

# HTA-rapport avseende perifert inlagd central venkateter

Peripherally inserted central venous catheter  
– systematic review and meta-analysis

- Mei Li<sup>1</sup>, Louise Olsson<sup>1</sup>, Petros Nousios<sup>1</sup>, Alexandra Metsini<sup>2</sup>, Rolf Ahlzén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HTA-enheten Camtö,

<sup>2</sup>Avdelning för hållbar utveckling, Region Värmland

## Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren och Linda Bejerstrand, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Selektion, granskning och text: Mei Li, MD, PhD och Louise Olsson, MD, PhD, Camtö

Hälsoekonomi: Petros Nousios, Camtö och Alexandra Metsini, Avdelning för hållbar utveckling, Region Värmland

Etik: Rolf Ahlzén, MD, PhD, Camtö

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet, Region Örebro län

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

## Extern granskning

Vi tackar Naama Kenan Modén, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering och

Linda Ryen, Universitetssjukvårdens forskningscentrum, Region Örebro län för värdefulla synpunkter på metaanalys respektive hälsoekonomi.

För vidare kontakt och frågor: [mei.li@regionorebrolan.se](mailto:mei.li@regionorebrolan.se), [petros.nousios@regionorebrolan.se](mailto:petros.nousios@regionorebrolan.se)

---

## Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: [camto@regionorebrolan.se](mailto:camto@regionorebrolan.se)

Publicerad 2021-06-04

## Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- Narrativ analys
- ✓ Metaanalys
- ✓ GRADE
- ✓ Etik
- ✓ Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- Expertmedverkan
- Intern granskning
- ✓ Extern granskning

## Förkortningar

CICC	Centrally inserted central catheters
CI	Confidence interval
CRBSI	Catheter-related blood stream infection
CRVT	Catheter-related venous thrombosis
CVC	Central venous catheter
DRG	Diagnosis-related group
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IVA	ICU, intensive care unit
IRR	Incidence rate ratio
KPP	Kostnad-per-patient database
NNH	Numbers needed to harm
Non-RCT	Non-randomized controlled trial
NS	Not significant
NSICU	Neuroscience intensive care unit
NTCC	Non-tunneled central venous catheter
PICC	Peripherally inserted central catheter
PORT	Centrally inserted totally implanted vascular access port
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
RÖL	Region Örebro Län
SD	Standard deviation
TCC	Tunneled central venous catheter
TPN	Total parenteral nutrition

## Innehåll

<b>I Kliniska aspekter</b> .....	<b>6</b>
Abstract .....	6
Populärvetenskaplig sammanfattning .....	7
Introduktion .....	8
Material och metod .....	9
Resultat .....	12
Diskussion .....	26
Referenser .....	30
<b>II Hälsoekonomi</b> .....	<b>36</b>
Abstract .....	36
Populärvetenskaplig sammanfattning .....	37
Beslutsproblem och frågeställning .....	39
Resultat .....	41
Diskussion .....	55
Referenser .....	58
<b>III Etik</b> .....	<b>61</b>
<b>IV Sammanfattande slutord</b> .....	<b>65</b>
<b>Bilagor</b>	
Appendix 1: Literature search (clinical aspects).....	66
Appendix 2: Excluded articles (clinical aspects).....	68
Appendix 3: Pulmonary embolism of included RCTs .....	70
Appendix 4: Overall major complications of included RCTs .....	71
Appendix 5: Patient satisfaction and Quality of life .....	72
Appendix 6: Meta-analyses on catheter-related blood stream infection..... of included RCTs	73
Appendix 7: Data extracted from non-RCTs .....	74
Appendix 8: Meta-analysis on catheter-related blood stream infection..... of included non-RCTs	80
Appendix 9: Registered clinical trials and systematic reviews on PICC vs CICC .....	81
Appendix 10: Health economic literature search .....	82
Appendix 11: Excluded studies (health economics) .....	84
Appendix 12: Costs and resource utilization .....	85
Appendix 13: Health economic studies – results .....	87
Appendix 14: Quality assessment of included health economic studies .....	88

## I Kliniska aspekter

### Abstract

#### Background

Access to central veins is a crucial part of modern healthcare for e.g. chemotherapy or parenteral nutrition. Lately, the use of peripherally inserted central venous catheter (PICC) has increased substantially but the underpinning evidence is not well known.

#### Methods

PubMed, Cochrane Library and Embase were searched for primary studies by librarians in August 2020. Two reviewers independently selected studies in a two-step procedure, following the PRISMA guidelines. Both RCTs and non-RCTs were eligible but only head-to-head comparisons PICC vs centrally inserted central catheters (CICC) were included. Risk of bias was assessed using validated Swedish versions of Cochrane's RoB 2 and ROBINS-I. Extracted data including frequency of complications per catheter and per 1000 catheter-days were tabulated. Meta-analyses adopting random-effect models were performed in Review Manager 5.4.

#### Results

In all, 2114 unique publications were identified. Eight RCTs were included, number of participants varied from 56 to 399 and follow-up from 15 days to 12 months. Five RCTs recruited patients with solid cancer. Three RCTs had a high risk of bias.

The frequency of catheter-related venous thrombosis (CRVT) was reported in all eight RCTs and varied from 2 to 34% in the PICC vs from 0 to 11% in the CICC group; it was higher for PICC in 7/8 studies. Catheter-related blood stream infection (CRBSI) was reported in six studies and varied 0-7% for PICC vs 0-23% for CICC. Pooled data from 8 RCTs found relative risk of CRVT for PICC vs CICC was 2.86 (95% CI 1.29–6.35) and risk difference was 5% (95% CI 1-10%); number needed to harm (NNH) was 20 (95% CI 10-100). Pooled data on incidence rate ratio of CRVT/1000 catheter-days was 3.13 (95% 1.12-8.79). RR of CRBSI for PICC vs CICC was 0.57 (95% CI 0.18-1.87). Sensitivity analyses excluding three RCTs of high risk of bias did not alter the findings. In addition, 33 non-RCTs were identified and found associated with a high risk of bias. However, findings were similar to that of the RCTs.

Only one RCT reported data on QoL using a validated instrument, response rates were low and no difference was found.

#### Conclusion

Based on 8 RCTs, PICC was associated with 3 times higher risk for catheter-related symptomatic thrombosis compared to CICC. No data on QoL was found to outweigh this drawback.

# Populärvetenskaplig sammanfattning

## Bakgrund

En säker tillgång till patientens centrala blodkärl (vener) är en förutsättning för modern sjukvård, t ex för behandling med cytostatika. Perifert inlagd centralvenös infart (PICC) har blivit en allt vanligare metod under senare år. Det innebär att en kateter läggs in i en ven på armen och sedan förs fram till centrala vener i bröstkorgen. En längre kateter blir därmed liggande i blodkärlet än om en kateter lagts in mer centralt via t ex halsen (centralt inlagd central venkateter, CICC). Syftet var att på ett systematiskt sätt sammanställa publicerade vetenskapliga studier som jämfört dessa två metoder.

## Metod

En bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet sökte efter studier i tre medicinska databaser i augusti 2020. Två oberoende forskare valde ut relevanta studier som sedan kvalitetsgranskades. Resultat sammanställdes i tabeller och de vägdes samman i en ytterligare statistik analys (meta-analys).

## Resultat

Totalt påträffades 2114 artiklar av vilka slutligen åtta randomiserade studier, där patienter slumpmässigt fördelats till PICC och CICC, togs med i sammanställningen. Sju av åtta studier visade att bland patienter som fått PICC drabbades en större andel av kateterrelaterad blodpropp än av de som fått CICC. Ingen säker skillnad kunde ses för kateterrelaterad infektion i blodet (sepsis).

En statistisk sammanvägning av resultaten från de åtta randomiserade studierna visade att risken för kateterrelaterad blodpropp säkert är högre vid PICC än CICC. I genomsnitt är risken nästan 3 gånger högre för PICC än vid CICC men statistisk osäkerhet gör att riskökningen varierar från 30 % högre risk till 6 gånger (600 %) högre risk. I genomsnitt kommer 5 % fler patienter att få en kateterrelaterad blodpropp om katetern läggs in längre ut på armen jämfört med om den läggs in mer centralt. Statistisk osäkerhet gör att det rör sig om mellan 1% till 10% fler. Det förefaller inte vara någon skillnad i risken för sepsis ("blodförgiftning") mellan de bägge katetertyperna.

Det påträffades endast mycket begränsad information om patientnöjdhet och livskvalitet för de bägge katetrarna och inga tydliga skillnader kunde urskiljas.

## Slutsats

PICC innebär en i genomsnitt tre gånger högre risk för blodpropp än CICC medan risken för infektion i blodbanan inte förefaller påverkas av valet av kateter. Det saknas studier som jämfört patienters livskvalitet vid PICC respektive CICC.

## Introduktion

### Bakgrund

Tillgång till centrala venösa är en viktig del i modern sjukvård. Centralt inlagd venkateter (CICC, centrally inserted central catheter) omfattar tunnelerad och icke-tunnelerad central venkateter och till gruppen hänförs även venösa portar (PORT). Perifert inlagd central venkateter (PICC, peripherally inserted central catheter) läggs in i perifer ven och förs sedan vidare genom kärlsystemet fram till de centrala venerna i bröstkorget.

Användningen av PICC har ökat kraftigt under de senaste decennierna [1, 2], även i svensk sjukvård [3]. En bidragande faktor kan vara att PICC kan anläggas på vårdavdelning eller mottagning av sjuksköterska, dvs det krävs inte tillgång till vare sig operationsresurser eller läkarkompetens.

Totalt 13 systematiska översikter (SÖ), varav tio med metaanalyser, som jämfört PICC med CICC hos vuxna patienter publicerade före projektstart påträffades och åtta av dem visade en högre risk för ventrombos vid PICC [4-11]. Sju SÖ kartlade också risken för infektion men definitionen var inte enhetlig mellan studierna och resultaten pekade åt olika håll [4, 5, 7, 8, 12-14]. Det är dock angeläget att påpeka att dessa SÖ i huvudsak baseras på observationsstudier, med eller utan kontrollgrupp, och att en rad viktiga confounders kan ha påverkat utfallet. Trots förekomsten av det relativt stora antalet SÖ har därför kunskapsläget kring PICC förblivit oklart.

SBU publicerade en rapport om PICC 2011, med revidering 2014 [15]. Den sammanfattande slutsatsen i rapporterna var att det saknades studier av tillräcklig god kvalitet för att bedöma de medicinska effekterna av PICC jämfört med centrala venösa infarter. Underlaget bedömdes inte räcka till för att avgöra risken för komplikationer, eller patientnödighet, men resultaten tycktes ändå sammantaget antyda en möjlig förhöjd risk för djup ventrombos vid användning av PICC.

### Syfte

En uppdaterad systematisk översikt av kunskapsläget kring PICC i jämförelse med CICC.



## Material och metoder

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- |                |   |
|----------------|---|
| ■ Population   | Patienter med behov av central venös infart   |
| ■ Intervention | Perifert inlagd central venkateter (PICC)   |
| ■ Comparison   | Centrala inlagd central venkateter (CICC)   |
| ■ Outcome      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kateterrelaterad ventrombos/lungemboli</li><li>• Kateterrelaterad sepsis</li><li>• Mortalitet</li><li>• Livskvalitet</li><li>• Patientnöjdhet</li></ul> |

### Inklusionskriterier

- Patienter  $\geq 15$  år inom alla kliniska områden
- Endast primärstudier som jämför PICC med annan central kateter
- RCT och non-RCT studier med kontrollgrupp
- Som kontrollgrupp accepterades alla typer av CICC: implanterad venport (PORT), tunneled central venkateter (TCC, ex Hickman<sup>®</sup>, Broviac<sup>®</sup>, Groshong<sup>®</sup>), icke-tunneled central venkateter (NTCC).
- Ingen tidsbegränsning bakåt för publikation av primärstudier
- Endast studier publicerade på engelska.

### Exklusionskriterier

- Studier som enbart kartlägger antingen PICC eller CICC utan kontrollgrupp
- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.

### Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-04-27 och uppdaterades 2020-08-13. Följande databaser eftersöktes: PubMed, Embase, och Cochrane Library. Söksträngar redovisas i Appendix 1.

### Selektion

Samtliga träffar relevansbedömdes av två oberoende granskare (ML, LO) i två steg. I första omgången selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel- och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets PICO, inklusion- och exklusions kriterier.

Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som inkluderats kvalitetsgranskades.

Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gick igenom för att identifiera ytterligare relevanta studier. De relevansbedömdes sedan på fulltextnivå på samma sätt som övriga träffar. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram [16].

## Kvalitetsgranskning

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes (ML, LO) utifrån de 2020 års uppdaterade granskningsmallar från SBU för RCT [17] eller non-RCT [18], vilka i sin tur baserats på Cochrane's granskningsmallar [19, 20]. Bedömningen av risk för bias utfördes av granskarna var och en för sig och eventuella skiljaktigheter löstes sedan i konsensus.

Samtliga inkluderade RCT kvalitetsgranskades medan för non-RCT kvalitetsgranskades endast de studier som redovisat incidens av komplikationer per 1000 kateterdagar eller där detta kunde beräknas. Skälet var att dessa kunde inkluderas i meta-analys enligt nedan.

## Dataextraktion

Studiedata extraherades av en av författarna (ML) och kontrollerades av annan (LO). Basala karaktäristika extraherades och tabellerades separat för RCT och non-RCT. Komplikationer redovisas per 100 insatta katetrar och per 1000 kateterdagar. Det sistnämnda fanns antingen tillgängligt direkt i studierna eller kunde beräknas. Mindre komplikationer som t ex obstruktion av kateter tabellerades inte.

## Analys

Metaanalys av data extraherade från RCT genomfördes med random-effect models i Review Manager 5.4. Punktskattning av effektmått och 95 % konfidensintervall redovisas enligt följande:

Data avseende andel katetrar/patienter med symtomatiska trombosor, infektioner (sepsis) och lungemboli (PE) vägdes samman och relative risk (RR) och risk difference (RD) beräknades. Utifrån uppskattad absolut riskskillnad beräknades även number needed to harm (NNH). Incidence rate ratio (IRR) baserat på sammanvägning av antal komplikationer/1000 kateterdagar beräknades enligt den uppdaterad Cochrane's metoden [21]. Utfallet kontrollerades även i statistikprogrammet Comprehensive Meta-analyses (CMA) [22]. Heterogenitet mellan studierna redovisas med Q statistics,  $I^2$  och  $\text{Tau}^2$ . I tillägg beräknades prediktionsintervallet runt den genomsnittliga skattningen för att få en tydligare bild av den sanna spridningen av effektmåttet [23].

En sammanvägning av data från icke-randomiserade studier avseende kateterrelaterade symtomatiska trombosor och sepsis/1000 kateterdagar genomfördes också men utfallet redovisas endast visuellt i en forest plot. En beräknad punktskattning av effektmåttet bedöms bli alltför svårtolkad då studierna

baseras på icke-randomiserade grupper. Funnel plots användes för att beskriva risken för publikation bias med vid < 10 observationer rekommenderas att man avstår från denna analys. Funnel plots redovisas därför enbart för observationsstudierna i denna rapport, och inte för RCT då antalet punktskattningar var för lågt [21].

## **GRADE**

En sammanfattande bedömning av evidensstyrka gjordes utifrån principerna kring GRADE.

## **Pågående studier**

Pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov> och ISRCTN <https://www.isrctn.com/>

Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.

## Resultat

Litteratursökningen var initialt 2672 träffar och i tillägg påträffades 13 studier via referenslistor, motsvarande 2114 unika publikationer. Totalt 71 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå och efter läsning i fulltext kvarstod 41 artiklar, åtta RCT och 33 non-RCT, som relevanta.

Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Artiklar exkluderade på fulltextnivå redovisas i Appendix 2.

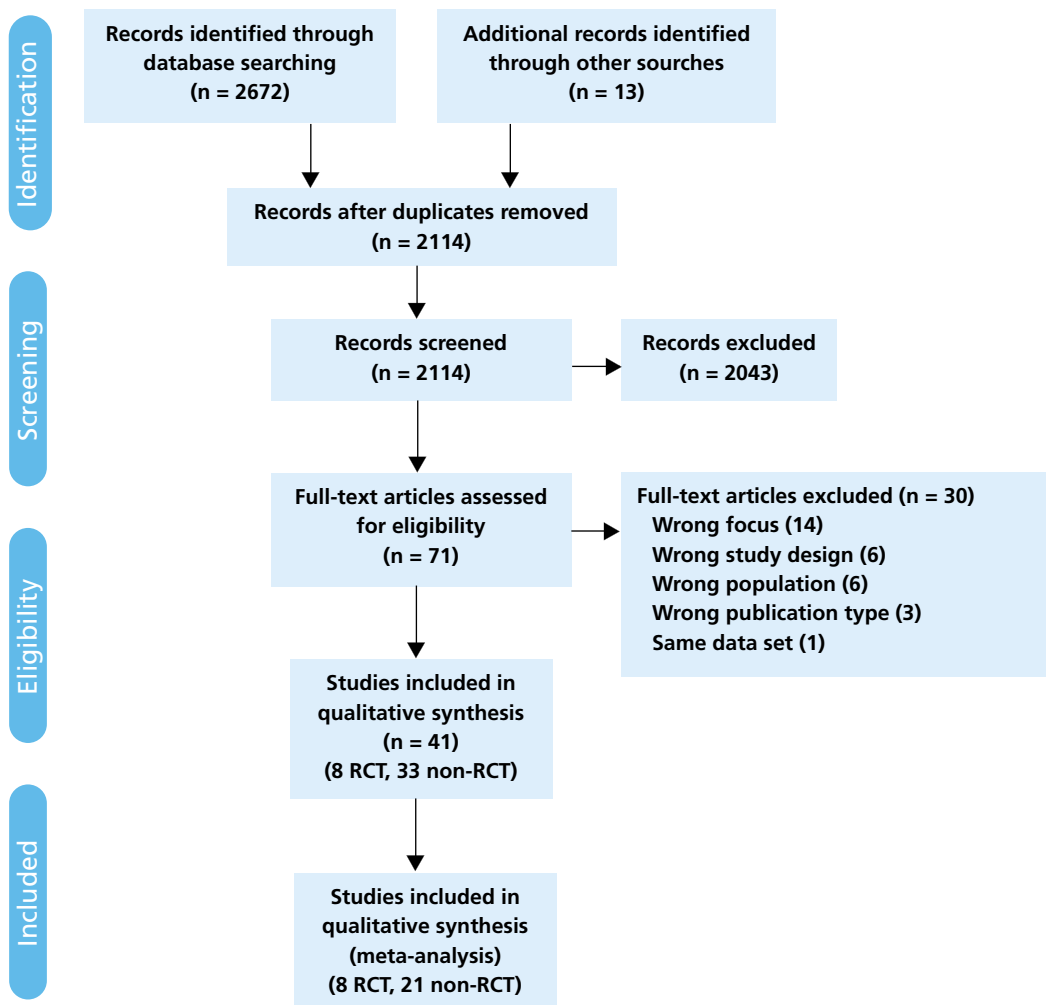


Figure 1 Study flow chart

## Randomiserade kontrollerade studier

Totalt åtta RCTs [24-31] inkluderades varav fem avsåg patienter med solid cancer, två patienter på neuro-IVA och en studie fokuserade på leukemipatienter (Table 1). I fyra RCT kring solid cancer användes PORT som jämförelse till PICC medan i övriga RCTs var typen av CICC inte klart beskriven. Antalet deltagare i studierna varierade från 56 till 399, totalt 1215 patienter. Fem RCT har publicerats under 2019-2020.

Det bör noteras att patienter som inkluderats i de redovisade RCT endast fick en kateter vardera. Uppföljningstiden varierade mellan studierna från 15 dagar till 12 månader och generellt var den längre för patienter med solid cancer än för patienter på IVA eller med leukemi (Table 1). Samma mönster sågs för faktisk retentionstid av katetrarna. Retentionstiden skiljde sig också åt mellan PICC och vid CICC i form av PORT. I två studier kring solid cancer, för PICC var retentionstiden i median 89 respektive 126 dagar medan den för PORT var 137 respektive 220 dagar. [25, 28].

