

Thromboseprophylaxe bei Patienten mit implantiertem Port-A-Cath – was tun?

Eine nicht durchgeführte Studie

Silvia Ulrich, Christian Taverna, Esther Bächli

Hintergrund

Vollständig subkutan implantierte, venöse Dauerkathetersysteme, in der Schweiz als Port-A-Cath (Port) bekannt, erleichtern die Behandlung von Patienten, die eine länger dauernde, intravenöse Medikamentenverabreichung (z.B. Chemotherapie, antimikrobielle Therapie etc.) oder intravenöse Substitutionen (Gerinnungsfaktoren, parenterale Ernährung) benötigen. Solche für Patienten und Pflegepersonal angenehme Systeme können auch Komplikationen mit erheblicher Morbidität mit sich bringen. Die Hauptkomplikationen bei intravasal verbleibenden Fremdkörpern sind die katheterassoziierte Thrombose [1] oder der Infekt [2–5]. In der Folge gehen wir auf portassozierte Thrombosen und ihre Prävention ein.

Port-A-Cath-assoziierte Thrombosen

Die genaue Inzidenz Langzeitkatheter-assoziiierter Thrombosen ist nicht bekannt, die Häufigkeit variiert je nach zugrunde liegender Krankheit und Art des implantierten Systems. Bei parenteraler Ernährung werden Werte zwischen 0–33% angegeben, bei Tumorpatienten Werte zwischen 1–90% [6], wobei die hohen Prozentzahlen vor allem bei hospitalisierten, oft schwerkranken Patienten mit nicht implantierten, zentralvenösen Dauerkathetern gefunden werden [4, 7]. Für Patienten mit subkutan implantierten Ports wird meist eine Thrombosehäufigkeit zwischen 2 und 10% angegeben [1, 3, 4, 8]. Diese niedrigere Inzidenz ist vor allem auf den besseren Allgemeinzustand und weniger konkomittierenden Massnahmen mit erhöhtem Thromboserisiko (Chirurgie, Chemotherapie, Bettlägerigkeit) bei ambulanten Patienten mit Ports zurückzuführen [9]. Portassozierte Thrombosen finden sich sowohl im Katheterlumen wie auch in der punktierten Vene (V. subclavia, jugularis, femoralis) [10], von wo sie intravaskulär expandieren und zu Lungenembolien (LE) führen können [11]. Die klinischen Symptome reichen somit von lokalen Problemen (Schwellung, Schmerzen, fehlerhafte Portfunktion) bis zu Dyspnoe, Kreislaufkollaps oder Tod. Auch asymptomatische Thrombosen kommen vor [6].

Die Gründe für die Entstehung Langzeitkatheter-assoziiierter Thrombosen sind mannigfaltig. Die Katheterimplantation selbst führt zu einer Irritation der Gefässwand, das Verweilen des Katheters im Gefäss verändert die Hämodynamik (turbulenter Fluss und Stase) [10], die Thrombogenizität von gewissen Chemotherapeutika und anderen verabreichten Medikamenten [2], wie auch die oftmals maligne Grundkrankheit [9, 12–14], erhöhen das Thromboserisiko zusätzlich.

Hintergründe einer prophylaktischen Antikoagulation bei Port-A-Caths

Aufgrund der potentiell gefährlichen Auswirkungen portassoziierter Thrombosen wurde verschiedentlich diskutiert oder versucht, diese mittels prophylaktischer Antikoagulation zu verhindern. Neben dem möglichen Nutzen einer generellen prophylaktischen Antikoagulation bei diesem heterogenen Patientengut muss auch berücksichtigt werden, dass viele der Patienten mit Ports ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen (z.B. bei chemotherapieinduzierter Thrombopenie) [9, 15]. Da sowohl Blutungen wie auch thromboembolische Komplikationen bei diesen oftmals schwer kranken Patienten ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen, müssen die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen Antikoagulation abgewogen werden. In mehreren Studien wurde die Idee verfolgt, mittels einer prophylaktischen Minidosis von Kumarinderivaten (z.B. Warfarin®, 1 mg/Tag p.o.) oder niedrig dosiertem, niedrig molekularem Heparin (NMH, z.B. Fragmin®, 2500 IE/Tag s.c.) einen ausreichenden Schutz vor Thrombosen bei möglichst wenig Blutungskomplikationen zu erreichen [8, 10, 11, 14, 16–18].

