katheter der Jugular Vene, was mit permanenter Venenverletzung durch den ständigen Wandkontakt des Katheters einhergeht (Male et al., 2005). Folglich bestätigen die Ergebnisse der aktuellen Studien, dass die Insertion des zentralvenösen Katheters in die Vena jugularis oder Vena cephalica mit einem geringeren katheterassoziiertem Thromboserisiko bei pädiatrisch onkologischen Patienten einhergehen kann.

Bezüglich der Biokompatibilität sowie der Anzahl der Lumina wurden in unserer Studie keine Daten erhoben, weswegen keine weiteren Aussagen hinsichtlich des thrombotischen Einflusses dieser Parameter gemacht werden kann.

In der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg werden aktuell aufgrund klinikinterner Gegebenheiten fast ausschließlich Hickman-Katheter und Ports für die intensive Behandlung von pädiatrisch onkologischen Patienten eingesetzt. Bezüglich des Patientenkollektivs mit Thrombosen erhielten ca. 60% der Patienten einen Port, während bei 40% ein Hickman-Katheter implantiert wurde. Wie auch andere Studien belegten, konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der obstruktionsfreien Dauer der Katheternutzung zwischen den beiden Katheterarten feststellen (Mirro et al., 1989; Nam et al., 2010). Interessanterweise unterschieden sich

die beiden Katheterarten signifikant in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der Thrombose. Fast 50% der portassoziierten Thrombosen zeigten sich innerhalb der ersten 100 Tage nach Insertion, während die Thrombosen der Hickman-Katheter erst nach durchschnittlich 230 Tagen nach Implantation und damit signifikant später auftraten. Vermutlich könnte diese Verteilung mit der unterschiedlichen Intensität der onkologischen Therapie assoziiert sein. Bisher wurden nur wenige prospektive Studien bezüglich des Vergleichs von Ports und Hickman-Kathetern durchgeführt. In der Studie von Mirro et al. war das Risiko der Obstruktion der Ports tendenziell geringer als bei den teilimplantierbaren Hickman-Kathetern, wobei keine mit unserer Studie vergleichbaren Entwicklungen über den zeitlichen Verlauf beobachtet werden konnten (Mirro et al., 1989). Biffi et al. hingegen konnten in ihrer Studie mit 302 erwachsenen onkologischen Patienten keine Unterschiede der Inzidenz von katheterassoziierten Thrombosen zwischen den beiden Katheterarten feststellen (Biffi et al., 2001).

Folglich gibt es keinen Hinweis darauf, dass einer der beiden Katheter mit einem höheren Thromboserisiko assoziiert ist. Deswegen sollte die Wahl des Katheters wie bisher nach Art und Dauer der Therapie, sowie der patientenspezifischen Möglichkeit der Handhabung des Katheters erfolgen.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser retrospektiven Studie zeigen, dass ein Zusammenspiel aus patientenspezifischer, tumor- sowie katheterassoziierten Faktoren das Auftreten katheterassoziierten Thrombosen beeinflusst, wobei einzelne diskutierte Faktoren, wie die Lokalisation des Katheters, Tumorprogress, sowie Asparaginase-Therapie signifikant relevante Risikofaktoren für eine Thromboseentwicklung darstellen. Folglich sollten zur Prävention katheterassoziierten Thrombosen einerseits eine optimale chirurgische Positionierung der Katheter erfolgen, sowie andererseits pädiatrisch onkologische Patienten mit zentralvenösen Kathetern und Risikofaktoren wie Asparaginase-Therapie oder fortgeschrittener Tumorerkrankung mit besonderer Aufmerksamkeit observiert und mittels individueller, risikoadaptierter Therapie behandelt werden.

Zukünftig sollte man in größeren prospektiven Studien den Nutzen therapeutischer Antikoagulation, sowie primäre und sekundäre Prophylaxe der katheterassoziierten Thrombose, wie auch weitere thromboseassoziierte Risikofaktoren wie beispielsweise Tumorentitäten sowie die Assoziation zu weiblichem Geschlecht in der Pubertät

überprüfen, um auf Grundlage evidenter Daten allgemeingültige Empfehlungen zur optimalen Thromboseprävention aussprechen zu können.

