

Komplikationen zentralvenöser Katheter und deren Management bei KurzdarmpatientInnen unter heimparenteraler Ernährung

Publikations-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Franziska Jahns

aus Osnabrück

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Martin W. von Websky
2. Gutachter: Prof. Dr. MUDr. Valentin S. Schäfer

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.09.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.1.1 Fragestellung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	10
1.4 Diskussion	14
1.5 Zusammenfassung	18
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	19
2. Veröffentlichung	24
3. Danksagung	32
4. Lebenslauf	33

Abkürzungsverzeichnis

ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
CIF	chronisches Darmversagen (<i>chronic intestinal failure</i>)
CLABSI	katheterassoziierte Infektionen der Blutbahn (<i>central line associated bloodstream infection</i>)
CRBSI	katheterbedingte Infektionen der Blutbahn (<i>catheter-related bloodstream infection</i>)
CRI	katheterassoziierte Infektionen (<i>catheter-related infection</i>)
CVC	zentralvenöser Katheter (<i>central venous catheter</i>)
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
IF	Darmversagen (<i>intestinal failure</i>)
IQR	Interquartilenabstand (<i>interquartile range</i>)
KT	Kathetertage
PN	Parenterale Ernährung (<i>parenteral nutrition</i>)
SBS	Kurzdarmsyndrom (<i>short bowel syndrome</i>)
VWD	Verweildauer

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Darmversagen (IF) ist ein seltenes Syndrom, das durch eine unzureichende Resorption von Flüssigkeit, Elektrolyten und/oder Nährstoffen über den enteralen Weg definiert ist, was eine langfristige parenterale Ernährung (PN) erforderlich macht (Pironi et al., 2016). Nach der Definition der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) kann sie kurzzeitig akut (ESPEN-Typ 1), prolongiert akut (ESPEN-Typ 2) oder chronisch (ESPEN-Typ 3) auftreten. Verschiedene Ursachen können chronisches Darmversagen (CIF) auslösen, es gibt angeborene und erworbene Formen. Bei Erwachsenen stellen chirurgische Komplikationen, wie beispielsweise ein Bridenileus, mesenteriale Ischämien, das Vorliegen eines Morbus Crohn, Motilitätsstörungen sowie Krebserkrankungen die häufigsten Ursachen für CIF dar (Allan und Lal, 2018), die jeweils ausgedehnte Dünndarmresektionen notwendig machen. In den meisten Fällen liegt dann ein Kurzdarmsyndrom (SBS) vor, definiert als eine verbleibende Gesamtdünndarmlänge von ≤ 200 cm (DiBaise et al., 2016). Bei den betroffenen PatientInnen ist nach chirurgischer Resektion durch zu wenig verbleibenden Dünndarm keine ausreichende resorptive Kapazität mehr vorhanden. Anhand anatomischer Kriterien kann das SBS nach Messing in End-Enterostomie (Messing-Typ 1), Jejunokolische Anastomose (Messing-Typ 2) und Jejunoleokolische Anastomose (Messing-Typ 3) eingeteilt werden (Messing und Joly, 2006; Lamprecht et al., 2014). Es gibt jedoch auch seltenere Erkrankungen, bei denen es trotz ausreichender Dünndarmlänge aufgrund funktioneller Störungen zu einem Resorptionsdefizit kommt und ebenfalls ein CIF vorliegt. Daher wurde von Abu Elmagd et al. (2019) eine funktionelle Klassifikation des CIF etabliert, die anhand der Ätiologie zwischen chirurgischen, mukosalen und neuromuskulären Ursachen unterscheidet. Es handelt sich beim SBS um ein sehr seltenes Krankheitsbild: In Deutschland wurde die Prävalenz für das Jahr 2011 auf circa 34 pro 1 Million EinwohnerInnen geschätzt (Websky et al., 2014).

Je nach Ausmaß der Erkrankung bzw. nach Restdünndarmlänge sind die PatientInnen auf eine gelegentliche parenterale Supplementierung von Vitaminen bis hin zur täglichen Infusion von Ernährungslösungen und Flüssigkeit sowie ihrer Medikation angewiesen. Die

Infusion der PN sollte laut Leitlinien über einen implantierten zentralvenösen Katheter (CVC) erfolgen: Empfohlen werden entweder vollständig implantierbare Portkatheter oder subkutan getunnelte Systeme mit Cuff, z.B. Broviac- oder Hickman-Katheter (Kovacevich et al., 2019; Cuerda et al., 2021; Lamprecht et al., 2014). Leider kommt es häufig zu katheterassoziierten Komplikationen, die für die betroffenen PatientInnen schnell eine vitale Bedrohung darstellen können: Katheterbedingte Infektionen der Blutbahn (CRBSI) sind für 70 % der Krankenhauseinweisungen und für 20-50 % der Todesfälle im Zusammenhang mit PN verantwortlich (Bielawska und Allard, 2017; Bozzetti et al., 2002). Die Häufigkeit von CRBSI variiert in verschiedenen Publikationen und liegt zwischen 0,14 und 4,58 Fällen pro 1000 Kathetertage (KT) (Dreesen et al., 2013; Dibb et al., 2016). Abhängig vom Schweregrad der CRBSI kann ein konservativer Versuch mit antibiotischer Keimsanierung durchgeführt werden; liegt aber eine Sepsis, ein Abszess oder eine Infektion mit kritischen Erregern (z. B. Pilze) vor, wird von der ESPEN empfohlen, die CVC zu explantieren und durch neue zu ersetzen (Cuerda et al., 2021; Pittiruti et al., 2009).

Eine weitere häufige Komplikation ist die Verstopfung der CVC z.B. durch Ablagerungen der Ernährungslösung oder Thromben, die das Anspülen der Katheter und damit die Infusion der PN unmöglich machen. Es werden Häufigkeiten von 0,059 bis 0,083 Okklusionen pro Katheterjahr berichtet (Howard und Ashley, 2003); nach klinischen Beobachtungen treten diese jedoch möglicherweise deutlich häufiger auf. Die Leitlinien empfehlen in diesen Fällen, die Okklusion durch Injektion von Fibrinolytika in den Katheter zu lösen (Cuerda et al., 2021), was jedoch häufig misslingt. Interventionelle Verfahren zur Rekanalisierung wurden vereinzelt in kleinen Studien beschrieben, so z.B. ein erfolgreicher Ansatz zur Wiedereröffnung okkludierter Broviackatheter durch das Einführen von endoluminalen Bürsten mit einer Rekanalisierungsrate von 86 % (Allan et al., 2015) oder Fibrin Sheath Stripping (Fibrinbelagentfernung) über einen femoralen Zugang (Barnacle et al., 2008). Bislang sind diese Verfahren jedoch nicht etabliert und werden nicht empfohlen (Pironi et al., 2016; Pittiruti et al., 2009), sodass häufig nur der Weg des chirurgischen Katheterwechsels bleibt. Zu den allgemeinen operativen Risiken kommt hinzu, dass mit jedem weiteren Eingriff der zentrale Venenstatus der PatientInnen desolater wird und im schlimmsten Fall kein zentralvenöser Zugang für die PN mehr geschaffen werden kann. In diesen Fällen bleibt als letzte Option die Darmtransplantation, ein risikoreicher Eingriff,

der nicht standardmäßig durchgeführt wird (Fishbein, 2009; Beath et al., 2008; Pascher, 2023). Im Jahr 2022 wurden in Deutschland nur zwei Darmtransplantationen vorgenommen (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2023). In Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Bonn wurde ein interventionelles Verfahren genutzt, um okkludierte Broviackatheter zu rekanalisieren: Mithilfe eines in den Katheter eingeführten Führungsdrahtes wird das Katheterlumen wiedereröffnet und der chirurgische Katheterwechsel kann vermieden werden.

1.1.1 Fragestellung

Kathetererhaltendes Komplikationsmanagement ist für CIF PatientInnen essentiell, um die PN langfristig sicherstellen zu können und damit das Überleben der PatientInnen zu gewährleisten. Ziel dieser Arbeit war es, die verschiedenen in Bonn verwendeten Kathetertypen hinsichtlich ihrer Komplikationsraten und Verweildauern (VWD) zu vergleichen und eine Empfehlung für die Wahl des geeignetsten CVCs für den Einsatz für PN bei CIF zu geben. Im Rahmen dieser Dissertation wurden zum einen die Kathetertypen Port- und Broviackatheter miteinander verglichen, zum anderen sind auch zwei Broviackatheter gegenübergestellt worden, die von verschiedenen Herstellern angeboten werden. Katheterassoziierte Infektionen (CRI), die schwerwiegende Komplikationen darstellen, wurden hinsichtlich ihres Keimspektrums sowie unter Berücksichtigung patientInnenbezogener Risikofaktoren und der konservativen Sanierungsrate ausgewertet und mit Daten aus der Literatur verglichen. Der Einsatz von TauroLock™ als Blocklösung, welche seit 11/2011 bei den PatientInnen der Kohorte eingesetzt wird, wurde in Bezug auf seinen Effekt auf die CRI-Raten untersucht. Außerdem galt es die Frage zu beantworten, ob sich bei PatientInnen/VersorgerInnen im Laufe der Zeit ein nachweisbarer Lerneffekt in der hygienischen Versorgung ihrer CVCs einstellt, der sich in Lebensdauer der CVCs widerspiegelt.

Das im Zentrum für seltene Erkrankungen der Uniklinik Bonn angewandte interventionelle Verfahren zur Rekanalisierung okkludierter Broviackatheter kann im Erfolgsfall einen chirurgischen Katheterwechsel verhindern. Klinisch zeigt sich eine hohe Wiedereröffnungs-

rate bei selten auftretenden Komplikationen. Die statistische Untersuchung dieses vielversprechenden Verfahrens und sowie dessen Bekanntmachung in Fachkreisen, stellten weitere Ziele dieser Arbeit dar.

1.2 Material und Methoden

Die verwendeten Daten entstammen dem PatientInnendokumentationssystem der Uniklinik Bonn. Untersucht wurden alle PatientInnen der Kurzdarmkohorte des Zentrums für seltene Erkrankungen (ZSEB) ab 2006 - 03/2022. Die Kohorte umfasste zum Zeitpunkt der Datensammlung (bis 03/2022) 117 erwachsene PatientInnen, die im Rahmen der Kurzdarmsprechstunde wegen CIF behandelt werden oder wurden. Eingeschlossen werden konnten schließlich 66 % der Kohorte, insgesamt 77 PatientInnen mit Typ 3 CIF. Exklusionskriterien waren in 20 % der Fälle keine PN ($n = 24$) und in 14 % eine unvollständige Dokumentation ($n = 16$).

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden, ein Ethikvotum für die Datenerhebung liegt unter dem Aktenzeichen 315/17 vor.