Table 1 Basic characteristics of included RCTs

Author year country	Study period	Male/female (n) Age (year, mean)	Diagnosis	Indication	Number of cathers (n)		Total catheter days (day)		Follow -up
					PICC	CICC	PICC	CICC	
Clemons 2020 Canada [24]	2016- 2018	0/56 Age 53 (median)	Breast cancer	Trastuzumab- based chemotherapy	29	27 (PORT)	-	-	12 months
Clatot 2020 France [25]	2014- 2018	0/256 Age 56	Breast cancer	Chemotherapy	128	128 (PORT)	27 077#	29 168#	35 weeks
Brandmeir 2020 USA [26]	2015- 2017	80/72 Age 61	Stroke, traumatic brain injury	Neuro-ICU treatment	72	80 <sup>y</sup>	-	-	10 weeks
Picardi, 201 Italy [27]	2015- 2017	47/53 Age 54	Acute myeloid leukemia	Chemotherapy, antibiotics, TPN	50	50 (NTCC)	1 379*	1 412*	30 days
Taxbro 2019 Sweden [28]	2013- 2017	174/225 Age 54	Solid cancer	Chemotherapy	201	198 (PORT)	24 676	43 691	12 months
Fletcher 2016 USA [29]	2012- 2015	49/31 Age 60	Traumatic brain injury, stroke, CNS infection	Neuro-ICU treatment	39	41 <sup>y</sup>	464*	494*	15 days
Patel 2014 Australia [30]	2004- 2010	36/45 Age 60	Solid cancer	Chemotherapy	36	34 (PORT)	3 623*	4 225*	6 months
Cowl 2000 USA [31]	-	56/56 Age 59	Abdominal malignancy, bowel disease	TPN	51	51 <sup>y</sup>	482	533	20 days

# Additional information provided by the author, \* Calculated from data in the study, - not reported, y Subtype of CICC not reported

Samtliga åtta RCTs rapporterade komplikationer i form av kateterrelaterad symtomatisk ventrombos. Andelen patienter som utvecklade trombos var högre bland de som fått PICC jämfört med CICC oavsett underliggande sjukdom och uppföljningstid i sju RCTs (Table 2). Endast den RCT som genomförts bland patienter med leukemi visade motsatsen, dvs. risken för ventrombos hos patienter som erhållit PICC var signifikant lägre (2.2% vs 10.6%,  $p = 0,03$ ) [27].

Table 2 Catheter-related symptomatic venous thrombosis (CRVT) of included RCTs

Study	Number of CRVT n (%)			CRVT/1000 catheter days		
	PICC	CICC	p-value	PICC	CICC	p-value
Clemons 2020	2 (6.9)	0	-	-	-	-
Clatot 2020	10 (7.9)	7 (5.5)	-	0.37#	0.24#	-
Brandmeier 2020	4 (5.5)	0	0.07	-	-	-
Picardi 2019	1 (2.2)	5 (10.6)	0.03	0.7*	3.5*	-
Taxbro 2019	16 (8)	2 (1)	0.002	0.65	0.05	-
Fletcher 2016	13 (34.2)	4 (9.8)	-	28	8.1	-
Patel 2014	4 (11)	0	-	1.1*	0	-
Cowl 2000	5 (9.8)	1 (2)	<0.05	10.4*	1.88*	-

# Additional information provided by the author, \* Calculated from the data in the study, - not reported

Lungemboli rapporterades i sex RCTs men det rörde sig om enstaka fall i bägge grupperna. I PICC-gruppen var det totalt 4/483 (0,8 %) och i CICC 1/478 (0,2 %) som drabbades (Appendix 3 Table a). Komplikation i form av kateterrelaterad sepsis rapporterades i sex RCTs. Andelen patienter med sepsis var generellt låg i både PICC- och CICC-armen och inga signifikanta skillnader noterades (Table 3). Enda undantaget var den RCT som genomförts bland leukemipatienter vilken visade en signifikant lägre risk för sepsis i PICC- vs CICC-gruppen (4,3 % vs 23,4;  $p = 0,014$ ) [27].

Table 3 Catheter-related blood stream infection (CRBSI) of included RCTs

Study	Number of CRBSI n (%)			CRBSI/1000 catheter days		
	PICC	CICC	p-value	PICC	CICC	p-value
Clemons 2020	2 (6.9)	1(3.7)	-	-	-	-
Clatot 2020	4 (3.2)	2 (1.6)	-	0.15#	0.07#	-
Brandmeier 2020	0	0	-	-	-	-
Picardi 2019	2 (4.3)	11 (23.4)	0.014	1.4	7.8	-
Taxbro 2019	0	2 (1)	-	0	0.05	-
Cowl 2000	0	1 (2)	NS	0	1.88	-

# Additional information provided by the author, - not reported, NS not significant

Totalt antal större kateterrelaterade komplikationer rapporterades i sju RCTs men definitionen var inte enhetlig mellan studierna (Appendix 4). Sammantaget redovisades att andelen var högre för PICC än för CICC i samtliga studier utom för studien bland leukemipatienter som rapporterade att 13 % hade komplikationer i PICC-gruppen jämfört med 49 % i CICC-gruppen ( $p=0,0003$ ) [27].

Mortalitet rapporterades i sju RCTs och varierade från 0-18 % för PICC respektive 0-21 % för CICC, men inga signifikanta skillnader visades (Table 4).

Table 4 Overall mortality of included RCTs

Study	Diagnosis	PICC	CVC/PORT	p-value
Clemons 2020	Breast cancer	0	0	-
Brandmeier 2020	Neuro ICU	13 (18%)	9 (11%)	0.23
Picardi 2019	AML	4 (8.6%)	10 (21%)	0.09
Taxbro 2019	Cancer	12 (6.0%)	37 (18.7%)	0.18
Fletcher 2016	Neuro ICU	5 (12.8 %)	5 (12.2 %)	-
Patel 2014	Cancer	0	0	-
Cowl 2000	TPN	1 (2.0%)	1 (2.0%)	NS

- not reported, NS not significant

Patientnöjdhet [25, 28] och livskvalitet [25, 30] hade kartlagts in i två RCTs vardera. Svarefrekvenserna var generellt låga (8-55 %) och mestadels rörde det sig studiespecifika enkäter (Appendix 5). Endast en RCT hade använt ett validerat instrument för livskvalitet men svarefrekvenserna var kring 50 % och ingen skillnad framkom mellan PICC vs CICC [25].

## Risk för bias i randomiserade studier

Tre av åtta RCTs bedömdes ha en hög risk för bias (Figure 2). I samtliga studier kände både deltagare och behandlare till vilken typ av intervention som genomfördes och i endast en RCT var allokeringen blindad för oberoende radiologer som regelbundet genomförde en systematisk ultraljudsundersökning avseende förekomst av trombos [29]. För de övriga sju studierna utfördes undersökning för misstänkt trombos eller sepsis enbart vid symtom. För tre studier saknades ett publicerat protokoll [29-31], två saknar jävsdeklaration [27, 31] och bortfallet översteg 10 % i en studie [30].

Study	Randomisation	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of reported results	Conflict of interest	Summary
Clemons 2020	●	●	●	●	●	●	●
Clatot 2020	●	●	●	●	●	●	●
Brandmeier 2020	●	●	●	●	●	●	●
Picardi 2019	●	●	●	●	●	✘	●
Taxbro 2019	●	●	●	●	●	●	●
Fletcher 2016	●	●	●	●	●	●	●
Patel 2014	●	●	●	●	●	●	●
Cowl 2000	●	●	●	●	●	✘	●

Low ● Medium ● High ●

\*Info saknas

Figure 2 Risk of bias assessment of included RCTs



## Metaanalyser baserade på RCT

Beräkning av risk ratio (RR) för symtomatisk trombos för PICC jämfört med CICC baseras på åtta RCT och beräknades till 2,86 (95 % CI 1,29– 6,35) (Figure 3). Det innebär att för patienter med PICC är det i genomsnitt nästan tre gånger mer troligt att drabbas av symtomatisk trombos än för patienter med CICC. Det finns dock en påtaglig osäkerhet i skattningen och risken kan vara mycket begränsat förhöjd till upp till sex gånger så hög för CICC jämfört med PICC. Z-värdet som används för att testa den totala effekten på risken för symtomatisk trombos är 2,59 ( $p = 0,01$ ), vilket innebär att risken för symtomatisk CRVT vid PICC är signifikant högre än i CICC.

De flesta studier visade på ett likartat resultat men en studie kring leukemipatienter avviker [27] (Figure 3). Statistisk testning (Q statistics) visade dock chi-2 värde 11,7;  $df = 7$ ;  $p = 0,11$ , dvs nollhypotesen om att det inte är någon skillnad i den sanna effekten i de inkluderade studierna kunde inte förkastas.  $I^2$  var 40 %, vilket innebär att 40 % av variansen i den observerade effekten beror på varians av den faktiska sanna effekten, och inte på sampling error av de inkluderade studierna.  $\text{Tau}^2$ , dvs. variansen av den sanna effekten (RR) var 0,48. Prediktionsintervallet runt det genomsnittliga utfallet visade RR 2,86 (0,40-20,43).

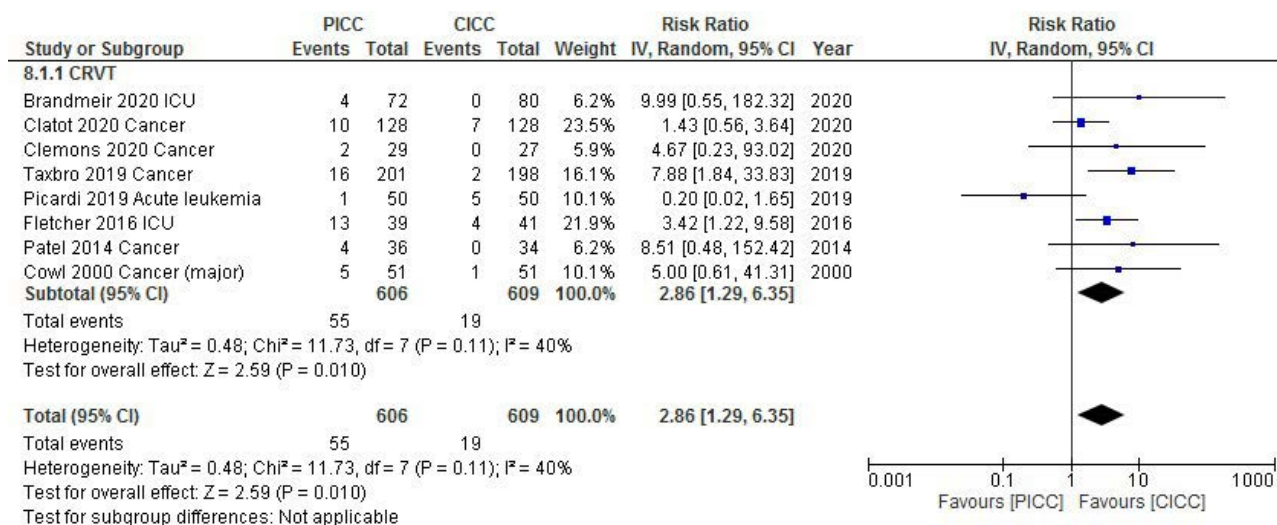


Figure 3 Estimated risk ratio of catheter-related venous thrombosis of included RCTs.

På motsvarande sätt, beräknades också risk difference (RD) för symtomatisk CRVT mellan patienter som fått PICC vs CICC. Z-värdet för att testa nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad mellan grupperna för att utveckla symtomatisk trombos var 2,61;  $p = 0,009$ . Det innebär att nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad i risk för symtomatisk trombos mellan PICC och CICC förkastas. Den absoluta riskskillnaden mellan PICC- och CICC-grupperna för att utveckla symtomatisk trombos skattades till 0,05 (95 % CI 0,01-0,10) (Figure 4). Det innebär att bland patienter som erhåller PICC beräknas i genomsnitt 5 % fler drabbas av symtomatisk trombos än

bland de som erhåller CICC. Det finns dock en påtaglig statistisk osäkerhet i denna beräkning och det kan röra sig om mellan 1 % till 10 % fler patienter som drabbas av trombos i PICC-gruppen.

Som beskrivits ovan avviker studien kring leukemi [27] (Figure 4). Q-test för att klargöra om det föreligger en underliggande skillnad i effekt mellan studierna gav chi-2-värde 15,29; df= 6; p= 0,03. Nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad i den sanna effekten av alla inkluderade studier förkastas därmed; dvs. det föreligger heterogenitet mellan studierna. På samma sätt som i ovanstående beräknades  $I^2$  till 54 %, vilket innebär att 54 % av variansen i den observerade effekten beror på varians i den faktiska sanna effekten, och inte på sampling error av de inkluderade studierna.

Prediktionsintervallet beräknades till 0.05 (95 % CI -0.01, -0.11).

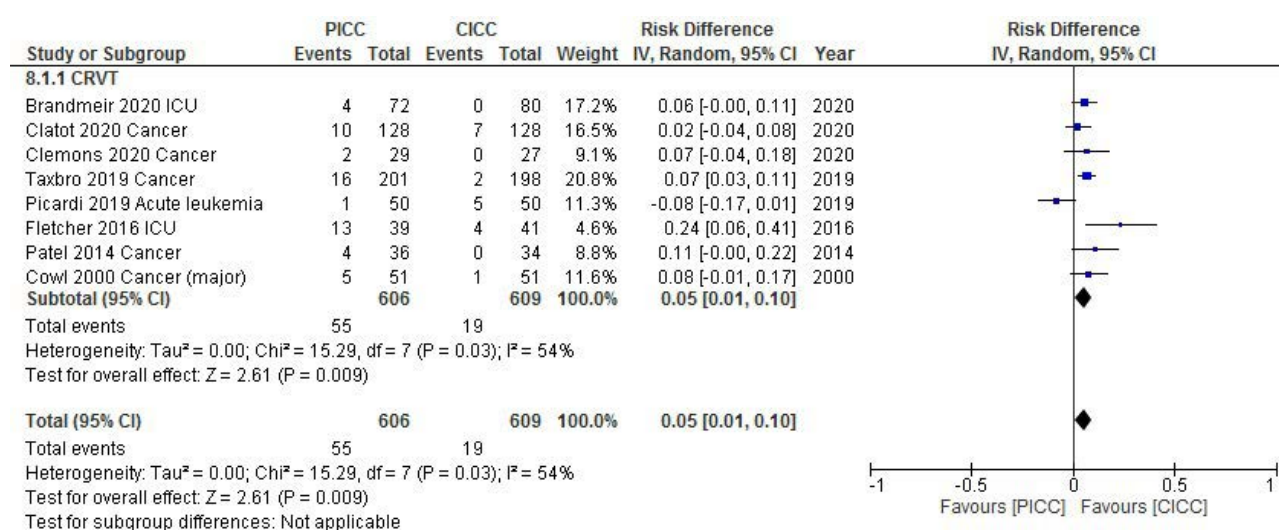


Figure 4 Estimated risk difference of catheter-related venous thrombosis of included RCTs.

Number needed to harm (NNH) beräknades till 20 (95 % CI 10-100), dvs i genomsnitt måste 20 patienter erhålla PICC för att en patient ska drabbas av symtomatisk trombos men osäkerheten i punktskattningen gör att det rör sig från 10 till 100 patienter.

För totalt sex RCTs kunde en sammanvägning av incidence rate ratio (IRR) för symtomatisk trombos/1000 kateterdagar göras. Z-värdet var 2,17; p = 0,03 och nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad i symtomatisk trombos/ 1000 kateterdagar mellan gruppen som fått PICC respektive CICC kunde förkastas. IRR för att utveckla en symptomgivande trombos beräknades till 3,13 (95 % CI 1,12–8,79). Det innebär att incidensen i genomsnitt var mer än tre gånger så hög för PICC än CICC men att det föreligger en statistisk osäkerhet i skattningen och att risken kan variera från nästan lika i de bägge grupperna till nästan nio gånger så hög för PICC jämfört med CICC.

Q-statistics gav ett chi-2 värde om 13,63;  $df=5$ ;  $p=0,03$ . Nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad i effekt mellan de inkluderade studierna fick därmed förkastas.  $I^2$  var 63 %, vilket innebär att 63 % av variansen i den observerade effekten beror på varians i den faktiska sanna effekten, och inte på sampling error av de inkluderade studierna.  $\tau^2$  var 0,99, dvs variansen in den underliggande sanna effekten (av IRR) var tämligen stor. Prediktionsintervallet beräknades till 3,13 (-5,35 – 11,61).

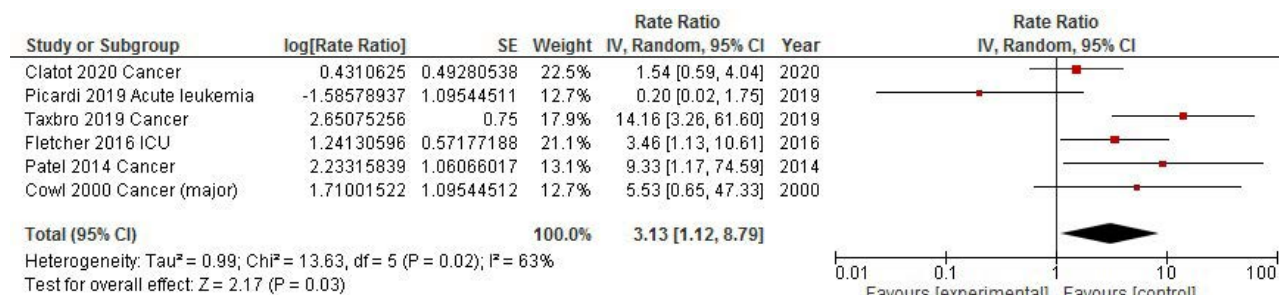


Figure 5 Estimated incidence rate ratio of catheter-related venous thrombosis per 1000 catheter days of included RCTs

Såsom nämnts tidigare rapporterade sex RCTs om förekomst av kateterrelaterad lungemboli.

Uppgifter från tre studier kunde vägas samman i en meta-analys (Appendix 3, figure b).

I genomsnitt uppskattades RR till 2,29 (95 % CI 0,42– 12,65) för PICC vs CICC (Appendix 3 b), dvs det finns en mycket stor osäkerhet i skattningen.

### **Kateter-relaterad sepsis**

Metaanalyser med random-effects model avseende kateterrelaterad sepsis genomfördes och motsvarande forest plots redovisas i Appendix 6 Figure a-c. Resultaten summeras på följande sätt:

Data fanns tillgängliga från sex RCTs för att beräkna RR för kateterrelaterad sepsis (Figure a). Z-värdet var 0,92;  $p=0,36$ . Nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad mellan PICC och CICC vad gäller kateterrelaterad sepsis kunde således inte förkastas. Det går inte att utesluta att den sanna effekten är lika i bägge grupperna.

På motsvarande sätt beräkna RD för kateterrelaterade sepsis mellan PICC- och CICC-grupperna (Figure b). Z-värdet var 0,61;  $p=0,54$ , dvs. nollhypotesen om att det inte föreligger någon skillnad mellan grupperna vad gäller kateterrelaterad sepsis kunde inte förkastas.

Slutligen fanns data tillgängligt från fyra RCTs för att beräkna IRR för kateterrelaterad sepsis mellan grupperna. Z-värdet var 1,03;  $p=0,30$ . Nollhypotesen om att det inte föreligger signifikant skillnad mellan PICC och CICC vad gäller kateterrelaterad sepsis/1000 kateterdagar kunde inte förkastas.

### **Sensitivitetsanalys**

När de tre RCTs som bedömts ha en hög risk för bias exkluderas kvarstår fem RCTs för statistisk sammanvägning av resultaten. Samtliga resultat från metaanalyser presenterades i Figure 3-5 och i Appendix 6 kvarstod oförändrade (redovisas på begäran).

### **Icke-randomiserade studier**

Det påträffades 33 non-RCTs publicerade under perioden 1996-2020 som jämfört utfallet för patienterna som fått PICC eller CICC. Tolv av dem var prospektiva kohortstudier [2, 32-42] och 21 var retrospektiva kohortstudier [43-63]. (Se Appendix 7 Table a och b). Antalet deltagare varierade från 55 till 1969.