6 Zusammenfassung

Mit der vermehrten Nutzung zentralvenöser Katheter in der Pädiatrie stieg die Inzidenz der katheterassoziierten Komplikationen, darunter auch das Auftreten von katheterassoziierten Thrombosen, in den letzten Jahren an. Aufgrund der geringen Studienzahl und großer Unterschiede zwischen den existierenden Studien gibt es diesbezüglich für pädiatrische Patienten bisher noch wenig evidentes Wissen.

Ziel dieser Promotionsarbeit war es einerseits, eine aktuelle epidemiologische Erhebung der katheterassoziierten Thrombose bei onkologisch pädiatrischen Patienten durchzuführen. Zum anderen sollten Zusammenhänge zwischen patienten-/diagnose/katheterspezifischen Charakteristika und dem Auftreten katheterassoziiierter Thrombosen erfasst werden, um mögliche Risikogruppen ausfindig zu machen, welche möglicherweise von der Anwendung präventiver Maßnahmen profitieren.

Zu diesem Zweck wurde die retrospektive Untersuchung an der onkologisch pädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Würzburg über den Zeitraum von 2008 bis 2012 durchgeführt.

Mittels der Datenerhebung über das klinikinterne SAP-System sowie anhand der Durchsicht von Patientenakten wurden insgesamt 448 neu diagnostizierte onkologisch pädiatrische Patienten, darunter 43 mit katheterassoziiierter Thrombose, in die retrospektive Erhebung eingeschlossen.

Durch die statistische Auswertung der Daten konnte eine Inzidenz von 15,9% der katheterassoziierten Thrombose berechnet werden, wobei die Anzahl der neu aufgetretenen, dokumentierten Thrombosefälle im Laufe der beobachteten Jahre um fast das Doppelte anstiegen. Obwohl weder Geschlecht noch Alter als Risikofaktor für das Auftreten von katheterassoziierten Thrombosen identifiziert wurden, waren die weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Thrombose signifikant älter als die männlichen. Auf der Suche nach weiteren Risikofaktoren der katheterassoziierten Thrombose, konnten wir überdies feststellen, dass die Anwendung von Asparaginase-Therapie signifikant mit dem Auftreten von Thrombosen assoziiert war.

Neben der Evaluation des thrombotischen Einflusses onkologischer Medikamente beobachteten wir, dass überlebende sowie die an ihrer Primärdiagnose verstorbenen Patienten mit fortschreitender Erkrankung mehr thrombotische Ereignisse zu verzeichnen

hatten, als jene in kompletter Remission. Wir konnten folglich also in unseren Daten einen Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Auftreten von katheterassoziierten Thrombosen nachweisen. Neben der Evaluation von patienten- und diagnoseassoziiierter Risikofaktoren untersuchten wir auch, ob die erhobenen Parameter des implantierten Katheters mit einer erhöhten Thromboseinzidenz einhergingen. Dabei zeigte die Statistik unserer Daten, dass die in die Vena subclavia implantierten Katheter häufiger mit Thrombosen assoziiert waren als Katheter in der Vena jugularis externa und Vena cephalica.

Bezüglich der klinischen Manifestation der katheterassoziierten Thrombosen ergab die Auswertung unserer Daten zuletzt, dass sich der Großteil der Thrombosen anhand von Katheterdysfunktion manifestierte, während nur wenige Thrombosen mit klinischen Symptomen, wie lokalen Schmerzen, Schwellung von Arm, Hals und Gesicht, Ödembildung, Dilatation und Kollateralisierung oberflächlicher Venen einhergingen.

Wie in der Literatur weitgehend bekannt, konnten wir das thrombotische Risiko von Asparaginase-Therapie bestätigen, wobei die Veränderung der Zusammensetzung der Blutgerinnungsfaktoren möglicherweise eine Rolle spielt.

