

**Peripher inserierte zentrale Venenkatheter (PICC) in der Behandlung  
onkologischer Patienten**

Eine Analyse zur Anwendbarkeit und Komplikationsrate  
im ambulanten und stationären Bereich

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Dorothea Mielke  
geboren am 06.02.1985 in Weimar**

Gutachter

1. Prof. Dr. Ulf Teichgräber, Jena
2. apl. Prof. Dr. Thomas Ernst, Jena
3. Prof. Dr. Bernhard Gebauer, Berlin

Datum der Verteidigung: 19.07.2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung .....	5
Einleitung.....	7
Ziele der Arbeit .....	11
Publikationsleistung .....	12
Publizierte Originalarbeit .....	13
Diskussion .....	21
Schlussfolgerung .....	27
Literatur und Quellenverzeichnis .....	28
Danksagung .....	32
Abbildungsverzeichnis.....	33
Lebenslauf.....	34
Ehrenwörtliche Erklärung .....	35

## **Abkürzungsverzeichnis**

AV	arterio-venös
BRAF	Homolog B rapidly accelerated fibrosarcoma
ca.	circa
CI	confidence interval
c-KIT	mast/stem cell growth factor receptor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Gpt/l	Giga-Partikel pro Liter
HNO	Hals-Nasen-Ohren
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
OR	odds ratio
PICC	Peripherally Inserted Central venous Catheter
SD	Standardabweichung
u. a.	unter anderem
V.	Vena
V. a.	Verdacht auf
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z. T.	zum Teil
ZVK	zentraler Venenkatheter

## **Zusammenfassung**

Die peripher inserierten zentralvenösen Katheter (PICC) zählen zu den nichtgetunnelten zentralvenösen Zugängen, die meistens über die Oberarm- oder Armbeugevenen implantiert werden und für den mittel- bis langfristigen Gebrauch bestimmt sind. Bei der Versorgung onkologischer Patienten haben sich Ports als dauerhafte subkutane Punktionskammer und zentrale Venenkatheter (ZVK), als nichtgetunnelte dünnlumige Katheter zum kurzfristigen Einsatz bisher durchgesetzt und weisen die größte Evidenz auf.

Der medizinische Fortschritt und der gesundheitspolitische Druck ermöglichen es, onkologische und strahlentherapeutische Behandlungen größtenteils ambulant oder teilstationär durchzuführen. In diesem Kontext steigt der Bedarf an sicheren, zuverlässigen, kosteneffektiven und in der Handhabung einfachen zentralvenösen Zugängen, die ambulant über längere Zeit genutzt werden können. Inwieweit der PICC eine Alternative zu wiederholten ZVK-Anlagen bzw. einer invasiveren Portimplantation darstellt, ist bisher bei onkologischen Patienten an der Schnittstelle der ambulanten und stationären Therapie nicht eingehend untersucht worden.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war, das Sicherheitsprofil und die Praktikabilität des PICC im ambulanten und stationären Setting zu analysieren. Sekundäres Ziel war es, die zu Komplikationen führenden Risikofaktoren zu identifizieren.

In einer monozentrischen retrospektiven Analyse aller zwischen 11/2011 bis 07/2016 erfolgter PICC-Anlagen für die Klinik der Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Jena wurden die Komplikationshäufigkeit, -art und -schwere sowie die Indikation und die Nutzungsdauer der Kathetersysteme im ambulanten und stationären Bereich erfasst. Die Patienten wurden mit einer Strahlentherapie in Kombination mit einer intravenösen Therapie behandelt. Der überwiegende Teil des Patientenkollektivs wechselte dabei zwischen ambulanter und stationärer Behandlungsphase.

Bei den 522 analysierten Datensätzen mit insgesamt 18.292 ausgewerteten Kathetertagen trat bei 75 Patientenfällen eine PICC-assoziierte Komplikation auf, die zur Entfernung des Zugangs führte. Dies entsprach der Komplikationsrate von 4,1 pro 1000 Kathetertage. Obwohl die ambulante Komplikationsrate mit 3,6 pro 1000 Kathetertage geringer als die stationäre Komplikationsrate von 4,8 pro 1000

Kathetertage war, unterschied sich das Risiko einer Komplikation in beiden Bereichen nicht (OR 0,976; 95 % CI [0,598; 1,619];  $p = 0,924$ ).

In der multivariaten Analyse konnte indessen nur die Immuntherapiegabe als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Komplikation identifiziert werden (Odds ratio [OR] 5.6, 95 % confidence interval [CI] [2.4; 13,1],  $p < 0,001$ ).

Die beobachtete PICC-assoziierten Komplikationsarten und -raten bei onkologischen Patienten war der in der Literatur beschriebener Komplikationsrate konventioneller Zugänge (z. B. Port, ZVK) vergleichbar.

Gerade für onkologische Patienten an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Behandlung, die im Rahmen ihrer Therapie einen vorübergehenden zentralvenösen Zugang benötigen, stellt der PICC eine vorteilhafte Alternative zur Port-Anlage dar. Unter anderem die schnelle und unproblematische Entfernung bzw. Neuanlage des Katheters machen den Einsatz sehr flexibel.

Trotz offensichtlicher Vorteile birgt die PICC-Benutzung das Risiko für relevante Komplikationen. Diese sollten vor allem bei einem ambulanten Einsatz frühzeitig erkannt und behandelt werden. Entsprechende Versorgungsstrukturen sind bisher nicht flächendeckend etabliert. Daher werden neben Erkenntnissen aus künftiger Versorgungsforschung auch strukturelle gesundheitspolitische Entscheidungen benötigt.

Weitere prospektive randomisierte Studien zur Steigerung der Evidenz und Sicherheit bei der Benutzung des PICCs auf diesem Gebiet sind notwendig.

## **Einleitung**

In mehreren Fachdisziplinen bestand spätestens seit Mitte des 20. Jahrhunderts die Notwendigkeit an sicheren zentralvenösen Kathetern, die sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie- bzw. Therapiesteuerung eingesetzt werden können. So wäre heutzutage die Entwicklung in den Bereichen der Intensivmedizin, der Kardiologie und der Nephrologie ohne Rechtsherz-, PiCCO<sup>®</sup> (Pulse Contour Cardiac Output) oder Shaldonkatheter (z. B. zur Hämodialyse) nicht denkbar (Gow et al. 2017, Krishnamurthy und Keller 2011, Clark und Barsuk 2014, Gallieni et al. 2014).

Je nach klinischem Einsatzgebiet und damit verbundenen Anforderungen, entstanden jeweils unterschiedliche Typen der zentralvenösen Zugänge. Diese werden laufend optimiert und die Nutzung ständig verbessert.

In der Onkologie und der Strahlentherapie wurden langfristige zentralvenöse Zugänge vor allem zur sicheren Applikation hyperosmolarer, venenreizender Medikamente und Chemotherapien, zum Therapiemonitoring, zur Supportivtherapie oder bei schlechten peripheren Venenverhältnissen gebraucht. Für diese Indikationen haben sich klinisch die Portkatheter als subkutane, dauerhafte und die zentralen Venenkatheter (ZVK) als dünnlumige, nicht getunnelte Zugänge zum kurzfristigen Gebrauch durchgesetzt (Teichgräber et al. 2011).

Der Portkatheter besteht dabei aus einem Kammersystem mit einer transkutan zu punktierender Silikonmembran, das über einen angeschlossenen Schlauch durch eine Vene geführt, vor dem rechten Vorhof platziert wird. Eine Portimplantation erfolgt minimalinvasiv nach Lokalanästhesie im Rahmen eines ambulanten operativen Eingriffs. Zur Nutzung muss geschultes medizinisches Personal unter aseptischen Bedingungen eine spezielle Portnadel durch die Haut und die darunterliegende Silikonmembran einstechen, damit die Nadelspitze sicher im Kammersystem zum Liegen kommt (Teichgräber et al. 2011). Eine Portanlage ist für die in der Radioonkologie üblichen Therapieprotokolle unter 2 Monaten primär nicht indiziert (Gebauer et al. 2008).

Der zentralvenöse Katheter ist ein dünnlumiger nicht getunnelter Zugang, der im Rahmen einer ärztlich durchgeführten Intervention transkutan über eine körperstammnahe Vene bis in die obere oder untere Hohlvene vorgeschoben wird und vor dem rechten Vorhof zum Liegen kommt. Der nichtgetunnelte ZVK findet nur im stationären Setting Anwendung und sollte möglichst nicht länger als 14 Tage in

situ verweilen (Gebauer et al. 2008). Daher kann er nicht in der ambulanten Patientenversorgung eingesetzt werden.

Ein weiterer zentralvenöser Zugang, der in den letzten Jahren zunehmend auch in Deutschland Anwendung findet, ist der peripher inserierte zentrale Venenkatheter (PICC).

Bereits in den 1970er Jahren wurde die Technik des peripher angelegten zentralvenösen Katheters, damals zu parenteralen Ernährung der Patienten, angewandt (Hoshal 1975). In den Ursprüngen war dies von vielen Komplikationen begleitet (MacDonald et al. 1977). Inzwischen sind viele der anfänglichen Probleme durch optimierte Materialien, verbesserte Anlagetechniken und standardisierte Katheterpflege beherrschbar geworden. Der Gebrauch der PICC in den Bereichen der Intensivmedizin und der Pädiatrie im Rahmen der stationären Behandlung ist hinreichend untersucht (Ho und Spry 2017, Cotogni und Pittiruti 2014, Gnannt et al. 2018, Menendez et al. 2016, Bonizzoli et al. 2011, Chopra et al. 2013b, Matsuzaki et al. 2006, Hatakeyama et al. 2011). Auf Grund erhöhter PICC-Komplikationsraten in der Gruppe der kritisch kranken Patienten wurden durch die KRINKO berechtigte Bedenken bei der Wahl des PICC als bevorzugten zentralvenösen Zugang in dieser Patientengruppe geäußert (Maki et al. 2006, Safdar und Maki 2005, Chopra et al. 2012, Chopra et al. 2013a). Diese Erkenntnisse sind jedoch nur bedingt auf andere Patientengruppen übertragbar.