Insgesamt konnten von den 77 PatientInnen 193 CVCs eingeschlossen werden. Davon sind 25,9 % Portkatheter ($n = 50$) und 74,1 % Broviackatheter, die in drei weitere Gruppen geteilt wurden: Broviac Typ A (Hersteller Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Germany [Life-cath Broviac. Teilimplantierbarer Langzeitkatheter aus Silikon mit Dacron-Manschette und nadelfreiem Konnektionssystem, einlumig]) ($n = 111$; 53,8 %) und Broviac Typ B (Hersteller Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA [Broviac™ single lumen catheter with peel-apart introducer]) ($n = 32$; 16,9 %) sowie Broviackatheter ohne bekannten Typ; diese wurden in der Analyse nicht weiter betrachtet.

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests auf Normalverteilung geprüft und die folgenden statistischen Tests entsprechend gewählt. Nicht-normalverteilte Daten wurden als Mediane (Interquartilenabstand [IQR]) angegeben und der An-

schaulichkeit halber zusätzlich die Mittelwert hinzugefügt. Für die Identifikation von Risikofaktoren für CRBSI wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse für die Kriterien *onkologische Vorerkrankung, Alter, Geschlecht (männlich; weiblich), SBS-Typ (nach Messing), Dünndarmstoma, und Dickdarmstoma* durchgeführt. Es wurde eine Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für die VWD abhängig vom Kathetertyp und von der Ursache für die Explantation durchgeführt, die Prüfung auf statistische Signifikanz mithilfe des Log-Rank Tests wurde angeschlossen. Zum Gruppenvergleich der VWD aller CVCs, die mindestens eine Rekanalisierungsprozedur durchlaufen haben, gegen die CVCs ohne Intervention wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben wurde für den Vergleich der CRI-Raten vor und nach der Implementierung der Blocklösung TauroLock™ durchgeführt sowie für den Vergleich der VWD des ersten und des letzten dokumentierten CVCs der PatientInnen. Der Chi-Quadrat-Test wurde für den Vergleich von Explantationsraten zwischen den Kathetergruppen angewendet und im Fall von signifikanten Ergebnissen wurde Cramers Phi zur Bestimmung der Effektstärke berechnet. Komplikationsraten und Explantationsraten wurden pro 1000 KT angegeben. CVCs, die zum Endpunkt der Beobachtung (03/2022) noch in Benutzung waren, wurden einkalkuliert ebenso wie CVCs, mit denen PatientInnen verstarben sowie aus anderen Gründen explantierte CVCs (z.B. wegen Ende der PN).

Das Signifikanzniveau wurde auf $p = < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS für Windows Version 28.0 (SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

Die interventionelle Rekanalisierungsprozedur wird im klinischen Alltag von der Abteilung für Interventionelle Radiologie der Uniklinik Bonn durchgeführt. Sie kommt für PatientInnen mit nicht einwandfrei anspülbaren Broviackathetern infrage, bei denen auch nach Spülen mit Kochsalzlösung und Fibrinolytika keine problemlose Durchgängigkeit erreicht werden konnte. Liegen klinische Hinweise für eine lokale oder systemische Infektion vor, wird die Intervention nicht durchgeführt.

Zunächst wird die korrekte Lage der Katheterspitze im rechten Vorhof mittels nativer Durchleuchtung überprüft. Bei korrekter Lage des Katheters wird unter aseptischen Bedingungen und erneuter Durchleuchtungskontrolle ein hydrophiler Führungsdraht von au-

ßen in den Broviackatheter eingeführt und unter Rotation vorgeschoben, bis der Führungsdraht die innere Katheterspitze erreicht. Auf diese Weise können Medikamentenablagerungen, PN-Ablagerungen oder eventuelle Thromben aus dem Katheterlumen entfernt werden. Der Draht wird anschließend wieder zurückgezogen und der Broviackatheter wird danach probeweise mit Kochsalzlösung gespült. Ist eine Durchgängigkeit erreicht worden, wird unter Durchleuchtung Kontrastmittel in das Lumen eingespritzt, um eventuell entstandene Perforationen zu erkennen. Standardmäßig erhalten die PatientInnen vor der Prozedur eine intravenöse Single-Shot-Antibiose mit Unacid (2000 mg Ampicillin/1000 mg Sulbactam). In seltenen Fällen, die in unserer Analyse nicht weiter berücksichtigt wurden, wird ein alternativer Ansatz über einen femoral-venösen Zugang gewählt, bei dem ein interventioneller Katheter bis zur Spitze des Broviackatheters im rechten Vorhof vorgeschoben wird, womit unter Durchleuchtung Fibrinbeläge oder Thromben von der Katheterspitze entfernt werden können.

CRI wurden in Arztbriefen bzw. in der klinikeigenen Dokumentation identifiziert und in die Arbeit eingeschlossen. CRI ist ein Überbegriff für CVC-assoziierte Infektionen, der sowohl lokale Infektionen (Tunnelinfektionen, Porttaschenabszesse etc.) als auch systemische Infektionen (CRBSI, Septitiden etc.) umfasst (Cuerda et al., 2021; Dreesen et al., 2013; Joly et al., 2023). Aufgrund von teilweise lückenhafter Dokumentation ließ sich nicht für alle der beschriebenen CRI nachvollziehen, ob die ESPEN-Kriterien von CRBSI (katheterassoziierte Infektion der Blutbahn) vorlagen. Da die Untersuchung klinisch relevanter Komplikationen und komplikationsbedingter Katheterexplantationen ein Ziel dieser Arbeit ist, wurden alle initial dokumentierten CRI in die Berechnungen eingeschlossen.

1.3 Ergebnisse

Für die eingeschlossenen 77 PatientInnen lassen sich 62.524 KT beobachten. Davon entfallen 53,8 % auf den Broviackatheter Typ A (n = 33.633), 16,9 % auf den Broviackatheter Typ B (n = 10.578) und 29,3 % auf Portkatheter (n = 18.313) (**Abb. 1**).

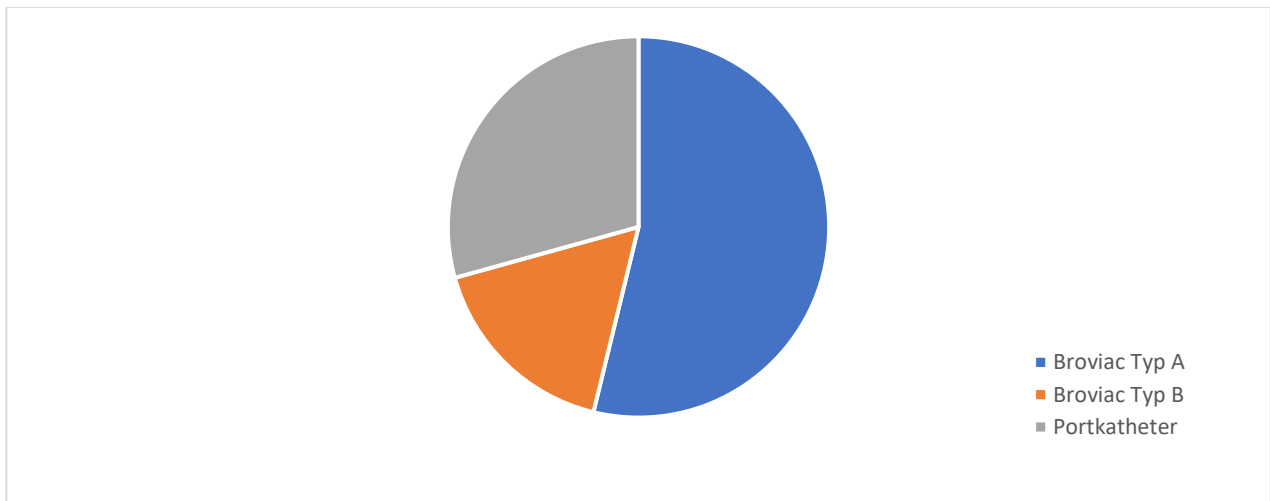


Abb. 1: Dargestellt sind die prozentualen Anteile der jeweiligen Kathetertypen an den Kathetertagen der gesamten Kohorte (n = 62.524).

Insgesamt wurden 193 CVCs von 77 PatientInnen betrachtet. Die deskriptiven Daten der Kohorte können der Tabelle **table 1** der Publikation entnommen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Komplikations- und Explantationsraten innerhalb der Kathetertypen unterscheiden (**table 2** der Publikation): Broviackatheter Typ A wies die höchste Rate an Okklusionen und erworbenen Materialdefekten auf (jeweils $p = < 0,001$), während bei den Portkathetern die höchste CRI-Rate vorlag ($p = 0,009$). Dislokationen der CVCs traten am häufigsten beim Broviackatheter Typ B auf ($p = 0,06$, nicht signifikant). Die Explantationshäufigkeit pro 1000 KT variierten ebenfalls in Abhängigkeit vom verwendeten Kathetertyp: Portkatheter wurden am häufigsten wegen CRI explantiert ($p = < 0,001$), der Broviackatheter Typ A am häufigsten wegen Okklusionen ($p = 0,055$; nicht signifikant). Die VWD unterschieden sich innerhalb der CVCs nur geringfügig, wobei die Broviackatheter Typ A die kürzeste VWD (Median 159; IQR 86 - 358 Tage) und die Portkatheter die längste VWD (Median 253; IQR 88 - 439 Tage) aufwiesen (**Abb. 2**).

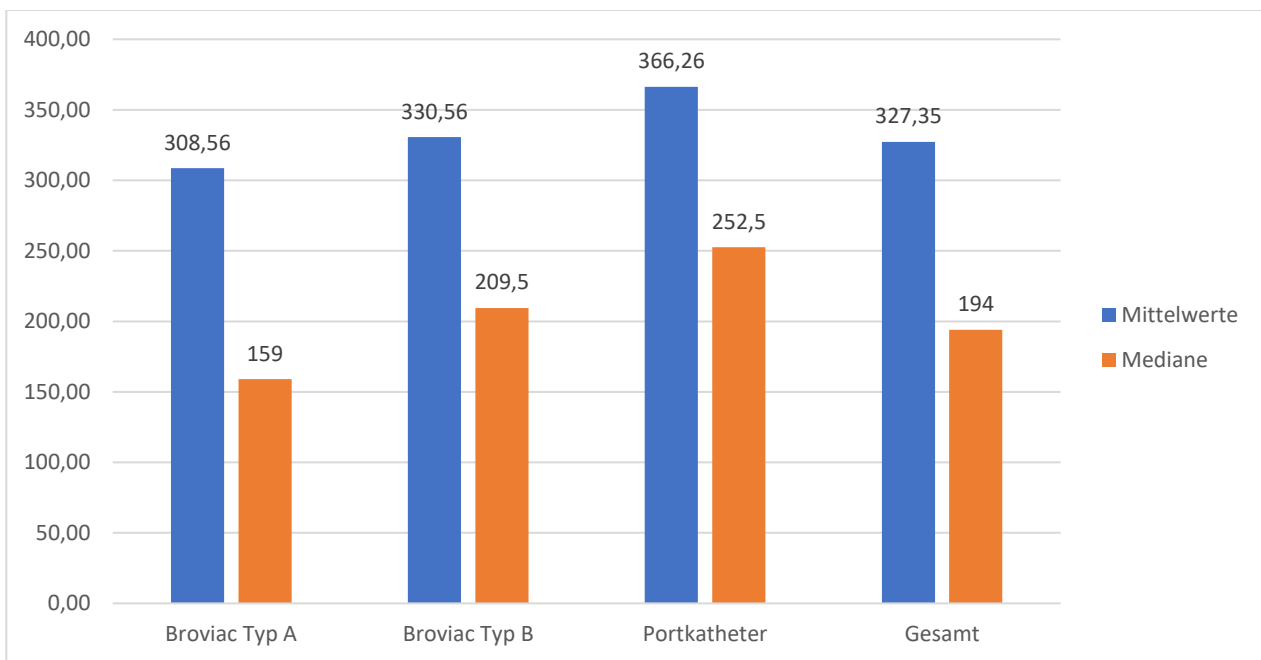


Abb. 2: Dargestellt sind die Mittelwerte und Mediane der Verweildauern (in Kathetertagen) der drei betrachteten Kathetertypen Broviackatheter Typ A, Broviackatheter Typ B und Portkatheter.