Auch das erhöhte Thromboserisiko der Implantation zentralvenöser Katheter in die Vena subclavia wurde bereits in anderen Studien beobachtet und konnte in unserer pädiatrischen Kohorte bestätigt werden. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Tumorprogress und der erhöhten Inzidenz katheterassoziiierter Thrombosen vermuten wir anhand unserer Daten und der vorliegenden Daten aus dem adulten Bereich, dass tumorspezifische Faktoren wie beispielsweise Metastasierung mit sekundärer Stase, Immobilisation, Dehydratation und Inflammation in der letzten Lebensphase zu einem erhöhten Risiko von Katheter assoziierten Thrombosen beitragen könnten.

Insgesamt ist die aktuelle Evidenz von Risikofaktoren katheterassoziiierter Thrombosen in pädiatrischen Kohorten sehr limitiert. Prospektive, groß angelegte Studien werden daher dringend benötigt.

Anhand der von uns durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenspiel aus bestimmten patientenspezifischer, tumor- sowie katheter-assoziiierter Faktoren auf das Auftreten katheterbedingter Thrombosen Einfluss nehmen kann. Da diese gefundenen Risikofaktoren mittels unserer retrospektiven Studie in erster Linie Hypothesen darstellen, die noch nicht eindeutig verifiziert werden können, sollten die

beobachteten Tendenzen als auch Signifikanzen in einer größer angelegten prospektiven Studie evaluiert werden.

Bei der Konzeption zukünftiger Studien sollte daher besonders auf die Definition von Thrombose, die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sowie die diagnostischen Mittel zur Erhebung der Daten geachtet werden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Ein weiteres Ziel für die Zukunft besteht darin, den Nutzen therapeutischer Antikoagulation, sowie primärer und sekundärer Prophylaxe der katheterassoziierten Thrombose, wie auch weitere thromboseassoziierte Risikofaktoren bei kindlichmalignen Grunderkrankungen zu evaluieren, um auf Grundlage evidenter Daten allgemeingültige Empfehlungen zur optimalen Thromboseprävention aussprechen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- AKP-Plus. (2003, 2010). parenterale Ernährung. from http://www.akp-plus-net.de/wDeutsch/parenterale_ernaehrung/allgemeines.aspx
- Albisetti, M., Kellenberger, C. J., Bergstrasser, E., Niggli, F., Kroiss, S., Rizzi, M., & Schmutz, M. (2013). Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr*, *163*(5), 1340-1346. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.076
- Athale, U. H., Nagel, K., Khan, A. A., & Chan, A. K. (2008). Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res*, *122*(4), 459-465. doi: 10.1016/j.thromres.2007.12.006
- Babu, R., & Spicer, R. D. (2002). Implanted vascular access devices (ports) in children: complications and their prevention. *Pediatr Surg Int*, *18*(1), 50-53. doi: 10.1007/s003830200011
- Babyn, P. S., Gahunia, H. K., & Massicotte, P. (2005). Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol*, *35*(3), 258-274. doi: 10.1007/s00247-004-1353-y
- Ballarini, C., Intra, M., Pisani Ceretti, A., Cordovana, A., Pagani, M., Farina, G., . . . Spina, G. P. (1999). Complications of subcutaneous infusion port in the general oncology population. *Oncology*, *56*(2), 97-102. doi: 11947
- Bard, A. S. (1994). Hickman, Leonard and Broviac catheters.
- Beck, C., Dubois, J., Grignon, A., Lacroix, J., & David, M. (1998). Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr*, *133*(2), 237-241.
- Biffi, R., De Braud, F., Orsi, F., Pozzi, S., Arnaldi, P., Goldhirsch, A., . . . Andreoni, B. (2001). A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer*, *92*(5), 1204-1212.
- Blackshear, P. J., Dorman, F. D., Blackshear, P. L., Jr., Varco, R. L., & Buchwald, H. (1970). A permanently implantable self-recycling low flow constant rate multipurpose infusion pump of simple design. *Surg Forum*, *21*, 136-137.
- Bleker, S. M., Coppens, M., & Middeldorp, S. (2014). Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev*, *28*(3), 123-133. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.005
- Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., & Rosendaal, F. R. (2005). Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*, *293*(6), 715-722. doi: 10.1001/jama.293.6.715
- Boersma, R. S., Jie, K. S., Verbon, A., van Pampus, E. C., & Schouten, H. C. (2008). Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol*, *19*(3), 433-442. doi: 10.1093/annonc/mdm350
- Broviac, J. W., Cole, J. J., & Scribner, B. H. (1973). A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*, *136*(4), 602-606.
- Chalmers, E., Ganesen, V., Liesner, R., Maroo, S., Nokes, T., Saunders, D., & Williams, M. (2011). Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*, *154*(2), 196-207. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x
- Chopra, V., Anand, S., Hickner, A., Buist, M., Rogers, M. A., Saint, S., & Flanders, S. A. (2013). Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, *382*(9889), 311-325. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60592-9
- De Cicco, M., Matovic, M., Balestreri, L., Panarello, G., Fantin, D., Morassut, S., & Testa, V. (1997). Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer

- patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res*, 86(2), 101-113.
- Debourdeau, P., Farge, D., Beckers, M., Baglin, C., Bauersachs, R. M., Brenner, B., . . . Bounameaux, H. (2013). International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*, 11(1), 71-80. doi: 10.1111/jth.12071
- DGHO, A. P. d. (2012a). Partiiell implantierte zentralvenöse Katheter from https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia-p/leitlinien/partiiell-implantierte-zentralvenoese-katheter/index_html?searchterm=Hick
- DGHO, A. P. d. (2012b). Portkatheter. from <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia-p/leitlinien/portkatheter/index>
- Eastridge, B. J., & Lefor, A. T. (1995). Complications of indwelling venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol*, 13(1), 233-238.
- Faustino, E. V., Spinella, P. C., Li, S., Pinto, M. G., Stoltz, P., Tala, J., . . . Silva, C. T. (2013). Incidence and acute complications of asymptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in critically ill children. *J Pediatr*, 162(2), 387-391. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.059
- Francis, C. W., Felcher, A. H., White, J., Braaten, J. V., & Goss, R. (1997). Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. *Thromb Haemost*, 77(1), 48-52.
- Frank, D. A., Meuse, J., Hirsch, D., Ibrahim, J. G., & van den Abbeele, A. D. (2000). The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis*, 10(3), 271-275.
- Glaser, D. W., Medeiros, D., Rollins, N., & Buchanan, G. R. (2001). Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr*, 138(2), 255-259. doi: 10.1067/mpd.2001.111272
- Greene, F. L., Moore, W., Strickland, G., & McFarland, J. (1988). Comparison of a totally implantable access device for chemotherapy (Port-A-Cath) and long-term percutaneous catheterization (Broviac). *South Med J*, 81(5), 580-583.
- Grisoni, E. R., Mehta, S. K., & Connors, A. F. (1986). Thrombosis and infection complicating central venous catheterization in neonates. *J Pediatr Surg*, 21(9), 772-776.
- Haindl H., M. H., Schmoll E. (1993). Portkathetersysteme.
- Haire, W. D., Lieberman, R. P., Edney, J., Vaughan, W. P., Kessinger, A., Armitage, J. O., & Goldsmith, J. C. (1990). Hickman catheter-induced thoracic vein thrombosis. Frequency and long-term sequelae in patients receiving high-dose chemotherapy and marrow transplantation. *Cancer*, 66(5), 900-908.
- Hickman, R. O., Buckner, C. D., Clift, R. A., Sanders, J. E., Stewart, P., & Thomas, E. D. (1979). A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet*, 148(6), 871-875.
- Horne, M. K., 3rd, May, D. J., Alexander, H. R., Steinhaus, E. P., Whitman, E. D., Chang, R. C., & Doppman, J. L. (1995). Venographic surveillance of tunneled venous access devices in adult oncology patients. *Ann Surg Oncol*, 2(2), 174-178.
- Jauch, K. W., Mutschler, W., Hoffmann, J. N., & Kanz, K. G. (2012). *Chirurgie Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk*: Springer Berlin Heidelberg.
- Journeycake, J. M., & Buchanan, G. R. (2003). Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol*, 10(5), 369-374.
- Journeycake, J. M., & Buchanan, G. R. (2006). Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol*, 24(28), 4575-4580. doi: 10.1200/jco.2005.05.5343