Liksom för RCT fokuserades utfallet i de 33 non-RCTs också på risken för trombos och sepsis. Incidensen av symtomatisk CRVT rapporterades i 14 studier (Appendix 7, Table c) och oavsett underliggande sjukdom var incidensen av symtomatisk CRVT var högre för PICC än för CICC i alla utom två studier [2, 52]. Incidensen av kateterrelaterad sepsis rapporterades i 20 studier och resultaten pekade åt olika håll (Appendix 7, Table d). I tolv studier var incidensen av sepsis lägre för PICC jämfört med för CICC. En studie rapporterade ingen CRBSI i någon av grupperna [50]. I övriga fem studier var incidensen av CRBSI högre för PICC än för CICC.

Det bör noteras att retentionstiden av katetrarna varierade påtagligt mellan studierna. IVA- eller hematologipatienter hade en kortare retentionstid medan patienter med solid cancer eller parenteral behandling hade katetrarna kvar längre (Appendix 7 Table a och b). Typ av kateter påverkade också retentionstid, och framför allt typ av CICC. Patienter som fick långvarig parenteral behandling hade en längre genomsnittliga retentionstid med CICC (i form av PORT) jämfört med PICC, medan motsatsen gällde för IVA-patienter som fick kortvarig intravenös behandling med CICC (i form av NTCC).

### **Risk för bias i icke-randomiserade studier**

Data kring komplikationer/1000 kateterdagar redovisades i endast 21 non-RCTs. Samtliga dessa bedömdes ha en hög risk för bias (Appendix 7 Figure a). Det huvudsakliga skälet var väsentliga obalanser vid baslinjen mellan grupperna som fått PICC eller CICC, till följd av en icke-randomiserad design. De analysmetoder som användes i några av studierna för att kontrollera för viktiga confounders, eller korrigera för selektionsbias, bedömdes inte som tillräckliga. I alla studier baserades valet av kateter på läkarens bedömning, utifrån underliggande sjukdomar eller förväntad överlevnadstid.

Valet påverkades även av patientens önskemål. Både deltagarna och forskare kände till vilken typ av kateter som användes i studien. För samtliga non-RCTs saknades även en tydlig beskrivning av hur datainsamlingen gått till. Ingen av studierna hade ett publicerat forskningsprotokoll och elva studier saknade jävsdeklaration.

## Sammanvägning av resultat från icke-randomiserade studier

Retentionstiden för katetrar varierade stort bland non-RCTs vilket är en viktig faktor för risken för trombos eller infektion. I vissa non-RCTs har dessutom varje patient kunnat erhålla flera katetrar (PICC eller CICC), vilket kan orsaka till snedvridning av resultaten. Endast de studier som rapporterat förekomst av trombos/1000 kateterdagar har därmed blivit föremål för en begränsad statistisk sammanvägning av resultat (n=14).

De 14 studierna omfattar fyra grupper (IVA, hematologi, cancer och övriga) och utfallet redovisas visuellt i Figure 6 (för jämförelse med RCTs, se Figure 5). Visuellt ges inte intryck av någon heterogenitet, och även de fyra studierna bland patienter med leukemi visar ett resultat i samma riktning.

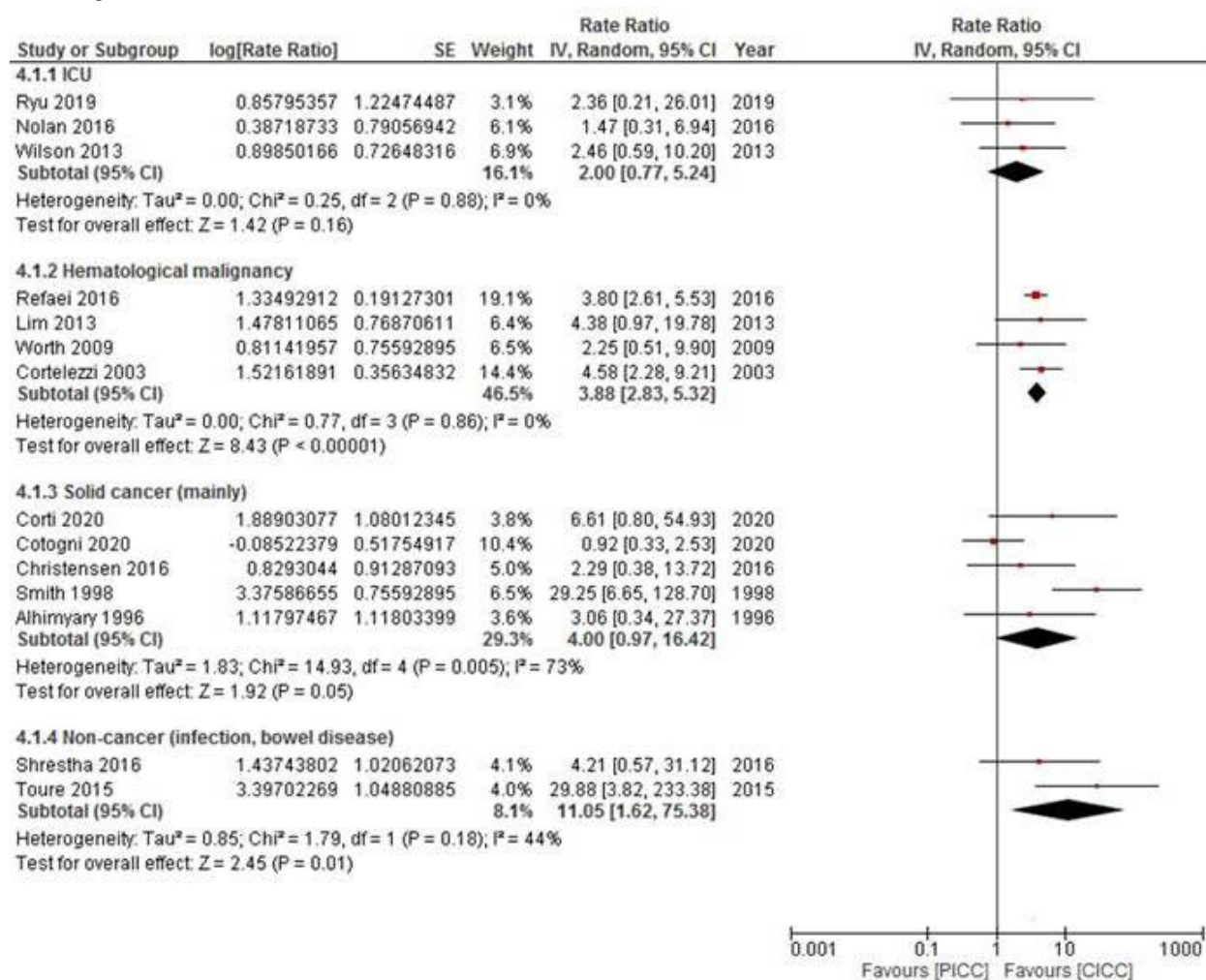


Figure 6 Estimated incidence rate ratio of symptomatic catheter-related thrombosis per 1000 catheter days of included 14 non-RCTs

Det finns 19 non-RCTs som rapporterat komplikationen av sepsis/ 1000 kateterdagar.

På motsvarande sätt har dessa studier fördelats på fyra grupper (IVA, hematologi, cancer och övriga) och resultatet vägts samman (Appendix 8) (för jämförelse med RCT, se Appendix 6).

## Publication bias

En funnel plot baserat på de 14 non-RCTs kring symtomatisk trombos var någorlunda symmetrisk (Figure 7).

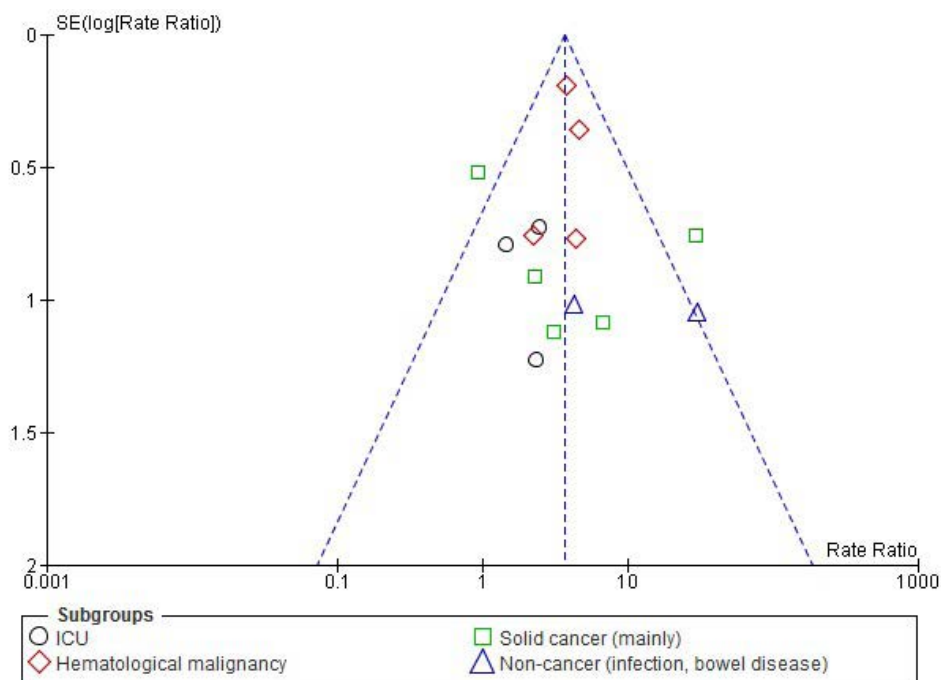


Figure 7 Funnel plot of incidence rate ratio of symptomatic catheter-related thrombosis/1000 catheter days of included non-RCTs (left-sided outcome favours PICC)



### **Tid till komplikation**

Tid med kateter fram till påvisande av symptomgivande trombos jämfördes i tre RCTs [27-29] och två non-RCTs [48, 49]. Resultaten pekar åt samma håll och trombos påträffades tidigare efter kateterisering med PICC (3 till 55 dagar) jämfört med CICC (5 till 93 dagar). En större andel patienter med trombos inom den första månaden i PICC- jämfört med CICC-gruppen (64 % vs 48 %) [48]. Ingen av de angivna skillnaderna var dock signifikant.

Tid med kateter fram till påvisande av CRBSI jämfördes i tre RCTs [25, 27, 28] och tre non-RCTs [37, 47, 52]. Resultaten pekar åt olika håll. En RCT rapporterade ett kortare medianintervall mellan kateterisering och infektion i patienter vid CICC jämfört vid PICC (7 vs 15 dagar) [27], medan resultaten i övriga fem studier var motsatta [25, 28, 37, 47, 52]. Ingen av de angivna skillnaderna i tid till diagnos av sepsis mellan grupperna var dock signifikant.

### **Pågående studier**

Vid sökning i ClinicalTrials.gov (mars 2021) påträffades fyra pågående studier kring jämförelse mellan PICC med CICC samt en RCT i WHO:s databas ISRCTN Registry (mars 2021). Vid sökning i PROSPERO (mar 2021) påträffades åtta pågående systematiska översikter. I Appendix 9 finns en sammanställning av registrerade primärstudier och systematiska översikter.

## Diskussion

Totalt påträffades 41 relevanta studier som jämfört PICC med CICC hos vuxna patienter, varav åtta RCT. En sammanvägning av resultaten från dessa åtta RCT visar att PICC är associerat med en i genomsnitt nästan tre gånger högre risk för symtomatisk trombos jämfört med CICC. Den absoluta riskökningen är i genomsnitt 5 % men statistisk osäkerhet gör att det varierar från 1 % till 10 % riskökning. Ingen skillnad framkom vad gäller risken för kateterrelaterad sepsis.

Så långt känt är detta den första metaanalys som haft tillgång till hela åtta RCTs för att jämföra utfallet vid PICC vs CICC. Flertalet av de RCTs som inkluderats har publicerats under de senaste åren vilket ökar möjligheten att de speglar aktuella förhållanden i vården. Det större underlaget gör att den sammanvägda analysen blir tydligare än i tidigare sammanställningar. Det är dock viktigt att påpeka att det kvarvarande föreligger en statistisk osäkerhet i skattningarna med breda konfidensintervall. Tre av de inkluderade RCTs var behäftade med hög risk för bias. En sensitivitetsanalys när RCTs med hög risk för snedvridna resultat exkluderats visade att resultaten med ökad risk för trombos är robusta, men endast fem RCTs kvarstod vilket återigen manar till viss försiktighet.

Samtliga 21 non-RCTs som kvalitetsgranskats var behäftade med hög risk för bias. Det finns goda skäl att avstå från en sammanvägning av dessa studier. Vi drar inga slutsatser baserat på non-RCT men kan konstatera att det inte motsäger vad som framkommit angående ökad trombosrisk för PICC vid sammanvägning av de åtta RCTs. Resultatet stärks av att en funnel plot för non-RCT inte visade något tecken till publikationsbias.

Det bör även påpekas att patientgrupperna i de åtta RCTs som vägts samman skiljer sig åt vad gäller underliggande diagnoser, komorbiditet, och behandlingsmodalitet, samt olika typer av CICC. Vi bedömde dock att den generella underliggande patofysiologin för uppkomst av trombos kunde motivera en sammanvägning av studierna i nuläget, innan fler studier finns tillgängliga för subgruppsanalys. En RCT som inkluderat leukemipatienter [27] avvek från övriga och ytterligare RCT får klarlägga om resultatet kommer att reproduceras i framtida studier som jämför PICC vs CICC hos patienter med leukemi. I övrigt påträffades inga tecken till heterogenitet vad gäller risk för kateterrelaterad trombos.

I gruppen CICC innefattas ett flertal olika katetertyper för vilka det är känt att komplikationer varierar [13, 32, 39, 47, 64], och att de även varierar med val av vilka centrala vener som används [40, 42]. Det låg utanför syftet med denna kartläggning att jämföra komplikationer för olika subtyper av CICC. Gruppen "CICC" redovisas därför gemensamt utifrån att det var de uppgifter som fanns tillgängliga i aktuella studier.

I litteraturen redovisas risken för kateterassocierade komplikationer per antal insatta katetrar och/eller per 1000 kateterdagar. Under senare år har det sistnämnda utfallsmåttet bedömts möjliggöra en mer meningsfull riskbedömning och har allmänt rekommenderats [13, 40]. Procentuell andel av katetrar/patienter som drabbas av komplikationer tar inte hänsyn till effekten av kateterns retentionstid och i denna rapport valde vi därför att redovisa båda utfallsmåtten för RCT. För non-RCT varierade retentionstiden stort och endast utfall per 1000 kateterdagar redovisas. Emellertid var resultaten, oavsett effektmått och oavsett studiedesign, påfallande likartade.

En viktig aspekt som inte diskuterats i någon nämnvärd omfattning i de påträffade studierna är allvarlighetsgraden i de trombosor som påträffats. Vi har sökt efter men inte kunnat få någon heltäckande klinisk bild eller sammanställning av klinisk erfarenhet av dessa trombosor. För enstaka patienter kan det röra sig om ett direkt livshotande tillstånd med risk för embolisering medan det i andra fall mer förefaller röra sig om mindre trombosor som kan behandlas med peroral antikoagulantia utan att cancerbehandling eller dylikt behöver avbrytas. Mer djupgående kunskap och sammanställning av kliniska erfarenheter bedöms som avgörande för att kunna värdera den ökade risk för symtomatiska kateterrelaterade trombosor som påträffats för PICC. Det är även viktigt att påpeka att det totala antalet deltagare i inkluderade RCT var för lågt för att uppskatta risk för allvarliga komplikationer som mortalitet eller lungemboli.

En anmärkningsvärd brist på studier och data kring patientnöjdhet och livskvalitet för jämförelse mellan PICC och CICC har framkommit under arbetet. I första hand torde PORT vara den mest relevanta jämförelsen för längre tids behandling. En PORT som är helt täckt av hud torde innebära en mindre påverkan på olika aktiviteter hos patienterna i jämförelse med PICC men avsaknaden av noggranna kartläggningar kring livskvalitet och patientnöjdhet omöjliggör en säker utvärdering och bedömning.

Den sammanfattande bilden av litteraturen kring PICC såsom det framkommit i denna del av rapporten om kliniska aspekter har således fått ett dominerande fokus på komplikationer. I en balanserad sammanvägning av klinisk nytta och risk vid val av centralvenös infart har det därmed inte gått att identifiera några tunga data som kan uppväga de risker som, trots vissa förbehåll med statistisk osäkerhet, ända har framkommit. Det snabba införandet av PICC kan ha motiverats av logistiska eller organisatoriska skäl men det är oklart om samma faktorer nu driver den fortsatt ökande användningen (se figur i kapitlet om hälsoekonomi).

## Bedömning av evidensstyrka

Effektmått	Antal studier Studiedesign	Medelrisk (per grupp)	Relativ risk (95 % CI)	Absolut riskskillnad (95 % CI)	Avdrag	Evidensstyrka enligt GRADE
Symtomatisk kateter- relaterad trombos	8 RCT 1215 patienter	9,1 % PICC vs 3,1 % CICC	2,86 (1,2–6,35)	0,05 (0,01–0,10)	Heterogenitet Precision	⊕⊕○○
Kateter- relaterad sepsis	6 RCT 1065 patienter	1,5 % PICC vs 3,1 % CICC	0,57 (0,18–1,87)	-0,01 (-0,03–0,02)	Heterogenitet Precision	⊕⊕○○

Angående symtomatisk kateterrelaterad trombos föreligger vid sammanvägning av studier en ökad risk bland patienter som fått PICC jämfört med CICC. Sensitivitetsanalys med exklusion av studier med hög risk för bias ändrar inte detta. Det föreligger dock en statistisk osäkerhet i hur hög riskökningen är, och det är inte helt klart om riskökningen är lika i alla patientgrupper. Vi gör avdrag för heterogenitet (-1) och precision (-1). Överförbarheten i studierna bedöms som god. Det finns för få studier för att bedöma om det föreligger någon publikation bias. Vi bedömer det dock inte troligt att ytterligare studier kommer ändra på riktningen i resultatet.

Angående kateterrelaterad sepsis har ingen skillnad mellan PICC och CICC kunnat påvisas vid sammanvägning av studier. Det är dock en lågfrekvent komplikation och vi gör därför avdrag för precision (-1) och även heterogenitet (-1). Vi bedömer det dock mindre troligt att ytterligare studier kommer att ändra på utfallet och kunna påvisa en skillnad i kateterrelaterad sepsis mellan PICC och CICC.

### **Kunskapsluckor**

Det saknas randomiserade studier för att uppnå en ökad precision i sammanvägningen av data kring risk för komplikationer vid PICC vs CICC.

Det saknas studier kring risken för komplikationer hos olika patientgrupper t ex med olika komorbiditet och olika indikation för centralvenös infart.

Det saknas studier kring livskvalitet med validerade instrument vid olika centrala venkatetrar, i första hand PICC vs CICC för långtidsbehandling, dvs. PICC vs PORT.

## Referenser

1. Donald R, Duerkssen NP, Janice Siemens, Clifford Yaffe. Peripherally inserted central catheters for parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and enteral nutrition*. 1999;23(2):85-9.
2. Cotogni P, Mussa B, Degiorgis C, De Francesco A, 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 Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2020. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/jpen.1939>.
3. Johansson E, Hammarskjöld F, Lundberg D, Heibert Arnlind M. A survey of the current use of peripherally inserted central venous catheter (PICC) in Swedish oncology departments. *Acta Oncol*. 2013;52(6):1241-2. doi: 10.3109/0284186X.2013.806820. PubMed PMID: 23786177.
4. Pu Y-L, Li Z-S, Zhi X-X, Shi Y-A, Meng A-F, Cheng F, et al. Complications and Costs of Peripherally Inserted Central Venous Catheters Compared With Implantable Port Catheters for Cancer Patients: A Meta-analysis. *Cancer Nurs*. 2019. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/NCC.0000000000000742>.
5. Mateo-Lobo R, Riveiro J, Vega-Piñero B, Botella-Carretero JI. Infectious complications in home parenteral nutrition: A systematic review and meta-analysis comparing peripherally-inserted central catheters with other central catheters. *Nutrients*. 2019;11(9). doi: 10.3390/nu11092083.
6. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MAM, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9889):311-25. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9.
7. Robinson A, Souied O, Bota AB, Levasseur N, Stober C, Hilton J, et al. Optimal vascular access strategies for patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171(3):607-20. doi: 10.1007/s10549-018-4868-x. PubMed PMID: 29974358.
8. Mavrovounis G, Mermiri M, Chatzis DG, Pantazopoulos I. Peripherally Inserted Central Catheter lines for Intensive Care Unit and onco-hematologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2020. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.07.008>.
9. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(2):312-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04126.x>.
10. Lv Y, Hou Y, Pan B, Ma Y, Li P, Yu L, et al. Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(15):12376-88. doi: 10.18632/oncotarget.24212.
11. Jiang M, Li C-L, Pan C-Q, Cui X-W, Dietrich CF. Risk of venous thromboembolism associated with totally implantable venous access ports in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jth.14930>.