Die Evidenzlage bei der Benutzung der PICC bei radioonkologisch behandelten Patienten ist dagegen gering.

Der PICC stellt einen zentralen Venenkatheter dar, der über eine periphere Vene der oberen Extremität (V. basilica, V. cephalica, V. brachialis oder V. mediana cubiti) unter sonographischer Sichtkontrolle eingeführt wird und im zentralen Gefäßsystem vor dem rechten Herzvorhof endet. Der Eingriff wird unter Einhaltung der entsprechenden Hygienevorschriften und räumlicher Bestimmungen durch ärztliches Personal ohne Narkose mit Lokalanästhesie als kurzer (ca. 10 Minuten) ambulanter Eingriff durchgeführt (Rotzinger et al. 2017).

Das Zielgefäß im mittleren Oberarmdrittel wird mittels Ultraschall aufgesucht, wobei die V. brachialis des rechten Arms, aber auch ein Zugang oberhalb der Ellenbeuge in eine größere Vene auf Grund geringerer Thromboseraten, bevorzugt wird (Marnejon et al. 2012, Liem et al. 2012, Bonizzoli et al. 2011, Allen et al. 2000, Chopra et al. 2013b).



Die Venenpunktion erfolgt in Seldinger-Technik unter sonographischer Sichtkontrolle (Gebauer et al. 2004).

Nach Ausmessen der notwendigen Katheterlänge des PICC mittels Führungsdraht und Platzieren einer Peel-away-Schleuse wird der Katheter in die endgültige Lage mit der Katheterspitze am cavo-atrialen Übergang positioniert (Gebauer et al. 2008, Baskin et al. 2008, Teichgraber et al. 2012, Cho et al. 2018).

Die Lagekontrolle der Draht- und PICC-Platzierung erfolgt meistens unter Fluoroskopie (Sousa et al. 2015).

Alternativ kann die Katheterspitze unter EKG-Kontrolle positioniert werden, wobei die maximale Amplitude der p-Welle auf die cavo-atriale Grenze hinweist (Ender et al. 2009).

Die Fixation des PICC auf der Haut erfolgt mit einem sogenannten StatLock® - Pflaster und wird nicht mit einer Naht an der Haut fixiert. Die Austrittsstelle wird mit einem transparenten Folienverband (z. B. Tegaderm®) geschützt (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1:** Zweilumiger PICC am mittleren Oberarm. Dargestellt sind ein StatLock® - Pflaster (\*) und ein transparenter Folienverband mit Chlorhexidin-Gelkissen (\*\*).

Nach der Anlage dürfen alle Manipulationen am PICC nur durch geschultes medizinisches Personal durchgeführt werden. Es wurden inzwischen dezidierte hygienische Empfehlungen zur PICC-Pflege im ambulanten und stationären Bereich erarbeitet (Hans 2017). So soll eine regelmäßige visuelle Kontrolle des Verbandes nach Verschmutzung bzw. Ablösung sowie der Einstichstelle nach möglichen lokalen Komplikationen erfolgen. Hinweisend darauf sind Rötung, Überwärmung, Druckdolenz bzw. Schwellung der Extremität. Der aseptische Verbandswechsel des PICC mit Wechsel des StatLock®-Pflasters und des Folienverbandes soll alle 7 Tage

erfolgen. Nach jeder PICC-Verwendung, aber auch im therapiefreien Intervall, sollen alle Lumen einmal wöchentlich mit mindestens 10 ml steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung gespült werden. Das Spülen soll vorzugsweise unter Anwendung einer pulsierenden Spültechnik durchgeführt werden (Von Kietzell 2018). Es soll keine Heparin-Blockung angewendet werden, da diese mit signifikanten Risiken ohne erkennbaren Nutzen verbunden ist (Smith et al. 1991, Bradford et al. 2015).

Typische Indikationen für eine PICC-Anlage sind Applikation einer Chemotherapie- und Immuntherapie, parenterale Ernährung, Blutentnahmen sowie supportivtherapeutische Maßnahmen (Cotogni und Pittiruti 2014, Fearonce et al. 2010, Yamaguchi et al. 2017).

Der PICC ist grundsätzlich für die mittel- bis langfristige Therapiedauer geeignet. Die mittlere PICC-Liegezeit in Studien lag im Schnitt von einer Woche bis 6 Monaten (Hatakeyama et al. 2011, Hans 2017, Gebauer et al. 2008, Gebauer et al. 2004). Jedoch sind auch komplikationsfreie Liegedauern bis über ein Jahr beschrieben worden (Matsuzaki et al. 2006, Hans 2017, Hatakeyama et al. 2011).

Dabei gibt es nur wenige Kontraindikationen für eine PICC-Anlage. Dazu zählen vor allem lokale kutane und subkutane Gewebeschäden an der beabsichtigten Insertionsstelle und akute oder subakute Thrombosen der Zielgefäße. Nach Möglichkeit soll ein PICC nicht im Bereich geplanter gefäßchirurgischer Eingriffe und die Insertionsstelle nicht im Zielvolumen der Strahlentherapie liegen. Außerdem ist von einer PICC-Anlage bei einem begründetem V. a. bzw. einer nachgewiesenen floriden Bakteriämie abzusehen.

In der klinischen Routine wird die Entscheidung über die Art des zentralvenösen Zugangs meistens durch den behandelnden Radioonkologen im Konsensus mit dem Patienten getroffen. Bei der Wahl des bevorzugten zentralvenösen Zugangs im konkreten Fall spielen z. B. die geplante Art und Dauer der Device-Benutzung, die anatomische Lage des zu bestrahlenden Gebietes, die onkologische Prognose quoad vitam, der Gefäßstatus, die Komorbiditäten etc. eine Rolle. Nicht zuletzt beeinflussen die Überlegungen des Patientenkomforts, der Verfügbarkeit, der Lebensqualität und das allgemeine Sicherheitsprofil des Zugangs die Entscheidung. Durch den gesundheitspolitischen Druck und den medizinischen Fortschritt ist es inzwischen möglich geworden, die onkologischen und strahlentherapeutischen Behandlungen größtenteils ambulant oder teilstationär durchzuführen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018). In diesem Kontext steigt der Bedarf an temporären,

sicheren, zuverlässigen, kosteneffektiven und in der Handhabung einfachen zentralvenösen Zugängen, die auch ambulant über längere Zeit benutzt werden können. Die bisher etablierten zentralvenösen Zugänge wie ZVK und Ports können diesen Anforderungen nur bedingt genügen. Bislang gibt es wenige Erkenntnisse über die praktische Anwendbarkeit der PICC bei onkologischen Patienten sektorenübergreifend an der Schnittstelle von ambulanter zu stationärer Behandlung.

### **Ziele der Arbeit**

In dieser Studie galt es zu untersuchen, inwieweit der PICC eine Alternative zu wiederholten ZVK-Anlagen bzw. einer invasiveren Portimplantation darstellt, da dies bisher bei onkologischen Patienten an der Schnittstelle der ambulanten und stationären Therapie nicht eingehend geprüft worden ist.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es, durch die Erhebung der Rate und der Schwere der PICC-assoziierten Komplikationen im ambulanten und stationären Bereich das Sicherheitsprofil und die Praktikabilität dieses zentralvenösen Zugangs in unterschiedlichen klinischen Settings zu analysieren. Das sekundäre Ziel war, die zu Komplikationen führenden Risikofaktoren zu identifizieren.

## Publikationsleistung

**Mielke D**, Wittig A, Teichgräber U. Peripherally inserted central venous catheter (PICC) in outpatient and inpatient oncological treatment [published online ahead of print, 2020 Jan 22]. ***Supportive Care in Cancer***. 2020;10.1007/s00520-019-05276-0. doi:10.1007/s00520-019-05276-0

(Impactfaktor: **2.754** (2018))

Kategorie *Rehabilitation*: Rang 9 von 134 **Q1**

Kategorie *Health Care Sciences*: Rang 27 von 98 **Q2**

Kategorie *Oncology*: Rang 134 von 230 **Q2**

Leistungen der Autoren bei der Ausarbeitung der Publikation:

Autoren	Konzeption und Design	Auswertung, Analyse und Interpretation	Manuskript-erstellung	Korrekturlesen
Dorothea Mielke	x	x	x	x
Prof. Dr. Andrea Wittig				x
Prof. Dr. Ulf Teichgräber	x		x	x



# Peripherally inserted central venous catheter (PICC) in outpatient and inpatient oncological treatment

Dorothea Mielke<sup>1</sup> · Andrea Wittig<sup>2</sup> · Ulf Teichgräber<sup>3</sup>

Received: 20 June 2019 / Accepted: 23 December 2019  
 © The Author(s) 2020

## Abstract

**Purpose** So far there is little evidence on peripherally inserted central venous catheter (PICC) in radiation oncology patients maintaining the access during the periods of ambulatory and hospital treatment.

**Methods** A total of 522 PICC placements in 484 patients were performed between 11/2011 and 07/2016 at the Department of Radiation Oncology and analysed retrospectively for complications and treatment- and patient-related factors during ambulatory and hospital inpatient use. On initial hospitalization, all patients received a multimodal radio-oncological treatment consisting of radiation and intravenous therapy administered via the PICC.

**Results** A total of 18,292 catheter days were documented. Median follow-up from catheter insertion to their removal was 37 days (1–97). The overall complication rate was 4.1 per 1000 catheter days ( $n = 75$ , 14.4%). Complications were similar between the cohort of outpatient 3.6 per 1000 catheter days and the cohort of inpatient 4.8 per 1000 catheter days (OR 0.976; 95% CI [0.598; 1.619];  $p = 0.924$ ). Severe bloodstream infections occurred at a rate of 0.60 per 1000 catheter days ( $n = 11$ , 2.1%), deep vein thrombosis at a rate of 0.82 per 1.000 catheter days ( $n = 15$ , 2.9%) and local inflammation at a rate of 1.26 per 1.000 catheter days ( $n = 23$ , 4.4%). Only immunotherapy could be identified as an independent risk factor for complications (OR 5.6; 95% CI [2.4; 13.1];  $p < 0.001$ ).