- Kanin, M., & Young, G. (2013). Incidence of thrombosis in children with tunneled central venous access devices versus peripherally inserted central catheters (PICCs). *Thromb Res*, *132*(5), 527-530. doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.018
- Kanter, R. K., Zimmerman, J. J., Strauss, R. H., & Stoeckel, K. A. (1986). Central venous catheter insertion by femoral vein: safety and effectiveness for the pediatric patient. *Pediatrics*, *77*(6), 842-847.
- Kosch, K., Nowak-Göttel. (2000). Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *387*-397.
- Kuter, D. J. (2004). Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist*, *9*(2), 207-216.
- Lee, A. Y. (2006). Venous thromboembolism and cancer: prevention and therapy. *Vnitr Lek*, *52 Suppl 1*, 127-128, 130-121.
- Lokich, J. J., & Becker, B. (1983). Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer*, *52*(9), 1586-1589.
- Luciani, A., Clement, O., Halimi, P., Goudot, D., Portier, F., Bassot, V., . . . Bonfils, P. (2001). Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology*, *220*(3), 655-660. doi: 10.1148/radiol.2203001181
- Male, C., Chait, P., Andrew, M., Hanna, K., Julian, J., & Mitchell, L. (2003). Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*, *101*(11), 4273-4278. doi: 10.1182/blood-2002-09-2731
- Male, C., Julian, J. A., Massicotte, P., Gent, M., & Mitchell, L. (2005). Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*, *94*(3), 516-521. doi: 10.1160/th03-02-0091
- Massicotte, M. P., Dix, D., Monagle, P., Adams, M., & Andrew, M. (1998). Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr*, *133*(6), 770-776.
- Massicotte, P., Julian, J. A., Gent, M., Shields, K., Marzinotto, V., Szechtman, B., . . . Andrew, M. (2003). An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res*, *109*(2-3), 101-108.
- Mauz-Korholz, C., Junker, R., Gobel, U., & Nowak-Gottl, U. (2000). Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost*, *83*(6), 840-843.
- Mirro, J., Jr., Rao, B. N., Stokes, D. C., Austin, B. A., Kumar, M., Dahl, G. V., . . . et al. (1989). A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol*, *7*(2), 214-222.
- Mitchell, L., Andrew, M., Hanna, K., Abshire, T., Halton, J., Wu, J., . . . Mikulis, D. (2003). Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*, *90*(2), 235-244. doi: 10.1267/thro03020235
- Mitchell, L. G., Halton, J. M., Vegh, P. A., Barr, R. D., Venneri, T., Pai, K. M., & Andrew, M. E. (1994). Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, *16*(2), 120-126.
- Mitchell, L. G., & Male, C. (2011). Outcome measures in interventional trials for prevention or treatment of venous thrombosis in the pediatric population. *Semin Thromb Hemost*, *37*(7), 840-847. doi: 10.1055/s-0031-1297176
- Molinari, A. C., Castagnola, E., Mazzola, C., Piacentino, M., & Fratino, G. (2001). Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in