Die Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wurde getrennt für die drei Kathetertypen nach den dokumentierten Explantationsindikationen (Okklusion, CRI, erworbener Materialdefekt und Dislokation) sowie für alle Explantationen zusammen durchgeführt. Alle Analysen erwiesen sich mit $p = < 0,05$ als statistisch signifikant. In den Untersuchungen für die Komplikationen Okklusion, CRI und erworbener Materialdefekt zeigte sich für Broviac Typ B die höchste Überlebenszeit (**figure 1** der Publikation). Im direkten Vergleich der beiden Broviactypen A und B hatte der Broviackatheter Typ A nur in der Überlebenszeitanalyse für Katheterverlust durch Dislokation eine höhere Überlebenszeit. Für die Portkatheter zeigte sich die niedrigste erwartete Überlebenszeit in der Analyse für CRI. Im Gesamtvergleich der drei Kathetertypen für alle Explantationsursachen zusammen lag die Überlebenszeit vom Broviackatheter Typ B deutlich über Broviackatheter Typ A und Portkathetern, die sich ähnlich darstellen.

Das in der Kohorte bei CRI aufgetretene Keimspektrum wurde mikrobiologisch untersucht (**table 3** der Publikation). Von 114 diagnostizierten CRI lagen in 98 Fällen mikrobiologische Ergebnisse vor. 70,7 % der Erreger waren grampositiv, 24,4 % gramnegativ und in 4,9 % lag eine Pilzinfektion vor. Der am häufigsten gefundene Keim war Staphylococcus

epidermidis mit 32 Fällen. Die CRBSI-Kriterien der ESPEN waren in 60 Fällen nachweislich erfüllt, wobei 15 komplizierte und 45 unkomplizierte CRBSI auftraten.

Von den 98 nachweislich besiedelten CVCs (100 %) konnte in 20 Fällen (20,4 %) eine erfolgreiche antibiotische Sanierung durchgeführt werden, während die übrigen 78 CVCs (79,6 %) explantiert wurden. Am häufigsten gelang die Sanierung beim Broviackatheter Typ B (28,5 %, n = 2), am seltensten bei Portkathetern (7,7 %, n = 3). Bei 13 CVCs wurde die Indikation zur Explantation aus anderen Gründen gestellt und die Keimbesiedlung postoperativ mikrobiologisch nachgewiesen.

Es wurde ein Vergleich der CRI-Raten vor und nach Beginn der Anwendung von TauroLock™ berechnet. Der Effekt der Blocklösung mit dem Inhaltstoff Taurolidincitrat als Antiseptikum mit antibakteriellen, antimykotischen und antiendotoxischen Eigenschaften erwies sich als statistisch nicht signifikant, obwohl sich die mittleren CRI-Raten unterschieden (1,8 CRI pro 1000 KT ohne vs. 1,33 CRI pro 1000 KT mit Verwendung von TauroLock™, p = 0,077; nicht signifikant). Auch klinisch konnte beobachtet werden, dass sich die CRI-Häufigkeit seit der Anwendung von TauroLock™ reduziert hat.

In der multivariaten Regressionsanalyse zur Identifikation potenzieller Risikofaktoren für CRI erwies sich keiner der untersuchten Faktoren (*onkologische Vorerkrankung, Alter, Geschlecht (männlich; weiblich), SBS-Typ, Kolostoma*) als statistisch signifikanter Risikofaktor.

Die VWD der ersten und letzten dokumentierten CVCs von PatientInnen unterschieden sich signifikant (p = < 0,001): So lag der Median der VWD der ersten CVCs bei 187 Tagen (IQR 205; 75 – 280 Tage) und der letzten CVCs bei 246 Tagen (IQR 363; 146 - 509 Tage).

91 interventionelle Rekanalisierungen wurden in der Kohorte durchgeführt. Bei allen Prozeduren konnte die Durchgängigkeit der Broviackatheter zunächst wiederhergestellt werden (n = 91, 100 %). In 9 Fällen traten innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff CRI auf, die in 6 Fällen zur Explantation führten. Zudem kam es in 31 Fällen binnen 30 Tagen nach der ersten Intervention zu einer erneuten Okklusion, die einen weiteren Eingriff erforderlich machte, während 60 CVCs (65,9 %) nach einmaliger Intervention für > 30 Tage durchgängig blieben.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im Gruppenvergleich der CVCs nach Rekanalisierung und ohne Rekanalisierung: Die mediane VWD von CVCs mit mindestens einer Rekanalisierungsprozedur betrug 389 Tage (IQR 469; 262 – 731 Tage) gegenüber 131 Tagen (IQR 196; 62 – 258 Tage), wenn keine Rekanalisierung stattgefunden hatte (Mann-Whitney-U-Test, $p = < 0,001$) (**figure 2** der Publikation).

1.4 Diskussion

Die Prävention und das Management katheterassoziierter Komplikationen stellt für PatientInnen mit CIF einen entscheidenden Prognosefaktor dar. Die Relevanz dieser Komplikationen kann daher nicht hoch genug eingeschätzt werden. Die vorliegenden Daten bestätigen, dass die Wahl der Kathetertypen einen Einfluss auf die Komplikationen und die VWD der CVCs hat.

Die Analyse der VWD der verschiedenen Kathetertypen zeigte im Vergleich mittels Überlebenszeitanalyse einen signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test $p = 0,023$). Die medianen VWD waren vergleichbar mit zuvor beschriebenen Daten für getunnelte CVC (125 - 730 Tage) und für Portkatheter (186 - 254 Tage) (Buchman et al., 2014; Cotogni et al., 2013; Cotogni et al., 2021; Christensen et al., 2016). Basierend auf den VWD lässt sich anhand unserer Daten eine Empfehlung für Broviackatheter Typ B aussprechen, wobei die Anzahl dieses Kathetertyps an der Kohorte am geringsten und somit die Aussagekraft begrenzt ist.

Die Komplikationsanalyse zeigte, dass insbesondere Portkatheter häufig wegen CRI explantiert und ersetzt werden müssen (2,13 CRI/1000 KT und 1,85 Explantationen wegen CRI pro 1000 KT). Auch frühere Studien haben sich mit dieser Fragestellung beschäftigt, sind aber zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen: So konnten Cotogni et al. eine deutlich höhere CRBSI-Rate bei Broviackathetern in der Verwendung für PN bei CIF zeigen (Cotogni et al., 2021). Allerdings bestand die Kohorte mehrheitlich aus onkologischen PatientInnen, die sich in zahlreichen Aspekten von nicht-onkologischen Kohorten unterscheiden, z. B. durch die Gabe von Chemotherapeutika über die CVC. Weitere Studien zeigten eine höhere CRI-Rate bei der Verwendung von Portkathetern im Vergleich zu Broviackathetern für PN bei CIF mit 2,1 (Port) bzw. 1,1 (Broviac) CRBSI pro 1000 KT und

0,66 (Port) bzw. 0,32 (Broviac) CRBSI pro 1000 KT, vergleichbar mit den vorliegenden Daten (Buchman et al., 2014; Santarpia et al., 2010). Basierend auf publizierten Studiendaten empfiehlt die American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) getunnelte Systeme aufgrund einer geringeren Inzidenz von katheterassoziierten Blutstrominfektionen (CLABSI), allerdings mit einem niedrigen Evidenzgrad (Kovacevich et al., 2019). Unsere Analyse zeigte zudem eine deutlich niedrigere CRI-Rate bei Broviackathetern vom Typ B (0,66/1000 KT) als bei Broviackathetern vom Typ A (2,02/1000 KT). Demnach kann eine klare Empfehlung für Broviackatheter vom Typ B ausgesprochen werden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten die ESPEN-Kriterien für CRBSI wegen unvollständiger Dokumentation nur bei 60 von 98 CRI angewendet werden. Häufig lag nur eine positive Blutkultur vor oder die externe Dokumentation enthielt keine Angabe zur Entnahmestelle der Blutkulturen. Es ist daher möglich, dass die tatsächliche Rate von CRBSI in der Kohorte deutlich höher liegt.

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Gefährlichkeit von CRI ist die Erfolgsrate der Antibiotikatherapie, durch die eine Explantation vermieden werden kann. Unsere Analyse zeigte eine höhere Sanierungsrate bei Broviackathetern (22,67 %) als bei Portkathetern (7,7 %), was auch in bereits publizierten Studien gezeigt werden konnte (Bozzetti et al., 2002; Reimund et al., 2002). Insgesamt finden sich in der Literatur im Durchschnitt höhere Sanierungsraten (bis zu 70 %) als in der hier untersuchten Kohorte (Dibb et al., 2016; Santarpia et al., 2010). Es konnte klinisch beobachtet werden, dass CVCs nach einer antibiotisch behandelten CRI häufig zu Reinfektionen neigen und es unter Umständen sicherer sein kann, den CVC zu entfernen, um die PatientInnen nicht dem Risiko einer Reinfektion auszusetzen. Die Daten von Béraud et al., die zeigen, dass bereits infizierte CVCs häufiger zu Reinfektionen neigen als neu implantierte, unterstützen unsere Beobachtung (Béraud et al., 2012). Nichtsdestotrotz sollte in Abhängigkeit vom Keimspektrum und der individuellen Situation der PatientInnen immer ein antibiotischer Behandlungsversuch erwogen und evaluiert werden, so wie es auch die Fachgesellschaften empfehlen (Pittiruti et al., 2009; Cuerda et al., 2021).