12. Kay Hon SB, Andrew Holt, Andrew Bersten, Hemant Kulkarni. Rate of catheter-related bloodstream infections between tunneled central venous catheters versus peripherally inserted central catheters in adult home parenteral nutrition: a Meta analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;43(1):41-53. Epub July 23, 2018. doi: 10.1002/jpen.1421. PubMed Central PMCID: PMC5806
13. Dennis G. Maki MDMK, MD; AND Christopher J. Crnich, MD. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159-71.
14. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MAM, Maki DG, Safdar N. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(9):908-18. doi: 10.1086/671737.
15. Karin Rydin MHA, Madelene Lusth-jöberg, Anne Christine Berg. Peripherally Inserted Central Venous Catheter (PICC). 2011:1-4. doi: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/perifert-inlagd-central-venkateter-picc/>.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PubMed PMID: 19622551; PubMed Central PMCID: PMC2714657.
17. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering S, Sverige. Bedomning\_randomiserad\_studie (per protokoll). 20200506. doi: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_randomiserad\\_studie.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserad_studie.pdf).
18. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering S, Sverige. Bedomning av icke randomiserad interventions-studie (retrospektiv och prospektiv itt). 20200429. doi: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_icke\\_randomiserad\\_studie\\_retrospektiv\\_prospektiv\\_itt.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_icke_randomiserad_studie_retrospektiv_prospektiv_itt.pdf).
19. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. Epub 2019/08/30. doi: 10.1136/bmj.l4898. PubMed PMID: 31462531.
20. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PubMed PMID: 27733354; PubMed Central PMCID: PMC5062054.
21. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane, 2021. 2021. Epub Version 6.2 (updated February 2021). doi: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
22. Borenstein M, editor. *Common mistakes in meta-analysis and how to avoid them*. New Jersey, USA: Biosta, Inc.; 2019.
23. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5-18. Epub 2017/01/07. doi: 10.1002/jrsm.1230. PubMed PMID: 28058794.

24. Clemons M, Stober C, Kehoe A, Bedard D, MacDonald F, Brunet MC, et al. A randomized trial comparing vascular access strategies for patients receiving chemotherapy with trastuzumab for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer*. 2020. doi: 10.1007/s00520-020-05326-y. PubMed PMID: CN-02085718.
25. Florian Clatot MF, Laureline Lefebvre , Justine Lequesne , Corinne Veyret , Cristina Alexandru, et al. Randomised phase II trial evaluating the safety of peripherally inserted catheters versus implanted port catheters during adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer *Eur J Cancer*; 2020.
26. Brandmeir NJ, Davanzo JR, Payne R, Sieg EP, Hamirani A, Tsay A, et al. A Randomized Trial of Complications of Peripherally and Centrally Inserted Central Lines in the Neuro-Intensive Care Unit: Results of the NSPVC Trial. *Neurocrit Care*. 2020;32(2):400-6. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s12028-019-00843-z>.
27. Picardi M, Della Pepa R, Cerchione C, Pugliese N, Mortaruolo C, Trastulli F, et al. A Frontline Approach With Peripherally Inserted Versus Centrally Inserted Central Venous Catheters for Remission Induction Chemotherapy Phase of Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Comparison. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(4):e184-e94. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2018.12.008>.
28. Taxbro K, Hammarskjöld F, Thelin B, Lewin F, Hagman H, Hanberger H, et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):734-41. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.038>.
29. Fletcher JJ, Wilson TJ, Rajajee V, Stetler WR, Jr., Jacobs TL, Sheehan KM, et al. A Randomized Trial of Central Venous Catheter Type and Thrombosis in Critically Ill Neurologic Patients. *Neurocrit Care*. 2016;25(1):20-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0247-9>.
30. Patel GS, Jain K, Kumar R, Strickland AH, Pellegrini L, Slavotinek J, et al. Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1):121-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1941-1>.
31. Cowl CT, Weinstock JV, Al-Jurf A, Ephgrave K, Murray JA, Dillon K. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2000;19(4):237-43.
32. Santacruz E, Mateo-Lobo R, Riveiro J, Nattero L, Vega-Pinero B, Lomba G, et al. Infectious complications in home parenteral nutrition: A long-term study with peripherally inserted central catheters, tunneled catheters, and ports. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2019;58:89-93. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.06.016>.
33. Fang S, Yang J, Song L, Jiang Y, Liu Y. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. Patient preference and adherence. 2017;11:1197-204. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/PPA.S142556>.



34. Babu KG, Suresh Babu MC, Lokanatha D, Bhat GR. Outcomes, cost comparison, and patient satisfaction during long-term central venous access in cancer patients: Experience from a Tertiary Care Cancer Institute in South India. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2016;37(4):232-8. doi: <https://dx.doi.org/10.4103/0971-5851.195732>.
35. Hammes M, Desai A, Pasupneti S, Kress J, Funaki B, Watson S, et al. Central venous catheters: incidence and predictive factors of venous thrombosis. *Clin Nephrol*. 2015;84(1):21-8. doi: <https://dx.doi.org/10.5414/CN108347>.
36. Coady K, Ali M, Sidloff D, Kenningham RR, Ahmed S. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumours. *The journal of vascular access*. 2015;16(1):38-41. doi: <https://dx.doi.org/10.5301/jva.5000300>.
37. Toure 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. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015;34(1):49-52. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.017>.
38. Botella-Carretero JJ, Carrero C, Guerra E, Valbuena B, Arrieta F, Calanas A, et al. Role of peripherally inserted central catheters in home parenteral nutrition: a 5-year prospective study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013;37(4):544-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1177/0148607112457422>.
39. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *The Journal of hospital infection*. 2011;78(1):26-30. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2011.01.018>.
40. Al Raiy B, Fakih MG, Bryan-Nomides N, Hopfner D, Riegel E, Nenninger T, et al. Peripherally inserted central venous catheters in the acute care setting: A safe alternative to high-risk short-term central venous catheters. *Am J Infect Control*. 2010;38(2):149-53. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2009.06.008>.
41. Worth LJ, Seymour JF, Slavin MA. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009;17(7):811-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-008-0561-7>.
42. Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, Vallés J, Almirante B, Garcés R, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2185-93.
43. Corti F, Brambilla M, Manglaviti S, Di Vico L, Pisanu MN, Facchinetti C, et al. Comparison of outcomes of central venous catheters in patients with solid and hematologic neoplasms: an Italian real-world analysis. *Tumori*. 2020;300891620931172. doi: <https://dx.doi.org/10.1177/0300891620931172>.

44. Yin L, Li J. Central Venous Catheter Insertion in Colorectal Cancer Patients, PICC or PC? *Cancer Manag Res.* 2020;12:5813-8. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S250410>.
45. Ryu DY, Lee SB, Kim GW, Kim JH. A Peripherally Inserted Central Catheter is a Safe and Reliable Alternative to Short-Term Central Venous Catheter for the Treatment of Trauma Patients. *Journal of Trauma and Injury.* 2019;32(3):150-6. doi: 10.20408/jti.2019.015.
46. White D, Woller SC, Stevens SM, Collingridge DS, Chopra V, Fontaine GV. Comparative thrombosis risk of vascular access devices among critically ill medical patients. *Thromb Res.* 2018;172:54-60. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.013>.
47. 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;17(1):372. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2469-7>.
48. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, Goodyear MD, Pokhrel A, Wu C. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2057-64.
49. Nolan ME, Yadav H, Cawcutt KA, Cartin-Ceba R. Complication rates among peripherally inserted central venous catheters and centrally inserted central catheters in the medical intensive care unit. *J Crit Care.* 2016;31(1):238-42. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.024>.
50. Shrestha NK, Shrestha J, Everett A, Carroll D, Gordon SM, Butler RS, et al. Vascular access complications during outpatient parenteral antimicrobial therapy at home: a retrospective cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2016;71(2):506-12. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv344>.
51. Lefebvre L, Noyon E, Georgescu D, Proust V, Alexandru C, Leheurteur M, et al. Port catheter versus peripherally inserted central catheter for postoperative chemotherapy in early breast cancer: a retrospective analysis of 448 patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2016;24(3):1397-403. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2901-8>.
52. Christensen LD, Holst M, Bech LF, Drustrup L, Nygaard L, Skallerup A, et al. Comparison of complications associated with peripherally inserted central catheters and Hickman TM catheters in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. Six-year follow up study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2016;35(4):912-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.06.009>.
53. Verboom MC, Ouwerkerk J, Steeghs N, Lutjeboer J, Martijn Kerst J, van der Graaf WTA, et al. Central venous access related adverse events after trabectedin infusions in soft tissue sarcoma patients; experience and management in a nationwide multi-center study. *Clinical sarcoma research.* 2017;7:2. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s13569-017-0066-6>.
54. Sriskandarajah P, Webb K, Chisholm D, Raobaikady R, Davis K, Pepper N, et al. Retrospective cohort analysis comparing the incidence of deep vein thromboses between peripherally-inserted and long-term skin tunneled venous catheters in hemato-oncology patients. *Thrombosis journal.* 2015;13:21. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12959-015-0052-2>.

55. Martella F, Salutari V, Marchetti C, Pisano C, Di Napoli M, Pietta F, et al. A retrospective analysis of trabectedin infusion by peripherally inserted central venous catheters: a multicentric Italian experience. *Anticancer Drugs*. 2015;26(9):990-4. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/CAD.0000000000000275>.
56. Lim MY, Al-Kali A, Ashrani AA, Begna KH, Elliott MA, Hogan WJ, et al. Comparison of complication rates of Hickman( R) catheters versus peripherally inserted central catheters in patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(6):1263-7. doi: <https://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.742520>.
57. Wilson TJ, Stetler WR, Jr., Fletcher JJ. Comparison of catheter-related large vein thrombosis in centrally inserted versus peripherally inserted central venous lines in the neurological intensive care unit. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):879-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.08.025>.
58. Zhao VM, Griffith DP, Blumberg HM, Dave NJ, Battey CH, McNally TA, et al. Characterization of post-hospital infections in adults requiring home parenteral nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013;29(1):52-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.03.010>.
59. Gunst M, Matsushima K, Vanek S, Gunst R, Shafi S, Frankel H. Peripherally inserted central catheters may lower the incidence of catheter-related blood stream infections in patients in surgical intensive care units. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(4):279-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1089/sur.2008.058>.
60. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchesini C, Ranzi ML, et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1495-501.
61. Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, Martin SP, Cohen MJ, Horowitz JD. Peripherally inserted central catheters revisited. *Am J Surg*. 1998;176(2):208-11.
62. Alhimyary A, Fernandez C, Picard M, Tierno K, Pignatone N, Chan HS, et al. Safety and efficacy of total parenteral nutrition delivered via a peripherally inserted central venous catheter. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 1996;11(5):199-203.
63. DeLegge MH, Borak G, Moore N. Central venous access in the home parenteral nutrition population-you PICC. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005;29(6):425-8. doi: 10.1177/0148607105029006425.
64. P. Carde MFC-D, A. Laplanche, I. Chareau. Classical external indwelling central venous catheter versus totally implanted. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25(6):939-44.

## II Hälsoekonomiska aspekter

### Abstract

#### Background

Peripherally inserted central catheters (PICC) PICCs are increasingly used in contemporary healthcare for the administration of chemotherapy, parenteral nutrition, antibiotics and analgesics. The use of PICC in outpatient settings and the role of nurses in catheter insertion, care and removal indicate a potential for time and resource savings compared to other central venous access devices that may require surgery. The cost-effectiveness of PICC is currently unknown. The present chapter aimed to review, summarize and critically appraise the available literature.

#### Methods

A search was performed for health economic evidence on MEDLINE, EMBASE och Cochrane Library with last search date October, 1st 2020. Quality appraisal was based on the health economic checklists developed by the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Data extraction included clinical effects, resource utilization, cost, quality of life and patient satisfaction. A cost calculation was performed using information from Örebro University Hospital and the Central Healthcare Region Sweden (Sjukvårdsregion Mellansverige) for the years 2016-2020.

#### Results

A total of 280 publications were identified with 5 empirical evaluations selected for the final synthesis (4 oncology, 1 parenteral nutrition; n=1 489), including a study from Sweden (n=399). Comparators included ports (4 studies), non-tunneled central catheters NTC (1 study) and catheters inserted via the superior vena cava CVC (1 study). Four studies evaluated insertion, maintenance, complications and removal costs. One study evaluated insertion, maintenance and complications costs. PICCs were associated with higher maintenance and complications costs, but lower removal costs. In terms of insertion and total catheter costs, PICCs were associated with both lower and higher costs. The catheter's impact on patient quality of life was ambiguous depending on choice of comparator and underlying study characteristics. The reviewed analyses were characterized by significant methodological and reporting deficiencies, as well as heterogeneity in underlying study characteristics that prevented more systematic analyses and comparisons. With the exception of the study from Sweden the transferability of the reviewed studies was low. The cost analysis for PICC in Region Örebro indicated an average of 703 PICC referrals per year at an average annual cost of 22.5 million SEK, or 31 974 SEK per PICC. Maintenance and insertion costs comprised on average over 80% of total PICC catheter costs.

#### Conclusion

The absence of full economic evaluations prevents a systematic assessment of PICC cost-effectiveness relative to other types of central venous access devices. The increased use of PICC despite the low quality of available evidence, indicates that further research is required for the clarification of uncertainty regarding the catheter's cost-effectiveness and the factors determining uptake in actual clinical practice.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

### Bakgrund

Perifert inlagd central venkateter (PICC) är en typ av central venös infart som läggs i en djup ven i armen fram till de centrala venerna i bröstkorget. Användningen av PICC har ökat för olika patientgrupper och indikationer bl.a. tillförseln av cytostatika, parenteral nutrition, antibiotika och smärtlindring. Inläggning av PICC inom öppenvård av sjuksköterskor antyder en potential för tids- och resursbesparingar jämfört med andra katetrar som kräver kirurgi. PICCs kostnadseffektivitet är emellertid inte klargjord. Detta kapitel har syftat till att sammanställa och granska det befintliga hälsoekonomiska evidensunderlaget avseende PICC.

### Metod

En sökning genomfördes efter hälsoekonomiska studier i tre medicinska databaser. Två oberoende forskare valde ut relevanta studier som sedan kvalitetsgranskades. Granskningen baserades på SBU:s mallar avseende empiriska och modellbaserade hälsoekonomiska studier. Resultat kring bl.a. kliniska effekter, resursförbrukning, kostnader, hälsorelaterad livskvalitet och patient tillfredsställelse sammanställdes. En kostnadsberäkning gjordes med information från Örebro universitetssjukhus och Sjukvårdsregion Mellansverige avseende 2016-2020.

### Resultat

Totalt påträffades 280 artiklar av vilka slutligen fem studier (n=1 489) valdes ut, inklusive en studie från Sverige (n=399). Fyra studier handlade om patienter med icke-hematologisk cancer, en studie handlade om patienter som får parenteral näring. PICC jämfördes med subkutana portar (4 studier), icke-tunnelerade centrala katetrar NTC (1 studie) och centrala venösa infarter via nyckelbensvenen CVC (1 studie). Fyra studier utvärderade inläggnings-, omlägnings-, komplikations- och borttagningskostnader. En studie utvärderade kostnader för inläggning, omläggning och komplikationer. PICC var förknippad med högre kostnader för omläggning och komplikationer men lägre kostnader för borttagning. När det gäller insättnings- och totala kateterkostnader förknippades PICC med både lägre och högre kostnader. PICCs effekter på livskvalitet var tvetydiga beroende på jämförelsealternativet och studieegenskaper. De granskade analyserna kännetecknades av påtagliga brister avseende metodik och rapportering, samt variation i bl.a. typen av kateter som undersöktes, studiepopulationer, tidshorisont och val av jämförelsealternativet vilket begränsade möjligheten till mer systematiska analyser och jämförelser. Förutom studien från Sverige var överförbarheten av det granskade evidensunderlaget låg. Mellan 2016 och 2020 genomfördes i Region Örebro i genomsnitt 703 PICC-inläggningar per år mot en årlig totalkostnad på 22.5 miljoner SEK, eller 31 974 SEK per PICC. Inläggnings- och omlägningskostnader utgjorde i genomsnitt över 80% av de totala PICC-relaterade kateterkostnaderna.

**Slutsats**

Det befintliga hälsoekonomiska evidensunderlaget tillåter inga säkra slutsatser kring PICCs kostnadseffektivitet pga. osäkerheter och brister i metoder och rapportering av resultaten i de identifierade studierna. Spridningen av PICC i klinisk praxis trots kvaliteten på det befintliga evidensunderlaget indikerar ett påtagligt behov av ytterligare forskning för att klargöra osäkerheten och faktorerna kring PICC-kostnadseffektivitet i jämförelse med andra typer av katetrar.

## Beslutsproblem och frågeställning

Perifert inlagd central venkateter (peripherally inserted central catheter PICC) är en typ av central venös infart som läggs i en djup ven i armen fram till de centrala venerna i bröstkorget. PICC används för olika patientgrupper och indikationer bl.a. tillförseln av cytostatika, vätsketerapi, parenteral nutrition, antibiotika och smärtlindring [1]. Användning av katetrar är förknippade med olika komplikationer som kan uppstå vid kateterisering såsom trombos, lungemboli, kateter-relaterade infektioner, ocklusion, även död [1, 2]. PICC-kateterisering genomförs av specialistsjuksköterskor inom öppenvård, till skillnad från andra centrala venösa infarter som kan kräva kirurgi. Katetrarnas olika säkerhets- och resursförbrukningsprofil innebär skillnader i kostnader och patientnytta. Därför undersöks i detta kapitel följande hälsoekonomiska frågeställning:

Vad har PICC för hälsoekonomiska effekter jämfört med alternativa centrala venösa infarter hos patienter med behov av central venväg?

### Material och metoder

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- Population        Patienter med behov av central venväg
- Intervention      Perifert inlagd central venkateter (PICC)
- Comparison       Andra centrala venösa infarter (CICC)
- Outcome           Kostnadseffektivitet; kostnader; hälsorelaterad livskvalitet

### Litteratursökning

Litteratursökningen använde söktermerna som gällde den kliniska delen av rapporten med tillägg av hälsoekonomiska termer. Sökningarna gjordes i samarbete med informatiker på Medicinska biblioteket, Örebro universitet i MEDLINE, EMBASE och Cochrane Library. Sista sökdatum var 01 oktober 2020. Söksträngen redovisas i Bilaga 10.

### Inklusionskriterier

- Patienter (≥15 år) inom alla kliniska områden med behov av central venväg
- Empiriska och modell-baserade hälsoekonomiska analyser

### Exklusionskriterier

- Annat språk än engelska
- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, fall-serier, konferensrapporter eller abstracts
- Studier som kartlägger enbart PICC eller CICC utan kontrollgrupp
- Studier där interventions- och kontrollgrupp utfördes under olika tidsperioder

## **Selektion**

TVå oberoende granskare läste titlar/sammanfattningar och samtliga träffar som bedömdes relevanta valdes ut för läsning i fulltext. Vid läsning av artiklarna i fulltext valdes de ut som uppfyllde inklusionskriterierna. Oenighet löstes i konsensus.

## **Bedömning av metodologisk kvalitet**

Kvalitetsbedömning gjordes enligt SBU:s granskningsmallar gällande empiriska och modell-baserade hälsoekonomiska studier [3, 4].



## Resultat

Totalt 280 publikationer påträffades i litteratursökningen. Av dessa granskades 209 unika publikationer på titel-/sammanfattningsnivå. Totalt 20 artiklar bedömdes som potentiellt relevanta och lästes i fulltext och fem inkluderades. Selektionsprocessen redovisas i Figur 1. Artiklarna som lästes i fulltext och exkluderades redovisas i Bilaga 11. Vissa studier exkluderades pga. av kvalitetsbrister i analysmetoder och/eller rapporteringen av resultat [5-9]. Fyra av dessa studier utförde ingen systematisk analys av skillnaderna i biverkningar som observerades med olika typer av katetrar [5-8]. En studie visade högre risker för komplikationer med PICC jämfört med CVC, men rapporterade endast information om enhetsavgifter motsvarande olika medicinska procedurer utan ytterligare analys kring kostnader och resursanvändning under studiens tidsperiod och patientpopulation [9].

