

Arthur Mogstad

Sentralvenekateterkomplikasjoner hos pasienter med myelomatose og leukemi ved St. Olavs hospital 2019-2021

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Petter Quist-Paulsen
Juni 2023

Arthur Mogstad

Sentralvenekateterkomplikasjoner hos pasienter med myelomatose og leukemi ved St. Olavs hospital 2019-2021

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Petter Quist-Paulsen
Juni 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden

FORORD

Denne oppgaven er utarbeidet våren 2023 ved fakultet for medisin og helsevitenskap. Hensikten var å se på hvor mange som får ulike kateterkomplikasjoner i perioden 2019-2021. Dette gjelder for hematologiske pasienter med behandling mot sin grunnsykdom.

Jeg vil takke alle som har bidratt med god hjelp underveis under oppgaveskrivingen. En spesiell takk rettes til veileder Petter Quist-Paulsen, som har bidratt med god veiledning gjennom hele perioden. Jeg vil også takke Anne Grethe Hammerhaug, og Per Åsheim for gode tilbakemeldinger og hjelp i forbindelse med datainnsamling.

INNHOLD

SUMMARY/SAMMENDRAG	3
1 TEORETISK GRUNNLAG	5
1.1 KATETERBASERT BEHANDLINGSFORLØP	5
1.1.1 <i>Hvordan brukes CVK til å behandle myelomatose og leukemi</i>	5
1.1.2 <i>Ulike typer langtids-katetere og dets egenskaper</i>	5
1.1.3 <i>Biokompatibilitet – målvene til kateterstikk, og katetermateriale</i>	6
1.2 CVK-KOMPLIKASJONER	8
1.2.1 <i>Generelt om komplikasjoner</i>	8
1.2.2 <i>Blødning og trombose</i>	8
1.2.3 <i>Kateterrelaterte infeksjoner</i>	10
1.2.4 <i>Usikkerheten knyttet til kateterrelatert komplikasjon</i>	12
1.2.5 <i>Kateterseponering som følge av komplikasjon</i>	14
2 METODE	16
2.1 DEN KVANTITATIVE DATAINNSMALINGEN	16
2.1.1 <i>Klassifisering</i>	16
2.1.2 <i>Komplikasjonsregistreringen</i>	17
2.1.3 <i>Statistisk analyse</i>	18
3 RESULTATER	19
3.1 PASIENTMATERIALET	19
3.2 KOMPLIKASJONSFORDELINGEN GENERELT	20
3.3 TYPE KOMPLIKASJON RELATERT TIL ULIKE FAKTORER	23
3.4 KLINISK BETYDNING AV KATETERKOMPLIKASJONER	
3.4.1 <i>Kateteroverlevelse, kateterseponering og mortalitet</i>	25
4 DISKUSJON	27
5 KONKLUSJON	30
6 FORKORTELSER	31
7 REFERANSER	32

SUMMARY

This retrospective study aims to assess the occurrence of central venous catheter-related complications like infection, thrombosis, and bleeding by including 144 patients with hematogenous malignancy at St. Olav Hospital in Trondheim in the period from 2019 to 2021. Patient and catheter variables such as age, gender, diagnosis, prior catheter treatment, catheter type, catheter insertion site and catheter days were taken into consideration to determine their relationship to the complications. Leukaemia as a collective term for all types of acute leukaemia was compared to myelomatosis.

Overall, 34 patients had catheter-related complications, in which 7 patients experienced two different types of complications during the same catheter treatment course. 22 patients experienced probable catheter-related bloodstream infection (CRBSI) while exit-site infection and tunnel infection occurred in 3 and 5 patients respectively. Mild bleeding (grade I-II) occurred in 7 of the patients during shortly after catheter insertion, while symptomatic catheter-related thrombosis (CRT) was seen in 4 patients. The complication incidence per 1000 catheter days was 1,5 for CRBSI, 0,3 for CRT and 0,5 for bleeding. The infection rate and bleeding rate were slightly higher for leukemic patients. In multivariate analysis, the patients with leukaemia were found to have a higher risk for catheter complications in general as well as catheter infection, when compared to patients with myelomatosis ($p \leq 0,001$). Moreover, the peripherally inserted central catheter (PICC-line) was more prone to CRT than the centrally inserted central catheters (CICCs) ($p < 0,001$). In addition, the increasing number of catheter days influenced the catheter infection rate ($p < 0,05$).

The cumulative catheter survival rate for the whole population was found to be 75% estimated by the Kaplan-Meyer method. The catheter-removal rate in both CRT and tunnel infection were 75%. Being exposed to CRBSI, the rate of catheter removal was 46%, while the remaining complications, bleeding and exit-site, were solely conservatively treated.

The above-mentioned findings in this study compared well to American and Swedish studies. Speaking of mortality during catheter treatment, death was observed in 2 patients with complicated bloodstream infection (BSI).

SAMMENDRAG

Hensikten med denne retrospektive studien er å kartlegge forekomsten av komplikasjoner som infeksjon, trombose og blødning foranlediget av sentralvenøse katetre. Dette ble gjort ved å inkludere 144 pasienter med hematologisk malignitet som fikk innsatt kateter ved St. Olavs i perioden 2019-2021. Både pasient- og katetervariabler slik som kjønn, alder, diagnose, tidligere kateterbehandling, katetertype, innstikksted for kateter og kateterdøgn ble tatt i betraktning for å identifisere sammenhenger til de oppståtte komplikasjonene. Leukemi som en paraplybetegnelse for alle akutte leukemier ble sammenlignet med myelomatose. Funnene i denne studien var korresponderende til både svensk og amerikansk litteratur.

34 pasienter totalt fikk registrert minst én komplikasjon, hvorav 7 av disse fikk minst to ulike komplikasjoner under samme behandlingsforløp. 22 pasienter fikk sannsynlig kateterrelatert blodstrømsinfeksjon (CRBSI), mens exit-site infeksjon og tunnelinfeksjon ble registrert hos 3 og 5 pasienter respektivt. Mild blødning (grad I-II) oppstod hos 7 av pasientene kort tid etter kateterinnleggelse, mens symptomatisk kateterrelatert trombose (CRT) ble registrert hos 4 pasienter. Komplikasjonsinsidensen per 1000 kateterdøgn var 1,5 for CRBSI, 0,3 for CRT og 0,5 for blødning. Tendensen for både blødning og infeksjon var noe høyere for leukemipopulasjonen. Ved multivariat analyse ble det for leukemipasientene i forhold til myelomatosepasientene fastslått en høyere risiko for kateterkomplikasjon generelt, men også kateterinfeksjoner i ($p \leq 0,001$). Sentralkatetre som ble innsatt perifert (PICC-line) hadde større tendens til CRT enn de katetre som ble innsatt sentralt (CICCs). Infeksjonsrisikoen økte også med økende antall kateterdøgn ($p < 0,05$).

Den kummulative kateteroverlevelsen for totalpopulasjonen var estimert til 75% ved Kaplan-Meyers metode. 75% av de med CRT eller tunnel infeksjon måtte seponere kateter grunnet komplikasjon. Ved CRBSI var denne seponeringsprosenten 46%. De gjenværende komplikasjoner med blødning og exit-site var utelukkende konservativt behandlet. Dødsraten var på 2%, hvor 2 pasienter døde av komplisert blodstrømsinfeksjon (BSI).

1 TEORETISK GRUNNLAG

1.1 *Kateterbasert behandlingsforløp til hematologiske pasienter*

1.1.1 **Hvordan brukes SVK til behandling av grunnsykdom?**

HMAS-behandling (høydosebehandling med autolog stamcellestøtte) er en behandling som per i dag selekteres til en gruppe pasienter med lymfom eller myelomatose. Terapien ble innført i Norge i 1987, og i 1995 ble behandlingen regionalisert. Det har samme angrepsmål som cellegift, men med større effekt, da utgangspunktet er å tilsette høyere doser cytostatika, for så å tilsette stamceller høstet på forhånd. Slik blir den påfølgende beinmargsdepresjonen stabilisert, slik at livstruende bivirkninger av høydosebehandlingen avverges. I tillegg blir dose-effekt responsen større på kreftcellene slik at den potensielle remisjonen av grunnsykdom blir større (1). HMAS-behandling tilbys ikke pasienter over 70 år (2).

For de med akutte leukemier, myelogen eller lymfatisk, følger behandlingen ett litt annerledes forløp. Her gis høydosekur uten stamcellestøtte som regel, men i noen tilfeller kan allogen stamcelleterapi tilbys ved Rikshospitalet i Oslo eller Haukeland sykehus i Bergen. SVK er generelt et veldig viktig utgangspunkt for behandlingsregime, da det blir enklere og tryggere å administrere cellegift. Dessuten vil det være en fordel for støttebehandlingen med antibiotika, transfusjoner, parenteral ernæring og regelmessig blodprøvetaking, samt være strategisk hvis pasienten skulle bli kritisk syk (3).

1.1.2 **Ulike typer relevante SVK og dets egenskaper.**

Det brukes utelukkende langtidskatetre (til bruk over 30 kateterdøgn), oftest Hickmann, VAS-kateter eller PICC-LINE under behandlingen. Disse katetrene er ofte tunnelerte, noe som gjør de egnet for langtidsbruk. Med dette menes at kateterslangen har en «entry-site» hvor kateterslangen først føres inn i en målvene inntil den er riktig posisjonert. Dette vil optimalt være i ett område mellom nedre tredjedel av vena cava superior og øvre tredjedel av høyre atrium. (3) Deretter blir den gjenstående del av kateterslangen på utsiden tunnelert slik at denne føres subcutant til ett «exit-site». Til gjengjeld blir avstanden større til punktert vene for det kateterstykket som ligger utenfor huden. Tunnelerte katetre har vanligvis en «cuff» ved exit-site som har antimikrobielle egenskaper og bidrar både som en infeksjonsbarriere og til at kateteret ikke kommer ut av posisjon.