**Conclusion** Using PICC in outpatients is not associated with an elevated risk of complications. Particular attention should be payed to early identification of PICC associated bloodstream infections. Immunotherapy is an independent risk factor for local skin complication.

**Keywords** Radio-oncology · PICC · Complications · Outpatient and inpatient

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05276-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ulf Teichgräber  
[ulf.teichgraeber@med.uni-jena.de](mailto:ulf.teichgraeber@med.uni-jena.de)

Dorothea Mielke  
[dorothea.mielke@srh.de](mailto:dorothea.mielke@srh.de)

Andrea Wittig  
[Andrea.wittig@med.uni-jena.de](mailto:Andrea.wittig@med.uni-jena.de)

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Jena, Bachstr.18, 07743 Jena, Germany and SRH Wald-Klinikum Gera GmbH Straße des Friedens 122, 07548 Gera, Germany

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Jena, Bachstr.18, 07743 Jena, Germany

<sup>3</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

## Introduction

Peripherally inserted central catheters (PICCs) are non-tunnelled central venous access devices designed for intermediate to long-term use, which are usually placed via a peripheral upper arm vein (i.e. basilica, brachial or cephalic vein) with the catheter tip placed at the cava arterial junction. The average time in situ ranges between 1 week and 6 months; longevity of up to 1 year has been described [1–3]. The technique of a peripherally inserted central venous catheter dates back to the 1970s first used for the parenteral feeding [4]. First attempts were originally accompanied by many complications [5]. Due to medical und technological progress, many of the initial problems have been solved, although some of them (i.e. thrombosis, blood stream infections, etc.) are yet present. The use of PICC has been adequately studied in ICU patients and paediatrics [1, 3, 6–8].

Cancer patients receiving therapy often require an appropriate central venous access to administer chemotherapy, immunotherapy and also for parenteral nutrition, haemodynamic monitoring, blood sampling and supportive therapy [9–11]. Several types of central venous catheter are available at present depending on indication, medical and patient needs. The totally implantable central venous catheter (port catheters) provides long-term (months to years) intermittent access; thin-lumen, non-tunnelled access devices (i.e. central venous catheters (CVC)) are intended only for the short-term use (< 14 days) in hospitalized patients [12, 13]. PICC has been established preferably as medium-term access [2, 3, 13–15].

As a result of medical progress, more and more therapeutic procedures can be performed on an outpatient basis. Moreover, there is an overt political intent to maximize the utilization of outpatient health services because of efficiency in all areas of medicine.

In this context, there is a demand for a safe, reliable, cost-effective and easy-to-use central venous access in cancer patient that can be universally used in both the hospital and community settings.

It is not clear whether PICC meets mentioned requirements and whether it is a favourable alternative to repeated CVC insertion or a more invasive port implantation. Indeed, the evidence for PICC in patients undergoing radio-oncological treatment is low. No reliable clinical data are available on safety of PICC in cancer patient switching from in- to outpatient care during multimodal radiotherapy.

## Objectives

The aim of this study was to investigate practical feasibility and safety profile of PICC in cancer patients receiving radiotherapy in out- and inpatient settings.

## Patients and methods

A total of 522 PICC placements in 484 patients were performed between 11/2011 and 07/2016 at the Department of Radiation Oncology of the Territory University Hospital Jena, Germany, and analysed retrospectively for complications and treatment- and patient-related factors during ambulatory and hospital inpatient use.

The PICC insertion must have been referred by an experienced medical specialist in Radiation Oncology to the Interventional Radiology Vascular Access Service. No cases of foreign PICC indication or insertion were included.

All cancer patients > 18 years were enrolled if PICC was successfully placed for chemotherapy, immunotherapy, total parenteral nutrition, antibiotics or blood sampling.

A total of 545 PICCs signed up for insertion were eligible for the initial selection.

About 23 cases (4.2%) were excluded because of cancelled PICC placement due to lack of patient's informed consent, wrong medical indication due to, e.g. already existing central venous port system, missing medical follow-up documentation or technical placement failure.

## PICC insertion and maintenance

All PICC insertions were performed by an interventional radiologist following evidence-based institutional protocols (Institute for Diagnostic and Interventional Radiology at University Hospital of Jena) with maximal barrier and anti-sepsis precautions.

Prior applying a tourniquet, a preprocedural ultrasound evaluation of the potential access site was carried out to identify surrounding anatomical structures, to find an appropriately-sized vessel and to ensure its patency. To minimize the risk of PICC-associated venous thrombosis, the catheter-to-vein ratio of 45% or less should be warranted [16]. We implanted only double lumen 5–6 French PICCs (Bard Access Systems, Salt Lake City, USA; Navilyst Medical, Marlborough, USA). The placement of the catheter at the upper mid-arm into the V. basilica or V. brachialis was performed “real-time” ultrasound-guided using the Seldinger technique under local anaesthesia [15]. The right-sided insertion was preferred unless of medical contraindications.

A small needle was used accessing the target vein followed by introduction of a soft-tipped guidewire to determine the necessary PICC length. The needle was then removed and peel-away sheath was inserted over the guidewire. After the guidewire and dilator were removed, the catheter was threaded through introducer under fluoroscopic control to final tip location at the cavoatrial junction [14, 17].

Fixation to the skin was performed in all patients with sutureless devices (e.g. StatLock® Catheter Stabilization Device, Bard Access Systems) and chlorhexidine-impregnated transparent waterproof films (e.g. Tegaderm™ CHG, 3 M Deutschland GmbH) due to our hospital standard operating procedures (Image 1).

Maintenance and drug delivery were accomplished by trained medical personnel in accordance with hygiene recommendations [2]. Nursing protocol for PICC care included redressing of the catheter exit site with an aseptic technique, flushing and locking of PICCs with prefilled 10 ml normal saline syringes by pulsatile method before and after every intravenous drug delivery

[18, 19]. In both in- and outpatients, PICC maintenance was performed at weekly intervals.

In hospitalized patients, PICC was visually inspected for possible complications at every drug delivery. Ambulant patients got weekly PICC care in our outpatient department. No heparin locking was used, as it is associated with significant risks and no apparent benefit [18].

## Time course of radiation therapy and PICC usage

The PICC insertion was usually carried out as outpatient procedure at the Institute for Diagnostic and Interventional Radiology at Jena University Hospital.

Shortly thereafter patients were hospitalized for initiation of the multimodal radio-oncological treatment. Chemotherapy, immunotherapy, parenteral nutrition or a combination of these was usually administered there via the PICC.

Subsequently patients were discharged and received the rest of radiation therapy on outpatient basis with the PICC still in situ. This venous access was then used for regular blood draws, drug administration and parenteral nutrition.

Readmissions were mostly planned for the next course of chemotherapy but also unplanned because of PICC or oncological complications.

This described switch between outpatient and inpatient treatment happened up to six times (median, 2; range, 0–6 times) depending on the individual radio-oncological treatment concept.

A small part of patients ( $n = 109$ , 20,9%) remained hospitalized during the whole oncological therapy.

PICC was removed at accomplishing the treatment or in the case of a relevant complication approved by a treating radio-oncologist.

## Statistical analysis

Both groups of individuals treated as in- and outpatient were compared by means of univariate and multivariate analysis. The  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables; Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. The multivariate analysis was performed as a regression analysis of the generalized linear models.

All  $P$  values were two-tailed, and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

The analysis of complication rates in the in- and outpatient group was carried out as a binary logistic regression analysis using a generalized estimation equation, adjusted for insertion time. All analyses were performed using SPSS (Version 20.0).

## Results

The overall technical success rate of PICC insertion was 98.7%. A total of 522 PICC systems were used for data evaluation in the follow-up period. The baseline characteristics of the patients included are described in Table 1. The total indwelling time was documented to be 18,292 catheter days. The cumulative follow-up during hospitalization was 7954 days (43.5%) and 10,338 days (56.5%) during ambulant treatment. During the follow-up period, a total of 75 PICC-associated complications resulting in removal of the catheter

were documented. The PICCs were mainly used for the application of chemotherapy ( $n = 360$ ; 69%), immunotherapy ( $n = 31$ ; 5.9%), parenteral nutrition ( $n = 42$ ; 8.0%), intensified supporting care ( $n = 22$ ; 4.2%) and combination of whose ( $n = 67$ ; 12.9%). Table 2 shows complication rate depending on type of use.

The overall complication rate was 4.1 per 1000 catheter days.

The complication rate in the outpatient group was 3.6 per 1000 catheter days vs. 4.8 per 1000 catheter days in inpatient group. There was no difference in the number of complications in these two cohorts (OR 0.976; 95% CI [0.598; 1.619];  $p = 0.924$ ).

The median indwelling time of PICC was 37 days (1–97). By day 35, about 88.3% of PICCs were still in use by outpatients had no complications. About 81.5% of the actively used catheters in the inpatient group were still free of complications after 34 days of indwelling time (Fig. 1). As shown in Table 3, the most frequent observed complications were local inflammation at the insertion site ( $n = 23$ ; 4.4%), venous thrombosis ( $n = 15$ ; 2.9%), bloodstream infection ( $n = 11$ ; 2.1%) as well as occlusion ( $n = 11$ ; 2.1%) of the PICC.

Most of the PICC complications ( $n = 61$ , 11, 7%) were considered as minor adverse events, which resulted solely in venous access removal. Major adverse events ( $n = 14$ , 2.7%) leading to (prolonged) hospitalization were mostly due to PICC-associated bloodstream infection. They occurred at a rate of 0.7 per 1000 catheter days. Microorganism isolated from the PICC tip, as well as *S. aureus* bacteraemia, could be confirmed in 2 (0.4%) of 13 (2.5%) cases. In other cases, patients presenting septic symptoms had negative microbiological blood samples. One case was diagnosed with a pulmonary artery embolism.

In a multivariate analysis, only immunotherapy could be identified as an independent risk factor for complications (OR 5.6; 95% CI [2.4; 13.1];  $p < 0.001$ ).

## Discussion

Many cancer patients receiving radiotherapy require central venous access. The choice of the device is usually made by treating physician on the basis of medical criteria, e.g. kind of intended application and duration, availability, patient's condition and guidelines.