CRI werden am häufigsten durch Kontamination mit Keimen der Hautflora (Staphylokokken, Streptokokken, etc.) ausgelöst, was sich im Keimspektrum der CRI in der untersuch-

ten Kohorte widerspiegelt. Gramnegative Bakterien und Pilze treten seltener auf und werden von den Fachgesellschaften übereinstimmend als komplizierte CRI eingestuft, bei denen die CVCs explantiert werden sollten. Bei CRI durch *Staphylococcus aureus* gibt es widersprüchliche Empfehlungen: Die ESPEN klassifiziert diese als unkompliziert und empfiehlt auf der Basis von Studienergebnissen eine konservative Therapie, während die Infectious Diseases Society of America aufgrund der Virulenz des Erregers immer eine Explantation empfiehlt (Pittiruti et al., 2009; Mermel et al., 2009). Gompelman et al. erklären diese Diskrepanz damit, dass in einigen Publikationen hohe konservative Sanierungsraten für CRI durch *Staphylococcus aureus* gezeigt wurden (Gompelman et al., 2021).

Trotz deutlich niedrigerer CRI-Raten zeigte sich in den Berechnungen kein statistisch signifikanter Effekt durch den Einsatz von TauroLock™. Dies kann durch die relativ kleine Stichprobengröße erklärt werden. Es gibt zahlreiche Studien, die einen Effekt von TauroLock™ auf die Infektionsraten zeigen konnten (Bisseling et al., 2010; Olthof et al., 2014; Touré et al., 2012). Basierend auf diesen Ergebnissen wird TauroLock™ von den Fachgesellschaften als Blocklösung empfohlen (Cuerda et al., 2021). Es wird in der untersuchten Kohorte seit der Anwendung von TauroLock™ ein selteneres Auftreten von CRI beobachtet.

Keiner der möglichen Risikofaktoren für das Auftreten von CRI hat sich in der Berechnung als signifikanter Risikofaktor erwiesen. Auch hier liegt möglicherweise die geringe Stichprobengröße zugrunde. Frühere Studien konnten die Anzahl der Katheterlumina, die Kaliber der CVCs, die Verwendung der CVCs zur Blutentnahme oder Medikamentengabe, die Dünndarmrestlänge, die Infusionsfrequenz der PN, das Vorhandensein von enterokutanen Stomata als Einflussfaktoren auf die Häufigkeit von CRBSI identifizieren (Dibb et al., 2016; Santarpia et al., 2002).

Die Pflege der CVCs und Verabreichung der PN wird entweder von den PatientInnen selbst bzw. von deren Angehörigen nach hygienischer Unterweisung vorgenommen, oder von geschultem Pflegepersonal. Es konnte ein deutlicher Lerneffekt der PatientInnen, Angehörigen und/oder Behandelnden im hygienischen Umgang mit den CVCs aufgezeigt werden: Die Überlebensdauer war bei den ersten CVCs von PatientInnen signifikant kürzer als bei den späteren/letzten dokumentierten CVCs (Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). Dies

unterstreicht einmal mehr, wie wichtig eine gründliche hygienische Einweisung der CVC-versorgenden Personen für die Langlebigkeit der CVCs ist.

In der untersuchten Kohorte wurde die Okklusion als häufigste Komplikation bei Broviackathetern identifiziert, was sich in zuvor publizierten Daten nicht widerspiegelt: Baskin et al. (2009) konnten 14 - 36 % Okklusionen innerhalb von 1 - 2 Jahren nach Implantation beobachten, Touré et al. (2015) berichten von 0,16 Okklusionen / 1000 KT. Insgesamt liegen weniger Studiendaten vor als für z.B. CRBSI, was auf den weniger bedrohlichen Charakter von Katheterokklusionen zurückgeführt werden kann. Trotzdem ist diese Komplikation als besonders relevant einzuschätzen, da sie, wenn sie konservativ nicht beherrschbar ist, häufig zur Katheterexplantation führt.

Die von den Fachgesellschaften empfohlene Rekanalisierung okkludierter CVCs mittels Fibrinolytika führt Studien zufolge in 50 – 95 % zu Wiedereröffnung der Lumina (Baskin et al., 2012). Allerdings liegen nur in ca. 60 % der Fälle einer Okklusion Thromben zugrunde, die mit Fibrinolytika effektiv gelöst werden können – häufig sind Rückstände von Medikamenten oder der Ernährungslösung Ursache der Okklusion, bei denen Fibrinolytika nicht wirksam sind (Pittiruti et al., 2009; Kerner et al., 2006). Nicht-chirurgische Rekanalisierungsverfahren für okkludierte Broviackatheter sind in der Fachwelt noch nicht weit verbreitet (Pironi et al., 2016; Pittiruti et al., 2009).

Nach umfangreicher Recherche ist diese Arbeit unseres Wissens die erste Veröffentlichung über intravenöse Rekanalisierung okkludierter Broviackatheter mittels Terumo J-Draht. Die mittlere VWD lag mit 389 Tagen bei CVCs mit mindestens einer Intervention signifikant höher als bei CVCs ohne Intervention mit einer mittleren VWD von 131 Tagen (Mann-Whitney-U-Test, $p = < 0,001$). Damit hat die interventionelle Rekanalisierung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von CVCs und es lässt sich eine klare Empfehlung für das Verfahren aussprechen. Es kann einen chirurgischen Katheterwechsel mindestens verzögern, teilweise sogar langfristig verhindern (30-Tage-Durchgängigkeit nach einmaliger Intervention von 65,9 %). Gleichzeitig sind die Risiken des Eingriffs gering: In 9 Fällen trat innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff eine CRI auf und es kam zu 6 Explantationen.

Seit der Einführung der interventionellen Rekanalisierung im Zentrum für CIF der Uniklinik Bonn sind Okklusionen von Broviackathetern für die PatientInnen weniger bedrohlich und einschneidend, was nun auch statistisch belegt werden konnte. Bisher gibt es mangels ausreichender Datenlage keine Empfehlung für Rekanalisierungsverfahren von den Fachgesellschaften.

Aufbauend auf unseren Ergebnissen können randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, die das Verfahren weiter untersuchen und als Grundlage für eine Etablierung der Intervention dienen können.

1.5 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit soll ein wissenschaftlicher Beitrag dazu geleistet werden, Komplikationen von zentralvenösen Kathetern im Einsatz für parenterale Ernährung bei chronischem Darmversagen/Kurzdarmsyndrom zu vermeiden bzw. bestmöglich zu behandeln. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich aus verschiedenen Gründen die klare Empfehlung zum Einsatz von Broviackathetern für PatientInnen unter parenteraler Ernährung aussprechen: Die häufige und bedrohliche Komplikation der katheterassoziierten Infektion tritt bei Broviackathetern im Vergleich zu Portkathetern seltener auf und kann zudem antibiotisch besser behandelt werden. Die interventionelle Rekanalisation mittels Führungsdraht bei okkludierten Broviackathetern hat sich in der klinischen Beobachtung und nun auch in unserer Auswertung als ein effektives Verfahren erwiesen, um die Durchgängigkeit von Broviackathetern wiederherzustellen und eine Explantation zu verhindern. Des Weiteren unterstreicht unsere Studie die Bedeutung der Edukation von PatientInnen und Betreuungspersonal als großen Einflussfaktor auf die Langlebigkeit von zentralvenösen Kathetern, was sich in einer zunehmend längeren Verweildauer niederschlägt. Durch unsere Ergebnisse erhoffen wir uns eine Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität von PatientInnen mit parenteraler Ernährung bei chronischem Darmversagen/Kurzdarmsyndrom.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abu-Elmagd KM, Armanyous SR, Fujiki M, Parekh NR, Osman M, Scalish M, Newhouse E, Fouda Y, Lennon E, Shatnawei A, Kirby D, Steiger E, Khanna A, Radhakrishnan K, Quintini C, Hashimoto K, Barnes J, Costa G. Management of Five Hundred Patients With Gut Failure at a Single Center: Surgical Innovation Versus Transplantation With a Novel Predictive Model. *Ann Surg* 2019; 270: 656–674

Allan P, Lal S. Intestinal failure: a review. *F1000Res* 2018; 7: 85-93

Allan PJ, McMahon M, Abraham A, Shaffer J, Teubner A, Lal S. Reduced need for replacement of long term parenteral nutrition catheters following endoluminal brushing. *Clin Nutr* 2015; 34: 146–150

Barnacle A, Arthurs OJ, Roebuck D, Hiorns MP. Malfunctioning central venous catheters in children: a diagnostic approach. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 363–378

Baskin JL, Pui C-H, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Howard SC. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009; 374: 159–169

Baskin JL, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Pui C-H, Howard SC. Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica* 2012; 97: 641–650

Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, Sudan D, Mazeriegos G, Steiger E, Goulet O, Fryer J. Collaborative Strategies to Reduce Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Intestinal Failure Including Those Who Are Referred for Small Bowel Transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1378

Béraud G, Seguy D, Alfandari S, Lenne X, Leburgue F, Faure K, Guery B. Factors associated with recurrence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2929–2933

Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients* 2017; 9: 466

Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: A heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 2010; 29: 464–468

Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, Cicco M de, Gigli G, Mickelwright A, Moreno Villares JM, Orban A, Pertkiewicz M, Pironi L, Vilas MP, Prins F, Thul P. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr* 2002; 21: 475–485

Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk Factors for the Development of Catheter-Related Bloodstream Infections in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 744–749

Christensen LD, Holst M, Bech LF, Drustrup L, Nygaard L, Skallerup A, Rasmussen HH, Vinter-Jensen L. Comparison of complications associated with peripherally inserted central catheters and Hickman™ catheters in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. Six-year follow up study. *Clin Nutr* 2016; 35: 912–917

Cotogni P, Mussa B, Degiorgis C, Francesco A de, Pittiruti M. Comparative Complication Rates of 854 Central Venous Access Devices for Home Parenteral Nutrition in Cancer Patients: A Prospective Study of Over 169,000 Catheter-Days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45: 768–776

Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, Monge T, Palmo A, Bertinet DB. Catheter-Related Complications in Cancer Patients on Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 375–383

Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021; 40: 5196–5220

Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2023: Darmtransplantationen in Deutschland. https://www.dso.de/DSO-Infografiken/DarmTX_Zahlen.png (Zugriffsdatum: 15.03.2024)

Dibb MJ, Abraham A, Chadwick PR, Shaffer JL, Teubner A, Carlson GL, Lal S. Central Venous Catheter Salvage in Home Parenteral Nutrition Catheter-Related Bloodstream Infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 699–704

Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, Pourcq L de, Willems L. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. *Clin Nutr* 2013; 32: 16–26

Fishbein TM. Intestinal Transplantation. *N Engl J Med* 2009; 361: 998–1008

Gompelman M, Paus C, Bond A, Akkermans RP, Bleeker-Rovers CP, Lal S, Wanten GJA. Comparing success rates in central venous catheter salvage for catheter-related bloodstream infections in adult patients on home parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 1173–1188

Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124: 1651–1661

Jahns F, Hausen A, Keller P, Stolz V, Kalff JC, Kuetting D, Websky MW von. Life on the line - Incidence and management of central venous catheter complications in intestinal failure. *Clinical Nutrition* 2024; 43: 1627–1634