Nedenfor følger en oversikt med forskjeller mellom de viktigste katetertypene:

- 1) **Hickmann kateter:** Tunneleres subcutant på thorax, med en dacronmuffe som medfører fastgrodd kateter etter ca 2-3 uker. Kateterenden er kun synlig, og en klemme kan stenge av kateteret når det ikke brukes. Det finnes power-versjon av dette kateteret i lik linje med PICC-LINE. Disse powerversjonene er laget av et spesielt materiale, polyurethran, som er sterkere enn silikonmateriale. Styrken ved slike katetere er økt infusjonsflow ved at et større volum kan passere lumen ved økning av indre diameter, uten større krav til årediameter som kateter befinner seg i (4).
- 2) **VAS-kateter:** Dobbeltlummen kateter som er laget av silikon og er røntgentett. Består av to lumen. Grovere, stivere og større kateter i forhold til de andre. Ofte forbeholdt myelomatosepasienter da de er velegnet til stamcellehøsting i forkant av cellegiftkurer (5).
- 3) **PICC-LINE:** Perifert innsatt SVK via en underarms- eller overarmsvene. Kan legges inn med ett eller to løp. Holdbarheten er opptil 1 år. Et alternativ til de ovenstående. Har også lavere risiko for infeksjon enn ikke-tunnelerte katetre (3), men økt risiko for trombose fordi større andel av kar-lumen okkuperes av kateter (6).
- 4) **Veneport (VAP):** Tunneleres på lik måte som Hickmann, og endestykket utgjøres av en port som et subkutant reservoar. Tilgang oppnås ved å benytte spesifikke VAP-nåler som må være godkjente for høyt trykk på lik linje som med veneporten (7). Ikke så relevant da det ikke brukes på St Olav ved ovenstående behandlingssituasjoner. De er svært upraktiske for større, kontinuerlige infusjoner og krever også ett stikk inn til kateterdel via hud og port for hver gang (8).

1.1.3 Biokompatibilitet – målvene til kateterinnstikk, og katetermateriale

Inngangsvenen er avgjørende for funksjon på sikt. Vena jugularis interna er assosiert med færre malposisjons-tilfeller, og er hyppigst brukt. Spesielt den høyresidige tilgangen er et foretrukket mål da denne er større i diameter og drenerer i superior vena cava som er målsted for kateterspissen. Vena subclavia generelt har i tidligere studier beskjedne forskjell i komplikasjonsforekomst sammenlignet med vena jugularis interna. Mens denne venen assosieres med forminsket infeksjonsrate, er innsetningsrisikoen høyere. Stive og grove katetre utgjør en risiko for komplikasjoner ved valg av denne venen. Blødning fra subclavia-venen kan gå upåaktet hen, og er svært vanskelig å komprimere grunnet dyp lokalisasjon under kragebenet. Gitt den alvorlige konsekvens ved blødning, til tross for sjeldenhet av forekomst,

benyttes derfor ikke dette sted for innstikk hos særlig pasienter med antikoagulasjonsbehandling eller koagulopati. Dette impliserer derfor også en kontraindikasjon for hematologiske pasienter under kateterbehandling. (8).

Generelt sett kan relative kontraindikasjoner for kateterplasseringer på en bestemt side være tidligere innstikk med trombose og fremmedlegeme (for eksempel pacemaker) på samme side.

Best mulig katetervirketid og -levetid kan tilstrebes ved at kateteret, enten det består av silikon eller polyuretran, er impregnert og dekket til med riktige virkestoff. Helt avgjørende er egenskaper som kontaktflaten av kateter har i kontakt med blod. Av dette finnes prinsipielle faktorer som kjemiske, fysiske, morfologiske, bakteriologiske og fysiologiske faktorer (9):

Virkeområde	Funksjon
Kjemisk	Biostabil, ingen korrosjon eller annen forringelse
Fysisk	Fysiske egenskaper; elastisitet, elektrokjemiske egenskaper
Morfologisk	Glatt, anti-klebende overflate
Fysiologisk	Laminær blodstrøm i og omkring kateter, ingen turbulens
Bakteriologisk	Bakteriostatisk og baktericid effekt

Tabell 2.0: Optimaliserte egenskaper på kateteroverflate tilstrebet ved «coating».

De overnevnte egenskaper sikter til å beskytte kateteret mot interaksjon med koagulasjonskaskaden, eller hindre formasjon og kolonisering av agens på kateter. Sistnevnte er betydningsfullt med tanke på utvikling av primær kateterrelatert blodstrømsinfeksjon, CRBSI (se kap [2.2.3](#)). Ifølge en artikkel fra National Center for Biotechnology Information (NCBI) publisert i 2022, har kateter som er omsluttet av antimikrobielt lag av klorhexidin og sølv (CHSS) eller minocycline-rifampicin vist signifikant redusert forekomst av kateterkolonisering og tilfeller av CRBSI. Det finnes dog fortsatt manglende evidens for påvirkning av ulike overflater på trombogenisitet og inflammasjon (10). Når det gjelder hematologiske pasienter, viser en eldre randomisert studie færre tilfeller av kolonisering ved CHSS-katetre, men ikke færre tilfeller av CRBSI (11).

1.2 Kateterrelaterte komplikasjoner under behandlingsforløp

1.2.1 Generelt om komplikasjoner:

Etter høydosebehandlinger vil den påfølgende pancytopenien øke risiko for flere komplikasjoner, hvorav de viktigste er relaterte til blødning, infeksjoner eller tromboser. Akutt-leukemipasientene befinner seg ofte i aplasistadium forut for kateterterapi, noe som kan være et dårlig utgangspunkt.

Kateterrelaterte komplikasjoner kan inndeles i 2 kategorier. Den første påvirkes for det meste av det prosedyrielle ved innsetting av kateter, mens den andre styres av flere faktorer, blant annet av kateterets egenskaper og håndtering av det i ettertid. Begge styres også av pasientfaktorer, men disse er viktigere desto lengre tid med inneliggende kateter. Den første gruppen oppstår umiddelbart og knyttes til pneumothorax, hemothorax og arrytmi og beskrives som operatør-avhengig. Med dagens teknikk med ultralydveiledet kateterinnsetting, er denne gruppen tilnærmet ikke-forekommende. Den andre delen omfattes av sene komplikasjoner, og består av infeksjoner, blødning og trombose (3).

1.2.2 Blødning og trombose

Trombose kan prinsipielt sett oppstå ved at en eller flere av følgende elementer inntreffer i forbindelse med kateterinnleggelse: Hemodynamiske forandringer, endotel dysfunksjon og koagulasjonsforandringer. Dette beskrives i «Venous access A practical textbook» av Pittiruti som Virchows triade (3). Risikofaktorer til trombedannelse er komplisert prosedyre ved kateterinnsetting, kateterrelaterte forhold som struktur og materiale det består av samt kateterposisjon i åren. Hvis kateterspiss dislokerer i distal eller proksimal retning, økes risiko for sentralvenetrombose. Ved en slik hendelse kan superior vena cava syndrom oppstå, med hevelser i holde-hals region (3).

Trombose er ofte asymptomatisk, og kan være subklinisk, inntil det eventuelt blir ledsaget av klinisk dypvenetrombose (DVT) eller lungeemboli (LE). Intraluminal trombe kan være det eneste tegn til trombose, men disse blir oftest vellykket behandlet med trombolytika. Kliniske manifestasjoner til en symptomatisk kateterrelatert trombose (CRT) er ipsilateral affeksjon med ødem, erytem og parestesi (12). En slik symptomatologi gir ikke i seg selv indikasjon for seponering, da dette kan medføre en forverring i form av embolisering. Det kan være bedre med konservative tiltak som antikoagulasjonsbehandling. Et CVK skal som hovedregel ikke plasseres i ei åre med tidligere kjent eller eksisterende trombose, da dette også kan medføre embolier (13).

Generelt er blødning en svært sjelden komplikasjon i forbindelse med kateterinnleggelse, og desto mindre ved kateterfjerning. Ifølge internasjonale guidelines ligger cut-off grensen på 50 for platetall før kateterinnsetting. Pasienter med lavere verdi enn dette bør få blødningsprofylakse på forhånd (14). WHO-grad I-II blødning defineres som mild blødning uten klinisk betydning. Dette dreier seg om klinisk irrelevante tilstander, og kan være sivblødning som behøver lengre kompresjonsbehandling (grad 2) eller ikke (grad 1). WHO-grad 3-4 er av mer alvorlig art og krever ytterligere tiltak som transfusjoner blant annet (15). En studie hentet fra NCBI viser at 6 av 1789 (0,9%) kateterpasienter fikk blødningsgrad 2 i forbindelse med kateterinnleggelse. Både grunntilstanden før prosedyre, eller behandling i seg selv kan gi økt blødningsfare. En del av akutt leukemipasienter har større risiko for å sivilblø etter kateterinnleggelse. Dette kan forklares både med trombocytopeni og med disseminert intravaskulær koagulasjon (16). Sistnevnte kan oppstå som en komplikasjon til tumor-lyse syndrom. Til tross for mangler av randomiserte kontrollerte studier på tydelig årsak-virkning forhold mellom korrigerende av homeostatiske faktorer og blødning, er profylaktisk korrigerende av trombocytter assosiert med preventiv effekt mot blødning (14). En eldre systematisk oversiktsstudie viser dog ikke at alvorlighetsgraden av preprosedurell koagulopati uten blødningsprofylakse predikerer blødningsrisiko etter kateterinnleggelse.