So far, the assortment of available central venous devices for radiotherapy is limited in Germany. Currently, non-tunnelled CVCs are only used in hospitalized patients and ports are often preferred in outpatient care. The tunnelled CVC are less common central venous access types. They have low level of evidence in cancer patients receiving radiotherapy. The majority of tunnelled CVC types have been designed for highly specific medical applications (e.g. Demers® catheters for dialysis). Broviac® and Hickman® catheters are widely used in paediatric patients,

**Table 1** Characteristics of the patients studied

Characteristic	Number (%)
<i>Sex</i>	
Male	311 (59.6%)
Female	211 (40.4%)
<i>Age (years)</i>	
18–39	16 (3.1%)
40–65	204 (39.1%)
65+	302 (57.8%)
<i>ICD-10 diagnoses</i>	
C00–C14 lips, oral cavity, pharynx	86 (16.5%)
C15–C26 digestive organs	265 (50.8%)
C30–C39 respiratory system and intrathoracic organs	47 (9.0%)
C43–C44 skin	2 (0.4%)
C50 mammary gland	2 (0.4%)
C51–C58 female genitalia	59 (11.3%)
C64–C68 urinary organs	6 (1.1%)
C69–C72 central nervous system, eyes	6 (1.1%)
C73–C75 thyroid and other endocrine glands	2 (0.4%)
C76–C80 malignant neoplasms of ill-defined, other secondary and unspecified sites	45 (8.6%)
C81–C96 malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic and related tissue	2 (0.4%)
<i>ECOG – performance status*</i>	
0	281 (53.8%)
1	208 (39.8%)
2	28 (5.4%)
3	4 (0.8%)
4	1 (0.2%)
<i>T-stage**</i>	
1	55 (10.5%)
2	107 (20.5%)
3	193 (37.0%)
4	119 (22.8%)
N/S	48 (9.2%)
<i>N-stage***</i>	
0	131 (25.1%)
1+	333 (63.8%)
N/S	58 (11.1%)
<i>Treatment strategy</i>	
Neoadjuvant	150 (28.7%)
Adjuvant	199 (38.1%)
Definitive	173 (33.1%)
<i>Intent-to-treat****</i>	
Curative	395 (75.7%)
Palliative	127 (24.3%)

\*ECOG performance status: Activity status to estimate general condition of oncological patients. The scale ranges from 0 (unimpaired activity) to 5 (death) [40]

\*\*T-stage (tumour): extension and behaviour of the primary tumour

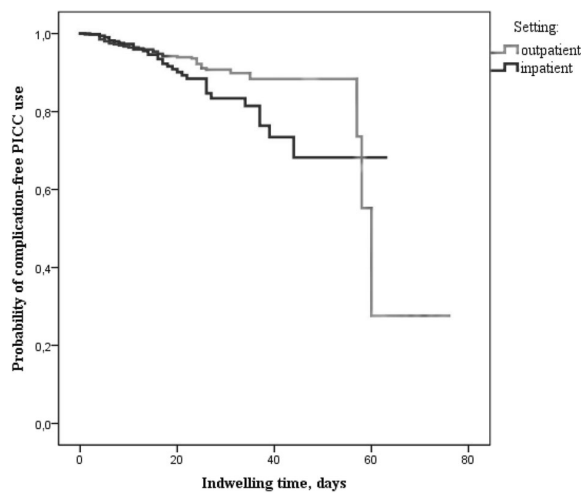
\*\*\*N-stage (nodule): lack or presence of regional lymph node metastases

\*\*\*\*Initial intent to treat, without consideration of the actual outcome

**Table 2** Complication frequency in relation to use

Use	Frequency of use	Complication rate
Exclusively for chemotherapy	360 (69%)	38 (7.3%)
Exclusively for immunotherapy	31 (5.9%)	12 (2.3%)
Exclusively for parenteral feeding	42 (8.0%)	8 (1.5%)
Chemotherapy and parenteral feeding	51 (9.8%)	9 (1.7%)
Immunotherapy and parenteral feeding	16 (3.1%)	3 (0.6%)
Other	22 (4.2%)	5 (1.0%)
Overall	522	75 (14.4%)





Number at risk				
outpatient	522	318	26	1
inpatient	522	120	20	2

**Fig. 1** Likelihood of a complication-free PICC use

whereas Groshong® and Broviac® catheters are common in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation or for home parenteral nutrition [20].

The use of non-tunnelled CVC as short-term access is limited to hospitalized patients and cannot be utilized in outpatient setting. It should stay in situ for no longer than 14 days to avoid complications [13, 14]. We would like express our fundamental misgiving in relation to frequent CVC placements because of insertion risk and patients stress.

Implantable port (chest-port, groin-port or upper-limb-port (PICC-port)) is suggested as permanent venous access requiring a minor surgery for placement. They are not appropriate for use < 30 days [13]. There is mostly no compelling need for them during standard radiation oncology protocols < 60 days either.

The indication for the port system in the context of long-term multimodal therapy concepts should be made individually. In this regard, the PICC can be deployed with much more temporal flexibility, from a few weeks up to 6 months [2, 3, 14, 15].

A significant advantage of PICC over the port and tunnelled CVC is the low risk of procedure-related trauma, low risk of significant bleeding and easy to achieve local haemostasis even in a state of poor coagulation [15, 21].

The maintenance of PICC is simple; it requires only a professional competence in dealing with central venous catheters but no special training. Even a proportion of patients can be responsible for their own PICC care when discharged from hospital in between treatment regimens. The maintenance procedure is not demanding and stress-free because it is not associated with an invasive port chamber puncture [12].

The PICC removal is simple and can be quickly performed even by nurses. On the contrary, tunnelled CVC and port-related complications require a surgery for revision or explantation [22, 23].

PICC has many decisive advantages over other venous access types, but it has not been established on a nationwide basis because of various arguable reasons until now.

The German Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention [Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, KRINKO] negatively appraises PICCs as the preferred central venous access. These concerns arise from studies conducted on critically ill patients on ICU wards [24–27]. The insights however are probably not valid in other (e.g. cancer) patient groups.

One of the most frequent, clinically relevant complications of all types of intravascular devices (IVD) is bloodstream infections (BSI). The incidence rates of IVD-related BSI are lowest with ports (0.1–0.2 per 1000 catheter-days), the highest with non-tunnelled CVCs (2.3–2.7 per 1000 catheter days); PICCs show an intermediate risk profile (0.4–2.1 per 1000 catheter days) [24, 28, 29].

**Table 3** Types of complications and their frequency

Type of complication	Total frequency n (%) [per 1000 catheter days]	Outpatient frequency n (%) [per 1000 catheter days]	Inpatient frequency n (%) [per 1000 catheter days]
Local inflammation	23 (4.4%) [1.26]	13 (2.5%) [1.26]	10 (1.9%) [1.26]
Bloodstream infection	11 (2.1%) [0.60]	2 (0.4%) [0.19]	9 (1.7%) [1.13]
Occlusion	11 (2.1%) [0.60]	6 (1.1%) [0.58]	5 (1.0%) [0.63]
Dislocation	6 (1.1%) [0.33]	2 (0.4%) [0.19]	4 (0.8%) [0.50]
Deep vein thrombosis	15 (2.9%) [0.82]	9 (1.7%) [0.87]	6 (1.1%) [0.75]
Local bleeding	1 (0.2%) [0.05]	0	1 (0.2%) [0.13]
Septic thrombosis	2 (0.4%) [0.11]	1 (0.2%) [0.10]	1 (0.2%) [0.13]
Pulmonary artery embolism	1 (0.2%) [0.05]	1 (0.2%) [0.10]	0
Local allergic reaction	1 (0.2%) [0.05]	1 (0.2%) [0.10]	0
Accidental dislocation	4 (0.8%) [0.22]	2 (0.4%) [0.19]	2 (0.4%) [0.25]
Overall	75 (14.4%) [4.10]	37 (7.1%) [3.58]	38 (7.3%) [4.78]

Irrespective the site of port placement, chest or upper limb, there is an identical risk of infectious complications [30]. The incidence of BSI in tunnelled CVC (1,8–7,9 per 1000 catheter days) is highly dependent on study population and CVC usage [31]. The highest complications were observed in immunocompromised hosts.

In our cohort, the overall rate of PICC bloodstream infections was 0.6 per 1000 catheter days, thus comparable to the rate reported previously.

Consistent with observations by Maki et al., bloodstream infections occurred less frequently 0.2 per 1000 catheter days in the outpatient setting, than in the hospitalized patients 1.2 per 1000 catheter days [24]. A lower risk of BSI in ambulant patients can be due a less frequent and in general different use of IVD. It suggests a favourable safety profile of PICC for the outpatient setting. However, the assessment of a bloodstream infection was determined clinically. In case of suspected BSI, the PICC was removed immediately. Most of the investigated blood cultures and catheter tips remained without microbiological pathogen detection. We can report detection of *Staphylococcus aureus* in two blood cultures.

The incidence of a local or systemic catheter-related thrombotic complication depends upon the IVD type, insertion site, diameter of the vessel, thrombophilia, criteria for diagnosis, etc. The highest reported incidence of thrombosis was therefore observed in critically ill patients, in individuals with prior thrombotic events, active tumour disease and systemic inflammation accompanied by leucocytosis  $>12$  Gpt/l [7, 32–34]. These risk factors were present in our cancer patients to certain extent as well. We did not perform thrombosis prophylaxis routinely.

The risk of thrombotic event occurrence varies amongst different cancer entities. The highest rates have been observed in malignancies of the pancreas, brain and stomach [35, 36]. Kidney, uterus, bladder, lung, colon [35] as well as hematologic malignancies are associated with relatively high risk of thrombosis [37]. Lower risk of thrombotic event is suspected for patients with breast, head and neck or prostate cancer [37, 38]. Especially in the treatment of lung, mediastinal, head and neck cancer, the radiation field can involve the PICC and the corresponding venous vessel. Apparently the radiation beam itself can have thrombogenic effects on vessels [39]. It is not clear whether the accumulation of local thrombogenic factors in this patient group results in a higher rate of PICC-associated thrombosis.