Jeppesen PB. In DiBaise JK, Parrish CR, Thompson JS, Hrsg., *Short Bowel Syndrome*. Boca Raton: CRC Press, 2016: 1-13

Joly F, Nuzzo A, Bozzetti F, Cuerda C, Jeppesen PB, Lal S, Lamprecht G, Mundi M, Szczepanek K, van Gossum A, Wanten G, Pironi L. A multi-national survey of experience and attitudes towards managing catheter related blood stream infections for home parenteral nutrition. *Clin Nutr ESPEN* 2023; 57: 126–130

Kerner JA, Garcia-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of Catheter Occlusion in Pediatric Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 73-81

Kovacevich DS, Corrigan M, Ross VM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 15–31

Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: 57-71

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJA, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1–45

Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 43-51

Olthof ED, Versleijen MW, Huisman-de Waal G, Feuth T, Kievit W, Wanten GJA. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS ONE* 2014; 9: e111216

Pascher A. Chronisches Darmversagen und Darmtransplantation. In: Kreis ME, Bartsch DK, Lang H, Hrsg. *Viszeral- und Allgemeinchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2023: 1–10

Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, van Gossum A, Wanten G, Schneider SM. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35: 247–307

Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28: 365–377

Reimund J-M, Arondel Y, Finck G, Zimmermann F, Duclos B, Baumann R. Catheter-related infection in patients on home parenteral nutrition: results of a prospective survey. *Clin Nutr* 2002; 21: 33–38

Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F, Contaldo F. Central Venous Catheter Infections and Antibiotic Therapy During Long-Term Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 254–262

Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, Violante G, Tiseo D, Simone G de, Contaldo F. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: A report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002; 21: 207–211

Touré A, Duchamp A, Peraldi C, Barnoud D, Lauverjat M, Gelas P, Chambrier C. A comparative study of peripherally-inserted and Broviac catheter complications in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2015; 34: 49–52

Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, Chambrier C. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 567–570

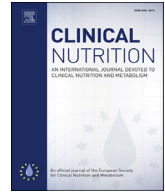
Websky MW von, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, Fimmers R, Kalff JC, Schäfer N. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. Geschätzte Prävalenz und Versorgungssituation. *Chirurg* 2014; 85: 433–439

2. Veröffentlichung (Jahns et al., 2024)



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Life on the line - Incidence and management of central venous catheter complications in intestinal failure

Franziska Jahns^a, Annekristin Hausen^b, Peter Keller^a, Verena Stolz^a, Jörg C. Kalff^a, Daniel Kuetting^c, Martin W. von Websky^{a,1,*}^a Department of General-, Visceral-, Thoracic- and Vascular Surgery, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany^b Department of Internal Medicine, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany^c Department of Radiology, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 January 2024

Accepted 4 May 2024

Keywords:

Catheter-related infection

Catheter obstruction

Central venous catheter

Intestinal failure

Parenteral nutrition

Short bowel syndrome

SUMMARY

Background & aims: Loss of venous access is threatening for patients with intestinal failure (IF) under long-term parenteral nutrition (PN). We aimed to identify the incidence of central venous catheter (CVC) complications, compare different devices, and analyze interventional recanalizing procedures to restore the patency of occluded CVCs.

Methods: For this retrospective cohort study, patient data from a prospective IF database spanning 16 years was analyzed at a tertiary referral center. Catheter dwell times (CDTs) were distinguished by Kaplan–Meier survival analysis and subgroup analyses were performed for different CVC types (tunneled/port catheters). Specific complications (occlusion, catheter-related infection (CRI), displacement, and material defect) were analyzed. Explantation rates and CDTs were compared.

Results: Overall, 193 CVCs in 77 patients with IF under PN could be enrolled (62,524 “CVC-days”). Broviac type “B” was found to be significantly superior to type “A” regarding occlusion, CRI, and material defects (log-rank test: $p = 0.05$; $p = 0.026$; $p = 0.005$ respectively). Port catheters were displaying the highest incidence of CRI (2.13 events/1000 catheter days). Interventional catheter recanalization was performed 91 times and significantly increased the CDT from a median of 131 days (IQR: 62; 258) to 389 days (IQR: 262; 731) (Mann-Whitney-U-test: $p = <0.001$) without increasing complications.

Conclusions: Different complication rates and CDT were seen depending on CVC type. Tunneled catheters were significantly superior concerning CRI. Interventional catheter recanalization is a viable alternative to fibrinolytics to restore CVC patency, but long-term patency data is scarce.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Intestinal failure (IF) is defined by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) as “the reduction of gut function below the minimum necessary for the absorption of

Abbreviations: ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; CD, Catheter days; CDT, Catheter dwell time; CLABSI, Central-line associated bloodstream infection; CRBSI, Catheter-related bloodstream infection; CRI, Catheter-related infection; CVC, Central venous catheter; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; HPN, home parenteral nutrition; IF, Intestinal failure; IQR, Interquartile range; PN, Parenteral nutrition; SBS, Short bowel syndrome.

* Corresponding author. Department of General-, Visceral-, Thoracic- and Vascular Surgery, University Hospital of Bonn, Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Germany.

E-mail address: mvonwebsky@ukaachen.de (M.W. von Websky).

¹ Present address: Martin von Websky MD, Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Germany.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.05.013>

0261-5614/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

macronutrients and/or water and electrolytes, such that intravenous supplementation is required” [1]. In chronic IF (ESPEN type 3), a full or supportive long-term parenteral nutrition (PN) therapy is required over months or years [2]. ESPEN recommends using either tunneled central venous catheters (CVCs) or totally implantable CVCs (port catheters) for long-term PN while the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recommends tunneled devices only based on a lower reported central-line associated bloodstream infection (CLABSI) rate for tunneled devices compared to totally implantable CVCs, but with low quality evidence [3–5]. CVC complications are the most frequent cause of hospital admission in IF: 70% of admissions occur due to catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) which are responsible for 20–50% of PN-related deaths [6,7]. According to the ESPEN definition, CRBSI can be diagnosed in the case of either two positive blood cultures from peripheral and central veins or positive cultures from the explanted CVC [8]. The rate of CRBSI varies among different publications from

0.14 to 4.58 episodes per 1000 catheter days (CD) [9,10]. In cases of “simple” CRBSIs (with *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci, or Gram-negative bacilli) a conservative approach with intravenous antibiotics may be attempted while tunnel infections, port abscesses, severe systemic infections (e.g., septic shock, endocarditis) or fungal/highly virulent bacterial infections require CVC removal [8,11].

CVC occlusion may be caused by precipitates of the PN compounds and/or by the formation of fibrin sheaths or thromboses in the catheter/vessel. The incidence of catheter occlusion is reported from 0.059 to 0.083 episodes/catheter/year, but –in our experience– may be much higher [12]. In case of thrombotic occlusion, ESPEN recommends using fibrinolytics to restore catheter patency [11]. Unfortunately, oftentimes this approach is not successful and ultimately results in CVC removal. With every catheter replacement, iterative access to upper thoracic veins is increasingly challenging and may result in loss of central venous access and failure of PN. Intestinal transplantation represents a last resort for such IF type 3 patients and remains a high-risk procedure [13,14]. Therefore, strategies for the preservation of central venous access are paramount. In our center, we adopted an endoluminal catheter recanalization strategy to salvage occluded CVCs in cases of failed patency restoration with saline and fibrinolytics. Publications using internal snare or endoluminal brushes for CVC recanalization show excellent outcomes of interventional patency restoration, but mostly for hemodialysis catheters [15–17]. For IF patients on PN, evidence for interventional procedures is limited because clinical experience is rare [2]. Therefore, our study aimed to analyze the incidence of common CVC complications and to compare different devices (port catheters/two types of Broviac catheters) to identify the most appropriate CVC type for short bowel syndrome (SBS)/IF patients and to evaluate CVC preservation strategies to minimize surgical CVC replacement.

2. Materials and methods

2.1. Participants and catheter data

This retrospective cohort study analyzed data from 2006 to 03/2022 of adult patients with SBS undergoing long-term home parenteral nutrition (HPN) therapy at the Intestinal Rehabilitation center of the University of Bonn. Inclusion criteria were ESPEN type 3 IF, current or past dependence on PN (≥ 3 months), and complete documentation of ≥ 1 CVC. After collection, the data were screened for quality and incomplete/incongruent data were excluded ($n = 40$ patients; $n = 40$ catheters), resulting in the inclusion of 77 patients/193 CVCs.

CVC types were divided into totally implantable port catheters and tunneled Broviac catheter systems provided by Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Germany (Lifecath Broviac™, named Broviac type “A”) [18] and Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA (BROVIAC® CVC, named Broviac type “B”) [19]. Both Broviac catheter types were single-lumen, made of medical silicone with a 6.6 French lumen diameter and subcutaneous dacron cuff.

2.2. Interventional catheter recanalization (indication and proceedings)

Catheter recanalization was performed by in-house interventional radiologists and was indicated for Broviac occlusion after a failed attempt to flush the catheter with saline and fibrinolytics. If patients displayed symptoms of local or systemic infection, the intervention was not performed. Before the procedure, a native fluoroscopy image was taken to guarantee the catheter tip was well-positioned in the right atrium. Under fluoroscopy, a soft

hydrophilic guidewire (Terumo-J-wire) was inserted under continuous rotation from the exit site of the catheter until exceeding the central-positioned catheter tip and withdrawn. Eventual precipitates of the PN or thrombus could thus be removed from the catheter lumen. Afterward, restored patency was controlled by flushing the catheter with saline. To detect eventual perforation of the catheter, a final fluoroscopy image was obtained by flushing the catheter with contrast medium. Concomitantly to the procedure, patients received a single-shot of antibiotics (2.000 mg ampicillin/1.000 mg sulbactam) as standard protocol.

In case of failure of standard wire passage, fibrin sheath stripping was attempted in selected cases. From femoral venous access, a vascular snare device was used to dislodge and remove fibrin sheaths from catheter tips.

2.3. Catheter-related infection

The diagnosis of catheter-related infection (CRI) was initially made on the basis of the patient's clinical presentation, followed by microbiologic testing. CRI includes both local (e.g. tunnel infections, port abscesses) and systemic infectious complications (e.g. CRBSI, sepsis) associated with CVC therapy [10,11,20]. CVC explantation was often performed in critically ill patients (e.g. sepsis) before microbiologic results were available. In addition, even after CVC explantation, microbiologic testing may be negative in rare cases. When the clinical decision to explant was made, these cases were included in the calculation as “explantation due to CRI”. Based on the diagnostic results in the subsequent clinical course, the ESPEN criteria for simple/complicated infections could be applied, as defined above. In our setting, local infections were not considered as a separate subgroup due to lack of clinical documentation.

2.4. Statistical analysis

Incidence rates of CVC complications/removal were calculated as per 1000 CD. The number of CD was calculated from the day of insertion to the day of removal. Catheters that were still in use at the endpoint of the study (03/2022) (named “current catheter”), removed due to complete PN weaning or patient death were included and CD were counted until study termination if no complication occurred.