- children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer*, 9(7), 539-544.
- Monagle, P., Adams, M., Mahoney, M., Ali, K., Barnard, D., Bernstein, M., . . . Massicotte, M. P. (2000). Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*, 47(6), 763-766.
- Monagle, P., Chan, A., Massicotte, P., Chalmers, E., & Michelson, A. D. (2004). Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 645s-687s. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.645S
- Nam, S. H., Kim, D. Y., Kim, S. C., & Kim, I. K. (2010). Complications and risk factors of infection in pediatric hemato-oncology patients with totally implantable access ports (TIAPs). *Pediatr Blood Cancer*, 54(4), 546-551. doi: 10.1002/pbc.22286
- Niedner, M. F., Huskins, W. C., Colantuoni, E., Muschelli, J., Harris, J. M., 2nd, Rice, T. B., . . . Miller, M. R. (2011). Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32(12), 1200-1208. doi: 10.1086/662621
- Nowak-Göttl, H., Knöfler. (2005). K3 Thrombosen im Kindesalter *Leitlinien der Kinderheilkunde und Jugendmedizin*, 1- 28.
- Ociepa, T., Maloney, E., Urasinski, T., & Sawicki, M. (2010). Thrombotic complications of tunneled central lines in children with malignancy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 32(2), 88-92. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181c09b0c
- Ott, N., Ramsay, N. K., Priest, J. R., Lipton, M., Pui, C. H., Steinherz, P., & Nesbit, M. E., Jr. (1988). Sequelae of thrombotic or hemorrhagic complications following L-asparaginase therapy for childhood lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 10(3), 191-195.
- Payne, J. H., & Vora, A. J. (2007). Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 138(4), 430-445. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x
- Pui, C. H., Jackson, C. W., Chesney, C. M., & Abildgaard, C. F. (1987). Involvement of von Willebrand factor in thrombosis following asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukemia. *Am J Hematol*, 25(3), 291-298.
- Raad, II, Luna, M., Khalil, S. A., Costerton, J. W., Lam, C., & Bodey, G. P. (1994). The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *Jama*, 271(13), 1014-1016.
- Raffini, L., Huang, Y. S., Witmer, C., & Feudtner, C. (2009). Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*, 124(4), 1001-1008. doi: 10.1542/peds.2009-0768
- Revel-Vilk, S., Yacobovich, J., Tamary, H., Goldstein, G., Nemet, S., Weintraub, M., . . . Kenet, G. (2010). Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*, 116(17), 4197-4205. doi: 10.1002/cncr.25199
- Rooden, C. J., Tesselaar, M. E., Osanto, S., Rosendaal, F. R., & Huisman, M. V. (2005). Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost*, 3(11), 2409-2419. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01398.x
- Rouzrokh, M., Shamsian, B. S., KhaleghNejad Tabari, A., Mahmoodi, M., Kouranlo, J., Manafzadeh, G., . . . Abdollah Gorji, F. (2009). Totally implantable subpectoral vs. subcutaneous port systems in children with malignant diseases. *Arch Iran Med*, 12(4), 389-394.
- S. Haas, B. L., E. Lindhoff-Last. (2005). *Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin* (H. Sylvia Ed.).