A significant part of PICCs in our cohort ( $n = 237$ , 45,4%) was anatomically involved in to the radiation field (“head and neck cancer”  $n = 132$ ; “oesophageal tumours”  $n = 77$ , “lung cancer/thoracic tumors”  $n = 28$ ). This circumstance did not statistically increase the rate of local thrombotic events ( $p = 0,722$ ). The greatest part ( $n = 10$ ) of PICCs removed due to venous thrombosis was not situated in the radiation beam. The thrombogenic effect of the radiation to the venous vessel may be low and thus statistically not apparent. In our opinion, no

change of clinical routine in placing PICCs in regard to a possible radiation field is needed.

In previous studies, PICC placement was associated with a greater risk of deep vein thrombosis (DVT) (OR 0.43; 95% CI 0.23–0.80) than ports 0.11 per 1000 catheter days [7, 28, 40]. The incidence of thrombotic complication for PICC varies between 5 and 15% for hospitalized patients and between 2 and 5% for ambulatory patients [41].

The incidence of thrombosis observed in our patients 2.8% (0.82 per 1000 catheter days) corresponds to that evidence.

As with all centrally inserted catheters, the incidence of thrombosis increases depending on the effective catheter diameter and thus the number of lumens used [7, 32, 42]. Double lumen PICCs were fully sufficient in our radio-oncologic patients; we routinely used only this PICC type.

As DVT is common in PICC, benefit risk profile assessment should be performed individually. The clinical situation and the patient’s needs should be examined and considered to provide an optimal therapy on the one hand but also minimize the risk of thrombosis on the other hand.

The most cases of PICC-associated DVT diagnosed clinically due to lacking duplex sonographic verification, which was not logistically available. One prospective study found that 75% of patients identified with DVT were asymptomatic [43]. That is why a higher thrombosis incidence in our cohort can be suspected. The prognostic meaning and the outcome of such occult undiagnosed DVTs remain unclear. Although the PICC does not necessarily have to be removed when detecting a thrombosis, we never left it in situ if this complication was suspected. Ultimately, it could have continued to be used if patency and no infection were assumed [44].

In our analysis, multivariate logistic regression found the immunotherapy with cetuximab and was an independent risk factor for PICC-related complications. Out of 31 patients who received the immunotherapy, 9 developed inflammation at the catheter exit site. Common side effects with cetuximab include disseminated erythema, acneiform rashes and local superinfections [45]. These cutaneous side effects are mediated via the EGF receptor of the skin and hair follicles. It is possible that the increased incidence of local skin reactions at the PICC exit site in patients receiving cetuximab therapy can be explained by this aetiological mechanism. The recommendations for the management of cutaneous side effects of immunotherapy are not designed to address local complications at the catheter exit sites and are, therefore, not transferable to them.

The therapeutic regimen of thoracic, ENT (ear-nose-throat) and mediastinal cancer patients regularly include the irradiation of the supraclavicular or cervical lymph node regions in combination with systemically applied chemotherapy or immunotherapy. CVCs and ports inserted into the jugular and subclavian veins, as well as associated dressings can interfere with the irradiation fields. Other possible complication is a pronounced radiodermatitis with skin desquamation and

superinfection. In such situations, a PICC or PICC-port placed on the upper arm, hence outside the irradiation field, is a very good alternative to manage the treatment successfully.

The main limitation of our study is not only the retrospective data assessment but also the subjectivity of clinical decisions made in particular patient. All patients were treated by a doctor team. The amount of documented complications, the appraisal of their severity and particular their management were dependent on the perceived clinical context, doctor's qualification and expertise, as well the on patient factors. Wishing to minimize PICC associated risks especially in ambulant patients, we removed the culprit IVD on a suspicion of complication generously. This corresponds to a very conservative and defensive PICC management, which leads to statistically elevated complication rate. To realize a more liberal management, a practical experience gain in dealing with the PICC on both the medical and nursing sides (nursing services, general practitioners) is needed.

In summary, PICCs represent a safe alternative to the port system implantation in cancer patients receiving radiotherapy and maintaining the venous access for repeated admissions on out- or inpatient basis from weeks to a maximum of 6 months.

**Author contributions** Ulf Teichgräber and Dorothea Mielke are responsible for study conception and design and analysis and interpretation of data. All authors drafted or revised the manuscript, have read and approved its final version, and are accountable for all aspects of the paper.

**Funding Information** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The study was financed by the budgetary resources of the department of radiology, University Hospital Jena, Germany. The study was neither funded nor sponsored by a third party.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### References

- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Hatano M, Hattori S, Hara T (2006) Long-term use of peripherally inserted central venous catheters for cancer chemotherapy in children. *Support Care Cancer* 14(2):153–160. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0848-x>
- Hans M (2017) Pflegeleitfaden PICC-Line. <http://radiologie.charite.de/pflegeleitfaden/>

- Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, Mizue N, Inazawa N, Igarashi K, Tsutsumi H, Suzuki N (2011) An evaluation of peripherally inserted central venous catheters for children with cancer requiring long-term venous access. *Int J Hematol* 94(4):372–377. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0928-2>
- Hoshal VL Jr (1975) Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg* 110(5):644–646
- MacDonald AS, Master SK, Moffitt EA (1977) A comparative study of peripherally inserted silicone catheters for parenteral nutrition. *Can Anaesth Soc J* 24(2):263–269
- Menendez JJ, Verdu C, Calderon B, Gomez-Zamora A, Schuffelmann C, de la Cruz JJ, de la Oliva P (2016) Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children. *J Thromb Haemost* 14(11):2158–2168. <https://doi.org/10.1111/jth.13478>
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA (2013) Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 382(9889):311–325. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60592-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60592-9)
- Ho C, Spry C (2017) CADTH rapid response reports. In: central venous access devices (CVADs) and peripherally inserted central catheters (PICCs) for adult and pediatric patients: a review of clinical effectiveness and safety. Canadian Agency for Drugs and Technologies in health copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in health., Ottawa (ON),
- Cotogni P, Pittiruti M (2014) Focus on peripherally inserted central catheters in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 3(4):80–94. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v3.i4.80>
- Fearonce G, Faraklas I, Saffle JR, Cochran A (2010) Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters in burn patients: a comparative review. *J Burn Care Res* 31(1):31–35. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181cb8eaa>
- Yamaguchi RS, Noritomi DT, Degaspere NV, Munoz GOC, Porto APM, Costa SF, Ranzani OT (2017) Peripherally inserted central catheters are associated with lower risk of bloodstream infection compared with central venous catheters in paediatric intensive care patients: a propensity-adjusted analysis. *Intensive Care Med* 43(8):1097–1104. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4852-7>
- Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HAF (2011) Portsysteme als integraler Bestandteil von Chemotherapien. *Dtsch Arztebl Int* 108(9):147–154. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0147>
- Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O'Grady NP, Safdar N, Trerotola SO, Saran R, Moureau N, Wiseman S, Pittiruti M, Akl EA, Lee AY, Courey A, Swaminathan L, LeDonne J, Becker C, Krein SL, Bernstein SJ, Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters P (2015) The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method. *Ann Intern Med* 163(6 Suppl):S1–S40. <https://doi.org/10.7326/M15-0744>
- Gebauer B, Beck A, Wagner HJ (2008) Zentralvenöse Katheter: Diagnostik von Komplikationen und therapeutische Optionen. *Radiologie up2date* 8(02):135–154. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995703>
- Gebauer B, Teichgraber UK, Podrabsky P, Beck A, Wagner HJ (2004) Ultrasound- and fluoroscopy-guided implantation of peripherally inserted central venous catheters (PICCs). *Rof* 176(3):386–391. <https://doi.org/10.1055/s-2004-812737>
- Gorski LA (2017) The 2016 infusion therapy standards of practice. *Home Healthcare Now* 35(1):10–18. <https://doi.org/10.1097/nhh.0000000000000481>
- Cho CH, Schlattmann P, Nagel S, Schmittbutner N, Hartung F, Teichgraber UK (2018) Cephalad dislocation of PICCs under different upper limb positions: influence of age, gender, BMI, number