Blødningsfaren kan påvirkes også av ulike variable kateterfaktorer. PICC-line gir minst blødningstendens, og ligger på lik linje med kortids-svk. VAS-katetrene som er de groveste katetrene, har høyere risiko (17). Ifølge en studie fra NCBI som omfatter 1700 kateterinnleggelser, er bruken av VAS-kateter funnet å være en uavhengig risikofaktor for mild kateterblødning.

Angående trombose viser studier at PICC-line gir størst risiko CRT. Risikoen er vist å være 2,5 ganger høyere enn for andre katetre (18). Nyere studier viser at trombose hos kreftpasienter ligger på mindre eller lik 5%, kontra opptil 28% i eldre studier. Forekomsten i en studie fra American Society of Clinical Oncology lå på 0,3 tilfeller per 1000 kateterdøgn (19). Risikoen øker med økende antall kateterløp, og generelt medfører økt katetertykkelse større risiko. Venstresidige katetre har også økt risiko for trombose. Operatørvhengige faktorer som ultralydveiledning viser ingen forandring i risiko. Med henblikk på pasientfaktorer er diabetes, kreft, sepsis, tidligere DVT, medikamenter og mannlig kjønn risikofaktorer.

Kateterinfeksjon og -trombose er begge gjensidige risikofaktorer. PowerPICC har vist i en mindre studie å redusere tilfeller av CRBSI og symptomatisk trombose. Systemisk kateterinfeksjon (CRBSI) gir høyere insidens av kliniske tromboser enn lokale infeksjoner (se kap [2.2.3.](#)) Kjemiske irriteranter assosiert med tromboflebitter er blant annet bredspektrede antibiotika som vankomycin og oxacillin (20)

1.2.3 Kateterrelatert infeksjoner

Kateterrelaterte blodstrømsinfeksjoner (CRBSI) er en hovedgruppe komplikasjon som tilfaller hematologiske pasienter med aktiv behandling, og er assosiert med høyere mortalitet hos disse grunnet nøytropeni (21). Aplasi oppstår utelukkende som følge av behandling, men hos leukemipasienter er nøytropeni ofte et faktum før kateterinnleggelse. En studie fra universitetet Cambridge fant imidlertid at kateterinnsettelse i situasjoner med nøytropeni ikke ga økt risiko for CRBSI, men at det heller kan gi tidligere CRBSI. (22). En større retrospektiv studie som inkluderte 35 000 kreftpasienter med langtidskatetre, viste en varierende forekomst av CRBSI på 16-31%. Flere studier viser dessuten at forekomsten relatert til antall kateterdøgn ligger på alt fra 1 til 14 tilfeller per 1000 kateterdøgn (21) og varierer mellom land og sykehus (23).

Definisjonsmessig er det viktig å skille mellom to begreper som benytter seg av ulike kriterier for å definere blodstrømsinfeksjon (BSI) foranlediget av venøst kateter. CRBSI (Catheter-related bloodstream infection) er en klinisk diagnose, med krav om spesifikke mikrobiologiske analysemetoder. CLABSI (Central line-associated bloodstream infection) har en bredere fortolkning av begrepet, og opptrer som en eksklusjonsdiagnose da det inkluderer en primær BSI som oppstår innen 48t etter kateterinnleggelse, hvor bakteriemien ikke har annet kjent fokus. Det holder dermed med positive blodkulturer fra kateterløp eller perifert blod. En problematisk implikasjon er at kateterrelaterte infeksjoner kan overestimere grunnet flere mulige bakterielle foci (mucositt for eksempel) som kan disseminere i blodstrøm (se kap [2.2.4](#)) (24).

Det legges derfor til rette for flere kriterier for å stille diagnosen CRBSI på et mer sikkert grunnlag (21):

- 1) Kvantitative eller semikvantitative blodkulturer tatt fra både kateterløp og perifert blod samtidig. Patogenkonsentrasjonen må være i størrelsesorden 3 ganger høyere i prøve fra kateter sammenlignet med perifer vene når prøve isoleres i bakteriekoloni.

- 2) «Differential time to positivity (DTTP)»: Parallele blodkulturer tas fra både sentralt og perifert venetilgang med tidsanalyse. Minst to timer tidligere positiv blodkultur fra SVK-prøve i forhold til utslag på kultur fra perifert blod er støttende for diagnosen. Denne testen har veldig høy sensitivitet (77%) og spesifisitet (89%) (25).
- 3) Prøve tatt fra kateterspissen må ha >15 CFU (colony forming units) av tilsvarende agens som man finner fra perifert blod.

Tilleggs kriterier til overnevnte punkter innebærer gjeldende kriterier for CLABSI. Ved forekomst av bakteremi med *S. aureus* og *Candida* spp, er ikke DTTP egnet til å utelukke kateteraffeksjon. Disse patogenene er riktignok typiske for kateterinfeksjon og er assosiert med langt mer komplisert forløp med blant annet høyere mortalitet (26).

Den vanligste formen for kateterrelatert infeksjon er kontaminering av kutan hudflora. I korttidskatetre skjer dette vanligst langs ekstraluminale kateterflate, med eventuell påfølgende biofilm og kolonisering intraluminalt. For langtidskatetre er mekanismen primært kolonisering og infeksjon med spredning via kateter-muffen eller intraluminalt. En sjeldnere gang er inngangsporten for patogener intraluminalt gjennom kontaminerte infusjoner (23). Sekundær kateterinfeksjon kan oppstå ved at mikrober fra et annet fokus koloniserer kateteret og skaper tilbakevendende infeksjoner, hvor kateterseponering kan være nødvendig for å identifisere mulig kateteraffeksjon (se kap [2.2.4](#)) (27).

Nærliggende kolonisering i hudområde ved innstikk, som ved infeksjon, samt administrering av parenteral næring og blod er risikofaktorer. Generelt har hematologiske pasienter høyere forekomst av kateterinfeksjon, spesielt de med leukemier. Det er verdt å bemerke seg at pasienter med dokumenterte subkliniske tromboser ved kateter, har økt risiko for CRBSI (21). Samtidig som de mest kateterbefengte mikrobene, stafylokokkene, produserer koagulaseenzymer som framskynder en trombotisk prosess, har disse mikrobene tendens til å aggregere til thrombin-proteiner på kateter (28,29). Dessuten øker infeksjonsrisikoen med økende antall løp, kateterdøgn og bruk (som antall prøvetakinger) (27).

Lokale kateterinfeksjoner, som exit site og tunnel-infeksjoner, kan opptre både med og uten CRBSI. Men ved de fleste CRBSI er lokale infeksjonstegn fraværende.

Type lokalinfeksjon:	Definisjoner - kliniske tegn:
1) Exit site	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammasjonstegn rundt kateterfeste på hud, opptil under 2cm fra kateterutgang. - med eksudat og puss som eventuelt er kulturpositiv.
2) Tunnelinfeksjon	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammasjonen overgår 2cm i utbredelse fra kateterplassering på hud til intravaskulær utbredelse (følger tunnel). - Subkutane smerter framkalt av særlig palpasjon - Eventuelt kulturpositivt eksudat til stede.

Tabell 2.1: Lokale kateterinfeksjoner

1.2.4 Usikkerheten knyttet til kateterrelatert komplikasjon

Det at infeksjonstendensen hos kreftpasienter med cellegiftbehandling er økt i utgangspunktet, bidrar til å komplisere diagnostikken av CRBSI. Cytostatika skader slimhinnene i GI-tractus, noe som kan føre til bakteriell translokasjon av tarmbakterier over til blodstrøm. Dette skyldes en effekt som begynner relativt raskt, altså innen 24 timer fra administrasjon, hvor barrieren med intracellulære bindinger i tarm svekkes som således fører til hyperpermeabilitet. Dermed kan mikrober passere enterocytter i større grad og havne i blodstrøm. (30) Dette fenomenet kalles MBI-LCBI (Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection) (21). Utfordringen er at kateteret kan bli sekundært infisert fra et annet primært fokus, og til tross for at de fleste CRBSI-tilfeller vil være non-MBI-LCBI, er det rapportert at ca 1 av 5 tilfeller av CRBSI er et resultat av MBI-LCBI (21). Konsekvensen er at BSI ofte kan oppstå uten å være relatert til kateterbehandling. Nedenstående tabell viser forekomst av patogener ved sannsynlig eller sikker CRBSI (21).

Bakterieart	Vanlige agens
Grampositive bakterier (ca 75%)	1) Koagulase-negative stafylokokker, inkludert <i>Stafylococcus aureus</i>
Gramnegative Baktierer (ca 20%)	1) <i>Klebsiella pneumoniae</i> 2) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3) <i>E.coli</i>
Sopp (1%)	1) <i>Candida spp.</i>

Tabell 2.2: Vanligste utslagsgivende agens for CRBSI

Følgelig må det gjøres en empirisk vurdering av agens som kan være kateterassosiert, komplementert med supplerende mikrobiologiske analyser utført med kateter in situ og etter kateterseponering (se kap [2.2.3](#)). En ulempe i praksis er at spesifikke analyser som tid til oppvekst og kvantitative blodkulturer ikke gjennomføres da de medfører større ressurser og kostnader. DTTP er imidlertid vist å gi godt kost-nytte forhold i klinisk praksis og har høy positiv prediktiv verdi for diagnosen (31,32).