In zwei prospektiven Studien von Tumorpatienten mit Port, welche mit Minidosen von Warfarin (1 mg/Tag) prophylaktisch behandelt wurden, konnte gegenüber historischen Kontrollkollektiven eine signifikante Reduktion der katheter-assoziierten Thrombosen ohne wesentliche Blutungskomplikationen gezeigt werden [10, 17]. Diese erfolgversprechenden Resultate konnten jedoch in einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der bei 88 Patienten mit hämatologi-

schen Malignomen und implantierten Langzeitkathetern (zentrale Hickman-Katheter) die prophylaktische Warfarin-Minidosis-Therapie (INR <1,5) mit Placebo verglichen wurde, nicht bestätigt werden [8], hierbei wurde nur bei 11 von 45 behandelten Patienten mit 1 mg Warfarin pro Tag ein INR >1,5 erreicht. Eine weitere, prospektive, nicht randomisierte Studie bei Krebspatienten mit subkutan implantierten Ports konnte eine hochsignifikante Reduktion von Venenthrombosen der oberen Extremitäten durch die prophylaktische Verabreichung von NMH (Fragmin®, 2500 IE/Tag s.c.) zeigen (1/16 mit Thrombose in der Behandlungsgruppe, 8/16 in der Kontrollgruppe) [11]. Eine kürzlich publizierte systematische Review [6], in welcher Studien mit der Frage nach Zentralvenenkatheter-assoziierten Thrombosen und dem Nutzen einer Antikoagulation gesondert für Nahrungssubstitution, Tumorpatienten und Patienten auf Intensivstationen analysiert wurden, zeigte für die Tumorgruppe eine gewisse Abnahme der Thromboseinzidenz bei prophylaktischer Antikoagulation (NMH oder Minidosis Warfarin), welche vor allem durch die positiven Resultate der oben erwähnten Studien zustande kam [11, 14, 17]. Insgesamt kam jedoch auch diese Review zum Schluss, dass wegen des heterogenen Patientenguts, der unterschiedlichen Antikoagulations-schemen und Kathetersystemen (Ports, tunnelierte Zentralvenenkatheter etc.) sowie den methodologisch ungenügenden Studiendesigns der eingeschlossenen Studien (kleine Fallzahlen, fehlende Randomisierung, historische Kontrollen, heterogene Patientenpopulation) zur Zeit keine Aussage über den Nutzen einer prophylaktischen Antikoagulation bei Patienten mit zentralen Langzeitkathetern gemacht werden kann. Eine weitere Schwierigkeit bei der Interpretation und dem Vergleich verschiedener Studienresultate ist, dass sich verschiedene Kliniken und Länder neben den verwendeten Systemen (implantiert/frei liegend) auch in deren Handhabung unterscheiden. So werden zur Zeit nicht für Infusionen verwendete Systeme in Europa meist vor der Dekonnection mit Heparin gespült und dieses wird anschliessend als abschliessende Flüssigkeitssäule im System belassen («Heparinblock»), während die meisten Institutionen in der USA auf diese Massnahme verzichten.

Schwierigkeiten weiterführender Studien

Sowohl die pathophysiologischen Grundlagen der Gerinnung und Hämodynamik wie auch die Datenlage einzelner, wenn auch kleiner Studien deuten darauf hin, dass zumindest ein Teil der heterogenen Patientenpopulation mit subkutan implantierten Port-Systemen von einer prophy-

laktischen Antikoagulation profitieren würden. Da es sich hierbei um eine möglicherweise länger dauernde, prophylaktische Massnahme handelt, sollte die Durchführung möglichst einfach und die Komplikationsrate möglichst gering sein. Eine niedrig dosierte, fixe Dosis von Phenprocoumon (Marcoumar®) würde sich hierzu anbieten. Bisherige Daten für eine prophylaktische, niedrig dosierte Behandlung mit Kumarinen wie Warfarin zur Reduktion der Inzidenz von Thromboembolien sind erfolgversprechend [8, 10, 19, 20]. Studien mit niedrig dosiertem Phenprocoumon (Marcoumar®) fehlen, obwohl sich diese Substanz mit ihrer langen Halbwertszeit von 168 Stunden, im Gegensatz zu Warfarin mit 36 Stunden, für eine stabile Einstellung anbieten würde.