- of lumens. *J Vasc Access* 19(2):141–145. <https://doi.org/10.5301/jva.5000809>
18. Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, Vassallo F, Bonvento M, Pastorino S, Bruzzi P (2012) Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nurs* 35(4):E35–E42. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31823312b1>
  19. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S, Healthcare Infection Control Practices Advisory C (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 39(4 Suppl 1):S1–S34. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.01.003>
  20. Partiiell implantierte zentralvenöse Katheter (2015) Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/partiiell-implantierte-zentralvenoese-katheter/@@guideline/html/index.html>
  21. Hoch JR (1997) Management of the complications of long-term venous access. *Semin Vasc Surg* 10(3):135–143
  22. Kausche S, Nagel SN, Teichgraber U (2011) Interventional radiological imaging and treatment of port catheter dysfunctions. *Rofo* 183(3):260–266. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245879>
  23. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, Pinto D, Cardoso F, Committee EG (2015) Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v152–v168. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv296>
  24. Maki DG, Kluger DM, Cmich CJ (2006) The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 81(9):1159–1171. <https://doi.org/10.4065/81.9.1159>
  25. Safdar N, Maki DG (2005) Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 128(2):489–495. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.489>
  26. Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S (2012) Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med* 125(8):733–741. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.010>
  27. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N (2013) The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(9):908–918. <https://doi.org/10.1086/671737>
  28. Teichgraber UK, Kausche S, Nagel SN, Gebauer B (2011) Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol* 21(6):1224–1232. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-2045-7>
  29. Kluger DM, Maki DG (1999) The relative risk of intravascular device-related bloodstream infections with different types of intravascular devices in adults: a meta-analysis of 206 published studies (abstract). *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:95–96. <https://doi.org/10.1017/S0195941700072866>
  30. Fonseca IY, Krutman M, Nishinari K, Yazbek G, Teivelis MP, Bomfim GA, Cavalcante RN, Wolosker N (2016) Brachial insertion of fully implantable venous catheters for chemotherapy: complications and quality of life assessment in 35 patients. *Einstein (Sao Paulo)* 14(4):473–479. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016A03606>
  31. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D (1998) Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 77(2):83–101. <https://doi.org/10.1097/00005792-199803000-00002>
  32. Chopra V, Kaatz S, Conlon A, Paje D, Grant PJ, Rogers MAM, Bernstein SJ, Saint S, Flanders SA (2017) The Michigan risk score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 15(10):1951–1962. <https://doi.org/10.1111/jth.13794>
  33. Lee AY, Levine MN (2003) Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 107(23 Suppl 1):117–121. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
  34. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR (2006) Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>
  35. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH (2006) Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *JAMA Intern Med* 166(4):458–464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
  36. Wun T, White RH (2009) Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 22(1):9–23. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.001>
  37. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR (2005) Malignancies, Prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 293(6):715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
  38. Haen P, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L (2019) Thrombosis risk associated with head and neck cancer: a review. *Int J Mol Sci* 20(11):2838. <https://doi.org/10.3390/ijms20112838>
  39. Guy J-B, Bertoletti L, Magné N, Rancoule C, Mahé I, Font C, Sanz O, Martín-Antorán JM, Pace F, Vela JR, Monreal M (2017) Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.006>
  40. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, Young A, De Cicco M, Biffi R, van Rooden CJ, Huisman MV, Fagnani D, Cimminiello C, Moia M, Magagnoli M, Povoski SP, Malak SF, Lee AY (2011) Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost* 9(2):312–319. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04126.x>
  41. Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V (2015) Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med* 128(7):722–738. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.027>
  42. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, Woller SC, Stevens SM, Elliott CG, Weaver LK (2010) Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 138(4):803–810. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0154>
  43. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, Luciani JA, Avan P, Frija G, 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. <https://doi.org/10.1148/radiol.2203001181>
  44. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (2015) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Register Nr 065/002. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002I\\_S2k\\_VTE\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002I_S2k_VTE_2016-01.pdf)
  45. Habl G, Potthoff K, Haefner MF, Abdollahi A, Hassel JC, Boller E, Indorf M, Debus J (2013) Differentiation of irradiation and cetuximab induced skin reactions in patients with locally advanced head and neck cancer undergoing radioimmunotherapy: the HICARE protocol (head and neck cancer: immunochemo and radiotherapy with erbitux) - a multicenter phase IV trial. *BMC Cancer* 13:345. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-345>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Diskussion

Die vorliegende Arbeit analysierte das Sicherheitsprofil und die Praktikabilität der PICC im ambulanten und stationären Bereich anhand einer repräsentativen Gruppe nicht-hämatologisch erkrankter und radioonkologisch behandelter Patienten. Durch eine geringe Ausschlussrate von 4,2 % u. a. auf Grund fehlender Dokumentation und einer hohen technischen Erfolgsrate bei der PICC-Anlage von 98,7 % konnte die Mehrheit der Fälle eingeschlossen und erfolgreich ausgewertet werden.

Bei der Einschätzung des Sicherheitsprofils kommt der Beurteilung von Häufigkeit und Schwere der beobachteten Komplikationen die entscheidende Bedeutung zu.

Zu den schwerwiegendsten und klinisch relevantesten Komplikationen der zentralvenösen Zugänge gehören die Blutstrominfektionen. Diese treten in größeren Studien bei nichtgetunnelten ZVK mit 2,3 - 2,7 pro 1000 Kathetertagen, bei PICC mit 0,4 - 2,1 pro 1000 Kathetertagen und bei Ports mit 0,1 - 0,2 pro 1000 Kathetertagen auf (Maki et al. 2006, Teichgraber et al. 2011, Kluger und Maki 1999). Die Rate an Blutstrominfektionen von 0,6 pro 1000 Kathetertage in unserer Kohorte war somit den in der Literatur beschriebenen Raten vergleichbar. Wie auch in der gängigen klinischen Praxis, wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung der V. a. eine Blutstrominfektion klinisch gestellt.

Die meisten der abgenommenen Blutkulturen und Katheterspitzen blieben jedoch ohne mikrobiologischen Erregernachweis. Im Falle einer positiven Blutkultur handelte es sich um *Staphylococcus aureus*, was das mögliche Keimspektrum in solchen Situationen unterstreicht. Übereinstimmend mit vorherigen Beobachtungen von Maki et al. traten bei den Patienten im ambulanten Bereich die Blutstrominfektionen (0,2 pro 1000 Kathetertage) tendenziell seltener als im stationären Bereich (1,2 pro 1000 Kathetertage) auf (Maki et al. 2006). Dies ist möglicherweise durch die jeweils unterschiedliche Benutzungsart und -häufigkeit zu erklären und spricht für das günstige Sicherheitsprofil der ambulanten Benutzung.

Zu den ebenfalls häufig auftretenden und klinisch relevanten Komplikationen zählen katheterassoziierte tiefe Venenthrombosen. Dabei spielt für das Risiko einer lokalen oder systemischen thrombotischen Komplikation neben der Beschaffenheit und der Geometrie der gewählten Zugangsart auch die Thrombophilie des Patienten eine große Rolle. Die höchsten Thromboseraten werden daher bei Patienten mit bereits vorangegangenen thrombotischen Ereignissen, aktiver Tumorerkrankung, kritisch

Kranken oder bei Inflammation mit Leukozyten über 12.000 Gpt/l beobachtet (Chopra et al. 2013b, Chopra et al. 2017, Lee und Levine 2003, Blom et al. 2006).

So werden die Thromboseraten für ZVK in der Literatur mit 0,3 pro 1000 Kathetertagen und die für Ports mit 0,11 pro 1000 Kathetertagen angegeben (Lee et al. 2006, Teichgraber et al. 2011).

Die bisher publizierten PICC-assoziierten Thromboseraten bei Studien mit größeren Patientenkohorten schwanken zum Teil stark und liegen in den Gruppen der gemischt onkologischen nicht-hämatologischer Patienten zwischen 2 % und 8,8 %, im Mittel bei 6,67 % (Chopra et al. 2013b).

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte man eine Thromboserate von 2,8 % (0,82 pro 1000 Kathetertage) beobachten. Diese war somit deutlich geringer als die PICC-assoziierte Thromboserate in der Kohorte intensivmedizinischer Patienten 13,9 %, auf die sich im Wesentlichen die KRINKO in ihrer negativen PICC-Bewertung beruft (KRINKO 2017, Chopra et al. 2013b). Somit scheint die PICC-Benutzung bei onkologischen Patienten unter diesem Aspekt deutlich sicherer zu sein.

Grundsätzlich ist es immer noch nicht abschließend geklärt, ob eine generelle medikamentöse Thromboseprophylaxe bei onkologischen Patienten mit einem zentralvenösen Zugang die Thromboserate effektiv senken kann (Akl et al. 2008). Eine routinemäßige Thromboseprophylaxe einzig aufgrund der PICC-Anlage erfolgte in unserem Patientenkollektiv nicht; eine entsprechende Medikation aufgrund internistischer Komorbiditäten kam jedoch regelmäßig vor. Es existiert eine Reihe an Instrumenten, die sowohl das allgemeine Thromboserisiko als auch das Risiko einer PICC-assoziierten Thrombose für einem Patienten bestimmen können (Mulder et al. 2019, Chopra et al. 2017). Da jedoch die primär prophylaktische Antikoagulation bei onkologischen Patienten in Studien bis jetzt zu keinem signifikanten Überlebensvorteil geführt hat und mit einem relevanten Blutungsrisiko verbunden ist, soll eine eventuelle Indikation individuell und gründlich bedacht werden (Akl et al. 2008).

Ein wesentlicher Teil der Thromboserisikofaktoren scheint endogen und nicht direkt beeinflussbar zu sein. Ein ärztlich direkt beeinflussbarer Risikofaktor ist die Wahl des implantierten PICC-Modells. Bei PICC steigt das Thromboserisiko mit der Anzahl der verwendeten Lumen und somit mit dem effektiven Durchmesser an (Chopra et al. 2013b, Evans et al. 2010, Grove und Pevec 2000, Chopra et al. 2017). Beim genannten Patientenkollektiv wurden routinemäßig zweilumige PICC benutzt. Dies

war für die simultane Applikation von gegebenenfalls nicht kompatiblen Medikamenten ausreichend; während einer chemotherapeutischen Dauerinfusion stand ein weiterer zentralvenöser Zugang, z. B. zur parenteralen Ernährung, Medikamentenapplikation und Blutentnahme, zur Verfügung. Es sollte jeweils im Einzelfall individuell eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Notwendigkeit eines Multilumenkatheters erfolgen, um einerseits eine optimale Therapie durchführen zu können und andererseits das Thromboserisiko zu senken.

Bei einem Großteil der klinisch diagnostizierten katheterassoziierten tiefen Venenthrombosen fehlte die duplexsonographische Verifikation, da diese logistisch nicht zur Verfügung stand, was zum Teil die klinische Praxis in Deutschland widerspiegelt. Wenn auch beim Nachweis einer Thrombose der PICC nicht zwangsläufig entfernt werden muss, wurde dieser im Patientenkollektiv nie belassen. Letztendlich hätte er bei Durchgängigkeit und fehlendem Hinweis auf eine Infektion weitergenutzt werden können (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2018, Register Nr. 065/002).

In der Analyse war die Immuntherapie in Form von ausschließlicher Cetuximabgabe ein unabhängiger Risikofaktor für eine PICC-Komplikation. Überdurchschnittlich häufig, bei 9 von 12 Komplikationen, handelte es sich dabei um lokale Hautreaktionen an der Katheteraustrittsstelle. Zu den häufigen Nebenwirkungen von Cetuximab, vermittelt über EGFR der Haut und der Haarfollikel, gehören dissiminierte Erytheme, papulopustulöse Exantheme und lokale Superinfektionen (Habl et al. 2013). Es ist möglich, dass die gezeigte erhöhte Komplikationsrate an der PICC-Einstichstelle in Kombination mit der Cetuximabtherapie in diesem ätiologischen Zusammenhang steht. Die Empfehlungen zum Management der kutanen Nebenwirkungen der Immuntherapien sind nicht für die Behandlung lokaler Komplikationen an den Katheteraustrittsstellen konzipiert und daher nicht direkt auf diese übertragbar. Bis jetzt fehlen wissenschaftliche Daten, dass eine lokale oder systemische Therapie der dermalen Nebenwirkungen die lokalen Komplikationen an der Insertionsstelle effektiv senken bzw. die Indikation zur PICC-Entfernung verhindern kann.