Når det kommer til tolkning av blodkultursvar, er det viktig å blant annet skille mellom forurensning og svar som i mindre grad sannsynliggjør CRBSI. Dersom en kultur fra kateter viser positivitet for stafylokokker, vil dette ofte tolkes som forurensning dersom denne ledsages av negative kulturer enten perifert eller fra andre kateterløp. En positiv prøve fra kateter uten ytterligere funn kan for øvrig tyde på kolonisering. For hematologiske pasienter er forekomsten av kateterinfeksjon med gramnegative bakterier noe lavere enn for andre pasientgrupper (31). Dersom det likevel i disse tilfeller er sterk klinisk mistanke om at kateteret er infisert, og en opplever remisjon av feber innen 48 timer etter fjerning av kateter, sannsynliggjøres MBI-LCBI kateterinfeksjon (21).

1.2.5 Kateterseponering som følge av komplikasjon

For mange, uansett komplikasjon kan det være formålstjenlig å behandle med kateter in situ så langt det lar seg gjøre, dersom tilstanden tilsier behov for fortsatt kateter. Dette skyldes at risikoen for kateterkomplikasjon til eventuelt nytt kateter forblir forhøyet, samtidig som den venøse tilgang blir innskrenket (33). Også trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser som ofte oppstår hos hematologiske pasienter er viktige årsak til tilbakeholdenhet for seponering (3).

Risiko ved å fjerne kateter må veies mot risiko for forlengelse av kateterinfeksjon. Noen studier beskriver økt risiko for endokarditt, septisk artritt og residiv av infeksjon ved tilbakeholdenhet mot fjerning av kateter ved bakteremi med gule stafylokokker. Derfor anbefales seponering i dette tilfelle. Det å fjerne kateter ved candidemi med kateteraffeksjon, vil bedre den antimykotiske terapien. Ved gramnegativ sepsis med kateter som sannsynlig fokus, spesielt med *Pseudomonas aeruginosa*, vil også retensjon av kateter gi økt sjanse for residiv av samme infeksjon, medføre dårlige infeksjonsbehandling og øke mortaliteten. Derfor anbefales fjerning av kateter innen 2-3 døgn i disse tilfellene (21). *Bacillus Cereus* er et veldokumentert agens med opphav til CRBSI-tilfeller hos hematologiske pasienter med immunosuppresjon, til tross for at det er sjeldent forekommende. Ifølge «Infectious Diseases Society of America» (IDSA) guidelines, anbefales kateterfjerning innen 3 døgn ved en slik infeksjon. Dette kan tilskrives økt mortalitet ved konservativ behandling, og at denne type agens ellers er vanskelig å eradikere grunnet virulensfaktorer som sekret- og biofilmproduksjon på kateterflaten (34).

For de tilfeller hvor konservativ behandling er ønsket, kan ALT (Antibiotic lock treatment) forsøkes dersom det ikke er samtidig exit-site eller tunnelinfeksjon. Sistnevnte alene er en sterk indikasjon for kateterseponering, og er i tillegg til exit-site infeksjoner oftest assosiert med gule stafylokokker. Det kan gi grobunn for utvikling til CRBSI (31,35). Exit-site infeksjoner alene kan behandles med ALT, ledsaget av eventuell systemisk antibiotikabehandling, før eventuell refraktær situasjon indiserer kateterseponering (3).

CRT er i seg selv ingen indikasjon for kateterfjerning, da konservativ behandling med antikoagulantia (DVT) eller trombolytika (intraluminal trombose) kan forsøkes. Dersom ikke-fungerende kateter eller samtidig infeksjon, bør kateteret vurderes fjernet. Det er ikke vist at kateterfjerning påvirker risiko for LE (36,37).

Når det gjelder kateteroverlevelse, finnes det ingen gode studier med tall som viser hvor lenge langtidskatetre er kompatible hos kreftpasienter, men mange av disse kan stå i flere måneder

og år (38). Imidlertid viser en studie på tunnelerte katetre hos pasienter i behov av parenteral ernæring at CRBSI innebærer en kateteroverlevelse på 52-73% (39). Den generelle mortaliteten for pasienter med hematologisk malign sykdom ved CRBSI lå på 7,8% i en større studie fra NCBI publisert i 2021. Den viktigste beskyttelsesfaktor mot det harde endepunktet, kateterrelatert mortalitet, ble funnet å være forbedret empirisk behandling (40).

2 METODE

2.1 Den kvantitative datainnsamlingen.

Datagrunnlaget for denne retrospektive studien var en liste med pasienter basert på type kateter og dato for innleggelse. Denne ble utarbeidet av kateterseksjonen på anesthesiavdelingen på St Olav. 152 av disse pasientene ble undersøkt i den aktuelle perioden, hvorav 144 ble inkludert og de øvrige ekskludert grunnet annen indikasjon for kateterbehandling. Seleksjonskriterier ble benyttet og dannet grunnlaget for pasientmaterialet i sin helhet (se *tabell 3.0*).

Seleksjonskriterier
Pasienter med hematologisk malign sykdom
Kateterbehandling i perioden 2019-2021
Alder over eller lik 18 år
Behandlet ved St Olavs hospital

Tabell 3.0: Seleksjonskriterier

Retrospektiv journalgjennomgang ble så utført ved hjelp av PID-nummer. Hver journal ble kodet i ordnet rekkefølge med ett tildelt ID-nummer i statistikkprogrammet SPPS. Så ble forhåndsbestemte variabler og kliniske endepunkter ført inn for å kategorisere komplikasjoner, med en oversikt som viser fordeling av type komplikasjon på ulike pasient- og kateteregenskaper. Kateteroverlevelse ble også undersøkt som et viktig endepunkt.

2.1.1 Klassifisering

Variabler benyttet til risikokartlegging ble delt opp i to kategorier, pasientrelaterte og kateterrelaterte. Innenfor den pasientrelaterte delen finner vi kjønn, alder (over versus under 70 år), diagnose og tidligere kateterbehandling. Pasientene ble delt inn i to diagnosegrupper, enten myelomatose eller leukemi. Sistnevnte diagnose bestod av akutte leukemier i sin helhet. Når det gjelder kateterfaktorer, ble type kateter, antall døgn med inneliggende kateter, samt innstikk-side for kateter registrert. Antallet kateterløp og valg av åre for innstikk ble også inkludert, men var underordnet. Antall kateterdøgn ble registrert med dato for siste oppfølging hvis kateterseponering ikke var tidfestet.

2.1.2 Komplikasjonsregistreringen

De ulike komplikasjoner ble registrert med dikotome variabler. Først ble kateterrelatert komplikasjon med trombose, infeksjon eller blødning registrert i sin helhet. Så ble infeksjon, blødning eller trombose registrert for seg. For infeksjon ble en samlegruppe opprettet for samtlige kateterinfeksjoner både med og uten BSI. Inklusjonskriterier for komplikasjonsutvalget angis i *tabell 3.1*.

Blødning og trombose	Blodstrømsinfeksjoner	Lokale kateterinfeksjoner
<p>1) Blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle blødninger (WHO grad I-IV) - oppstått innen 3 døgn fra kateterinnleggelsen <p>2) CRT:</p> <p>1. Klinisk/symptomatisk overarms-DVT</p> <p>2. og bildediagnostisk verifisert trombose i åre omkring kateter med ultralyd eller CT.</p>	<p>1) Sannsynlig CRBSI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - feber med minst en positiv kultur med typisk katetermikrobe (Stafylokokker eller Candida spp.) sentralt og perifert, eller - gramnegative og andre grampositive mikrober dersom: <ul style="list-style-type: none"> A) Flere positive kulturer fra kun CVK. B) Kateterseponering medfører remisjon av feber innen 48t uten annet kjent fokus eller med eventuell positiv kateterspissdyrkning. <p>2. BSI: Alle blodbaneinfeksjoner som ikke oppfyller kriterier til punkt 1.</p>	<p>1. Exit-site:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammasjonstegn rundt kateterfeste på hud, opptil under 2cm fra kateterutgang. - med eksudat og puss som eventuelt er kulturpositiv. - Eksklusjonskriterium: ikke igangsatt antibiotikabehandling <p>2. Tunnelinfeksjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammasjonen overgår 2cm i utbredelse fra kateterplassering på hud til intravaskulær utbredelse (følger tunnel). - Subkutane smerter framkalt av særlig palpasjon - eventuelt kulturpositivt eksudat til stede.

Tabell 3.1: Inklusjonskriterier komplikasjoner

Hver pasient med registrert blodbaneinfeksjon fikk tilknyttet et eller flere «agens» i en egen variabel. Det ble registrert om det var en eller flere positive blodkulturer som var tilknyttet perifert og/eller kateterløp som prøvetakingssted dersom dette var kjent. Hos hver pasient ble kun den første blodstrømsinfeksjonen registrert, men dersom det også ble registrert CRBSI ble denne i stedet prioritert. Monomikrobielle positive kulturer grunnet sannsynlig forurensning ble forkastet. Begrepet CRBSI må tolkes som sannsynlig CRBSI i fremstillingen av resultater, mens BSI viser til blodstrømsinfeksjon som sannsynlig ikke er kateterrelatert. Når det gjelder kateterrelaterte tromboser, inkluderer ikke begrepet CRT intraluminal

tromboser isolert sett. Hvis dødsfall oppstod grunnet komplikasjon som ikke skyldtes grunntilstand, men kateterkomplikasjon eller BSI ble disse registrert.