All data was checked for normal distribution by the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed data is reported as mean whereas non-normally distributed data is reported as median (interquartile range (IQR)) and subsequent statistical analysis was performed accordingly by parametric and non-parametric testing. In some cases, for better comparison, data is presented as mean values in addition to medians (e.g., catheter dwell time (CDT)).

Explantation rates were compared using the χ^2 test. In case of significant results, the χ^2 test was confirmed by calculating Cramers Phi to test the effect size.

Binary logistic regression analysis of potential risk factors for CRBSI was performed including the following criteria: Oncologic disease (history of cancer, but not treated in the observation period and recurrence-free for ≥ 2 years); age; sex; SBS type (Messing); jejunostomy/ileostomy; colostomy.

CDTs of all catheters with at least one recanalization procedure and all catheters without recanalization procedure were compared by performing Mann-Whitney-U test for two independent samples, non-normally distributed.

Wilcoxon test for paired samples was used to compare CDT of a patient's first and last catheter and to identify the influence of Taurolock use on Broviac CRI rates.

Time to catheter removal due to complications was compared using the Kaplan-Meier-survival analysis for the different catheter groups, followed by log-rank testing for significance.

The level of significance was defined as 2-tailed p-value <0.05. All analyses were performed using SPSS for Windows version 28.0 (SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

3. Results

3.1. Patient's characteristics and outcomes

77 consecutive patients receiving PN were enrolled. The epidemiologic characteristics of the cohort are presented in Table 1. On average, patients were on PN for ~50 months. Among 16 patients with cancer, 3 were under chemotherapy in the study period.

3.2. CVC complications and dwell times

In total, 62,524 CD and 193 CVCs were analyzed. The CVCs were divided into three categories/types. Different complication/explantation rates and CDTs were seen depending on the CVC type shown in Table 2.

Kaplan-Meier survival analysis regarding the complications reported significant differences (Fig. 1). Overall catheter survival analysis resulted significantly in an estimated median CDT of 253 Broviac type “A”, 254 for port catheters, and 691 for Broviac type “B” ($p = 0.023$). Explantation caused by material defects was significantly more in Broviac type “A” (log-rank test: $p = 0.029$) while catheter displacement was more frequent in Broviac type “B” (log-rank test: $p = 0.023$). Considering the Broviac catheters only, survival of Broviac type “B” was significantly longer (log-rank test: $p = 0.021$).

CDTs were found to be significantly lower in the first catheter of a patient (median CDT of the first catheter 187 (IQR: 205; 75–280) compared with the last catheter (median CDT of 246 days (IQR: 363, 146–509)) (Wilcoxon test, $p = <0.001$).

Table 1
Study population baseline data.

		Percentage (%)	mean	median
No. of patients (n)	77	100		
Female sex	37	48.1		
Age (years)			57.9	61
SBS type (Messing) ^a				
I	30	39		
II	24	31		
III	14	18		
Underlying disease (causing SBS/IF)				
Mesenteric infarction	23	30		
Surgical complications	16	21		
Cancer	14	18		
Connate disorders	5	6		
Crohn's disease	5	6		
Mesenteric venous thrombosis	3	4		
Volvulus	2	3		
Mechanical ileus	2	3		
Radiation enteritis	1	1		
others	6	8		
Remaining short-bowel length (cm)			87.3	70
Patients with jejunio/ileostomy	47	61		
Patients with colostomy	4	5		
Duration of SBS (months)			87.49	64
Duration of PN (months)			49.84	27
PN days/week (days)			4.47	5

IF, intestinal failure; SBS, short bowel syndrome; PN, parenteral nutrition.

^a Anatomic classification of SBS: SBS type I: End-jejunostomy, SBS type II: jejunocolic anastomosis, SBS type III: jejunioileal anastomosis with ileocecal valve and colon in continuity [21].

3.3. Catheter recanalization

A total of 91 recanalization procedures were performed on 18 patients. 19 Broviac catheters were recanalized more than one time: 76 procedures were performed in 27 catheters of Broviac type “A”, and 15 procedures on Broviac type “B”. Median CDTs of Broviac catheters that underwent at least one recanalizing procedure were significantly higher than CDTs of catheters that had never been recanalized: median CDT without recanalization was 131 days (IQR: 196; 62–258), for the interventional group median CDT rose to 389 days (IQR: 469; 262–731) (mean: 245; 545 days respectively) (Mann-Whitney U test: $p = <0.001$, effect size $r = 0.44$) (Fig. 2). In the first 30 days after recanalization, 9 patients (9.9 %) had symptoms of CRIs which were confirmed by microbiological analysis in 7 cases, 6 catheters were therefore explanted. During the first 30 days after the procedure, 31 catheters (34%) either had to be removed or were re-recanalized, and 60 catheters (65.9%) remained for more than 30 days without re-occlusion.

3.4. Catheter-related infection

Overall, CRI was diagnosed in 114 catheters (in 45 patients) (Table 3). In 98 cases pathogens were identified in microbiological analysis, either in blood cultures or in the cultures of the explanted catheter; in 16 cases, the diagnosis of infection could not be confirmed by microbiological analysis. In 7 cases, catheters were explanted for other indications, and pathogens were found incidentally after microbiological analysis of the catheter tip.

In the regression analysis performed, none of the potential risk factors listed above was found to be a significant risk factor for CRIs.

We divided CD into two groups before and after the implementation of the Taurolidine-citrate lock solution and compared the risk for CRIs. There were no significant differences between infection rates before and after implementing taurolidine citrate lock.

4. Discussion

In this study, we report our experience with CVCs used for PN in a cohort of 77 SBS/IF patients analyzing over 62,524 CD. Catheter patency and CDTs varied significantly based on the device used. We confirm that port catheters are inferior to tunneled devices for this indication, mainly due to a higher CRI rate.

4.1. Catheter survival and catheter dwell times

Overall catheter survival of the three CVC types differed significantly (log-rank test $p = 0.023$), we found very specific weaknesses of the CVCs used: While port catheters were most prone to CRI and inferior to both tunneled devices, Broviac type “A” and type “B” significantly differed in other aspects. Broviac type “B” displayed fewer occlusions/CRI/material defects but dislocations occurred more frequently. As a result of our analysis presented here, we changed our policy and implant Broviac type “B” for long-term PN as it showed the longest CDT and less threatening complications than other CVC types.

Our median CDT (Broviac type “A” 159 days versus Broviac type “B” 206 days versus port catheters 253 days, non-significant) was comparable to other studies for tunneled CVCs (125–730 days) and port catheters (also in use for chemotherapy; range from 186 to 254 days) [22–26].

Table 2
Characteristics of CVCs and complications/explanations.

	Total (%)	Broviac type "A" (%)	Broviac type "B" (%)	Port catheter (%)	p-value ^a
Number of catheters	193 (100)	111 (57.5)	32 (16.6)	50 (25.9)	n.a.
Catheter days (days)	62,524 (100)	33,633 (53.8)	10,578 (16.9)	18,313 (29.3)	n.a.
Median CDT (days)	194	159	210	253	n.a.
IQR (days)	85–410	86–358	104–411	88–439	
Mean CDT (days)	327.4	308.56	330.56	366.26	n.a.
Complications total	270 (100)	193 (100)	31 (100)	46 (100)	<0.001
Per 1000 CD	4.31	5.73	2.93	2.51	
1. Occlusion	115 (42.6)	95 (49.2)	16 (51.6)	4 (8.7)	<0.001
Per 1000 CD	1.84	2.29	1.51	0.11	
2. CRI	114 (42.2)	68 (35.2)	7 (22.6)	39 (84.8)	0.009
Per 1000 CD	1.82	2.02	0.66	2.13	
2.1 CRBSI ^b	60 (22.2)	40 (20.7)	4 (12.9)	16 (34.8)	0.057
Per 1000 CD	0.96	1.19	0.38	0.87	
2.2 Simple CRBSI ^c	45 (16.7)	30 (15.5)	2 (6.4)	13 (28.3)	0.063
Per 1000 CD	0.72	0.89	0.19	0.71	
2.3 Complicated CRBSI ^c	15 (5.6)	10 (5.2)	2 (6.4)	3 (6.5)	0.6
Per 1000 CD	0.24	0.3	0.19	0.16	
3. Leakage	23 (8.5)	22 (11.4)	0 (0.0)	1 (2.2)	<0.001
Per 1000 CD	0.26	0.92	0.00	0.05	
4. Dislocation	18 (6.7)	8 (4.1)	8 (25.8)	2 (4.3)	0.06
Per 1000 CD	0.28	0.24	0.76	0.11	
Explantation due to:					
1. Occlusion	25 (13.0)	19 (17.1)	1 (3.1)	4 (8.0)	0.055
Per 1000 CD	0.39	0.56	0.094	0.22	
2. CRI	77 (39.9)	39 (35.1)	4 (12.5)	34 (68.0)	<0.001
Per 1000 CD	1.23	1.16	0.38	1.85	
3. Leakage	17 (8.8)	16 (14.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	0.005
Per 1000 CD	0.27	0.47	0	0.05	
4. Displacement	18 (9.3)	8 (7.2)	8 (25.0)	2 (4.0)	0.005
Per 1000 CD	0.29	0.24	0.76	0.11	
5. Current catheter ^d	29 (15.0)	9 (8.1)	15 (46.9)	5 (10.0)	<0.001
6. Death	11 (5.7)	6 (5.4)	2 (6.3)	3 (6.0)	0.033
7. End of PN	15 (7.8)	12 (10.8)	2 (6.3)	1 (2.0)	0.137
Conservative therapy of CRI successful	20 (17.5)	15 (22.0)	2 (28.5)	3 (7.7)	0.125

CD, catheter days; CDT, catheter dwell time; CRBSI, catheter-related bloodstream infection; CRI, catheter-related infection; IQR, interquartile range; PN, parenteral nutrition.

^a P-value was calculated with χ^2 test comparing complication and explantation rates among the different catheter groups.

^b CRBSI criteria (as defined by ESPEN guideline) are met if paired blood cultures from a peripheral vein and from the catheter result positive; or if a positive culture is obtained from the tip of the explanted catheter [8].

^c Simple CRI (according to ESPEN guidelines) are infections due to *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci, or Gram-negative bacilli while complicated CRI are local infections (tunnel infections/port abscesses), caused by fungi/virulent bacteria or implicate serious systemic inflammatory complications (e.g., septic shock, endocarditis) [11].

^d Current catheter = catheter was still in use at the endpoint of the study.