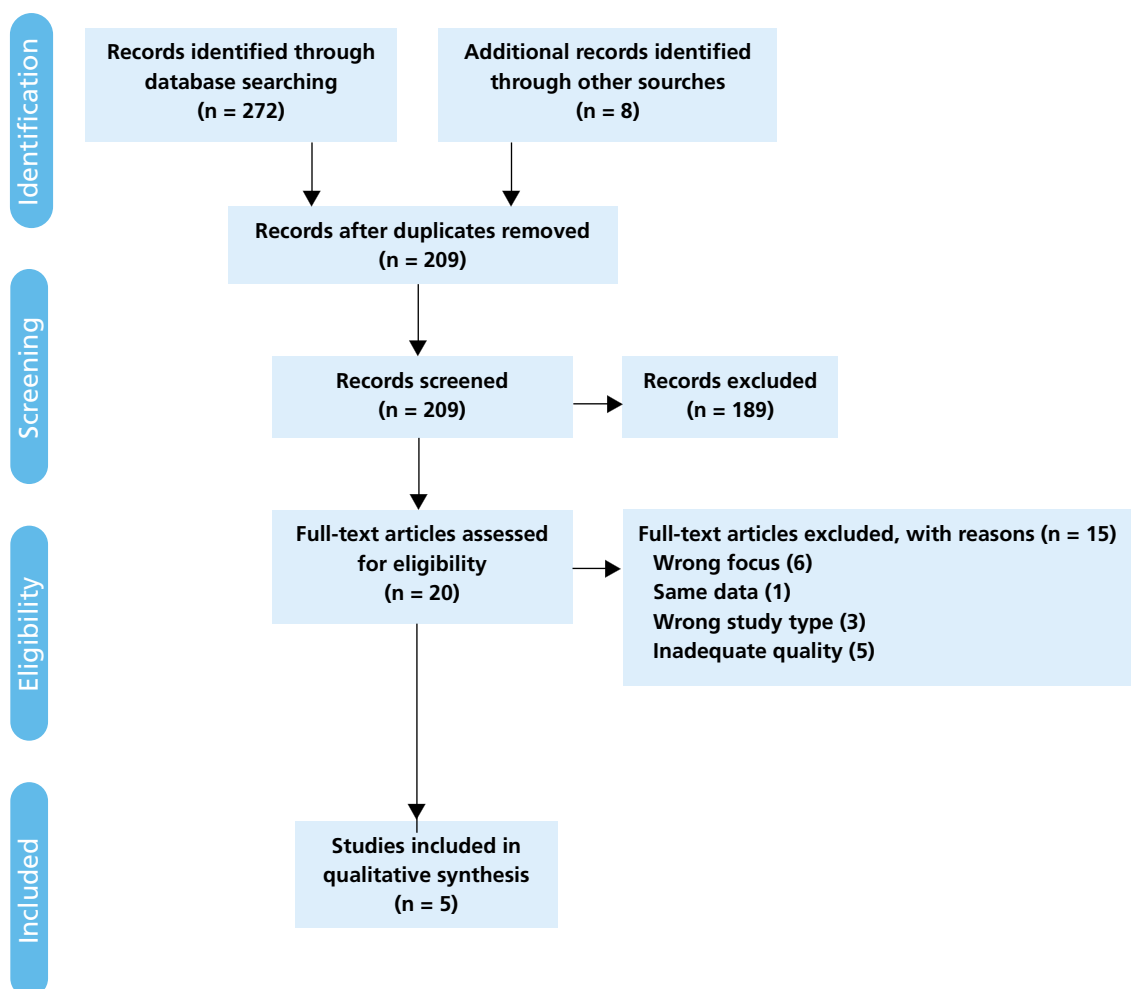


Figure 1 Flow chart

Resultat och underliggande variabler i de inkluderade studierna rapporteras i Tabell 3 och i bilagor 12-13.

En fullständig hälsoekonomisk utvärdering innebär en integrerad och systematisk jämförelse mellan olika behandlingsalternativ vad gäller både kostnader och effekter. Inga fullständiga hälsoekonomiska analyser påträffades. En partiell hälsoekonomisk analys fokuserar endast på en intervention, eller i fallet en jämförelse görs, enbart avseende kostnader eller effekter, vilket inte möjliggör klargörandet av en behandlings kostnadseffektivitet [10]. De olika typerna av hälsoekonomiska analyser redovisas i tabell 1 nedan.

Table 1 Types of health economic evaluation

		Are both costs and effects of the alternatives examined?		
		No	Yes	
Is there a comparison of two or more alternatives?		Examines only consequences	Examines only costs	
	No	<b>1A Partial evaluation</b> Outcome description	<b>1B Partial evaluation</b> Cost description	<b>2 Partial evaluation</b> Cost-outcome description
	Yes	<b>3A Partial evaluation</b> Efficacy or effectiveness evaluation	<b>3B Partial evaluation</b> Cost analysis	<b>4 Full economic evaluation</b> Cost-minimization analysis Cost-effectiveness analysis Cost-utility analysis Cost-benefit analysis

[10]

De identifierade studierna utgörs av empiriska analyser baserade på kliniska studier som jämförde PICC-line med olika typer av centrala katetrar. Studierna redovisas i Tabell 2 nedan.

Table 2 Basic characteristics of included health economic studies

Author Year Country Setting	Patient population	Evaluation type Perspective Underlying study design	Time horizon	Intervention Brand Type Catheter site	Comparator Brand Type Catheter site	Currency Reporting Year	Effectiveness measure	Cost categories	Main findings / results	Author conclusions
Taxbro et al. 2020 Sweden [13]  2 county hospitals	Cancer, non-hematologic (n = 399)  Age, median PICC 66 Port 65	Partial economic evaluation  Healthcare  RCT	1 year	PICC- single lumen Bard® 4 Fr. GroshongNTX Clear VUE, PowerPICC Solo® 2 4 Fr polyurethane catheter  Right 67%	Port BBraun® Celsite 301/305 ST or Polysite® with 8.5 Fr silicone catheter  Right 71.4 %	SEK, converted to Euro at conversion rate 100 SEK = 9.56 Euro Year not stated	Occurrence of catheter-related AEs requiring intervention, patient satisfaction	Implantation, catheter maintenance, complications, removal	PICC was associated with higher costs per inserted device than ports. When adjusting for total catheter dwell time the price for PICC was more than double of the cost for port.	PICCs are associated with a higher cost when compared with PORTs in patients being treated for non-haematological cancer with chemotherapy. The difference in cost is mainly driven by the complications associated with PICCs.
Yin et al. 2020 PRC [11]  Regional university hospital	Cancer, colorectal (n=773)  Age +65 (%) PICC 86 PC 80	Partial economic evaluation  Healthcare  Retrospective cohort	6 months	PICC - single lumen Bard®  No further information provided  Left 65%	Port Bard®  No further information provided Right 96%	Chinese yuan converted to USD at conversion rate 7:1 Year not stated	Incidence of early (<30 days) and late (>30 days) complications after catheter insertion	Catheter insertion, maintenance, complications, patient out-of-pocket cost	PICC estimated to have lower insertion and removal costs, but higher maintenance and complication costs. Port insertion costs subject to variable coverage depending on patient insurance scheme. Overall costs for PICC lower than for port.	Ports have greater costs than PICC, but have less complication rates, especially for patients with medical insurance. (...) PCs increased convenience and lower complication rates suggest that these devices are safe tools for drugs delivery in colorectal cancer patients.
Fang et al. 2017 PRC [12]  1 university hospital and 1 regional hospital	Cancer, various (n=145)  Age, mean 52.4	Partial economic evaluation  Healthcare  Prospective cohort	1.3 years	PICC Bard® 4 Fr Groshong, single-lumen  N/A	Port Bard® 7 Fr Groshong, single-lumen  Non-tunnelled catheter NTC Arrow® 16 G CVC, single-lumen  N/A	Chinese yuan converted to USD at conversion rate 6.87:1 Year not stated	Successful catheter placement rate, complications, catheter duration / removal time, quality of life and patient satisfaction	Total cost, catheter acquisition, operation-related cost, maintenance, treatment of complications, removal, patient out-of-pocket cost	PICC was associated with lower average costs than port for up to 12 months. Port group patients reported higher quality of life and comfort than PICC or NTC with higher reported satisfaction rates.	Port costs more, has fewer complications, and has a higher quality of life and patient satisfaction than PICCs and NTCs.

Abbreviations: AE Adverse event ; CR-DVT Catheter-related deep-vein thrombosis; CRBSI Catheter-related bloodstream infection; CT Computerised tomography; CVC Central venous catheter; ECG Electrocardiogram; HRQoL Health-related quality of life; N/A Not available; NTC Non-tunnelled central venous catheter; PC Port catheter; PICC Peripherally inserted central catheter; TPN Total parenteral nutrition

Table 2 Basic characteristics of included health economic studies (continued)

Author Year Country Setting	Patient population	Evaluation type Perspective Underlying study design	Time horizon	Intervention Brand Type Catheter site	Comparator Brand Type Catheter site	Currency Reporting Year	Effectiveness measure	Cost categories	Main findings / results	Author conclusions
Patel et al. 2014 Australia [14]	Cancer, non- haematologic (n=70)  Age, median PICC 59 Port 60	Partial economic evaluation  Healthcare  RCT	6 months	PICC Groshong®6 Fr. double-lumen  Left 72 %	Port Infusaport® / Portacath® single chamber  Right 68 %	Australian dollars converted to US dollars at conversion rate 1:1.06 Year not stated	Catheter dwell-time, incidence of complications (major/minor), time to CVC insertion, HRQoL	Catheter insertion, catheter care / maintenance, removal, complications	Ports associated with lower overall and major complications rates. No significant differences in median total cost per day between PICC and port. The cost of insertion and removal was significantly higher for ports than for PICC. The cost of mainte- nance and treatment of complications with ports was lower than those with PICC.	Port devices are associated with a lower risk of complications, with no differences in cost, compared to PICC lines in patients with non-haematological malignancies receiving intravenous chemotherapy.
Cowl et al. 2000 USA [15]	Patients receiving total parenteral nutrition TPN (n=102)  Age, median PICC 58 CVC 59	Partial economic evaluation  Healthcare  RCT	1.5 years	PICC Single- or double-lumen (60 cm, 3.0 F or 5.5 F)  Right 60.8 %	Subclavian CVC with up to 3 lumens (5.0F and 7.0F)  Right 78.4 %	USD, year not stated	Catheter insertion attempts, catheter dwell time, incidence of complica- tions requiring removal	Catheter insertion, catheter maintenance, diagnosis and treatment of complications, protocol/study costs	PICC associated with higher rates of thrombophlebitis, difficult insertion attempts, and malposition on insertion. PICC were associated with higher daily costs than CVCs. When adjusted for complications, the cost of PICC insertion was slightly higher than that for CVCs, but not at a significant level.	PICCs may be less cost- effective than currently believed because of the difficulty in inserting and maintaining the catheter.

Abbreviations: AE Adverse event ; CR-DVT Catheter-related deep-vein thrombosis; CRBSI Catheter-related bloodstream infection; CT Computerised tomography; CVC Central venous catheter; ECG Electrocardiogram; HRQoL Health-related quality of life; N/A Not available; NTC Non-tunneled central venous catheter; PC Port catheter; PICC Peripherally inserted central catheter; TPN Total parenteral nutrition

Effekterna av PICC undersöktes i patienter med icke-hematologisk cancer i 4 studier [11-14]. En studie handlade om patienter som fick total parenteral nutrition (TPN) [15]. En studie genomfördes i Sverige [13], två i Kina [11, 12], en i USA [15] och en i Australien [14]. Singel-lumen PICC undersöktes i tre studier [11-13], dubbel-lumen i en studie [14] och en studie omfattade både singel- och dubbellumen-katetrar [15]. PICC jämfördes med portar i fyra studier [11-14], med icke-tunnelerade centralvenösa katetrar (Non-tunnelled central catheter NTC) i en studie [12], och med andra centrala venösa infarter via nyckelbensvenen (subclavian central venous catheter CVC) i en studie [15]. Fyra studier ägde rum vid fler än ett behandlingscentrum [12-15]. Tre studier använde ett sjukvårdsbetalarperspektiv (healthcare payer perspective) för kostnads kalkylen, dvs. de fokuserade på kostnaderna som betalas av hälso- och sjukvårdssystemet [13-15]. Två studier genomfördes ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv (healthcare perspective) enligt definitionen av Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine [11, 12] vilket omfattar de direkta medicinska kostnaderna som täcks av vårdgivaren samt patienterna själva vid vårdtillfället. Fyra studier omfattade inläggnings-, omlägnings-, komplikations- och borttagningskostnader [11-14]. En studie inkluderade inläggnings-, omlägnings- och komplikationskostnader [15]. Tre studier rapporterade respektive katetrars kostnad per dag [13-15]. Två studier undersökte patienternas livskvalitet med olika typer av katetrar [12, 14]. Vidare rapporterade en studie om patienternas tillfredsställelse med olika typer av katetrar [12]. Ingen studie rapporterade referensåret avseende kostnadsdatainsamlingen och associerade beräkningar.

Analysen av Taxbro et al. [13] baserades på PICCPORT-studien [16, 17] som jämförde PICC med subkutana venportar i patienter med icke-hematologiska maligniteter (n=399; PICC 201 port 198). Studien var randomiserad och kontrollerad med tidshorisont på 1 år. Kostnadskategorierna identifierades enligt olika moment i vårdförloppet, dvs. inläggning, omläggning, borttagning och komplikationer, och omfattade kostnader för personal, läkemedel, utrustning, diagnostik och förbrukningsmaterial vid varje steg i vårdförloppet. Information om olika yrkesgruppers deltagande i kateterinläggning och portborttagning baserades på den underliggande kliniska studien och sjukhusets databas. Medicinteknisk utrustning värderades enligt respektive apparaters livslängdsgräns och antaganden kring det årliga antalet kateteriseringar. Tidsförbrukning för omläggningar, komplikationer och PICC-borttagning beräknades av specialistsjuksköterskor som deltog i olika steg av kateterrelaterad vård. Omlägningskostnader för port-gruppen beräknades baserat på ett slumpmässigt urval av 20 % av port-kateteriserade patienter i PICCPORT-studien. Ingen diskontering användes pga. studiens korta tidshorisont. Trots att studien identifierade de olika kostnadskategorierna på ett finkornigt sätt (micro-costing), inkluderade analysen inte kostnader för operationsrum och mottagningar där respektive katetrar sätts in och tillhörande medicinska ingrepp utförs.

Studien rapporterade högre årliga kostnader per patient för PICC jämfört med port vad gäller totala kostnader (SEK 7883 vs 6332), inläggning (SEK 3674 vs 3173), underhållning (SEK 1368 vs 1335) och komplikationer (SEK 2600 vs 1223). Det genomsnittliga antalet omläggningar per år var högre för

PICC än för port-gruppen (18 vs 15). Å andra sidan var borttagningskostnaderna högre för port än för PICC (SEK 241 vs 601). Den främsta orsaken till kostnadsskillnaden till nackdel för PICC rapporterades vara komplikationskostnader pga. ökad resursförbrukning i PICC-gruppen avseende antal sjukhusinläggningar (PICC 14 vs port 2) och relaterade diagnostiska åtgärder och läkemedelsanvändning. Studien rapporterade en statistiskt signifikant högre risk för trombos för PICC-gruppen (HR PICC/port 10.2  $p=0,002$ ). Risken för infektion (lokal och kateterrelaterad sepsis) var högre för portar men den var inte signifikant (HR PICC/port 0.3  $p=0,054$ ). Med hänsyn till behandlingstiden var kostnaden för PICC per kateterdag högre än kostnaden för port (SEK 63 vs 29).

Kostnadskategorierna överensstämde med det valda analysperspektivet, men perspektivet i sig skiljde sig från rekommendationerna i nationella hälsoekonomiska riktlinjer [18, 19]. Trots att utvärderingen baserades på den kliniska studien och byggde på respektive katetergruppers resursanvändning, rapporterade analysen inga konfidensintervall eller p-värden för variablerna som analyserades. Studien genomförde inga känslighetsanalyser vilket gör det omöjligt att avgöra resultatens robusthet vid variationer i resursanvändning, komplikationsrisker eller respektive katetrars enhetskostnader. Det är därför omöjligt att avgöra påverkan av osäkerheten i resultaten och de viktigaste variablerna som driver kostnadsskillnaden mellan jämförda katetertyper.

Kohortstudien av Yin et al. [11] jämförde PICC med portar i en patientpopulation med kolorektal cancer ( $n=763$ ; PICC 65 port 698) i sex månader. Fyrtiotvå patienter i PICC-gruppen kateteriserades på den vänstra sidan, jämfört med fyra i port-gruppen. Definitionen av utfallsmåttet urskilde mellan tidiga och sena komplikationer, dvs. komplikationer som inträffade före respektive 30 dagar efter kateterinläggning. Kostnadsanalysen omfattade inläggnings-, underhållnings-, borttagnings- och komplikationskostnader med respektive subkategorier för läkemedel, medicinsk utrustning och kirurgi vid varje steg av vårdförloppet. Analysen inkluderade kostnaderna som betalas av patienterna själva för portar. Inga statistiskt signifikanta skillnader rapporterades mellan PICC och port vad gäller tidiga komplikationer (7 % vs 3 %,  $p > 0,05$ ). Studien rapporterade en högre frekvens av sena komplikationer (45 % vs 4 %,  $p < 0,001$ ) och totala komplikationer (52 % vs 7 %,  $p < 0,001$ ) för PICC jämfört med port. Två patienter i port-gruppen fick sepsis jämfört med en patient i PICC-gruppen. Tre patienter i PICC-line-gruppen fick trombos jämfört med en i port-gruppen. Det bör noteras att PICC-line spolades med heparin efter varje användning vilket avviker från nuvarande svenska rekommendationer.

PICC-gruppen hade lägre inläggnings- (\$293 vs \$874) och borttagningskostnader (\$5 vs \$24), men högre underhållnings- (\$60 vs \$30) och komplikationskostnader (\$78 vs \$48) än port. Inga konfidensintervall rapporterades för de kalkylerade kostnaderna och ingen känslighetsanalys gjordes. Uppskattningarnas precision och robusthet kan därför inte avgöras. Studien inkluderade anskaffningskostnader för portar som betalades av patienterna själva i överensstämmelse med valt analysperspektivet [20, 21]. Studien kännetecknas av bristfällig transparens vad gäller analysmetoder och variabler. Trots

att studien hänvisar till olika källor för kostnadsinformation, rapporterade författarna inga enhetskostnader eller aktuell resursförbrukning. Samtidigt kännetecknas gruppstorleken av asymmetri vilket i kombination med avsaknaden av randomisering och blindning innebär hög risk för bias.

Fang et al. [12] jämförde PICC med portar (PC) och icke-tunnelerade centrala katetrar (NTC) i patienter med olika typer av icke-hematologisk cancer över en tidsperiod av 2.75 år (n=145; PICC 60, PC 45, NTC 40). Studien var icke-randomiserad och icke-blindad. Studiens kliniska utfallsmått handlade om antalet lyckade inläggningar, varaktighet av kateterisering, incidens av komplikationer, livskvalitet (QoL) och patienttillfredsställelse. Kostnadskategorierna omfattade kateteransaffnings-, operations-, underhållnings-, borttagnings- och komplikationskostnader. Studien inkluderade patienternas egna kostnader (out-of-pocket costs) för portarna. Till skillnad med studien av Yin et al. [11] spolades PICC inte med heparin efter varje användning. Livskvalitet mättes med ett egenutvecklat frågeformulär två veckor efter inläggning och vid kateteravlägsnande. Livskvalitet klassificerades enligt åtta dimensioner (sömnkvalitet, psykologisk status, patientsjälvbild, klädsel, oroande komplikationer, aktiviteter i det dagliga livet, socialt liv och arbetsaktiviteter) och i fyra grader (1 = sämst vs 4 = bäst). Scorevärde under 16 indikerade obehag, mellan 16-24 indikerade medelkomfort och högre än 24 komfort. Patienttillfredsställelse mättes med ett frågeformulär bestående av två kategorier (nöjd, inte nöjd) som ställdes när katetern togs bort.