2.1.3 Statistisk analyse

Programmet SPSS ble brukt til å analysere data. Først ble kvantitativ statistikk med komplikasjonsforekomst basert på ulike faktorer fremstilt ved deskriptiv statistikk og logistisk analyse. Deretter ble de ulike faktorene analysert med univariat analyse for å undersøke odds-ratio for hver komplikasjon. For å utelukke tilfeldigheter til samvariasjon mellom komplikasjon og faktorer, ble multivariat analyse gjennomført. Kateteroverlevelse ble deretter undersøkt ved hjelp av Kaplan Meiers metode for å se på overlevelsesgrad ved komplikasjonen CRBSI samt generell kateteroverlevelse for totalpopulasjonen. «Log-rank»-metoden ble så benyttet for å teste kateteroverlevelsen med versus uten CRBSI. Ved alle aktuelle metoder var $p \leq 0,05$ regnet som statistisk signifikante sammenhenger.

3 RESULTATER

3.1 Pasientmaterialet

I totalpopulasjonen var gjennomsnittlig alder 58 år. Hos leukemipasientene var denne 55,8 år (spredning 19-88 år) mot 60,8 år hos myelomatosepasientene (spredning 24 – 71 år). 24 pasienter var over 70 år (16,7%). 76 menn var inkludert, hvorav 40 hadde leukemi og 36 myelomatose. Kvinner utgjorde 68 pasienter med en fordeling på 41 med leukemi og 27 myelomatose. 33 pasienter totalt (23%) hadde hatt tidligere kateterbehandling med enten korttids- eller langtids-svk, fordelt på 19 leukemi-pasienter og 14 myelomatose-pasienter.

Antall kateterdøgn var gjennomsnittlig 104 dager for totalpopulasjonen, 148 for leukemipasientene og 48 døgn for myelomatosepasientene. 94 pasienter (65,3%) hadde Hickmann kateter, 33 dialysekateter (22,9%), 15 PICC-line (10,4%) og 2 veneport (1,4%). Leukemipasientene var de eneste med trippellumen katetre – og da med typen Hickmann (31 katetre totalt), mens myelomatosepasienter oftest hadde dialysekateter med 2 lumen (31 av totalt 33 VAS-katetre). 13 av totalt 15 PICC-line katetre var forbeholdt leukemipasientene. 131 (91%) av pasientene hadde kateterets innstikkside på høyre side, og 125 (95%) av disse var anlagt i vena jugularis. De resterende 13 pasientene hadde venstresidig kateter, hvorav 9 hadde kateter i vena basilica.

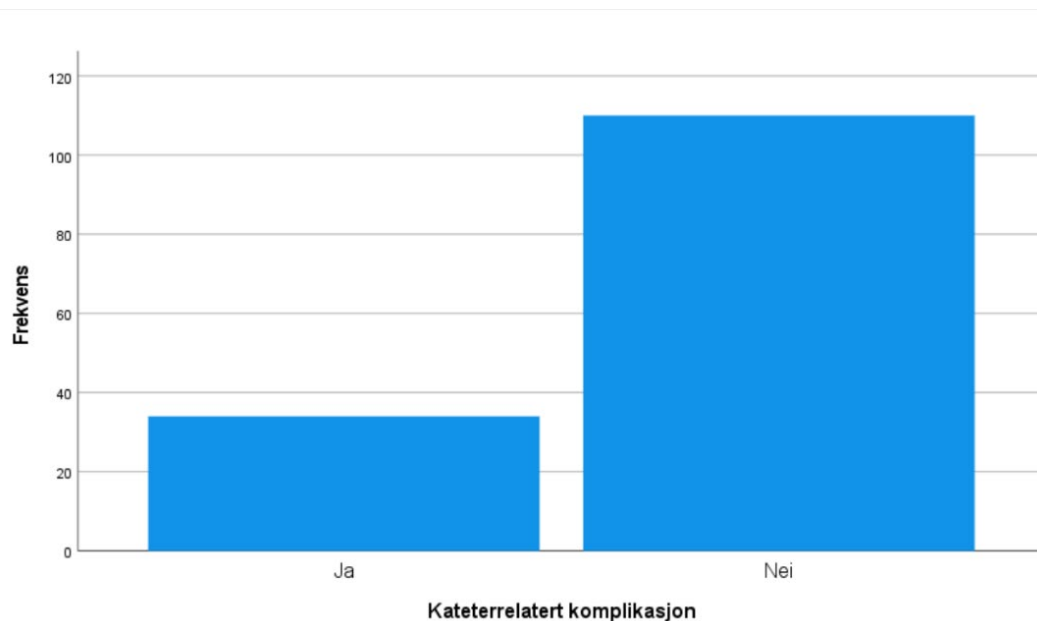
3.2 Komplikasjonsfordelingen generelt

Hos alle de 144 registrerte kasus med kateterbehandling oppstod det kateterrelatert komplikasjon hos 34 pasienter (fig 4.1). 41 komplikasjoner ble registrert totalt, med 7 pasienter som fikk registrert to ulike komplikasjoner under forløpet. Andel pasienter med kateterrelatert komplikasjon var 24%. 31 kateterinfeksjoner oppstod, herav 22 CRBSI, 5 tunnelinfeksjoner, 3 exit site infeksjoner. I tillegg ble 4 tilfeller med CRT og 7 blødninger ved kateterinnsettelse ble registrert.

Komplikasjonsprosenten per pasient var for myelomatose lik hos begge kjønn med 11.1%. Samlet sett var det 33 pasienter med komplikasjoner blant leukemi-pasientene og 8 blant myelomatose-pasientene, hvilket utgjorde henholdsvis 22,9% og 5,6% av populasjonene (OR, 4,0; 95 KI, 1,6-10,0). Diagnose ble for øvrig funnet til å være en individuell risikofaktor for kateterkomplikasjon ($p < 0,001$). Innenfor leukemipopulasjonen hadde 16 menn minst en registrert kateterrelatert komplikasjon mot 11 kvinner (OR, 1,4; 95% KI, 0,6-3,0). Av de over 70 år fikk 5 pasienter (20,1%) minst en registrert komplikasjon, i motsetning til forekomst på 29 tilfeller (24,2%) hos de under 70 år (OR, 0,8; 95% KI, 0,3-2,4). Samtlige registrerte tilfeller over 70 år oppstod hos leukemi-pasienter (som var naturlig fordi HMAS ved myelomatose har 70 års aldersgrense), mens for de under 70 år utgjorde det 22 registreringer hos leukemi-pasienter og 7 hos myelomatose-pasienter. Alle pasienter med mer enn en type komplikasjon var forbeholdt pasienter under 70 år. Av pasienter som hadde hatt tidligere kateterbehandling fikk 11 av disse (33%) komplikasjon (OR, 1,9; 95% KI, 0,8-4,5). 19 av 81 leukemipasienter og 14 av 63 myelomatosepasienter hadde hatt minst ett kateterforløp tidligere, hvorav 8 og 3 ble eksponert for komplikasjoner respektivt. Av alle pasienter med under 100 kateterdøgn utviklet 23,2% (23 av 76) minst en komplikasjon mot 24,4% (11 av 34) av pasientene som hadde over 100 kateterdøgn (OR, 0,9; 95% KI, 0,4-2,1).

131 (91%) av pasientene hadde kateterets innstikkside på høyre side, og 125 (95%) av disse var anlagt i vena jugularis. De resterende 13 pasientene (9,0%) hadde venstresidig kateter, hvorav 9 hadde kateter i vena basilica. Av de høyresidige katetrene utviklet totalt 29 komplikasjoner, hvorav 27 knyttet til CICC-katetre og 2 for PICC-line. 5 av de venstresidige katetrene utviklet komplikasjoner til sammenlikning, hvorav 4 tilskrev seg PICC-line og 1 til Hickmann. (OR, 0,5; 95% KI, 0,1-1,5). Av det totale antall komplikasjon per pasient, var 78%

av disse fordelt på CICC-katetre (28 av 127 katetre) kontra 22,0% (6 av 15 katetre) med PICC-line (OR, 0,4; 95% KI, 0,1-1,3).



Figur 4.1. Antall pasienter med kateterrelatert komplikasjon

Komplikasjonsrate per 1000 kateterdøgn

	Totalt	Mann/ Kvinne	Over 70 år/ Under 70 år	Leukemi/ Myelomatose	Tidligere kateter- behandling ja/nei	Kateter på høyre side/ venstre side	CICC/ PICC
Kateter- infeksjon¹	2,0	2,4/1,6	1,7/2,1	2,1/1,7	3,7/1,7	1,8/4,6	1,9/3,3
CRBSI	1,5	1,7/1,2	1,7/1,4	1,6/1	1,7/1,4	1,3/3,4	1,4/1,7
Trombose	0,3	0,7/0,3	0,0/0,3	0,3/0,3	0,8/0,2	0,1/2,3	0,1/2,5
Blødning	0,5	0,3/0,3	0,3/0,5	0,5/0,3	0,4/0,5	0,4/0,1	0,4/1,7

¹ CRBSI, exit-site eller tunnelinfeksjon

Tabell 4.2. Komplikasjonsrate per 1000 kateterdøgn for hele populasjon, samt tilfeller registrert hos de ulike diagnosegruppene. *CRBSI, exit site eller tunnelinfeksjon