4.2. Catheter occlusion and recanalization

CVCs used for PN are at risk for intraluminal occlusion due to drug precipitates, PN compounds, thromboses, etc. The numerous possible reasons for loss of patency are hard to identify and challenge doctors to choose the suitable approach in each situation. In our cohort, occlusion was the most frequent complication in Broviac catheters. Correspondingly, Baskin et al. observed CVC occlusion in 14%–36% within 1–2 years after catheter placement [27]. Tourè et al. reported 0.16 occlusions/1000 Broviac CD for IF patients [28]. Broviac occlusion rates in our cohort exceeded the reported data. Oftentimes, patients were followed by non-IF-specific staff previously and not treated according to IF guidelines before being transmitted to our center. After implementation of adequate equipment and handling, we observed a reduction in complications.

To our knowledge, this is the first report and analysis of interventional catheter recanalization in Broviac catheters used for PN. Significant prolongation of CDTs was shown when performing the procedure. In clinical practice, intraluminal interventions to restore catheter patency are uncommon, despite the limited success of fibrinolytics (CVC clearance ranges from 59 to 95%) [29]. Thromboses count for up to 60% of CVC occlusions, but precipitates of PN

compound/medication can also cause intraluminal occlusion [8,30]. In these cases, fibrinolytics are not indicated [8].

Current guidelines do not recommend intraluminal approaches due to limited evidence [8]. Allan et al. used endoluminal brushes inserted from the exit site restoring CVC patency in 86% of cases while only 50% responded to fibrinolytics [31]. Barnacle et al. described interventional fibrin sheath stripping from the intravenous catheter tip via femoral approach which was performed in our center in a few cases when intraluminal recanalization was not successful [32]. Intraluminal interventions similar to the present one exist for hemodialysis catheters [15–17], but results can hardly be compared to procedures on CVCs for PN despite similar approaches.

Intervention-associated complications occurred rarely: We found 9 cases of CRIs during 30 days after recanalization procedure despite standard antibiotic prophylaxis. Furthermore, the transfer of thrombotic material from the catheter lumen to the blood system is possible although we never observed it.

4.3. Catheter-related infection

Choosing the appropriate CVC for PN significantly impacts patients' morbidity and mortality and should be well-considered.

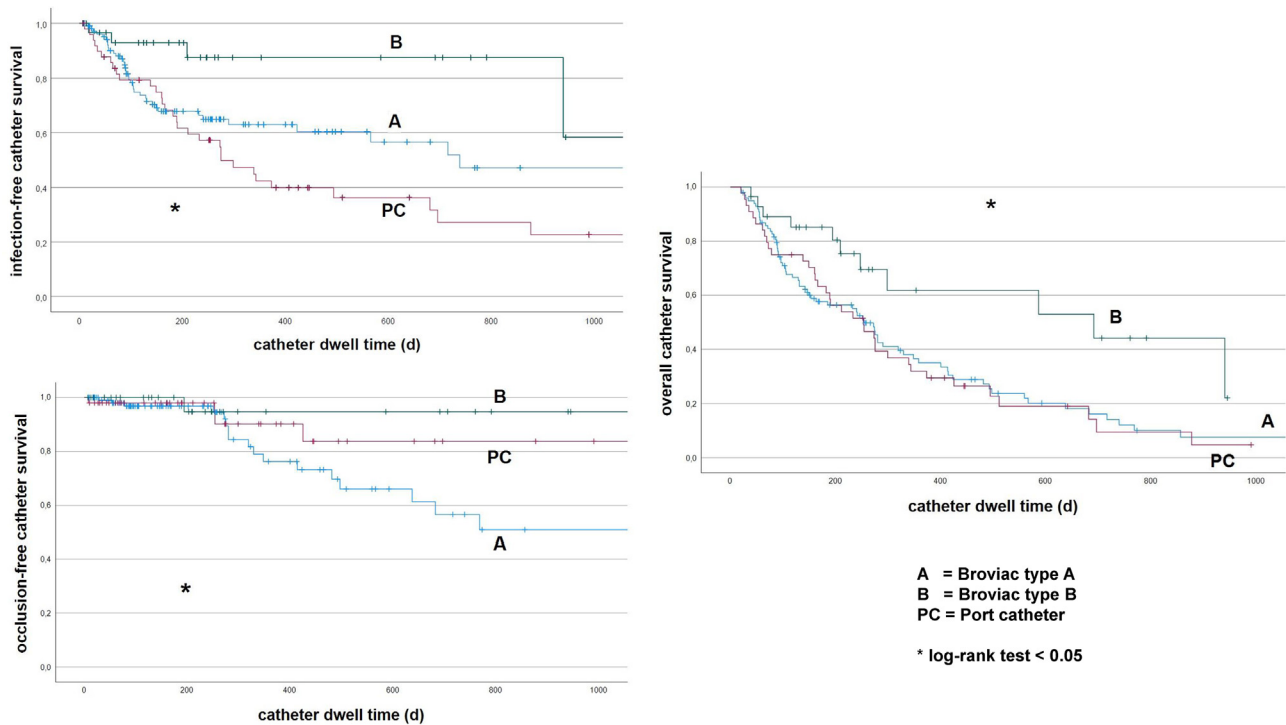


Fig. 1. Kaplan–Meier catheter survival curves of the three CVC types (Broviac type “A”, Broviac type “B” and port catheter for infection-free catheter survival (on the top-left), occlusion-free catheter survival (on the bottom-left) and overall catheter survival (on the right).

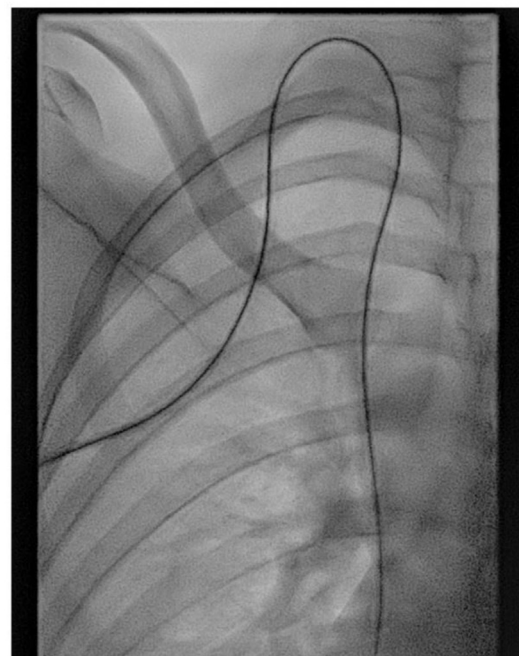
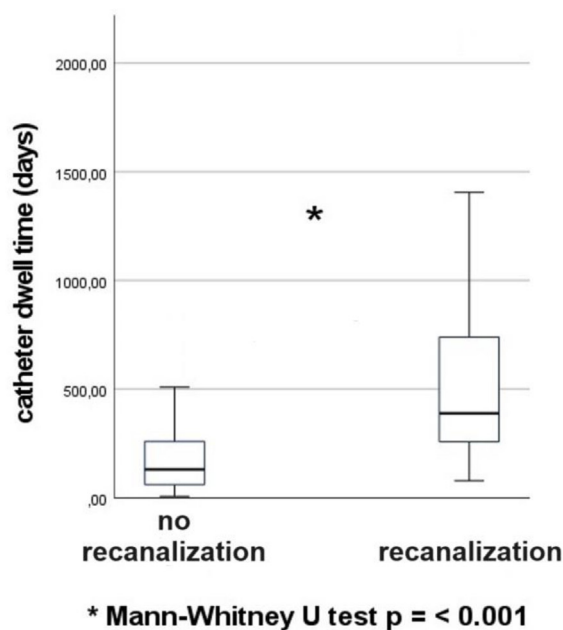


Fig. 2. Catheter recanalization. Boxplot: Median CDT (catheter dwell time) of catheters that did not undergo recanalizing procedure (median CDT 131 days; interquartile range: 196; 62–258) versus catheters with ≥ 1 recanalizing procedure (median CDT 389 days; interquartile range: 469; 262–731). Fluoroscopy picture: Recanalizing procedure with indwelling guidewire.

Studies with similar patient populations to ours could also show that port catheters have a higher incidence of CRBSI compared with tunneled devices (2.1 vs. 1.1/1000 CD and 0.66 vs. 0.32/1000 CD) [22,33]. Cotogni et al. reported a significantly lower CRBSI rate when port catheters were used for PN in cancer patients (0.21 vs.

0.57/1000 CD) [23], but oncologic patients on chemotherapy may differ in several important aspects from IF/SBS patients [34,35].

Due to the lack of documentation of microbiological investigations in CRIs, we could not always reproduce the CRBSI criteria according to ESPEN guidelines [8]. Therefore, we assume

Table 3
Catheter-related infection.

	Total	Percentage (%)
CRI	114	100
Broviac type "A"	68	59.6
Broviac type "B"	7	6.2
Port catheter	39	34.2
Positive microbiological analysis	98	86.0
Positive catheter tip culture	50	51.0
Positive central and peripheral BC	22	22.4
Positive central BC	46	47.0
Positive peripheral BC	48	49.0
antibiotic salvage	20	20.4
Explantation	78	79.6
explanted for other reasons	7	7.1
CRBSI criteria fulfilled (ESPEN) ^a	60	61.2
Complicated ^b	15	15.3
Simple ^b	45	46.0
Pathogens	123	100
One pathogen	77	78.6
Two pathogens	17	17.3
Three pathogens	4	4.1
1. Gram-positive^c	87	70.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	26.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	8.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	6.5
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	4.1
<i>Enterococcus faecium</i>	5	4.1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	2.4
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	2.4
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	1.6
2. Gram-negative^c	30	24.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	8.9
<i>Echerechia coli</i>	7	5.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1.6
3. Fungii	6	4.9
<i>Candida albicans</i>	3	2.4
<i>Candida glabrata</i>	2	1.6
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.8

CRBSI, catheter-related bloodstream infection; CRI, catheter-related infection; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

^a CRBSI criteria (as defined by ESPEN guidelines) are met if paired blood cultures from a peripheral vein and from the catheter result positive; or if a positive culture is obtained from the tip of the explanted catheter [8].

^b Simple CRI (according to ESPEN guidelines) are infections due to *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci, or Gram-negative bacilli while complicated CRI are local infections (tunnel infections/port abscesses), caused by fungi/virulent bacteria or implicate serious systemic inflammatory complications (e.g., septic shock, endocarditis) [11].

^c Only those pathogens that have been detected in more than one case are mentioned.

that the calculated CRBSI rate is an underestimate and that the true CRBSI rate in our cohort must be higher. Calculations were performed using the CRI rate, as the decision for explantation and therapy was based on this and was the primary interest of our investigations.

In our study, conservative treatment with antibiotics had higher success rates in tunneled (22% and 28.5%) compared to port catheters (7.7%) which correspond to previous findings [7,36]. Similar studies to ours reported higher rates of conservatively managed CRIs of up to 70% [9,33]. However, our data shows that CRBSI tends to recur after a first infection. Therefore, we preferentially explanted catheters when reinfection after conservative treatment occurred. Corresponding to our experience, Béraud et al. also found that the time interval to the next infection was inferior when the catheter was salvaged conservatively than when it was replaced [37].