- Salonvaara, M., Riikonen, P., Kekomaki, R., & Heinonen, K. (1999). Clinically symptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in newborns. *Acta Paediatr*, 88(6), 642-646.
- Schiffer, C. A., Mangu, P. B., Wade, J. C., Camp-Sorrell, D., Cope, D. G., El-Rayes, B. F., . . . Levine, M. (2013). Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 31(10), 1357-1370. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733
- Schoot, R. A., Kremer, L. C., van de Wetering, M. D., & van Ommen, C. H. (2013). Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, Cd009160. doi: 10.1002/14651858.CD009160.pub2
- Sette, P., Dorizzi, R. M., & Azzini, A. M. (2012). Vascular access: an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to Andre F. Cournand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards. *J Vasc Access*, 13(2), 137-144. doi: 10.5301/jva.5000018
- Setty, B. A., O'Brien, S. H., & Kerlin, B. A. (2012). Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*, 59(2), 258-264. doi: 10.1002/pbc.23388
- Shankar, K. R., Abernethy, L. J., Das, K. S., Roche, C. J., Pizer, B. L., Lloyd, D. A., & Losty, P. D. (2002). Magnetic resonance venography in assessing venous patency after multiple venous catheters. *J Pediatr Surg*, 37(2), 175-179.
- Shivakumar, S. P., Anderson, D. R., & Couban, S. (2009). Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*, 27(29), 4858-4864. doi: 10.1200/jco.2009.22.6126
- Simon, A. (2002). Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhafter, zentralvenöser intravaskulärer Zugänge in der pädiatrischen Onkologie from http://www.kinderkrebsinfo.de/e1662/e7722/e4078/CVADEmpfehlungGPOH_ger.pdf
- Simon, A., Graf, N., & Furtwangler, R. (2013). Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr*, 225(3), 145-151. doi: 10.1055/s-0033-1333762
- Smitherman, A. B., & Weston, B. W. (2014). Catheter-associated thrombosis in children: single-institution experience and review of pediatric venous thromboembolic disease. *J Infus Nurs*, 37(2), 103-107. doi: 10.1097/nan.0000000000000025
- Stein, P. D., Kayali, F., & Olson, R. E. (2004). Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*, 145(4), 563-565. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.021
- Tesselaar, M. E., Ouwkerk, J., Nooy, M. A., Rosendaal, F. R., & Osanto, S. (2004). Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer*, 40(15), 2253-2259. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.023
- Trerotola, S. O., Kuhn-Fulton, J., Johnson, M. S., Shah, H., Ambrosius, W. T., & Kneebone, P. H. (2000). Tunneled infusion catheters: increased incidence of symptomatic venous thrombosis after subclavian versus internal jugular venous access. *Radiology*, 217(1), 89-93. doi: 10.1148/radiology.217.1.r00oc2789
- Tzifa, A., Marshall, A. C., McElhinney, D. B., Lock, J. E., & Geggel, R. L. (2007). Endovascular treatment for superior vena cava occlusion or obstruction in a pediatric and young adult population: a 22-year experience. *J Am Coll Cardiol*, 49(9), 1003-1009. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.060
- van Miert, C., Hill, R., & Jones, L. (2013). Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens (Review). *Evid Based Child Health*, 8(2), 695-749.

- van Ommen, C. H., & Tabbers, M. M. (2010). Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res*, *126*(6), 465-470. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.027
- van Rooden, C. J., Schippers, E. F., Barge, R. M., Rosendaal, F. R., Guiot, H. F., van der Meer, F. J., . . . Huisman, M. V. (2005). Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol*, *23*(12), 2655-2660. doi: 10.1200/jco.2005.05.002
- Vandenbroucke, J. P., Rosing, J., Bloemenkamp, K. W., Middeldorp, S., Helmerhorst, F. M., Bouma, B. N., & Rosendaal, F. R. (2001). Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*, *344*(20), 1527-1535. doi: 10.1056/nejm200105173442007
- Verso, M., & Agnelli, G. (2003). Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*, *21*(19), 3665-3675. doi: 10.1200/jco.2003.08.008
- Whigham, C. J., Greenbaum, M. C., Fisher, R. G., Goodman, C. J., Thornby, J. I., & Thomas, J. W. (1999). Incidence and management of catheter occlusion in implantable arm ports: results in 391 patients. *J Vasc Interv Radiol*, *10*(6), 767-774.
- Xiang, D. Z., Verbeken, E. K., Van Lommel, A. T., Stas, M., & De Wever, I. (1998). Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg*, *28*(2), 260-271.
- Xiang, D. Z., Verbeken, E. K., Van Lommel, A. T., Stas, M., & De Wever, I. (2000). Intimal hyperplasia after long-term venous catheterization. *Eur Surg Res*, *32*(4), 236-245. doi: 8770
- Xiang, D. Z., Verbeken, E. K., Van Lommel, A. T., Stas, M., & De Wever, I. (2001). Sleeve-related thrombosis: a new form of catheter-related thrombosis. *Thromb Res*, *104*(1), 7-14.
- Young, G. (2006). Diagnosis and treatment of thrombosis in children: general principles. *Pediatr Blood Cancer*, *46*(5), 540-546. doi: 10.1002/pbc.20626
- Yu, J. L., May, L., Lhotak, V., Shahrzad, S., Shirasawa, S., Weitz, J. I., . . . Rak, J. W. (2005). Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*, *105*(4), 1734-1741. doi: 10.1182/blood-2004-05-2042