Odds ratio (95% KI) for kateterkomplikasjoner med univariate analyser

	Mann/ Kvinne	Over 70 år/ Under 70 år	Leukemi/ Myelomatose	Tidligere kateter- behandling ja/ nei	Kateter på høyre side/ venstre side	CICC/ PICC	Kateterdøgn <100dg/ >100dg
Kateter- komplikasjon	OR 1,4 (0,6-3,0)	OR 0,8 (0,3-2,4)	OR 4,0 (1,6-10,0)	OR 1,9 (0,8-4,5)	OR 0,5 (0,1-1,5)	OR 0,4 (0,1-1,3)	OR 0,9 (0,4-2,1)
Kateter- infeksjon	OR 1,4 (0,6-3,3)	OR 1,0 (0,3-2,9)	OR 5,2 (1,9-14,5)	OR 1,6 (0,7-4,0)	OR 0,6 (0,2-1,2)	OR 0,7 (0,2-2,4)	OR 1,0 (0,4-2,6)
Trombose	OR 0,9 (0,1-6,5)	- ¹	OR 2,4 (0,2-23,5)	OR 3,5 (0,5-26,0)	OR 0,1 (0,0-0,7)	OR ~0,00 (0,0-0,3)	OR 1,4 (0,1-13,6)
Blødning	OR 2,3 (0,4 -12,4)	OR 5,0 (0,6-42,3)	OR 2,3 (0,4-12,4)	OR 0,5 (0,1-4,7)	OR 0,6 (0,1-5,2)	OR 0,3 (0,0-1,5)	- ²

¹ Ingen tilfeller over 70 år, ² Ikke relevant

Tabell 4.3. Odds ratio (OR) mellom ulike faktorer og komplikasjoner

3.3 Type komplikasjon relatert til ulike faktorer

CRBSI utgjorde 64,7 % av alle komplikasjoner og 44% i forhold til alle blodbaneinfeksjoner. 16,4% av pasientene fikk CRBSI. Vedrørende lokale kateterinfeksjoner utgjorde tilfeller med exit-site infeksjon og tunnelinfeksjon henholdsvis 10,0% og 16,7% av totalt antall kateterinfeksjoner. Per 1000 kateterdøgn var oppståtte tilfeller for kateterinfeksjon 1,7 for myelomatose og 2,1 for leukemi (OR, 5,2; 95% KI, 1,9-14,5). Med tanke på CRBSI lå insidensen per 1000 kateterdøgn for myelomatose og leukemi på 1 og 1,6 respektivt. Tidligst CRBSI-forekomst hadde leukemipasientene, med 21,0% oppståtte tilfeller før kateterdøgn 8 (spredning 2 – 238). Myelomatosepasienten hadde ingen forekomst før kateterdøgn 8 (spredning 8 – 118). 20 av 22 tilfeller med CRBSI (90,1%) oppstod hos de med CICC-katetre, mens denne forekomsten utgjorde 2 tilfeller for PICC-line (9,1%), altså hhv 1,8 tilfeller per 1000 CICC-døgn og 3,3 tilfeller per 1000 PICC-døgn. Angående tunnelinfiserte katetre utgjorde CICC-kateter 3 av 5 tilfeller (60%), mens PICC-line de øvrige tilfeller (40%). Den siste gruppen av infeksjoner, exit-site oppstod utelukkende hos pasienter med CICC-kateter (3 tilfeller).

Når det gjelder blødning og CRT forekom disse hver for seg hos 4,9% og 2,8% av pasientene. Samtlige tilfeller med blødning var selvbegrensende, oppstod innen få dager, og varte ikke mer enn 72 timer etter kateterinnsetting. 0,3 tilfeller CRT per 1000 kateterdøgn ble registrert for begge diagnosegruppene. 5 pasienter med CICC-katetre (71,4%) og 2 med PICC-line (28,6%) hadde blødning, mens trombose ble registrert hos 1 pasient med CICC-kateter (25%) og 3 med PICC-line (75%). Forekomst per 1000 kateterdøgn for CRT var 2,5 tilfeller for PICC mot 0,1 for CICC-katetre (OR, ~0,00; 95% KI 0,0-0,3). Med henblikk på blødninger var raten 0,4 per 1000 kateterdøgn for tunnelerte katetre mot 1,65 for PICC (ikke signifikant). En pasient med trombocytall under 50 fikk blødning (14,3%), mens 4 hadde blødning i trombocytintervallet mellom 50-100 (57,1%). To pasienter hadde blødning ved trombocytter over 100 (28,6%). Katetertype (PICC-line) ble funnet til å være en uavhengig risikofaktor for trombose ($p < 0,001$). For øvrig var innstikk på venstre side en statistisk signifikant risikofaktor for CRT (OR, 0,1; 95%; KI, 0,0-0,7), men ikke for blødning (se figur 4.3).

Flere kateterkomplikasjoner oppstod samtidig hos 7 av pasientene. 3 hadde både blødning og blodstrømsinfeksjon, hvorav 2 CRBSI. I tillegg hadde nesten samtlige trombosetilfeller en tilleggskomplikasjon, (ett tilfelle av CRBSI og 2 tunnelinfeksjoner). Vedørende CRBSI, forekom koagulasenegative stafylokokker og Staf. aureus i monokultur 9 og 5 ganger

respektivt. (se fig 4.4). I polymikrobielle kulturer forekom en CRBSI med Staf. aureus og Staf. haemolyticus, 2 med Candida spp. i kombinasjon med E. coli eller Enterococcus faecalis, og 1 med E. coli og Pseudomonas aeruginosa. I monokultur forekom gramnegative bakterier (Klebsiella pneumoniae) ved 3 CRBSI, mens med tanke på andre grampositive bakterier (Bacillus cereus) ble ett tilfelle registrert. Samlet sett utgjorde infeksjoner med CONS og staf. aureus 64% av CRBSI-tilfeller. I tillegg var en dyrkning av kateterspiss positiv for Staf. epidermidis ved tunnelinfeksjon uten CRBSI. Ingen av exit-site-prøver hadde positive funn.

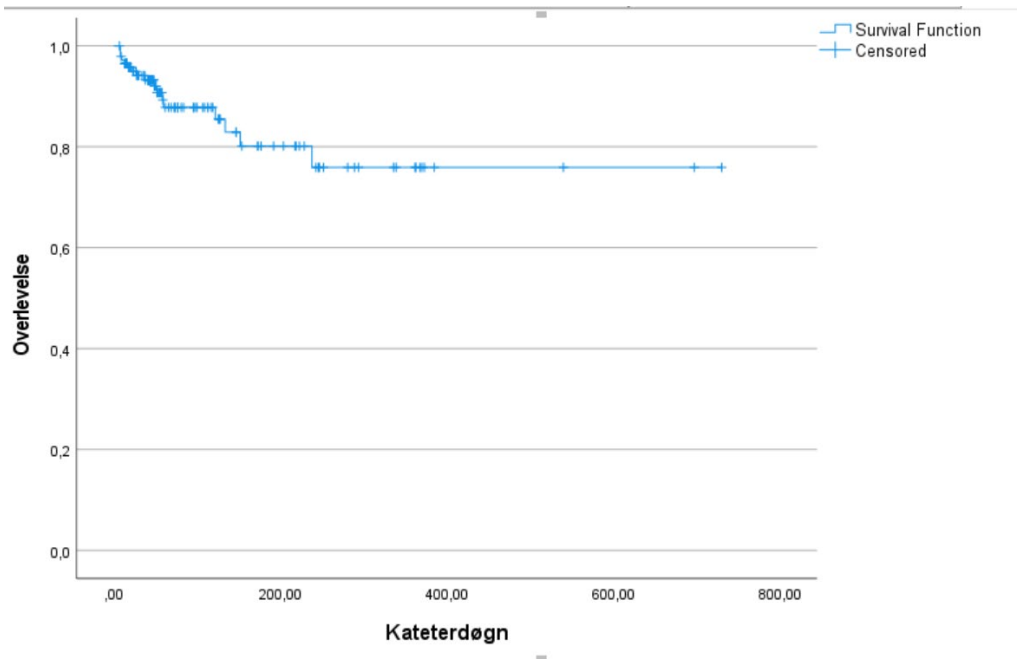
	Frekvens	Prosent
Koagulasenegative stafylokokker	9	40,9
Grampositive bakterier	1	4,5
Gramnegative bakterier	3	13,6
Polymikrobielle kulturer	4	18,2
Staf. aureus	5	22,7
Total	22	100,0

Figur 4.4. Type agens fordelt på antall tilfeller av sannsynlig CRBSI.

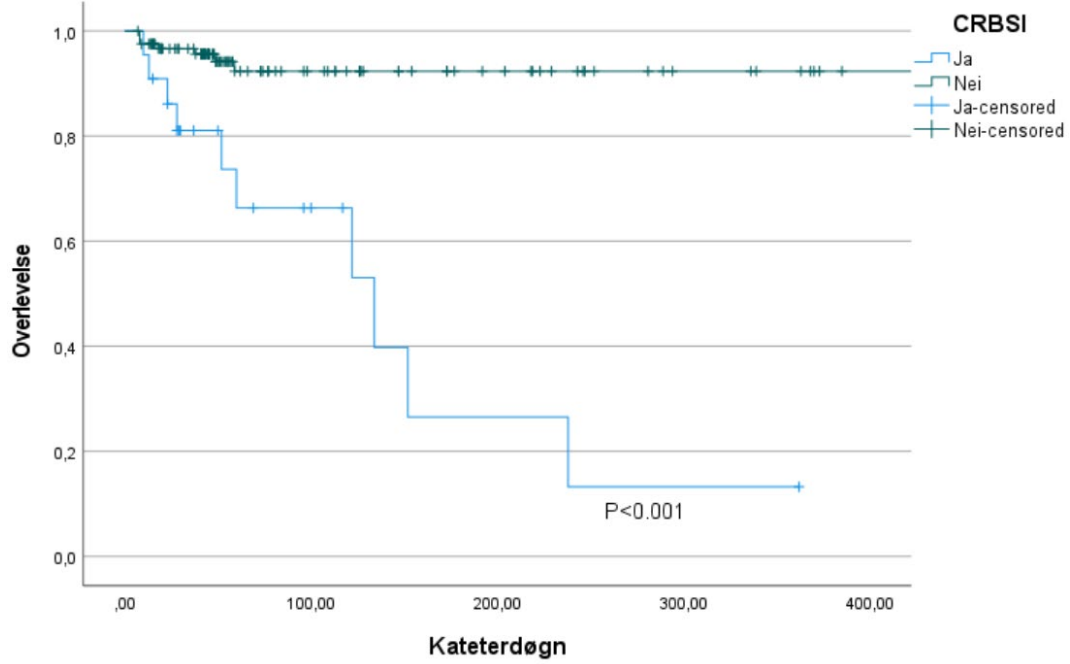
3.4 Klinisk betydning av kateterkomplikasjoner