The ESPEN guideline recommends a conservative approach to *Staphylococcus aureus* CRIs, classifying it as a simple CRI [8]. In

contrast, the Infectious Diseases Society of America considers *Staphylococcus aureus* CRBSI to be a serious infection and recommends removal of the infected CVC [38]. Gompelman et al. have discussed this discrepancy, suggesting that a conservative approach rather than surgical removal may be appropriate due to the reported high salvage rates for CRIs caused by *Staphylococcus aureus* [39].

PN-related CRI is mainly caused by contamination, most frequently found pathogens are part of human skin flora (*staphylococcus*, *streptococcus* species). Comparable to our findings, prior reports attribute 50% of CRIs to gram-positive bacteria and 35% to multiple pathogens (in our study 21.3 %) [10]. As reported previously, fungi and gram-negative bacteria are found less frequently [9,40].

4.4. Further causes that trigger CVC complications

While we establish the importance of the CVC type used for PN in IF patients, we acknowledge that more factors contribute to CVC complications: While regression analysis for potential CRBSI risk factors resulted negatively in our cohort, previous studies identified caliber and number of catheter lumens; use of CVCs for taking blood tests or administration of medication; remaining bowel length; PN days/week; enterocutaneous stomata to be associated with increased risk for infectious complications [9,40].

We could show a clear "learning effect" with significantly shorter CDTs in initial catheters -highlighting the necessity for patients' and caregivers' hygiene and CVC handling routine education [8,40,41].

Prevention of CVC occlusion and CRI using specific catheter locks has been well-investigated, and various lock solutions have been approved [42–44]. In our center, we use Taurolidine-citrate in every patient under PN as recommended by ESPEN in the recent era [11]. Although our analysis did not reveal a significant decrease in CRIs, we observed that patients benefit from Taurolidine-citrate.

4.5. Limitations

We acknowledge the limitations derived from our single-center experience and retrospective analysis: Some subgroup analyses could not be performed due to a lack of observations and deviating pre-referral protocols of other centers may have affected CVC complication rates. While we hope to add to the evidence supporting the use of tunneled CVCs for PN in IF patients, future prospective studies are needed to assess intraluminal recanalization procedures in CVCs in more detail.

5. Conclusion

Based on the results of our study we recommend the use of tunneled and cuffed Broviac type catheters for IF patients who receive long-term PN. Both conservative management of CRIs when indicated and interventional catheter recanalization are appropriate and safe ways to treat CRIs and restore patency to avoid frequent surgical CVC replacement and loss of venous access. The importance of patients' or caregivers' education to handle the CVCs safely and hygienically cannot be overestimated.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

Franziska Jahns and Martin W. von Websky designed and conceptualized the study. Data curation and resources were contributed by Verena Stolz, Daniel Kütting, Annekristin Hausen, and Peter Keller. Jörg C. Kalff supervised the study and contributed to the manuscript.

All authors agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work and read and approved the final manuscript.

Ethics statement

Informed consent was obtained from patients for this research. The study was approved by the University of Bonn, Faculty of Medicine, ethics committee (ethics approval: reference number 315/17).

Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this work, the authors used ChatGPT version 3.5, OpenAI in order to improve language and readability. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and takes full responsibility for the content of the publication.

Conflict of interest

None declared.

References

- Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015 Apr;34(2):171–80.
- Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016 Apr;35(2):247–307.
- Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021 Sep;40(9):5196–220.
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN practical guideline: home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2023 Mar 1;42(3):411–30.
- Kovacevich DS, Corrigan M, Ross VM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig C. American society for parenteral and enteral nutrition guidelines for the selection and care of central venous access devices for adult home parenteral nutrition administration. *J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(1):15–31.
- Bielawska B, Allard JP. Parenteral nutrition and intestinal failure. *Nutrients* 2017 May;9(5):466.
- Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, De Cicco M, et al. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100,000 catheter days. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2002 Dec;21(6):475–85.
- Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009 Aug 1;28(4):365–77.
- Dibb MJ, Abraham A, Chadwick PR, Shaffer JL, Teubner A, Carlson GL, et al. Central venous catheter salvage in home parenteral nutrition catheter-related bloodstream infections. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(5):699–704.
- Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, Pourcq LD, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. *Clin Nutr* 2013 Feb 1;32(1):16–26.
- Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021 Sep;40(9):5196–220.
- Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003 May 1;124(6):1651–61.
- Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 2009 Sep 3;361(10):998–1008.
- Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, Sudan D, Mazeriegos G, et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008 May 27;85(10):1378.
- Reddy AS, Lang EV, Cutts J, Loh S, Rosen MP. Fibrin sheath removal from central venous catheters: an internal snare manoeuvre. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jun 1;22(6):1762–5.
- Rockall AG, Harris A, Wetton CWN, Taube D, Gedroyc W, Al-Kutoubi MA. Stripping of failing haemodialysis catheters using the Amplatzer gooseneck snare. *Clin Radiol* 1997 Aug 1;52(8):616–20.
- Crain MR, Mewissen MW, Ostrowski GJ, Paz-Fumagalli R, Beres RA, Wertz RA. Fibrin sleeve stripping for salvage of failing hemodialysis catheters: technique and initial results. *Radiology* 1996 Jan 1;198(1):41–4.
- Lifecath Broviac. Silikonkatheter von VYGON [Internet]. [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.vygon.de/137/pid/48/Lifecath-Broviac-von-Vygon.htm>.
- Hickman™/Broviac™/Leonard™ central venous catheters [Internet]. [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.bd.com/en-us/offers/capabilities/vascular-access/vascular-iv-catheters/central-iv-catheters/hickman-broviac-leonard-central-venous-catheters>.
- Joly F, Nuzzo A, Bozzetti F, Cuerda C, Jeppesen PB, Lal S, et al. A multi-national survey of experience and attitudes towards managing catheter related blood stream infections for home parenteral nutrition. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Oct 1;57:126–30.
- Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006 Feb 1;130(2, Supplement):S43–51.
- Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(6):744–9.
- Cotogni P, Mussa B, Degiorgis C, Francesco AD, Pittiruti M. Comparative complication rates of 854 central venous access devices for home parenteral nutrition in cancer patients: a prospective study of over 169,000 catheter-days. *J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(4):768–76.
- Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, Monge T, Palmo A, Bertinet DB. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(3):375–83.
- Christensen LD, Holst M, Bech LF, Drustup L, Nygaard L, Skallerup A, et al. Comparison of complications associated with peripherally inserted central catheters and Hickman™ catheters in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. Six-year follow up study. *Clin Nutr* 2016 Aug;35(4):912–7.
- Bech LF, Drustup L, Nygaard L, Skallerup A, Christensen LD, Vinter-Jensen L, et al. Environmental risk factors for developing catheter-related bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(7):989–94.
- Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis association with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009 Jul;374(9684):159–69.
- Touré A, Duchamp A, Peraldi C, Barnoud D, Lauverjat M, Gelas P, et al. A comparative study of peripherally-inserted and Broviac catheter complications in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2015 Feb 1;34(1):49–52.
- Baskin JL, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Pui CH, et al. Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica* 2012 May;97(5):641–50.
- Kerner JA, Garcia-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(1S):S73–81.
- Allan PJ, McMahon M, Abraham A, Shaffer J, Teubner A, Lal S. Reduced need for replacement of long term parenteral nutrition catheters following endoluminal brushing. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2015 Feb;34(1):146–50.
- Barnacle A, Arthurs OJ, Roebuck D, Hiorns MP. Malfunctioning central venous catheters in children: a diagnostic approach. *Pediatr Radiol* 2008 Apr 1;38(4):363–78.
- Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F, et al. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(3):254–62.
- Lebeaux D, Larroque B, Gellen-Dautremier J, Leflon-Guibout V, Dreyer C, Bialek S, et al. Clinical outcome after a totally implantable venous access port-related infection in cancer patients: a prospective study and review of the literature. *Medicine (Baltim)* 2012 Nov;91(6):309.
- Penel N, Neu JC, Clisant S, Hoppe H, Devos P, Yazdanpanah Y. Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007;110(7):1586–92.
- Reimund JM, Arondel Y, Finck G, Zimmermann F, Duclos B, Baumann R. Catheter-related infection in patients on home parenteral nutrition: results of a prospective survey. *Clin Nutr* 2002 Feb 1;21(1):33–8.
- Béraud G, Seguy D, Alfandari S, Lenne X, Leburgue F, Faure K, et al. Factors associated with recurrence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 Nov;31(11):2929–33.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 1;49(1):1–45.
- Gompelman M, Paus C, Bond A, Akkermans RP, Bleeker-Rovers CP, Lal S, et al. Comparing success rates in central venous catheter salvage for catheter-related bloodstream infections in adult patients on home parenteral

- nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2021 Sep 1;114(3):1173–88.
- [40] Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, Violante G, Tiseo D, De Simone G, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002 Jun 1;21(3):207–11.
- [41] Vashi PG, Virginkar N, Popiel B, Edwin P, Gupta D. Incidence of and factors associated with catheter-related bloodstream infection in patients with advanced solid tumors on home parenteral nutrition managed using a standardized catheter care protocol. *BMC Infect Dis* 2017 May 30;17(1):372.
- [42] Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 2010 Aug 1;29(4):464–8.
- [43] Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gérard M, Gelas P, Barnoud D, et al. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2012 Aug 1;31(4):567–70.
- [44] Wouters Y, Causevic E, Klek S, Groenewoud H, Wanten GJA. Use of catheter lock solutions in patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(7):1198–209.

3. Danksagung

Nun, am Ende dieser Arbeit, gilt mein erster und herzlichster Dank meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Martin von Websky. Deine jahrelange Begleitung meiner Promotion war stets unterstützend und wertschätzend und bis zum Abschluss der Dissertation habe ich die Zusammenarbeit mit dir sehr geschätzt und genossen. Trotz deiner knapp bemessenen Zeit musste ich nie lange auf eine Rückmeldung von dir warten und aus jedem Treffen oder Telefonat nahm ich nicht nur Hinweise und Ideen mit, sondern auch neue Motivation und Freude, das Projekt weiter voranzutreiben und zu verbessern. Deine ärztliche Arbeit, die ich im Rahmen der Promotion sowie im Praktischen Jahr kennenlernen konnte, ist mir auf menschlicher und fachlicher Ebene zum Vorbild geworden. Ich danke dir für die wissenschaftliche und persönliche Betreuung und die Mentorenrolle, die du für mich eingenommen hast.

Meiner Mutter und meinem Vater danke ich für die endlose Unterstützung während dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Ihr beide wart in verschiedensten Situationen immer für mich ansprechbar und meine Rückendeckung. Danke für euer uneingeschränktes Vertrauen in mich.

Lieber Jonas, ich danke dir für deine bedingungslose Begleitung und Unterstützung meiner Promotion, für die konstruktive Kritik und das aufmerksame Lesen und Mitdenken, für deinen Zuspruch und das regelmäßige Mutmachen.