Wir haben uns gefragt, wie viele Patienten mit implantierten Port-Systemen in eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit niedrig dosiertem Phenprocoumon (Marcoumar®) eingeschlossen werden müssten, um statistisch signifikant den Nutzen einer niedrig dosierten Antikoagulation beweisen zu können. Zur Abschätzung der benötigten Fallzahl muss die Prävalenz der tiefen Venenthrombosen bei Port-Trägern bekannt sein. Für unsere Patienten liegen keine entsprechenden Daten vor; in der Literatur werden zwischen 2–10% tiefe Venenthrombosen pro Portimplantation angegeben [1, 3, 4, 8]. Nehmen wir z.B. eine Inzidenz von 8% für unsere Patienten an und schätzen wir eine Reduktion der Thromboseinzidenz von 8 auf 5% mit einer niedrig dosierten Antikoagulation, so müssten zum Beweis dieser Annahme bei einem Signifikanz-Level von 5% und einer Power von 90% mindestens 2800 Patienten in die Studie aufgenommen werden (1400 Patienten pro Arm), entsprechend höher liegen die Zahlen bei der Annahme einer kleineren Reduktion (z.B. 5800 Patienten für eine angenommene Reduktion von 7 auf 5%) und entsprechend tiefer liegen die Zahlen für eine angenommene höhere Prävalenz mit grösserer Reduktion durch die Therapie (z.B. von 20% auf 10% würden 520, von 15% auf 10% 1800 Patienten benötigt) [21]. Für unser Universitätsspital mit ungefähr 100 Portimplantationen pro Jahr würde erstere Annahme eine Studiendauer von 28 Jahren bedeuten. Eine Multizenterstudie zum Einschluss einer genügenden Fallzahl würde die logistischen Möglichkeiten übertreffen. Wir planen, retrospektiv die Prävalenz portassoziierter Thrombosen bei unseren Patienten zu erfassen.

Schlussfolgerung

Unsere Frage nach prophylaktischer Antikoagulation bei Patienten mit subkutan implantierten Ports ist exemplarisch für den klinischen Alltag.

Ein Teil der Patienten mit implantierten Ports, insbesondere solche mit bereits per se erhöhtem Thromboserisiko (Tumorpatienten, postoperative oder bettlägerige Patienten) können wahrscheinlich von einer prophylaktischen Antikoagulation profitieren. Welche Patienten profitie-

ren und welches Schema angewandt werden soll (niedrig dosierte Kumarine, NMH), muss bei unzureichenden wissenschaftlichen Daten aufgrund der klinischen Präsentation, der Grundkrankheit und den Begleitumständen abgeschätzt werden.

Literatur

- 1 Kock HJ, Krause M, Pietsch M, Rasfeld S, Walz MK. Implantierbare Kathetersysteme. *Dtsch med Wschr* 1996; 121:47-51.
- 2 Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, Williams EC, Kim K, Sondel PM, Schiller JH, Albertini MR. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion Interleukin-2. *Cancer* 2001;15:806-14.
- 3 Coccaro M, Bochiacchio AM, Capobianco AM, Di Leo P, Mencino G, Cammarota A. Long-term infusional systems: complications in cancer patients. *Tumori* 2001;87:308-11.
- 4 Kuriakose P, Colon-Otero G, Paz-Fumagalli R. Risk of deep venous thrombosis associated with chest versus arm central venous subcutaneous port catheters: a 5-year single-institution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:179-84.
- 5 Biffi R, de Braud F, Orsi F, Mauri S, Goldhirsch A, Nole F, Andreoni B. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices. *Ann Oncol* 1998;9:767-73.
- 6 Klerk CPW, Smorenburg SM, Büller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter. A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2003; 163:1913-21.
- 7 Haire WD, Lieberman RP, Lundy GB, Edney JA, Kessinger A, Armitage JO. Thrombotic complications of silicone rubber catheters during autologous marrow and peripheral stem cell transplantation: prospective comparison of Hickman and Groshong catheters. *Bone Marrow Transplant* 1990;7:57-9.
- 8 Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Internal Medicine Journal* 2002;32:84-8.
- 9 Lee A, Levine M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. *Tumori* 2000;14:409-17.
- 10 Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998;101:483-6.
- 11 Monreal M. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices - prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.
- 12 Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
- 13 Otten HM, M. B, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000;30:72-6.
- 14 Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samosh M, Bramwell V, Pritchard KI, Stewart D. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
- 15 Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84:805-10.
- 16 Falanga A, Consonni R, Levine MN, Gritti G, Delaini F, Oldani E, Julian JA, Barbui T. The effect of very-low-dose Warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: results from a randomized trial. *Thromb Haemost* 1998;79:23-7.
- 17 Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moor C. Very low dose of Warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospectiv trial. *Ann Int Med* 1990;112:423-8.
- 18 Ratcliffe M, Broadfoot C, Davidson M, Kelly KF, Greaves M. Thrombosis, markers of thrombotic risk, indwelling central venous catheters and antithrombotic prophylaxis using low-dose warfarin in subjects with malignant disease. *Clin Lab Haem* 1999;21:353-7.
- 19 Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parisenti L, John N, Noventa F, Dalla Volta S. Effectiveness of fixed minidose Warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7.
- 20 Pengo V, Zasso A, Barbero F, Garelli E, Biasiolo A. Low intensity warfarin therapy. *Hematologica* 1997;82:710-2.
- 21 Lemeshow et al. Adequacy of Sample Size in Health Studies. WHO. 1990.

Korrespondenz:
Dr. med. Silvia Ulrich
Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
silvia.ulrich@usz.ch