3.4.1 Kateteroverlevelse, kateterseponering og mortalitet

Seponering av kateter som følge av komplikasjon skjedde i 17 av 144 tilfeller (11,8%). 10 av disse skyldtes CRBSI (58,8%) og 4 av tunnelinfeksjon (23,5%). Et annet tilfelle var resistent feber uten positive blodkulturer, hvor kateterinfeksjon ble trukket ut som en relevant differensialdiagnose. De to siste tilfellene (11,8%) skyldtes annen årsak (BSI). Den kumulative kateteroverlevelsen for pasienter med CRBSI var sterkt synkende med økende kateterdøgn (se fig 4.6). Median kateteroverlevelse for disse pasientene lå på 134 kateterdøgn (95% KI = 46-222). Seponeringsraten for totalpopulasjonen grunnet CRBSI var 0,7 tilfeller per 1000 kateterdøgn, og seponeringsprosenten ved CRBSI var 45,5%. Av de 3 oppståtte tilfeller hos myelomatosepasientene, måtte 2 katetre seponeres. Hos leukemipasientene måtte 1 kateter seponeres før kateterdøgn 8, mens hos de med CRBSI i over 8 døgn, måtte 7 av 15 (46%) seponere kateteret. Seponeringsinsidensen per 1000 kateterdøgn som følge av komplikasjon, lå likt på 0,7 tilfeller hos både pasienter med myelomatose og leukemi (av 1205 kateterdøgn totalt for PICC-line-populasjonen oppstod 4 seponeringer mot 13 seponeringer av CICC-katetre av totalt 13800 kateterdøgn). Gjennomsnittlig seponeringsinsidens var 1,1 seponeringer per 1000 kateterdøgn. 3 av 4 CRT og 4 av 5 tunnelinfeksjoner medførte seponering ($p < 0,001$). Blødning og alle de tre registrerte exit-site infeksjonene hadde et ukomplisert forløp. Vedrørende det harde kliniske endepunktet mortalitet, oppstod dette hos to pasienter med BSI med *Klebsiella pneumoniae* og *Pseudomonas aeruginosa* som agens. Ingen ble registrert døde som følge av kateterrelatert komplikasjon.



Figur 4.5 Kateteroverlevelse hos hele populasjonen



Figur 4.6 Kateteroverlevelse ved CRBSI

4 DISKUSJON

I denne studien var det forsøkt å danne en oversikt over kateterrelaterte komplikasjoner hos pasientgrupper med hematologisk malignitet som var under behandling på St. Olavs Hospital i perioden 2019-2021. Komplikasjonsforekomsten var 3 ganger høyere for leukemipasienter isolert sett sammenlignet med myelomatosepasienter, samtidig som infeksjonstendensen også var noe forhøyet ($p \leq 0,001$). Det er viktig her å merke seg at leukemipasientene hadde gjennomsnittlig 3 ganger lengre tid med kateter in situ, noe som gjør at forskjellen er tilnærmet lik ved justering for antall kateterdøgn (0,4-0,6 flere tilfeller per 1000 kateterdøgn). Komplikasjoner som medførte seponering i nesten alle tilfeller, var tunnelinfeksjon og trombose (75-80%), etterfulgt av CRBSI (ca. 50%). Tilfellene med blødning og exit-site hadde et relativt ukomplisert forløp. Forekomsten av de ulike komplikasjonene i totalpopulasjonen korresponderte relativt adekvat til funn fra tidligere studier av pasienter med hematologisk malignitet eller annen type kreft (16,18,19,21).

Når det gjelder kateterfaktorer, hadde leukemipasientene ofte flere enn to løp (ca 38%), noe som kunne gi økt kontamineringsflate med inngangsport for eksterne katetertypiske mikrober. Til forskjell fra myelomatosepasientene oppstod kateterrelatert blodstrømsinfeksjon tidligere hos leukemipasientene, trolig pga allerede oppstått nøytropeni ved innleggelsen av katetrene. 1-1,6 CRBSI per 1000 kateterdøgn ble observert for begge diagnosegrupper. Dette kan tyde på at CRBSI-insidensen var i det laveste sjiktet når det sees i forhold til tidligere studier (se kap.2.2.3). Den prosentvise forekomsten på 15,2% lå også nært opp til nedre grense (21).

Angående blødning i forbindelse med kateterinnleggelse, var forekomsten på 4,9%. Den svenske retrospektive studien fra 2010 som inkluderte pasienter med blant annet kateterbasert kjemoterapi, viste en lavere insidens på under 1%. Alle registrerte blødninger i denne studien omfattet imidlertid ikke bare blødningsgrad II, men alle milde blødninger. 4 av 7 blødninger oppstod hos pasienter med trombocytntall i intervallet 50-100 før kateterinnleggelse. Kun 1 oppstod hos de med trombocytter under 50. Begge gruppene hadde nesten like mange individer. Den sjeldne forekomsten av blødning til tross for alvorlig trombocytopeni, kan blant annet skyldes at St Olavs hadde rutiner for å gi trombocytter ved verdier under 50. En nylig studie fra NEJM bekrefter at dette er en fornuftig strategi (14). Den svenske studien viste at grovere katetre var assosiert med mild blødning. Myelomatosepasientene som ble eksponert for nesten alle VAS-katetre med slike rigide kateteregenskaper, viste likevel ingen større tendens til blødning.

Angående symptomatiske kateterrelaterte tromboser (CRT) var disse svært sjeldent forekommende og oppstod kun i forbindelse med kateterinfeksjon hovedsakelig, eller BSI. Dette viser en mulig sammenheng mellom kateterinfeksjoner og trombose (12).

Tromboseinsidensen var 0,3 tilfeller per 1000 kateterdøgn for begge diagnosegrupper, noe som samstemte godt med den amerikanske studien og andre studier (28,36). Den prosentmessige forekomsten på 0,03% totalt sett er imidlertid noe lavere enn studiene (36). PICC-line katetre hadde 25 ganger høyere insidens for trombose per 1000 kateterdøgn i forhold til CICC-katetre. Dette var i tråd med tidligere studier som også viste økt risiko for trombose ved PICC-line kateter. Det er plausibelt å tenke seg at venstresidig kateterplassering innebar forhøyet risiko i seg selv, men de fleste venstresidige katetrene var av typen PICC-line, og med dette lille materialet er det ikke mulig å bedømme dette.

Av pasientrelaterte faktorer var det lite holdepunkter for at noen grupper utgjorde større risiko for noen type kateterkomplikasjoner enn andre. Det var nærmest lik fordeling av samtlige komplikasjoner mellom kjønnene. Ved alder over og under 70 år var det lik forekomst av CRBSI. Hos leukemipasientene med tidligere kateterbehandling fikk nærmest halvparten kateterrelatert komplikasjon, men denne sammenhengen ble ikke funnet å være statistisk signifikant.

Et av de harde endepunktene i denne studien, kateteroverlevelse, ble ikke sammenliknet med overlevelsesanalyse mellom de to diagnosegruppene, grunnet stor diskrepans i tid med inneliggende kateter. I stedet ble seponeringsinsidensen grunnet komplikasjon bestemt av tilfeller per 1000 kateterdøgn, og forekomsten var helt likt for begge diagnosegruppene. Dette var bemerkelsesverdig da leukemipasientene hadde høyere komplikasjonsforekomst enn myelomatose. Det at konservativ behandling mot komplikasjon kan være foretrukket hos leukemipasientene grunnet behandlingsbehov, i tillegg til at det var større risiko ved å fjerne eller utveksle kateter kunne være en forklaring (21). Av alle seponeringer grunnet CRBSI (10 tilfeller), var 50% knyttet til CONS eller Staf. aureus, mens de øvrige var gramnegative bakterier hovedsakelig (40%), etterfulgt av andre grampositive bakterier (10%) Mortaliteten grunnet komplisert infeksjon var så lavt som 1,4%, noe som kunne skyldes flittig bruk av empirisk støttet behandlingsregime. Den høyere seponeringsinsidensen hos PICC-line, kunne trolig skyldes en høyere forekomst av trombose per 1000 kateterdøgn, som i kombinasjon med infeksjon utløste vesentligere grunn til seponering. Kateteroverlevelsen ved CRBSI var i nedre grense i denne studien (54%), sammenliknet med studien som inkluderte pasienter med parenteral indikasjon for SVK (39). Tilførsel av så og så si utelukkende ernæringsprodukter

var forbundet med høyere infeksjonsrisiko hos denne gruppen (21). Likevel hadde pasientene i denne studien et langt mer dårligere utgangspunkt grunnet grunntilstand. På generelt grunnlag kunne kateteroverlevelsen på bakgrunn av oppståtte komplikasjoner svare til forventet resultat, mens overlevelsen på tvers av diagnosegrupper var mer usikkert og styrt av behandlingsvalg og hematologisk ståsted (21).