Außer der diskutierten Klasse der EGFR-Inhibitoren gibt es eine Reihe neuerer Tumormedikamente, die in ihrem häufig sehr spezifischen Nebenwirkungsspektrum auch kutane Nebenwirkungen aufweisen.

Zu erwähnen in diesem Zusammenhang sind z. B. Multikinase-, c-KIT, BRAF- und MEK-Inhibitoren (Gutzmer et al. 2012). Auch bei Behandlung mit neuen Immuncheckpoint-Inhibitoren treten bei 46 - 62 % der Behandelten Hautreaktionen wie Exanthem, Pruritus, Vitiligo auf (Heinzerling et al. 2019).

Inwieweit eine Therapie mit neuen Substanzgruppen ebenfalls ein Risikofaktor für eine PICC-Komplikation darstellt, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Der PICC hat gegenüber anderen Zugangsarten viele entscheidende Vorteile, kommt jedoch bisher aus unterschiedlichen Gründen in Deutschland nicht flächendeckend zur Anwendung. Gerade in den Gebieten ohne entsprechendes PICC-Angebot besteht bei ambulant tätigen Pflegepersonal und den niedergelassenen Kollegen häufig ein relevantes Informationsdefizit bezüglich der Funktionsweise, Pflege und Komplikationen des PICCs.

Dabei ist die PICC-Anlage preiswerter als die Portanlage (Rotzinger et al. 2017). Bei PICC-Liegezeiten unter 12 Monaten sind dessen gesamte Kosten geringer als die des Portsystems und denen mit längeren Liegezeiten vergleichbar (Fang et al. 2017). Die Anlageprozedur des PICCs selbst ist mit ca.10 Minuten nur halb so lang wie die des Ports (Rotzinger et al. 2017). Gegenüber dem Port zeichnet sich die PICC-Anlage durch eine geringere Invasivität und daher sichere Durchführbarkeit auch bei schlechter Gerinnungssituation aus (Gebauer et al. 2004). Dies bringt einen großen Vorteil in Situationen mit laufender therapeutischer Antikoagulation und bei Patienten mit kompromittierter Gerinnungslage auf Grund internistischer Komorbiditäten.

Für die PICC-Anlage benötigt man in Deutschland nicht nur die entsprechende Eingriffsrauminfrastruktur, sondern auch speziell geschulte Ärzte. Die Anlageprozedur ist jedoch schnell erlernbar, aus anatomischen Gründen wenig komplikationsträchtig und wird im amerikanischen Raum daher auch durch Krankenschwestern durchgeführt. Grundsätzlich ist die PICC-Pflege unkompliziert und eine Pflegefachkraft, die in den Umgang mit zentralvenösen Kathetern eingewiesen ist, bedarf keiner speziellen Schulung. Bei einer geplanten Entlassung eines PICC-Trägers in die Häuslichkeit, onkologische Rehabilitation oder sonstige Pflegeeinrichtung muss jedoch neben einer ambulanten PICC-Pflege auch eine kurzfristig erreichbare, in der Regel ärztliche Expertise bei möglichen Komplikationen vorgehalten werden.

Dabei kann ein PICC sogar durch ein nicht speziell geschultes Pflegepersonal ohne Probleme entfernt werden (Rotzinger et al. 2017). Bei Komplikationen am Port



dagegen ist meist eine Operation zur Revision oder Explantation erforderlich (Kausche et al. 2011). Im Falle einer katheterassoziierten Blutstrominfektion kann dies bei PICC-Trägern zu einem zeitlichen und klinisch relevanten Vorteil bei der Elimination der Bakteriämiequelle führen. Andererseits sinkt dadurch auch die Hemmschwelle, den PICC vorschnell zu entfernen.

Die Manipulationen bei der PICC-Pflege sind wenig patientenbelastend. Vor allem aber entfällt die Notwendigkeit einer wöchentlichen invasiven Portkammerpunktion (Teichgräber et al. 2011). Da offensichtlich noch weitere Faktoren bei der Zufriedenheit der Patienten mit ihrem Zugang eine Rolle spielen, hat die Pflegeprozedur scheinbar nur eine geringe subjektive Wichtigkeit. Denn in den Patientenumfragen ist die Zufriedenheit mit dem Port gelegentlich höher (Fang et al. 2017). Wichtiger als die Lebensqualität ist jedoch immer die Vermeidung möglicher therapieassoziierten Komplikationen (*primum non nocere*). Dabei ist die Lokalisation der Kathetereintrittsstelle für die Komplikationsrate in der Radioonkologie von nicht vernachlässigbarer Bedeutung. Vor allem bei Patienten mit Thorax-, HNO- und Mediastinaltumoren ist häufig eine Mitbestrahlung der supraclavicular oder cervical-Region in Verbindung mit zentralvenöser Applikation einer Chemotherapie notwendig. Jugulär und subclavicular eingeführte ZVK und Ports sowie die dazugehörigen Pflasterverbände kommen zwangsläufig im Bestrahlungsgebiet zu liegen, was zu einer Verstärkung der Radiodermatitis mit ausgeprägten Epitheliolysen sowie dem Risiko der Superinfektion führen kann. In solchen Situationen ist der PICC mit seiner Lage am Oberarm und somit außerhalb des Bestrahlungsfeldes eine sehr gute Alternative.

Aus gesundheitspolitischen Gründen sollen möglichst viele medizinische Leistungen ambulant erbracht werden, vor allem wenn eine stationäre Behandlung vermeidbar ist.

Im Bereich der Radioonkologie bedeutet dies bereits heute, dass Patienten mit einem guten funktionellen Status, die eine Radiochemotherapie erhalten, nur zur Applikation der Chemotherapie hospitalisiert werden. Abhängig von Tumorentität, Behandlungsansatz und Therapieverträglichkeit etc. kommt es dadurch z. T. zu einem wöchentlichen Wechsel zwischen stationärer und ambulanter Therapiephase. Der PICC wird dabei in erster Linie zur Zytostatikagabe und zum Therapiemonitoring, aber auch für supportivtherapeutische Maßnahmen, wie parenterale Ernährung, eingesetzt.

Denkbar ist dabei den Einsatzbereich auch durch eine ambulante Fortsetzung der stationär begonnenen intravenösen Therapien, wie parenterale Ernährung und Infusionstherapien sowie z. B. Schmerzpumpen im palliativen Versorgungskonzept zu ergänzen. Vor allem könnte der PICC eine Alternative für Patienten darstellen, die weiterhin eine kurz- bis mittelfristige Behandlung benötigen, die aber aus sonstigen Gründen im häuslichen Umfeld, Hospiz, Pflegeheim betreut werden möchten. Dies würde perspektivisch nicht nur die Patientenautonomie stärken, sondern auch die Krankenhausliegezeiten und die damit verbundenen Kosten senken.

Damit der PICC in der Radioonkologie eine breitere Verwendung findet und möglicherweise in die ambulante Versorgung der Patienten weiterer Fachdisziplinen Einzug hält, wird zunehmend solide Evidenz aus weiteren Untersuchungen benötigt. Bis jetzt können wir auf diesem Gebiet nur auf viele Beobachtungs- und wenige Interventionsstudien zurückgreifen.

Dabei sollten in Zukunft am besten prospektive randomisierten head-to-head Vergleichsstudien einzelner für die ambulante Versorgung relevanter Zugangstypen durchgeführt werden. Auch die Rate und die Schwere der möglichen Langzeitfolgen der zentralvenösen Zugänge an den Zielgefäßen sollen vermehrt berücksichtigt werden. Denn durch die Zunahme der internistisch multimorbiden Langzeitüberlebenden nach Tumortherapie steigt perspektivisch möglicherweise auch die Bedeutung der bleibenden Gefäßveränderungen nach dem Einsatz der zentralvenöser Katheter (Miller und Triano 2008). Inwieweit diese dann für die spätere medizinische Versorgung wichtig sein könnten, z. B. bei einer evtl. AV-Shuntanlage, sollte ebenfalls untersucht werden.

Für eine effektive Implementierung müssen die theoretischen und die praktischen Defizite im Umgang mit dem PICC in den entsprechenden Fachkreisen reduziert werden.

Auch die Patienten sollten vermehrt über diesen Zugangstyp und mit ihm verbundenen Vorteilen und Einschränkungen informiert werden.

Weitere gesundheitspolitische Entscheidungen z. B. zur Anpassung der bestehenden Leitlinien, zur Klärung der jeweiligen Zuständigkeiten im Versorgungsprozess sowie zur finanziellen Leistungsabbildung werden gebraucht.

Diese Erhebung ist im Wesentlichen durch ihren retrospektiven Charakter limitiert. Eventuelle Fehler in der Dokumentation können trotz größter Sorgfalt nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass die

Beurteilung der Komplikationsschwere und das Komplikationsmanagement vom klinischen Kontext, Behandlererfahrung und Patientenfaktoren abhängig waren. Bedingt durch die ambulante Nutzung der PICC wurde versucht, die PICC-assoziierten Risiken zu minimieren, indem bereits beim Verdacht auf das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion oder Thrombose immer eine Entfernung des PICC präferiert worden ist. Dies entspricht einem sehr konservativen Management und führt statistisch zu einer höheren Komplikationsrate. Mit steigenden Erfahrungswerten im Umgang mit dem PICC-System sowohl auf ärztlicher als auch pflegerischer Seite (Pflegerdienste, Hausärzte) im ambulanten Bereich ließe sich möglicherweise ein liberaleres Management mit PICC realisieren.

### **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Analyse zeigt, dass PICC für radioonkologische Patienten an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Behandlung, die im Rahmen ihrer Therapie einen vorübergehenden zentralvenösen Zugang von wenigen Wochen bis maximal 6 Monaten benötigen, eine gute Alternative zur Portanlage darstellt.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse zeugen von einer guten Praktikabilität und einem guten Sicherheitsprofil dieses Zugangstyps.