Inga signifikanta skillnader registrerades vad gäller frekvensen av lyckade kateterinläggningar för PICC jämfört med port eller NTC ( $p > 0,05$ ). Kateteriseringstiden för PICC var kortare jämfört med portar ( $261,1 \pm 63,6$  dagar vs  $338,3 \pm 93,8$  dagar  $p < 0,01$ ), men längre än för NTC ( $261,1 \pm 63,6$  dagar vs  $119,9 \pm 33,2$  dagar  $p < 0,01$ ). Studien rapporterade ett högre antal komplikationer för PICC-gruppen jämfört med portar (24 vs 1  $p < 0,01$ ). Skillnaden i komplikationerna mellan PICC och NTC var inte signifikant ( $p > 0,05$ ). Fyra PICC-lineavlägsnades pga. komplikationer jämfört med en för port och tio för NTC. Studien rapporterade signifikanta skillnader i genomsnittliga totalkostnader mellan PICC och port och NTC ( $p < 0,01$ ). PICC var billigare än port men dyrare än NTC (PICC \$1089 port \$1449 NTC \$438). Underhållningskostnader för port var lägre än för PICC och NTC (\$18,9 vs \$75,7). Totalkostnadsskillnaden varierade med kateteriseringstiden. Portar kostade mer än PICC och NTC för behandlingsperioder upp till 1 år ( $p < 0,01$ ). Kostnadsskillnaden för behandlingsperioder  $\geq 1$  år var icke-signifikant (PICC \$1438 port \$1497  $p > 0,05$ ). Studien rapporterade högre livskvalitet för portar än för andra katetrar (PICC 15,1 port 23,9 NTC 14,2  $p < 0,01$ ), samt högre patienttillfredsställelse (PICC 83,3% port 95,3% NTC 55%  $p < 0,01$ ). Trots att studien rapporterar information om hälsoeffekter och kostnader för olika katetertyper finns det osäkerheter i metoderna och resultaten. Studiens valda analysperspektiv avviker från nationella rekommendationer och med tanke på att studiepopulationen består av patienter i arbetsför ålder kan detta val leda till att viktiga kostnader utesluts som t ex produktionsförluster pga. variation i frekvensen av sjukhusbesök för omläggning och/eller komplikationer. Studien rapporterar begränsad information kring datakällor och insamlingen av

enhetskostnader vilket i sin tur inte tillåter en säkrare bedömning av kostnadernas värdering. Samtidigt finns det begränsad information kring processen med valideringen av frågeformuläret som användes för mätningen av livskvalitet. Avsaknaden av blindning och randomisering innebär hög risk för bias. Det bör noteras att port-gruppen hade fler patienter med mindre avancerad cancer än andra grupper. Samtidigt var analysen och jämförelsemetoden kring skillnaderna i fördelningen av cytostatika mellan grupperna inte klarlagd.

Studien av Patel et al. [14] jämförde PICC med portar hos patienter med icke-hematologisk cancer (n = 70 PICC 36 port 34). Studien var randomiserad och patienterna följdes i 6 månader. Studiens primära slutpunkt definierades som förekomsten av allvarliga komplikationer som skulle kräva avlägsnande av katetern. Sekundära slutpunkter handlade om kateteriseringsvaraktighet, förekomsten av komplikationer, mindre komplikationer, tid till kateterinsättning och hälsorelaterad livskvalitet. PICC var dubbellumen och tjugosex (72%) patienter i PICC-gruppen kateteriserades på vänster sida jämfört med tio (29%) i port-gruppen ( $p < 0,001$ ). Analysen utfördes ur ett hälsovårdsperspektiv och kostnads-kategorierna inkluderade kostnader för insättning, vård/underhåll, borttagning och komplikationer. Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) mättes med ett frågeformulär som administrerades i ett stickprov av trettiosex patienter (PICC 18 port 18). Frågeformuläret bestod av sju dimensioner avseende personlig hygien, kläder, hjälp med kateterrelaterade problem, sömn, dagliga aktiviteter, socialt liv och arbetsliv.

Studien rapporterade lägre risk för komplikationer med port jmf. med PICC (HR port / PICC 0,20 95% KI 0,05-0,86;  $p = 0,03$ ). PICC förknippades med en signifikant högre frekvens av allvarligare komplikationer än port (PICC 0,193 port 0,047 per 100 kateter dagar  $p = 0,034$ ). Inga signifikanta skillnader rapporterades avseende användning av koagulantia ( $p = 0,232$ ). Sju patienter i PICC-gruppen fick trombos eller blockering av lumen jämförd med port-gruppen ( $p = 0,013$ ). Tiden för kateterinläggning var kortare med PICC (PICC 7 dagar port 12 dagar  $p = 0,0056$ ), men kateteriseringsvaraktigheten var längre med port (medianantal dagar PICC 115 port 160  $p = 0,0057$ ). Studien rapporterade ingen skillnad i HRQoL eller i mediankostnad per dag mellan PICC och port (PICC \$12,09 port \$23,63  $p > 0,05$ ). PICC hade lägre insättnings- och borttagningskostnader än port (\$957,14 vs \$3.925,83), men högre underhålls- (PICC \$26,36 port \$9,22) och komplikationskostnader (PICC \$12.317 port \$1.567).

Studiens kostnadskategorier överensstämmer med valt analysperspektiv men ingen information ges om enhetskostnader och kostnadernas identifierings- och beräkningsmetoder. Dessutom gjorde författarna ingen känslighetsanalys. De flesta patienterna i PICC-gruppen kateteriserades på den vänstra sidan vilket kan innebära närvaro av förväxlingsfaktorer (confounding) gällande komplikationsrisker. Å andra sidan rekryterade studien otillräckligt antal patienter vilket påverkar sannolikheten att resultaten som observerades representerar interventionernas äkta effekter. Det bör också noteras att många patienter inte var kateter-naiva vid studiestart. Ett icke-specificerat antal patienter som visade sig



föredra portar hade fått PICC innan deltagandet i studien, vilket kan ha inneburit en överskattning av HRQoL-effekten för den specifika typen av kateter.

Studien av Cowl et al. [15] jämförde PICC med subklavian centralvenös kateter (CVC) i patienter som fick parenteral nutrition (TPN) (n=102 PICC 51, CVC 51). Studien var randomiserad, icke-blindad och patienterna katetriserades med singel- (PICC 13 CVC 8) eller dubbellumen- (PICC 31 CVC 40) katetrar. Studiens primära utfallsmått definierades som komplikationer som skulle kräva kateteravlägsnande. Sekundära slutpunkter handlade om tidsåtgången för lyckad kateterinläggning, katetervaraktighet, infektion samt tromboflebit. Misslyckad kateterinläggning definierades som misslyckad insättning efter fem försök. Inläggningen av PICC genomfördes av försöksledaren och/eller delförsöksledare (41.2 %), ST-läkare (25.5 %) och sjuksköterskor (33%). Kostnadskategorierna inkluderade kostnader för inläggning, omläggning och komplikationer. Resursanvändningsinformationen bestod av antal inläggningsset, radiografi, omläggningsset, diagnostik för komplikationer och kateterinläggningstid. Inläggningstid kalkylerades baserad på time-motion-studie på avdelningen. Respektive yrkesgruppers timkostnader baserades på interna sjukhuskällor.

Studien rapporterade inga signifikanta skillnader vad gäller misslyckade inläggningsförsök och katetervaraktighet, men PICC förknippades med högre antal insättningsförsök (11 vs 5,  $p < 0.05$ ). Ett högre antal patienter avslutade behandlingen utan komplikationer med CVC (PICC 46 % CVC 67 %,  $p < 0.05$ ). Inga signifikanta skillnader rapporterades vad gäller inläggningstid (PICC 42,1 CVC 36,7 minuter,  $p > 0.05$ ). PICC förknippades med ett statistiskt signifikant högre antal fall av tromboflebit (15,4 % vs 2 %  $p < 0.01$ ), allvarlig tromboflebit (7,8 % vs 0 %  $p < 0.05$ ) och felaktig kateterposition (9,8 % vs 2 %,  $p < 0.05$ ). Inga signifikanta skillnader rapporterades vad gäller infektion (PICC 4 % CVC 5,9 %,  $p = 0.68$ ). Fler CVC avlägsnades på grund av falsk misstanke om infektion (PICC 2 % CVC 11,8 %,  $p < 0.05$ ). Studien rapporterade högre totalkostnader för PICC-line jmf. med CVC (PICC \$10.757 CVC \$8.636) och statistiskt signifikanta skillnader i katetrarnas genomsnittliga kostnad per dag till fördel av CVC (PICC  $22,32 \pm 2,74$  CVC  $16,20 \pm 2,96$  ,  $p = 0,03$ ). Studien rapporterade att en scenarioanalys genomfördes när respektive katetrars kostnader kalkylerades utan komplikationskostnaden, men inga resultat redovisas.

Studiens kostnadskategorier överensstämmer med det valda analytiska perspektivet men perspektivet i sig följer inte nationella rekommendationer, dvs. tillämpandet av ett samhällligt perspektiv. Analysen beaktade inte katetrars respektive borttagningskostnader. En signifikant andel PICC-kateteriseringar genomfördes av kirurger, vilket inte överensstämmer med nuvarande praxis i regionen. Det bör också noteras att dessa PICC-inläggningar var förknippade med den högsta tidsförbrukningen ( $54,9 \pm 11,9$  min) vilket påverkade PICC-kostnader uppåt. Fördelningen av patienter till katetrar med singel- eller flera lumen var inte klarlagd. Trots att författarna nämner att en scenarioanalys genomfördes, redovisas inte resultaten. Dessutom gjordes ingen annan känslighetsanalys för att bedöma resultatens variation i relation till underliggande variabler (t. ex. resursanvändning) och osäkerheter överhuvudtaget. Studiens tidshorisont har inte tydligt specificerats. Samtidigt rapporterade artikeln ingen information om intressekonflikter rörande införande/användning av respektive katetrar.

## Kvalitetsgranskning

Publikationerna kvalitetsgranskades med stöd av SBU:s hälsoekonomiska granskningsmallar för empiriska hälsoekonomiska studier [3, 22]. Förutom studien av Taxbro et al. [13] som handlar om verksamheter i Sverige, utvärderades resultatets överförbarhet som låga pga. skillnader mellan de studerade hälsosystemen och det svenska sjukvårdssystemet. I det kinesiska sjukvårdssystemet påverkas kateterslekton av bl.a. typen av patientförsäkring och associerade ersättningsnivåer, vilka inte motsvarar svensk praxis. Dessutom varierade den kliniska praxis som t. ex. yrkesgrupper som genomförde kateterinsättningen [15], användning av spolning med heparin [11] jämfört med svenska rekommendationer. Det bör noteras att ingen studie använde ett samhällsligt perspektiv, det rekommenderade perspektivet enligt det nationella regelverket [18, 19].

Studiernas kvalitet vad gäller interventionens effekter och biverkningar har utvärderats som måttlig för Taxbro et al. [13] och låg för de andra studierna pga. hög risk för bias och förväxlingsfaktorer (confounding). Kvaliteten vad gäller studiernas ekonomiska aspekter har bedömts som låg pga. avsaknaden av känslighetsanalyser, vilket inte möjliggör en bedömning av resultatens robusthet vid variationer i underliggande variabler, särskilt för komplikationsrisker, resursanvändning och jämförelsealternativens respektive kostnader. Förutom studien av Taxbro et al. [13], rapporterade studierna inte detaljerad information om resursanvändning och enhetskostnader. Samtidigt, trots att resultaten i det granskade evidensunderlaget baserades på analyser av patientgrupper, rapporterades oftast inga konfidensintervall för de undersökta variablerna. Dessutom rapporterade analyserna inte beräkningarnas referensår.

Study	Study quality		
	Transferability	Economic aspects	Intervention effects and adverse events
Taxbro et al. (2020)	●	●	●
Yin et al. (2020)	●	●	●
Fang et al. (2017)	●	●	●
Patel et al. (2014)	●	●	●
Cowl et al. (2000)	●	●	●

High ● Medium ● Low ● Inadequate ●

Figure 2 Quality assessment of included health economic studies

## Kostnadsanalys

Enligt KPP-databasen skedde 782 vårdkontakter i Region Örebro Län (RÖL) 2019 för insättningen av centrala venkatetrar (CVK), inklusive PICC, med motsvarande kostnader på totalt 11 321 825 SEK eller 14 478 SEK per vårdkontakt (DRG-kod X51O). Kostnaden gäller olika typer av centrala venkatetrar såsom tunnelerade/icke-tunnelerade, med en-/fler-lumen och olika insättningspunkter. Under samma tidsperiod genomfördes 81 implantationer av pumpar eller injektionsportar (DRG-kod X05O) till en totalkostnad av 2 682 763 SEK eller 33 121 SEK per vårdkontakt. 444 vårdkontakter skedde avseende pumpar eller injektionsportar med underhållsyfte till en totalkostnad av 1 097 904 SEK eller 2 473 SEK per kontakt. På grund av avsaknad av information kring de olika kostnaderna vid olika steg i vårdförloppet med PICC genomfördes en kostnadsberäkning med användning av remiss- och komplikationsinformation från onkologkliniken vid USÖ.

Kostnadsberäkningar kan genomföras med olika metoder beroende på tillgänglig information avseende resursanvändning och motsvarande enhetskostnadsinformation [10, 23]. Metoderna har grupperats i två övergripande kategorier: nedifrån-och-upp- (bottom-up) och uppifrån-och-ner- (top-down) metoder [10]. I bottom-up-metoden baseras beräkningen på detaljerad information om alla resurser som används i vårdförloppet. Med top-down-metoden fördelas de totala kostnaderna på de olika resurskategorier som används och de olika patientgrupperna som förbrukar liknande mängder resurser. En kombination av metoderna rekommenderas i fallet information saknas eller när användning av enbart bottom-up-metoden kräver för stora resurser och/eller tid, eller när en resurskategori inte förväntas ha en avgörande effekt på utvärderingsresultatet [10]. Uppskattningen av kostnaderna relaterade till PICC-line har baserats på enhetskostnadsinformation från sjukvårdsverksamheter i Sjukvårdsregion Mellansverige. Användning av PICC-line i regionen visas i Figur 3. Onkologi ansvarade för 50 % av remisser, följt av infektionssjukdomar (12 %) och kirurgi (6,9 %).

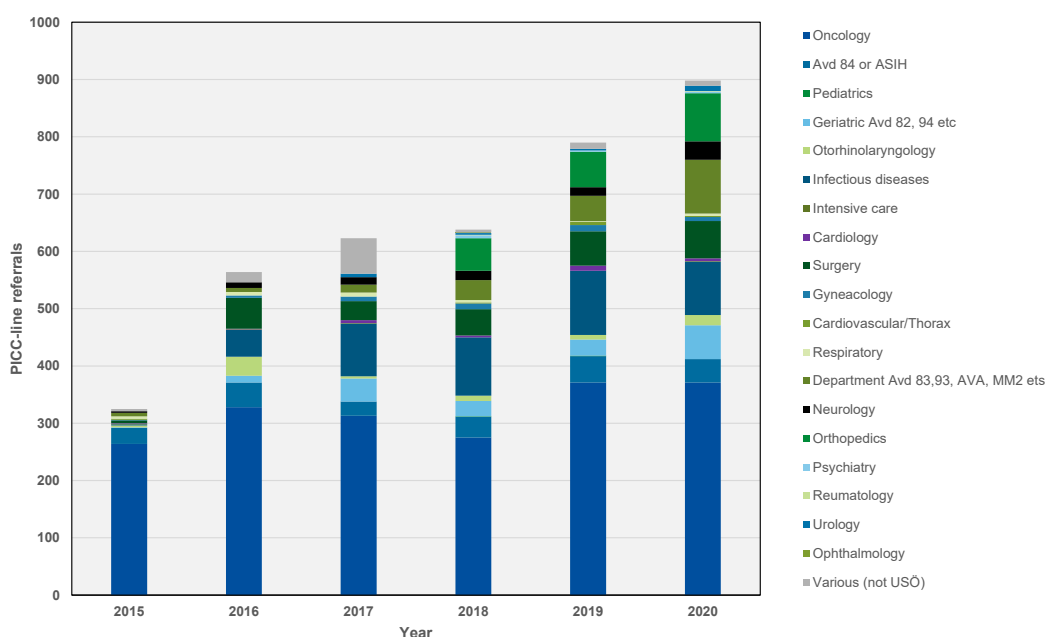


Figure 3 PICC-line referrals by clinic, RÖL 2015-2020

PICC-line användes för bl.a. administration av cytostatika (41 %), antibiotika (22 %), och parenteral nutrition (15 %) (Figur 4).

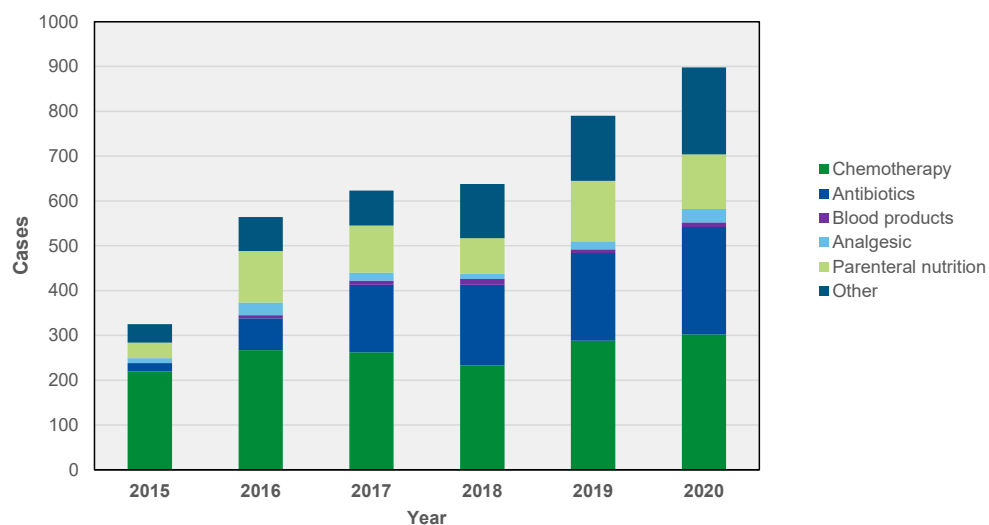


Figure 4 PICC-line use per indication, RÖL 2015-2020

Under den granskade tidsperioden fick tre procent (3 %) av de behandlade patienterna någon form av komplikation. Trombos (45 %) var den vanligaste komplikationen som registrerades, följt av antibiotikakrävande lokala infektioner (28 %) och septikemi (27 %) (Figur 5).

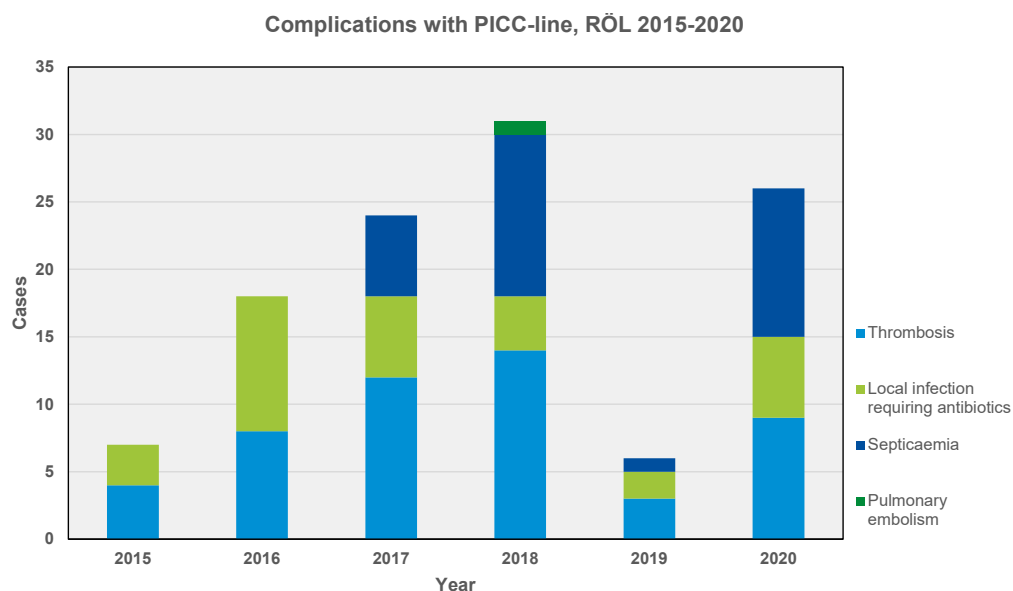


Figure 5 Complications with PICC-line, Region Örebro län 2015-2020

Enhetskostnader, komplikationsrisker och omlägningsfrekvensen tillsammans med källorna redovisas i Tabell 3 nedan. Analysen genomfördes med en tidshorisont på ett år.