Til tross for stor grad av korresponderende resultater fra tidligere empiriske funn i litteraturen, var det noen svakheter ved denne studien. Mikrobiologiske analysemetoder til favør for diagnostikken av CRBSI, var ikke godt nok implementert ved St. Olavs Hospital, slik at diagnostikken ble overlatt til skjønn. Den foretrukne metoden i bruk hadde i den forbindelse vært tidsanalyse ved parallelle blodkulturer tatt sentralt og perifert (DTTP), da denne gir langt mer nøyaktige diagnostiske holdepunkter for en CRBSI-etologi. På generell basis hadde det vært en fordel med ett større pasientutvalg, slik at inndelingen i kohorter og grupper hadde gitt mer representative og generaliserbare resultater. Styrken i studien var imidlertid et populasjonsbasert design og at hvert kasus ble nøye gjennomgått med tanke på variabelregistreringer og kateterforløp.

5 KONKLUSJON

Samlet sett lå komplikasjonsregistreringen på et samsvarende nivå til det som er funnet i tidligere studier. Det var ingen bemerkelsesverdig forskjell i forekomst av komplikasjon mellom noen av de undersøkte gruppene basert på pasient og kateterfaktorer. PICC-line var imidlertid assosiert med større risiko for trombose enn CICC-katetre. Imidlertid trengs en studie med større utvalg for å oppnå større presisjon av resultater. Seponeringsraten var høy for alle komplikasjoner ved unntak av blødning, inkludert CRBSI. Sistnevnte utgjør en potensielt alvorlig komplikasjon, og et tiltak som kateterseponering er en stor og viktig beslutning. Derfor er det skuffende at man på St Olavs hospital ikke har implementert etablerte laboratoriemetoder for å stille CRBSI diagnosen.

6 FORKORTELSER

- **HMAS:** Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
- **SVK:** Sentralvenekateter
- **PICC-line:** Perifert insatt sentralvenekateter
- **CICC:** sentralt innsatt sentralvenekateter
- **CRBSI:** kateterrelatert blodstrømsinfeksjon. Her: sannsynlig
- **CLABSI:** Kateterassosiert blodstrømsinfeksjon
- **BSI:** Blodstrømsinfeksjon: Her: ikke sannsynlig kateterrelatert
- **DTTP:** Differential time to positivity
- **MBI-LCBI:** Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections
- **CONS:** koagulase-negative stafylokokker
- **CRT:** Kateterrelatert trombose. Her: Ikke kun intraluminal trombose
- **LE:** Lungeemboli
- **DVT:** Dypvenetrombose
- **NCBI:** National Center for Biotechnology Information
- **NEJM:** The New England Journal of Medicine

7 REFERANSER

1. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Fosså A, Hammerstrøm J, Jetne V, mfl. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved lymfom – fra utprøvende til standard behandling. Tidsskr Den Nor Legeforening. 2013;133(16):1735–9.
2. Pasienter som er kandidater for HMAS [Internett]. Helsedirektoratet. [siteret 10. juni 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/al-amyloidose/pasienter-som-er-kandidater-for-hmas>
3. Pittiruti M, capozzoli G. Venous access A practical textbook: Indications • Implantation • Managemen. Antonio Delfino Editore; 2018. 821 s.
4. Silicone and polyurethane catheters: the comparison [Internett]. [siteret 3. juni 2023]. Tilgjengelig på: <https://deltamed.pro/en/news/silicone-and-polyurethane-catheters-comparison>
5. Dialysekateter. [Internett]. ehandboken.ous-hf.no. [siteret 21. mai 2023]. Tilgjengelig på: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/6605>
6. VascuFirst. 5 things to know about thrombosis in PICCs [Internett]. VascuFirst. 2022 [siteret 6. juni 2023]. Tilgjengelig på: <https://vascufirst.com/piccs/thrombosis-piccs/>
7. Aadland, Birgit, m.fl. Sentral venøse kateter, Langtids- Veneport og Hickman. 2022 2020; Tilgjengelig på: https://kvalitet.sus.no/samhandling/docs/doc_22595/more.html
8. Chopra, Vineet. Central venous access: Device and site selection in adults. I 2022. Tilgjengelig på: <https://www.uptodate.com/contents/central-venous-access-device-and-site-selection-in-adults#H3402932058>
9. Large Bore Catheters with Surface Treatments versus Untreated Catheters for Blood Access [Internett]. [siteret 21. mai 2023]. Tilgjengelig på: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/112972980100200303>
10. Thorarinsdottir H, Kander T, Johansson D, Nilsson B, Klarin B, Sanchez J. Blood compatibility of widely used central venous catheters; an experimental study. Sci Rep. 21. mai 2022;12:8600.
11. Ostendorf T, Meinhold A, Harter C, Salwender H, Egerer G, Geiss HK, mfl. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients--a double-blind, randomised, prospective, controlled trial. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. desember 2005;13(12):993–1000.
12. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. J Intensive Care Soc. mai 2016;17(2):160–7.
13. Flick AI, Winters R. Vascular Tunneled Central Catheter Access. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [siteret 8. mai 2023]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557614/>
14. van Baarle FLF, van de Weerd EK, van der Velden WJFM, Ruiterkamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, mfl. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. N Engl J Med. 25. mai 2023;388(21):1956–65.
15. van Baarle FEHP, van de Weerd EK, Suurmond B, Müller MCA, Vlaar APJ, Biemond BJ. Bleeding assessment and bleeding severity in thrombocytopenic patients undergoing invasive procedures. Transfusion (Paris). mars 2020;60(3):637–49.
16. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. Semin Thromb Hemost. desember 2001;27(6):593–604.
17. Scoppettuolo G, Annetta M, Marano C, Tanzarella E, Pittiruti M. Cyanoacrylate glue prevents early bleeding of the exit site after CVC or PICC placement. Crit Care. 2013;17(Suppl 2):P174.

18. Chopra, Vineet. Peripherally inserted central catheter (PICC)-related venous thrombosis in adults. I 2022. Tilgjengelig på: https://www.uptodate.com/contents/peripherally-inserted-central-catheter-picc-related-venous-thrombosis-in-adults?topicRef=8195&source=see_link
19. Lee A, Levine M, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, mfl. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Catheter-Related Thrombosis in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. april 2006;24:1404–8.
20. Catheter-related upper extremity venous thrombosis in adults - UpToDate [Internett]. [siteret 22. mai 2023]. Tilgjengelig på: https://www.uptodate.com/contents/catheter-related-upper-extremity-venous-thrombosis-in-adults?topicRef=8194&source=related_link#H6
21. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, mfl. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100(1):239–59.
22. Tölle D, Hentrich M, Pelzer BW, Kremer P, Einhell S, Schulz S, mfl. Impact of neutropenia on central venous catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies at the time of central venous catheter insertion: A matched-pair analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oktober 2019;40(10):1204–6.
23. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):162–7.
24. Terminology | BSI | Guidelines Library | Infection Control | CDC [Internett]. 2019 [siteret 8. mai 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/background/terminology.html>
25. Al-Juaid A, Walkty A, Embil J, Crockett M, Karlowsky J. Differential time to positivity: vascular catheter drawn cultures for the determination of catheter-related bloodstream infection. *Scand J Infect Dis*. oktober 2012;44(10):721–5.
26. Fätkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect*. 1. september 2002;8(9):545–50.
27. Gaynes, Robert. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. 2022; Tilgjengelig på: [Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology](#)
28. Joks M, Czyż A, Popławski D, Komarnicki M. Incidence and risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hematological patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2014;31(1):772.
29. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RMY, Rosendaal FR, Guiot HFL, van der Meer FJM, mfl. Infectious Complications of Central Venous Catheters Increase the Risk of Catheter-Related Thrombosis in Hematology Patients: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 20. april 2005;23(12):2655–60.
30. Ellis M. Preventing microbial translocation in haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2004;125(3):282–93.
31. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, mfl. 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*. 1. juli 2009;49(1):1–45.
32. Zhang Q, Wang D, Zhang W, Bai C, Zheng S, Liu K, mfl. [The value of differential time to positivity of blood cultures in diagnosis of catheter-related bloodstream infection in patients with solid tumors in intensive care unit]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. juni 2015;27(6):489–93.
33. Edakkanambeth Varayil J, Whitaker JA, Okano A, Carnell JJ, Davidson JB, Enzler MJ, mfl. Catheter Salvage After Catheter-Related Bloodstream Infection During Home Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(3):481–8.

34. Gurler N, Oksuz L, Muftuoglu M, Sargin F, Besisik S. Bacillus Cereus Catheter Related Bloodstream Infection in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 18. januar 2012;4(1):e2012004.
35. Piraino B. Peritoneal catheter exit-site and tunnel infections. *Adv Ren Replace Ther*. juli 1996;3(3):222–7.
36. Geerts W. Central venous catheter–related thrombosis. *Hematology*. 5. desember 2014;2014(1):306–11.
37. Early Removal of Central Venous Catheters Does Not Increase Risk of PE. 30. desember 2021 [siteret 22. mai 2023]; Tilgjengelig på: <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/4882/Early-Removal-of-Central-Venous-Catheters-Does-Not>
38. Galloway S, Bodenham A. Long-term central venous access. *BJA Br J Anaesth*. 1. mai 2004;92(5):722–34.
39. Tribler S, Brandt CF, Fuglsang KA, Staun M, Broebeck P, Moser CE, mfl. Catheter-related bloodstream infections in patients with intestinal failure receiving home parenteral support: risks related to a catheter-salvage strategy. *Am J Clin Nutr*. 1. mai 2018;107(5):743–53.
40. Lendak D, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Chumbita M, García-Pouton N, Cardozo C, mfl. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in neutropenic oncohematological patients. *PLoS ONE*. 30. april 2021;16(4):e0251010.