Daher sollten die praktisch tätigen Radioonkologen sich berechtigt fühlen, den PICC vermehrt bei geeigneten Patienten als eine Alternative zur Portanlage zu betrachten. Der PICC soll jedoch nicht als Konkurrenz zu den bereits etablierten Zugängen verstanden werden. Dieser stellt eine in bestimmten klinischen Situationen sinnvolle Erweiterung des Repertoires an zentralvenösen Zugängen dar.

## Literatur und Quellenverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2018, Register Nr. 065/002. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002l\\_S2k\\_VTE\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf) (Zugriff am 29.11.19)
- Gemeinsamer Bundesausschuss 2018. Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V – ASV-RL <https://www.g-ba.de/richtlinien/80/> (Zugriff am 29.11.19)
- Akl EA, Kamath G, Yosuico V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook DJ, Schunemann HJ. 2008. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer*, 112 (11):2483-2492.
- Allen AW, Megargell JL, Brown DB, Lynch FC, Singh H, Singh Y, Waybill PN. 2000. Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 11 (10):1309-1314.
- Baskin KM, Jimenez RM, Cahill AM, Jawad AF, Towbin RB. 2008. Cavoatrial junction and central venous anatomy: implications for central venous access tip position. *J Vasc Interv Radiol*, 19 (3):359-365.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. 2006. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*, 4 (3):529-535.
- Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, Martini G, Di Valvasone S, Peris A. 2011. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*, 37 (2):284-289.
- Bradford NK, Edwards RM, Chan RJ. 2015. Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for the prevention of occlusion in long term central venous catheters in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*, (11):CD010996.
- Cho CH, Schlattmann P, Nagel S, Schmittbuttner N, Hartung F, Teichgraber UK. 2018. Cephalad dislocation of PICCs under different upper limb positions: influence of age, gender, BMI, number of lumens. *J Vasc Access*, 19 (2):141-145.
- Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S. 2012. Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med*, 125 (8):733-741.
- Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N. 2013a. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34 (9):908-918.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. 2013b. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 382 (9889):311-325.
- Chopra V, Kaatz S, Conlon A, Paje D, Grant PJ, Rogers MAM, Bernstein SJ, Saint S, Flanders SA. 2017. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*, 15 (10):1951-1962.

- Clark EG, Barsuk JH. 2014. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int*, 86 (5):888-895.
- Cotogni P, Pittiruti M. 2014. Focus on peripherally inserted central catheters in critically ill patients. *World J Crit Care Med*, 3 (4):80-94.
- Ender J, Erdoes G, Krohmer E, Olthoff D, Mukherjee C. 2009. Transesophageal echocardiography for verification of the position of the electrocardiographically-placed central venous catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23 (4):457-461.
- Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, Woller SC, Stevens SM, Elliott CG, Weaver LK. 2010. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest*, 138 (4):803-810.
- Fang S, Yang J, Song L, Jiang Y, Liu Y. 2017. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. Patient preference and adherence, 11:1197-1204.
- Fearonce G, Faraklas I, Saffle JR, Cochran A. 2010. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters in burn patients: a comparative review. *J Burn Care Res*, 31 (1):31-35.
- Gallieni M, Brenna I, Brunini F, Mezzina N, Pasho S, Giordano A. 2014. Dialysis central venous catheter types and performance. *J Vasc Access*, 15 Suppl 7:S140-146.
- Gebauer B, Beck A, Wagner HJ. 2008. Zentralvenöse Katheter: Diagnostik von Komplikationen und therapeutische Optionen. *Radiologie up2date*, 8 (02):135-154.
- Gebauer B, Teichgraber UK, Podrabsky P, Beck A, Wagner HJ. 2004. [Ultrasound- and fluoroscopy-guided implantation of peripherally inserted central venous catheters (PICCs)]. *Rofo*, 176 (3):386-391.
- Gnannt R, Waespe N, Temple M, Amirabadi A, Liu K, Brandao LR, Connolly BL. 2018. Increased risk of symptomatic upper-extremity venous thrombosis with multiple peripherally inserted central catheter insertions in pediatric patients. *Pediatr Radiol*, 48 (7):1013-1020.
- Gow KW, Tapper D, Hickman RO. 2017. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am J Surg*, 213 (5):837-848.
- Grove JR, Pevec WC. 2000. Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 11 (7):837-840.
- Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A. 2012. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int*, 109 (8):133-140.
- Habl G, Potthoff K, Haefner MF, Abdollahi A, Hassel JC, Boller E, Indorf M, Debus J. 2013. Differentiation of irradiation and cetuximab induced skin reactions in patients with locally advanced head and neck cancer undergoing radioimmunotherapy: the HICARE protocol (head and neck cancer: immunochemo and radiotherapy with erbitux) - a multicenter phase IV trial. *BMC Cancer*, 13:345.
- Hans M Pflegeleitfaden PICC-Line <http://radiologie.charite.de/pflegeleitfaden/>.
- Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, Mizue N, Inazawa N, Igarashi K, Tsutsumi H, Suzuki N. 2011. An evaluation of peripherally inserted central venous catheters for children with cancer requiring long-term venous access. *Int J Hematol*, 94 (4):372-377.
- Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. 2019. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 116 (8):119-126.

- Ho C, Spry C. 2017. Central Venous Access Devices (CVADs) and Peripherally Inserted Central Catheters (PICCs) for Adult and Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Safety. Ottawa (ON).
- Hoshal VL, Jr. 1975. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg*, 110 (5):644-646.
- Kausche S, Nagel SN, Teichgraber U. 2011. [Interventional radiological imaging and treatment of port catheter dysfunctions]. *Rofo*, 183 (3):260-266.
- Kluger DM, Maki DG. 1999. The relative risk of intravascular device-related bloodstream infections with different types of intravascular devices in adults: a meta-analysis of 206 published studies (abstract). *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:95-96.
- KRINKO. 2017. Prävention von Infektionen, die von Gefasskathetern ausgehen : Teil 1 - Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60 (2):171-206.
- Krishnamurthy G, Keller MS. 2011. Vascular access in children. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 34 (1):14-24.
- Lee AY, Levine MN. 2003. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 107 (23 Suppl 1):117-21.
- Lee AYY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, Julian JA. 2006. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Catheter-Related Thrombosis in Adult Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (9):1404-1408.
- Liem TK, Yanit KE, Moseley SE, Landry GJ, Deloughery TG, Rumwell CA, Mitchell EL, Moneta GL. 2012. Peripherally inserted central catheter usage patterns and associated symptomatic upper extremity venous thrombosis. *J Vasc Surg*, 55 (3):761-767.
- MacDonald AS, Master SK, Moffitt EA. 1977. A comparative study of peripherally inserted silicone catheters for parenteral nutrition. *Can Anaesth Soc J*, 24 (2):263-269.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. 2006. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*, 81 (9):1159-1171.
- Marnejon T, Angelo D, Abu Abdou A, Gemmel D. 2012. Risk factors for upper extremity venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheters. *J Vasc Access*, 13 (2):231-238.
- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Hatano M, Hattori S, Hara T. 2006. Long-term use of peripherally inserted central venous catheters for cancer chemotherapy in children. *Support Care Cancer*, 14 (2):153-160.
- Menendez JJ, Verdu C, Calderon B, Gomez-Zamora A, Schuffelmann C, de la Cruz JJ, de la Oliva P. 2016. Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children. *J Thromb Haemost*, 14 (11):2158-2168.
- Miller KD, Triano LR. 2008. Medical Issues in Cancer Survivors—A Review. *The Cancer Journal*, 14 (6):375-387.
- Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Buller HR, van Es N, collaborators CA-p. 2019. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 104 (6):1277-1287.
- Rotzinger R, Gebauer B, Schnapauff D, Streitparth F, Wieners G, Grieser C, Freyhardt P, Hamm B, Maurer MH. 2017. Placement of central venous port

- catheters and peripherally inserted central catheters in the routine clinical setting of a radiology department: analysis of costs and intervention duration learning curve. *Acta Radiologica*, 58 (12):1468-1475.
- Safdar N, Maki DG. 2005. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest*, 128 (2):489-495.
- Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. 1991. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 13 (2):141-143.
- Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, Pinto D, Cardoso F, Committee EG. 2015. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5:v152-168.
- Teichgraber UK, Kausche S, Nagel SN, Gebauer B. 2011. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol*, 21 (6):1224-1232.
- Teichgraber UK, Nagel SN, Kausche S, Enzweiler C. 2012. Clinical benefit of power-injectable port systems: a prospective observational study. *Eur J Radiol*, 81 (3):528-533.
- Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HAF. 2011. Portsysteme als integraler Bestandteil von Chemotherapien. *Dtsch Arztebl International*, 108 (9):147-154.
- Von Kietzell M 2018. 24.11.2018. Peripher eingelegter zentraler Venenkatheter (PICC) <https://www.guidelines.ch/page/pdf/2071>.
- Yamaguchi RS, Noritomi DT, Degaspere NV, Munoz GOC, Porto APM, Costa SF, Ranzani OT. 2017. Peripherally inserted central catheters are associated with lower risk of bloodstream infection compared with central venous catheters in paediatric intensive care patients: a propensity-adjusted analysis. *Intensive Care Med*, 43 (8):1097-1104.

## **Danksagung**

An dieser Stelle danke ich allen Menschen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber kommt mein besonderer Dank zu. Stets sachlich konstruktiv, betreute er mich in allen Phasen der Promotion. Durch Entgegenkommen, Geduld und fachlichen Rat schuf er die Grundlage für die vorliegende Arbeit.

Besonderer Dank gebührt ebenfalls meinem Mann, Dr. med. Robert Koch, für die Unterstützung, Rat, Kritik und Motivation während des gesamten Schaffungsprozesses.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mir immer unermüdlich zur Seite stand.



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Zweilumiger PICC am mittleren Oberarm.

## **Lebenslauf**

aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. U. Teichgräber, Dr. rer. pol. T. Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 03.06.2020