Table 3 Unit costs, risks and resource utilization PICC-line catheter

Stage	Variable	Value					Source
<b>Insertion</b>	Insertion cost	<b>2020</b>	11226	<b>2019</b>	10652		Picc-line inläggning, Akademiska Sjukhuset Uppsala, Pris och produktkatalog 2019,2020
<b>Maintenance</b>	Dressing change cost (per visit)	<b>2020</b>	415	<b>2019</b>	403		Picc-line omläggning - Dalarna Prislista 2019, 2020
	Dressing change per week	1					Every 7th day - Swedish Healthcare Book (Vårdhanboken)
<b>Removal</b>	Removal cost	784					Assumption based on treatment cost from USÖ oncology clinic (RÖL 2021 Behandling onkologiska kliniken)
<b>Complications risk per year for:</b>		<b>2020</b>	<b>2019</b>	<b>2018</b>	<b>2017</b>	<b>2016</b>	Data from oncology clinic USÖ
	Thrombosis	1,00%	0,38%	2,19%	1,93%	1,42%	
	Local infection	0,67%	0,25%	0,63%	0,96%	1,77%	
	Sepsis	1,22%	0,13%	1,88%	0,96%	0,00%	
	Mechanical complication	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	Occlusion	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	Pulmonary embolism	0,00%	0,00%	0,16%	0,00%	0,00%	
<b>Unit cost for treatment of:</b>	Thrombosis			4485			RÖL care routine and expert information
	Local infection			5869			RÖL care routine
	Sepsis			51707			KPP databas 2021-02-25 S10E Sepsis ej komplicerat
	Mechanical complication			1614			Kontraströntgen prislista Sjukvårdsregion Mellansverige Region Uppsala 2020 version 1.0
	Occlusion			7874			Kontraströntgen och behandling mot fibrinbeläggning enligt RÖL rutiner
	Pulmonary Embolism			11337			KPP databas 2021-01-13 DRG D30 Lungemboli

Abbreviations: KPP Kostnad Per Patient, RÖL Region Örebro Län, USÖ University Hospital Örebro

Enligt information från de avtalade prislister kostade inläggningen av PICC 11 226 SEK år 2020 och 10 652 SEK år 2019 [24, 25]. PICC-omläggningsbesök värderades till 415 SEK och 403 SEK per besök enligt Region Dalarnas prislister för 2019 och 2020 [26, 27]. Omläggning sker veckovis enligt etablerade rekommendationer [1]. Prislister avseende tidsperioden 2016–2018 var inte tillgängliga, därför använde analysen information från 2019 med inflationsjustering. Borttagningskostnaden baserades på kostnaden för behandlingar vid onkologkliniken vid USÖ [28]. Kostnaden för behandling av trombos baserades på tre månaders terapi med antikoagulation enligt regionens vårdrutin [29] med tillägg för ultraljudsundersökning. Kontroll för lokal infektion antogs ske under vanlig inspektion med tillägg för kostnaden för laboratorieprover och behandling med antibiotika enligt lokala riktlinjer [30]. Kostnaden för sepsis extraherades från KPP-databasen (DRG-kod S10E Sepsis ej komplicerat). Kontroll för mekaniska problem antogs ske under vanlig inspektion med tillägg för kostnaden för kontraströntgen. Kostnaden för ocklusion kalkylerades med hänsyn till kostnaden för kontraströntgen och behandling med alteplase enligt rekommendationer [1]. Kostnaden för lungemboli baserades på motsvarande kostnad från KPP-databasen (DRG-kod D30) och läkemedelskostnaden för behandling med antikoagulantia i 6 månader enligt expertinformation. De beräknade kostnaderna visas i Tabell 4 nedan. Omläggningsfasen utgjorde de högsta kostnaderna jämfört med övriga steg i PICC-line-användningen.

Table 4 Cost results RÖL 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
<b>Number of patients</b>	564	623	638	790	898	3513
<b>Costs</b>						
Insertion	5 357 622	6 129 544	6 525 290	8 415 080	9 991 148	36 418 684
Maintenance	10 540 210	12 058 835	12 837 400	16 555 240	19 378 840	71 370 526
Removal	392 477	449 025	478 016	616 454	704 032	2 640 003
Complications	89 039	382 831	701 989	76 539	644 357	1 894 756
Total	16 379 348	19 020 235	20 542 696	25 663 313	30 718 377	112 323 969

Note: Patient population based on USÖ oncology clinic PICC-registry; costs in SEK adjusted for inflation in respective year

Analysen har ett antal begränsningar som är värda att nämnas. I nuläget var en fullständig kostnads-effektivitetsanalys och jämförelse av PICC med portar inte möjliga att genomföra pga. avsaknad av information avseende komplikationer med den typen av kateter. Dessutom har det inte varit möjligt att analysera data på patientnivå från PICC-registret. Analysen har genomförts med hänsyn till behandling och kateterisering som sker på kliniken och inte i hemmet [31, 32]. Detta innebär en underskattning av möjliga kostnader för PICC, till skillnad från andra alternativ som t ex portar som enbart inläggs på sjukhus. Den genomförda beräkningen använde enhetsprisinformation för inläggningen av PICC från ett annat universitetssjukhus i sjukvårdsregionen, vilket kan ha varit högre än vad som gäller vid USÖ. Å andra sidan är den använda uppskattningen inom intervallet som observerades i KPP-databasen för RÖL och för katetrar som klassificerats under samma kod. Analysen använde en uppskattning av kostnaden för borttagning för PICC som kan betraktas som låg med tanke på det arbete som behöver göras innan och efter att katetern har tagits bort.

## Diskussion

Uppkomsten av PICC som en alternativ metod för central venös åtkomst har aktualiserat frågor kring kateterns hälsoekonomiska aspekter. Kateterns användning inom öppenvård och betydelsen av specialiserade sjuksköterskor har inneburit en resursprofil som skiljer sig från andra typer av katetrar, såsom portar som kräver kirurgisk expertis och användning av dyrare resurser (t. ex. operationsrum) samt möjligtvis längre väntetider. Med tanke på effekterna av olika typer av katetrar på patientsäkerhet, arbetsflöde och ökningen i PICC-användning generellt är det nödvändigt att sådan teknik utvärderas för att avgöra deras kostnadseffektivitet. Systematiska kompletterande sökningar med hälsoekonomiska termer genomfördes i EMBASE, MEDLINE och Cochrane Library för att komplettera översikten kring kateterns kliniska effekter. Översikten identifierade fem analyser som bygger på kliniska studier i olika hälsosystem, inklusive Sverige [11-15].

De granskade studierna visar att PICCs kostnadseffektivitet inte är säkerställd och att den kan påverkas av en rad olika faktorer som t.ex. katetrarnas anskaffningskostnader, omlägningsfrekvens, behandlingstid samt risken för komplikationer och kostnaden för behandlingen av dessa komplikationer. Trots att kostnadsanalyserna särredovisar mellan de olika stegen i kateteranvändning, varierade rapporteringen av resultaten och de underliggande variablerna kraftigt. Förutom studien av Taxbro et al. [13], använde studierna breda kostnadskategorier utan ytterligare information kring resursanvändning, kostnadsmetodik, beräkningsreferensår och enhetskostnader vilket begränsade möjligheten till mer systematiska analyser och jämförelser.

När det gäller totala kostnader förknippades PICC både med högre [12, 13, 15] och lägre [11, 12] kostnader. Taxbro et al. [13] rapporterade högre totala kostnader för PICC jämf. med portar pga. högre kostnader för inläggning, omläggning och komplikationer. Av de sistnämnda kategorierna var komplikationskostnaden den högsta. Cowl et al. [15] rapporterade högre kostnader för PICC jämf. med CVC pga. högre inläggnings- och omlägningskostnader. Fang et al. [12] rapporterade högre kostnader för portar för behandlingsperioder upp till ett år och inga kostnadsskillnader mellan PICC och portar när behandlingstiden översteg 12 månader. Inga uppdelade kostnadskategorier redovisas i studien vilket gör det svårt att avgöra om förändringen till nackdel av PICC kan attribueras till den tätare besöksfrekvensen och löpande omlägningskostnader som ackumuleras med tiden eller risken för komplikationer som förknippas med katetern. Tre studier rapporterade högre kostnader per kateterdag för PICC jämfört med portar [13-15]. Skillnaden var statistisk signifikant i en av dessa [15], medan en studie inte rapporterade alls om p-värde [13]. Å andra sidan rapporterade Yin et al. [11] lägre totala kostnader för PICC jämf. med portar trots högre omlägnings- och komplikationskostnader. Detta fynd återspeglar den stora skillnaden i anskaffningskostnader mellan PICC och portar och de specifika reglerna gällande ersättningen av portar i det kinesiska försäkringssystemet som begränsar överförbarheten av studien i andra hälso- och sjukvårdssystem.

Förutom kateterinläggningskostnader, förknippades PICC med högre kostnader för omläggning och komplikationer, och lägre kateteravlägsnandekostnader [6, 8, 9]. De fynden stämmer överens med kateterens högre omlägningsfrekvens enligt etablerade riktlinjer, högre komplikationsrisk och sjuksköterskornas roll i kateteravlägsnandeprocessen. Vad gäller kateterinläggning, visade studien från Sverige [13] att PICC har högre kostnader pga. den högre anskaffningskostnaden för förpackade PICC-kateter-set. Å andra sidan rapporterade två studier lägre inläggningskostnader för PICC [11, 14]. Trots att dessa fynd överensstämmer med att PICC-inläggning kan utföras av sjuksköterskor på kliniken, kan anledningen till skillnaden mellan studierna inte avgöras pga. bristfällig rapportering i underliggande variabler.

PICC förknippades med högre risk för komplikationer i jämförelse med portar, såsom trombos [11-15], som kräver ytterligare resurser från sjukvårdssystemet. Samtidigt påverkar kateterval patienternas livskvalitet. Endast två studier av låg kvalitet undersökte PICCs effekter på patienternas livskvalitet QoL [12, 14] med begränsad överförbarhet. Bägge studierna baserades på icke-validerade frågeformulär/mätinstrument vars lämplighet och psykometriska egenskaper inte kan avgöras. I den första studien varierade QoL-effekter beroende på valet av jämförelsealternativet [12]. Patienters livskvalitet och tillfredsställelse var lägre med PICC än med portar, men högre jmf med NTC. Den andra studien jämförde PICC endast med portar och rapporterade inga signifikanta skillnader [14]. Det bör noteras att den sistnämnda studien påverkades av ett lågt antal respondenter, vilket betyder att analysen saknade statistisk styrka. Dessutom ifrågasatte patienterna själva frågeformulärets kapacitet att fånga relevant information avseende deras hälsotillstånd.

En betydande begränsning i de granskade studierna var avsaknaden av grundliga och systematiska känslighetsanalyser. Det var då inte möjligt att utreda effekten av variationer i underliggande variabler som t. ex. enhetskostnader, resursanvändning eller komplikationsrisker vilket innebär betydande osäkerhet avseende resultatens robusthet och faktorerna som driver skillnaderna mellan PICC och de valda jämförelsealternativen. En ytterligare begränsning handlade om den varierande kvaliteten i ovannämnda studier i förhållande till de kliniska effekterna. Taxbro et al. [8] hade medelhög kvalitet, men övriga studier påverkades av hög risk för snedvridning. En utmaning i bedömningen av effekten i förhållande till den hälsoekonomiska analysen har varit att PICCs effekter har undersökts i patientgrupper med karakteristika (t. ex. metastaser) eller behandlingsval (t. ex. tidigare strålbehandling, användning av dubbla-lumen-katetrar, kateterisering på vänster sidan osv) som kan innebära oberoende risker för utvecklingen av komplikationer som trombos [19]. En ytterligare osäkerhetsfaktor handlar om patienternas livskvalitet och hur detta mätts i de granskade studierna. Portar förknippades med högre livskvalitet på grund av deras mer diskreta utseende och mindre hinder för patienter i olika dagliga aktiviteter (t ex bad). Trots dessa fördelar, baserades insamlingen av information på frågeformulär som kräver validering och anpassning när de används i andra hälsosystem och språk än de där de ursprungligen utvecklades. Förutom komplikationsprofilen



kan katetrar också medföra processnytta (process utility) [33] beroende t ex på hur invasiv kateteriseringen är, om de möjliggör snabbare behandlingsstart osv. Läkemedelstillförselsättet kan leda till skillnader i patientens hälsorelaterade livskvalitet [34, 35]. De aspekterna bör beaktas i analysen och beslutsfattande.

Det befintliga hälsoekonomiska evidensunderlaget tillåter inga fasta slutsatser kring PICCs kostnadseffektivitet pga. osäkerheter och brister i metoder och rapportering av de identifierade studierna, vilket betyder att de antagna fördelarna inte är säkerställda. Det saknas högkvalitativa hälsoekonomiska studier som undersöker kostnadseffektiviteten för patienter som får behandling genom PICC, samt deras hälsorelaterade livskvalitet. Som informationen om indikationen av PICC-användning i regionen har visat, används katetertypen i ett stort antal kliniska specialiteter. Detta väcker frågan om lämplig indikation när de enda studierna som identifierats i denna översikt är patienter med olika typer av cancer och patienter som får TPN. Bedömningen av kateterkostnadseffektivitet innebär hänsyn till kateteranvändning genom hela vårdförloppet, samt katetrarnas egna tekniska specifikationer, patientkaraktäristika och rutinerna i sjukvårdsorganisationerna som behandlar patienter med sådan teknik. Analysen av PICC behöver modellera och rapportera kostnaderna och effekterna på ett mer detaljerat och omfattande sätt. Analysen bör också ta hänsyn till kostnaderna för utbildningen och specialiseringen av olika kategorier av sjukvårdspersonal avseende olika katertyper. Samtidigt bör utvärderingshorisonten vara tillräckligt lång för att fånga alla relevanta kostnader och effekter som katetrarna är förknippade med. Processer för förbättrad sjukvårdsorganisation bör baseras på evidens av hög kvalitet, såsom kliniska prövningar och fullständiga hälsoekonomiska utvärderingar. En omfattande analys i kombination med data från Region Örebro Läns PICC-register skulle kunna möjliggöra mer tydliga slutsatser kring katetrarnas kostnadseffektivitet.

## Referenser

1. Inera AB. Vårdhandboken. 2021 [cited 2021 22 januari]; Available from: <https://www.vardhandboken.se/>.
2. Velissaris, D., et al., Peripheral Inserted Central Catheter Use and Related Infections in Clinical Practice: A Literature Update. *Journal of clinical medicine research*, 2019. 11(4): p. 237-246.
3. Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering (SBU). Mall för kvalitetsgranskning av empiriska hälsoekonomiska studier. 2021 [cited 2021 22 januari]; Available from: <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/#granskningsmall>.
4. Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering (SBU). Mall för kvalitetsgranskning av hälsoekonomiska modellstudier. 2021 [cited 2021 22 januari]; Available from: <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/#granskningsmall>.
5. Major, B.M. and M.M. Crow, Peripherally inserted central catheters in the patient with cardiomyopathy. The most cost-effective venous access. *J Intraven Nurs*, 2000. 23(6): p. 366-70.
6. Martella, F., et al., A retrospective analysis of trabectedin infusion by peripherally inserted central venous catheters: a multicentric Italian experience. *Anti-cancer drugs*, 2015. 26(9): p. 990-4.
7. Rotzinger, R., et al., Placement of central venous port catheters and peripherally inserted central catheters in the routine clinical setting of a radiology department: analysis of costs and intervention duration learning curve. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 2017. 58(12): p. 1468-1475.
8. Schmid, M.M.W., A case control study on the cost difference between peripherally inserted central catheters and central venous catheters. 1994, The University of Iowa: Iowa.
9. Smith, J.R., et al., Peripherally inserted central catheters revisited. *American journal of surgery*, 1998. 176(2): p. 208-11.
10. Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Claxton, K., Stoddart, G.L., Torrance, G.W., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* 4th ed. 2015, Oxford: Oxford University Press.
11. Yin, L. and J. Li, Central Venous Catheter Insertion in Colorectal Cancer Patients, PICC or PC? *Cancer management and research*, 2020. 12: p. 5813-5818.
12. Fang, S., et al., Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. *Patient preference and adherence*, 2017. 11: p. 1197-1204.
13. Taxbro, K., et al., Cost analysis comparison between peripherally inserted central catheters and implanted chest ports in patients with cancer—A health economic evaluation of the PICCPORT trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2020. 64(3): p. 385-393.
14. Patel, G.S., et al., Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Supportive Care in Cancer*, 2014. 22(1): p. 121-128.
15. Cowl, C.T., et al., Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2000. 19(4): p. 237-43.

16. Taxbro, K., Vascular access in cancer patients – clinical implications in Linköping University Medical Dissertations No. 1693. 2019, Linköping University: Linköping.
17. Taxbro, K., et al., Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. (1471-6771 (Electronic)).
18. Läkemedelsförmånsnämnden. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd LFNAR 2003:2 2003 [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471a-c3396a/1510316400272/LAG-lfnar-2003-2.pdf>.
19. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd TLVAR 2017:1 2017 [cited 2021 januari 25]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR\\_2017\\_1.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR_2017_1.pdf).
20. Neumann, P.J., Ganiats, T.G., Russell, L.B., Sanders, G.L., Siegel, J.E., Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 2016, Oxford: Oxford University Press.
21. Sanders, G.D., et al., Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA, 2016. 316(10): p. 1093-103.
22. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. . 2020 [cited 2021 januari 25]; Available from: <http://www.sbu.se/met>.
23. Tan, S.S., et al., Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. The European Journal of Health Economics, 2008. 10(1): p. 39-45.
24. Region Uppsala. Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping Pris- och produktkatalog 2019 [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.sjukvardsregionmellan.se/samverkan/attachment/prislistaakademiskasjukhuset20190701inskickad201905231.pdf>.
25. Region Uppsala. Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping Pris- och produktkatalog 2020 [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.sjukvardsregionmellan.se/samverkan/attachment/prislistaregion uppsala200601inskickad202006111.pdf>.
26. Region Dalarna. Prislista 2019 [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.sjukvardsregionmellan.se/samverkan/attachment/dalarna201907011.pdf>.
27. Region Dalarna. Prislista 2019 [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.sjukvardsregionmellan.se/samverkan/attachment/dalarna201907011.pdf>.
28. Region Örebro Län (RÖL). Priser vid fakturering av utomlänsvård 2021; [cited 2021 januari 25]; Available from: <https://www.sjukvardsregionmellan.se/samverkan/attachment/orebro1.pdf>.
29. Löfgren, D., Nya orala antikoagulantia (NOAK) vid cancersjukdom. 2019, Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Örebro: Örebro.
30. Englund-Tjerring, M., Onkologiska kliniken riktlinjer för PICCline Dokument Nr version 003 Fastställd 2020-01-10. 2020, Onkologiska kliniken USÖ: Onkologiska kliniken USÖ.
31. Weilenmann, L. De lägger piccine hemma, Vårdfokus 6 november 2018. 2018 [cited 2021 mars

- 10]; Available from: <https://www.vardfokus.se/nyheter/de-laggerpiccline-hemma/>.
32. Isaksson, M., Larsson Ingwall, L. Inläggning av PICC-line i två vårdmiljöer: En observationsstudie. 2017 [cited 2021 mars 10]; Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1104839/FULLTEXT01.pdf>.
33. Brennan, V.K. and S. Dixon, Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics*, 2013. 31(8): p. 677-91.
34. Stewart, K.D., et al., Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence*, 2016. 10: p. 1385-99.
35. Eek, D., et al., Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*, 2016. 10: p. 1609-21

## III Etisk analys

### Åtgärd – PICC och CICC

Tillgången till en central infart för administration av läkemedel, blodprodukter eller nutrition kan vara av avgörande betydelse i vården av sjuka individer. Sådana katetrar har tidigare satts in av läkare via en ven på halsen eller strax under nyckelbenet, en så kallad CICC, ett mindre operativt ingrepp. En CICC kompletteras ofta med en central venport, en subcutant inlagd dosa kopplad till katetern. Det har dock blivit allt vanligare att den centralt belägna katetern förs in via en perifer ven, oftast på överarmen, på mottagningen eller vårdavdelningen av en sköterska (PICC). Vid ett första påseende ter sig detta som en attraktiv möjlighet, med synbart mindre resursåtgång och smidigare hantering, vilket kan ligga bakom den snabba ökningen.