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Port (links) und Querschnitt durch einen implantierten Port während der Injektion (rechts); manuell ergänzte Grafik (AKP-Plus, 2003)	2
Abb. 2	Schematische Darstellung eines Hickman-Katheters; manuell ergänzte Grafik (AKP-Plus, 2003).....	3
Abb. 3	Schema zur Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen	16
Abb. 4	Therapieschema Katheterokklusion/akute katheterassoziierte Thrombose	19
Abb. 5	Patientenverteilung	26
Abb. 6	Verteilung der Tumorentitäten.....	29
Abb. 7	Verteilung der Katheterarten gesamt und in Aufteilung auf die Tumorentitäten	30
Abb. 8	Verteilung des Alters aller Patienten mit Katheter zum Zeitpunkt der Implantation;.....	31
Abb. 9	Auftreten der Thrombosefälle im zeitlichen Verlauf	32
Abb. 10	Verteilung des Alters der Thrombosepatienten zum Zeitpunkt der Katheterimplantation in Jahren	33
Abb. 11	Vergleich der Geschlechter bezüglich des Alters bei Thrombose	34
Abb. 12	Verteilung der katheterassozierten Thrombosen auf die Tumorentitäten.....	35
Abb. 13	Zeit zwischen Katheterimplantation und Thrombose bezüglich der Tumorentitäten.....	36
Abb. 14	Manifestation der Thrombose	37
Abb. 15	Verteilung der Rezidive	38
Abb. 16	Verteilung der Rezidive auf die Tumorentitäten	38
Abb. 17	Verteilung der Leukämiepatienten bezüglich der Asparaginase-Therapie	40
Abb. 18	Therapeutische Antikoagulation	40
Abb. 19	Verteilung der Tumorentitäten bezüglich der prophylaktischen Antikoagulation zum Zeitpunkt der Thrombose.....	42
Abb. 20	Vergleich der Geschlechter bezüglich des Zeitintervalls von Implantation bis Thrombose	43
Abb. 21	Verteilung der Implantationsorte	44
Abb. 22	Anzahl der Katheter bezüglich der Tumorentitäten	45
Abb. 23	Anzahl der katheterassozierten Thrombose in Prozent bezüglich des Zeitpunkts nach Implantation	46
Abb. 24	Anteil der Patienten/Fälle in kompletter Remission	48
Abb. 25	Verteilung der Thrombosen auf die Implantationsorte der Katheter	50

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Vor- und Nachteile von Port und Hickman-Katheter (Babu & Spicer, 2002; Greene, Moore, Strickland, & McFarland, 1988; Mirro et al., 1989; Schiffer et al., 2013; Simon, 2002).....	5
Tab. 2	Vergleich radiologischer Verfahren (Chalmers et al., 2011; L. G. Mitchell & Male, 2011; Payne & Vora, 2007; Shankar et al., 2002; van Ommen & Tabbers, 2010).....	15
Tab. 3	Laborchemische Parameter für die Diagnostik katheterassoziierter Thrombosen.....	17
Tab. 4	Medikamente bei akuter katheterassoziierter Thrombose	18
Tab. 5	Prävention katheterassoziierter Thrombosen.....	21
Tab. 6	Laborchemisches Screening auf Thrombophilie	22
Tab. 7	Patientenkriterien für Studienteilnahme bzw.- ausschluss.....	25
Tab. 8	Übersicht der erhobenen Merkmale.....	26
Tab. 9	Parameter der katheterassozierten Thrombose	27
Tab. 10	Kategorien des Remissionsstaus	28
Tab. 11	Vergleich der Anzahl von Patienten in kompletter Remission	47
Tab. 12	Laborparameter zum Zeitpunkt der Thrombose	49