### Värdet för patienten

Det medicinska värdet av en centralt belägen kateter på rätt indikation torde vara oomtvistligt. Vare sig det rör sig om en PICC eller en CICC är denna ibland nödvändig för enkel och smidig administration av vissa produkter. Det rör sig inte sällan om mycket sjuka patienter, t ex i maligniteter eller svåra infektioner. Patientens underliggande, ofta allvarliga sjukdom kan samtidigt innebära en ökad risk för komplikation med katetern. Om denna risk är större eller mindre beroende på hur katetern förts in i kroppen är således av stor vikt att få klarlagt för att värdera denna metod.

### Livskvalitet

En central venkateter kan bli liggande kortare eller längre tid. Den kan orsaka en del obehag för patienten såsom att förhindra vissa rörelser, ha estetiska aspekter, eller i värsta fall ge upphov till någon komplikation. Det rör sig då oftast om en trombos i venen (perifert för PICC, centralt för CICC) med åtföljande inflammation i kärlet och i enstaka fall en emboli som följer blodströmmen till lungorna. Det kan också handla om en blodförgiftning, så kallad sepsis, där smittämnen kommer in i blodbanan och sprids i kroppen.

Samtliga nämnda konsekvenser av en central kateter påverkar patientens livskvalitet. Det skulle även kunna vara fråga om en allvarlig, till och med livshotande komplikation. Problem med katetern torde kräva återinsättande av ny kateter vilket kan kräva tillgång till en ofta knapp resurs (operationsavdelning om det rör sig om CICC). Komplikationer till katetern innebär således både ökad resursåtgång, möjligen sänkt livskvalitet, potentiellt allvarlig risk samt i vissa fall negativ påverkan på grundsjukdomen.

### Resultat av analysen

Som framgår av tidigare avsnitt är forskningen kring CICC och PICC inte omfattande. Tretton systematiska översikter påträffades, varav tio med metaanalys. I hela sju RCT-studier fann man en högre

risk för kateterassocierad trombos vid PICC än vid CICC. Det rör sig om en nästan tre gånger högre risk men resultatet är statistiskt osäkert och risken kan vara från ungefär densamma upp till sju gånger högre. Vad gäller infektion kan inte någon signifikant skillnad mellan PICC och CICC beläggas. Avseende lungemboli, en potentiellt mycket allvarlig komplikation, finner en av studierna en påtagligt högre frekvens i PICC-gruppen. Det torde vara svårt att dra några slutsatser av detta, då denna studie rörde patienter med bröstcancer, och därmed markant ökad trombosrisk. Påfallande är också att patientnöjdhet resp livskvalitet för patienterna med central kateter bara analyserats i två studier vardera. (Se appendix 4.) Man kan möjligen av dessa dra den osäkra slutsatsen att PICC ger något lägre patientnöjdhet än CICC med port.

Den hälsoekonomiska analysen är svårtolkad. Som framgår bedöms inte några säkra slutsatser kunna dras kring kostnadseffektivitet för PICC och CICC. Det saknas helt enkelt data, och analysen ”behöver modellera och rapportera kostnaderna och effekterna på ett mer detaljerat och omfattande sätt”. Det understryks att sådana data finns i regionens PICC-lineregister.

### **Etiska principer**

En central venkateter är av värde för patienten genom att den underlättar behandling av en mer eller mindre svår sjukdom. Sjukdomen hotar patientens hälsa, integritet, livskvalitet och i vissa fall värdighet. De åtgärder som vidtas mot sjukdomen bör i så liten mån som möjligt innebära risk för skada, så långt möjligt respektera den sjukes integritet, ske i överensstämmelse med patientens självbestämmande och vara resultatet av en rättvis prioritering. Hur påverkar dessa överväganden valet mellan PICC och CICC?

Att respektera patientens autonomi innebär i detta fall att denne ska samtycka till att åtgärden vidtas, om beslutskompetens föreligger. Det torde dock inte vara möjligt för patienten att avgöra vilken av de två katetrarna som skall sättas in. Detta är ett medicinskt beslut som patienten bör få information om, men läkaren fattar beslutet. Enligt patientlagen skall patienten få information om åtgärdens innebörd och risker. En avvägning får här ske och någon ingående information torde inte vara möjlig eller lämplig.

Principerna att göra gott och inte skada innebär en avvägning mellan resultatet av en åtgärd (hur mycket patientnytta den skapar) och den risk för skada åtgärden samtidigt kan innebära. Det medicinska beslutet att en cvk ska läggas in baseras på en bedömning av dess nytta för patienten. Nyttan ska på ett tydligt sätt överväga risken för skada. Beslutet ska vila på kliniskt omdöme och erfarenhet, och bedömningen av risk ska baseras på väl grundad vetenskap. Om det finns två alternativa metoder med samma nytta för patienten skall den med mindre risk väljas. Om risken för skada är osäker blir den medicinska bedömningen svår. Om emellertid risken för trombos bedöms som högre med PICC än med CICC, om än baserat på studier som lämnar viss osäkerhet, kan bara någon

annan form av värde för patienten motivera användandet av PICC. Om livskvaliteten med PICC vore markant högre kunde detta tänkas uppväga den något större risken för en behandlingsbar komplikation som en trombos (utan lungemboli). Någon sådan ökad livskvalitet eller patientnöjdhet har inte kunnat beläggas.

Även den prioriteringsetiska principen om rättvisa bör vägas in i analysen av metoderna. Den nationella modellen för öppna prioriteringar fastslår att prioriteringen ska grundas på en sammanvägning av patientnytta (mätt i ett flertal dimensioner, bl a livskvalitet och livslängdsförlängning), kostnad och evidens för åtgärdernas effektivitet. Det ter sig uppenbart att en sådan sammanvägning är svår eller omöjlig i detta fall, då denna rapport visar hur osäkert underlaget är både vad gäller evidensen för de två metoderna, liksom kostnaden för dessa.

Hur stor är då den praktiska fördelen med PICC? Den hälsoekonomiska analysen ger inte underlag för att bedöma metoden som resurssnålare. Men om inläggning av PICC i jämförelse med CICC tar i anspråk en mindre personal-/lokalresurs (läkare och operationssal, kontra sjuksköterska och mottagning/avdelning) innebär detta en prioriteringsmässig vinst. Hur stor denna i så fall är kan inte bedömas i denna rapport.

### **Osäkerhet, kunskapsluckor**

Det är påfallande hur stor osäkerheten är avseende de två metodernas respektive för- och nackdelar. Den slutsats som kan dras från de studier som finns är att det finns skäl, om än osäkra, att bedöma komplikationsfrekvensen med PICC som högre än med CICC. Kostnaden för resp åtgärder är så osäker att en eventuell markant kostnadsfördel för PICC, som skulle kunna uppväga den möjligen något högre risken för trombos, inte kan antas föreligga.

Det är också värt att understryka att det finns mycket få studier som ger vägledning avseende patientnöjdhet och livskvalitet. Eftersom dessa variabler är centrala i bedömningen av patientnyttan saknas ännu en avgörande kunskap för att avgöra respektive metods för- och nackdelar.

### **Sammanfattning**

Byte till en ny metod för genomförande av en väl etablerad medicinsk åtgärd måste vila på en noggrann analys av tillgänglig vetenskaplig evidens för resultat och kostnader, samt en etisk analys av för- och nackdelar med metoderna.

Övergången från CICC till PICC förefaller vila på osäker kunskapsgrund. De studier som finns pekar på ökad risk för trombos med PICC jämfört med CICC. Några fördelar som skulle kunna uppväga denna risk synes inte föreligga, även om praktiska fördelar kan finnas. Data avseende patientnöjdhet och livskvalitet är sparsamma. I ett så osäkert kunskapsläge, och med de indikationer som finns på ev

ökad risk med PICC-line, bör stor återhållsamhet iakttas till dess att ytterligare forskning skapar en säkrare grund för beslut.

Skulle emellertid de praktiska fördelarna med PICC-line visa sig betydande, patienternas livskvalitet vara jämförbar, kostnaderna likartade, och trombosrisken bara marginellt eller inte alls högre – ja då kan den etiska bedömningen omvänt tala för användandet av PICC-line.



## Sammanfattande slutord

En sammanvägning av åtta RCTs, varav flertalet nyligen publicerade, visar att risken för kateterrelaterade trombos vid PICC är förhöjd men att den statistiska spridningen kring punktskattningen är relativt stor. En annan viktig komplikation i form av sepsis förefaller inte påverkas. Däremot saknas studier kring livskvalitet och patientnöjdhet och de hälsoekonomiska aspekterna kring användning av PICC är inte klarlagda.

PICC förefaller därmed vara ett exempel på en ny metod som införts först och kartläggning av effekter kommer senare.

## Appendix 1 Literature search (clinical aspects)

Medline 2020-04-27, updated 2020-08-13#

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1.	Catheterization, Peripheral/ OR (("peripher* inserted" adj4 "central catheter*") OR ("peripher* inserted" adj4 "central venous catheter*")).ti,ab,kf. OR ("percutaneous* inserted central catheter*" OR PICC*).ti,ab,kf.	11,478
<b>Central venous catheter</b>		
2.	Central Venous Catheters/ OR ("central venous catheter*" or "subclavian vein catheter*" OR "hickman catheter*").ti,ab,kw.	14,107
<b>Combined sets</b>		
3.	1. AND 2.	1,114
<b>Limits: English, NOT reviews</b>		
4.		908
	Efter dubblettkontroll	903

Embase 2020-04-27, updated 2020-08-13#

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1.	'peripherally inserted central venous catheter'/de OR 'percutaneous* inserted central catheter*':ti,ab,kw OR picc*':ti,ab,kw OR ('peripher* inserted' NEAR/4 'central catheter*'):ti,ab,kw OR ('peripher* inserted' NEAR/4 'central venous catheter*'):-ti,ab,kw	6,909
<b>Central venous catheter</b>		
2.	'central venous catheter'/de OR 'nontunneled central venous catheter'/de OR 'subclavian vein catheter'/de OR 'tunneled central venous catheter'/exp OR 'central venous catheter*':ti,ab,kw OR 'subclavian vein catheter*':ti,ab,kw OR 'hickman catheter*':ti,ab,kw	28,892
<b>Combined sets</b>		
3.	1. AND 2.	1,788
<b>Limits: English, NOT 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it</b>		
4.		881
	Efter dubblettkontroll	401

Cochrane 2020-04-27, updated 2020-08-13#

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1.	MeSH descriptor: [Catheterization, Peripheral] explode all trees	924
2.	(("peripherally inserted" NEAR/4 "central catheter*" ) OR (peripheral inserted" NEAR/4 "central catheter*" ) OR (peripherally inserted" NEAR/4 "central venous catheter*" ) OR (peripheral inserted" NEAR/4 "central catheter*")):ti, ab, kw.	565
3.	1. OR 2.	1,445
<b>Central venous catheter</b>		
4.	MeSH descriptor: [Central Venous Catheters] explode all trees	125
5.	(("central venous catheter*" OR "subclavian vein catheter*" OR "hickman catheter*")):ti,ab,kw	1,375
6.	4. OR 5.	1,430
<b>Combined sets</b>		
7.	3. AND 6.	792
		Efter dubblettkontroll 374

# Sökningen gjord på samma sätt i de tre databaserna. Antalet nya referenser var initialt 90 och efter dubblettsortering 63.

## Appendix 2 Excluded studies (clinical aspects)

No.	Study	Reason for exclusion
1	Silva JT, Lagares-Velasco A, Fernandez-Ruiz M, et al. Peripherally inserted central venous catheter placed and maintained by a dedicated nursing team for the administration of antimicrobial therapy vs. another type of catheter: a retrospective case-control study. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> . 2020.	Wrong focus
2	Saqui O, Fernandes G, Allard J. Central venous catheter infection in Canadian home parenteral nutrition patients: a 5-year multicenter retrospective study. <i>British journal of nursing (Mark Allen Publishing)</i> . 2020;29(8):S34-S42.	Wrong focus
3	Kim YO, Chung CR, Gil E, et al. Safety and feasibility of ultrasound-guided placement of peripherally inserted central catheter performed by neurointensivist in neurosurgery intensive care unit. <i>PLoS One</i> . 2019;14(5):e0217641.	Wrong focus
4	Seo HK, Hwang J-H, Shin MJ, et al. Two-Year Hospital-Wide Surveillance of Central Line-Associated Bloodstream Infections in a Korean Hospital. <i>J Korean Med Sci</i> . 2018;33(45):e280.	Wrong publication type
5	May TL, Gifford AH, Lahiri T, et al. Complications of long and intermediate term venous catheters in cystic fibrosis patients: A multicenter study. <i>Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i> . 2018;17(1):96-104.	Wrong focus
6	Qi HJ, Yang WW, Zhang LD, et al. Peripherally inserted central catheters for calcium requirements after successful parathyroidectomy: a comparison with centrally inserted catheters. <i>Ann R Coll Surg Engl</i> . 2017;99(5):358-62.	Wrong focus
7	Ross VM, Guenter P, Corrigan ML, et al. Central venous catheter infections in home parenteral nutrition patients: Outcomes from Sustain: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition's National Patient Registry for Nutrition Care. <i>Am J Infect Control</i> . 2016;44(12):1462-8.	Wrong population
8	Rogers MAM, Blumberg N, Bernstein SJ. Association between delivery methods for red blood cell transfusion and the risk of venous thromboembolism: a longitudinal study. <i>The Lancet Haematology</i> . 2016;3(12):e563-e71.	Wrong population
9	Ye X, Wong SW, Zhang J. Catheter-related upper limb venous thrombosis in a tertiary hospital setting. <i>ANZ J Surg</i> . 2016;86(12):1033-7.	Wrong publication type
10	Strickler S, Gupta RR, Doucette JT, et al. A quality assurance investigation of CLABSI events: are there exceptions to never? <i>Journal of infection prevention</i> . 2018;19(1):22-8.	Wrong focus
11	Jain SA, Shukla SN, Talati SS, et al. A retrospective study of central venous catheters GCRI experience. <i>Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical &amp; Paediatric Oncology</i> . 2013;34(4):238-41.	Wrong focus
12	Winters JP, Callas PW, Cushman M, et al. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: the Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i> . 2015;13(12):2155-60.	Wrong focus
13	Rhee Y, Heung M, Chen B, et al. Central line-associated bloodstream infections in non-ICU inpatient wards: a 2-year analysis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> . 2015;36(4):424-30.	Wrong focus
14	Wong WY, Chan WCS, Ip SK, et al. Infection rate of Hickman catheters versus peripherally inserted central venous catheters in oncology patients. <i>Hong Kong Journal of Radiology</i> . 2015;18(3):197-204.	Wrong population
15	Sakai T, Kohda K, Konuma Y, et al. A role for peripherally inserted central venous catheters in the prevention of catheter-related blood stream infections in patients with hematological malignancies. <i>Int J Hematol</i> . 2014;100(6):592-8.	Wrong study design
16	Malinoski D, Ewing T, Bhakta A, et al. Which central venous catheters have the highest rate of catheter-associated deep venous thrombosis: a prospective analysis of 2,128 catheter days in the surgical intensive care unit. <i>The journal of trauma and acute care surgery</i> . 2013;74(2):454-2.	Wrong study design
17	Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, et al. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51,000 catheter days. <i>JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition</i> . 2013;37(3):375-83.	Same data
18	Elie R, Skaff. Steve Doucette SM, et al. Vascular access devices in leukemia a retrospective review amongst patients. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2012;53(6):1090-5.	Wrong focus

No.	Study	Reason for exclusion
19	De Paula DHG, Tura BR, Lamas CDC. Adverse events related to intravenous antibiotic therapy: A prospective observational study in the treatment of infective endocarditis. <i>BMJ Open</i> . 2012;2(5).	Wrong population
20	Barr DA, Semple L, Seaton RA. Self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy and risk of catheter-related adverse events: a retrospective cohort study. <i>European journal of clinical microbiology &amp; infectious diseases</i> : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(10):2611-9.	Wrong focus
21	Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. <i>Intensive Care Med</i> . 2011;37(2):284-9.	Wrong study design
22	Kim HJ, Yun J, Kim HJ, et al. Safety and effectiveness of central venous catheterization in patients with cancer: prospective observational study. <i>J Korean Med Sci</i> . 2010;25(12):1748-53.	Wrong study design
23	Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. <i>Chest</i> . 2005;128(2):489-95.	Wrong publication type
24	Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, DuBois N, Bonn J. Incidence of central vein stenosis and occlusion following upper extremity PICC and port placement. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> . 2003;26(2):123-7.	Wrong focus
25	Moureau N, Poole S, Murdock MA, et al. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. <i>Journal of vascular and interventional radiology: JVIR</i> . 2002;13(10):1009-16.	Wrong population
26	Griffiths VR, Philpot P. Peripherally inserted central catheters (PICCs): do they have a role in the care of the critically ill patient? <i>Intensive Crit Care Nurs</i> . 2002;18(1):37-47.	Wrong study design
27	Snelling R, Jones G, Figueredo A, et al. Central venous catheters for infusion therapy in gastrointestinal cancer. A comparative study of tunnelled centrally placed catheters and peripherally inserted central catheters. <i>Journal of intravenous nursing: the official publication of the Intravenous Nurses Society</i> . 2001;24(1):38-47.	Wrong study design
28	Paz-Fumagalli R, Miller YA, Russell BA, et al. Impact of peripherally inserted central catheters on phlebotic complications of peripheral intravenous therapy in spinal cord injury patients. <i>The journal of spinal cord medicine</i> . 1997;20(3):341-4.	Wrong focus
29	Graham DR, Keldermans MM, Klemm LW et al. Infectious complications among patients receiving home intravenous therapy with peripheral, central, or peripherally placed central venous catheters. <i>The American journal of medicine</i> . 1991;91(3B):95S-100S.	Wrong population
30	MacDonald AS, Master SK, Moffitt EA. A comparative study of peripherally inserted silicone catheters for parenteral nutrition. <i>Canadian Anaesthetists' Society journal</i> . 1977;24(2):263-9.	Wrong focus

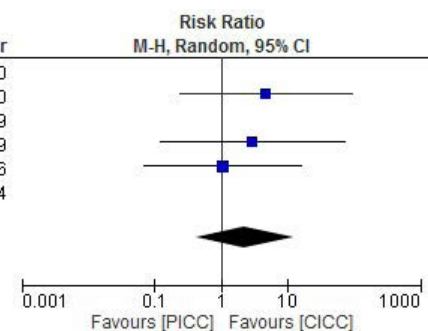
### Appendix 3 Catheter-related pulmonary embolism

a)

Study	Diagnosis	Pulmonary embolism (%)	
		PICC catheters	CICC catheters
Clemons 2020 Canada	Breast cancer	2/29 (6.9%)	0/27 (0%)
Clatot 2020 France	Breast cancer	0/128 (0%)	0/128 (0%)
Brandmeir 2020 USA	Stroke, traumatic brain injury	-	-
Picardi 2019 Italy	Acute myeloid leukemia	0/50 (0%)	0/50 (0%)
Taxbro 2019 Sweden	Solid cancer	1/201 (0.5%)	0/198 (0%)
Fletcher 2016 USA	Traumatic brain injury, stroke, CNS infection	1/39 (2.6 %)	1/41 (2.4 %)
Patel 2014 Australia	Solid cancer	0/36 (0%)	0/34 (0%)
Cowl 2000 USA	Abdominal malignancy, bowel disease	-	-
<b>Sum</b>		4/483 (0.8%)	1/478 (0.2%)

b)

Study or Subgroup	PICC		CICC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Clatot 2020 Cancer	0	128	0	128		Not estimable	2020
Clemons 2020 Cancer	2	29	0	27	32.5%	4.67 [0.23, 93.02]	2020
Picardi 2019 Acute leukemia	0	50	0	50		Not estimable	2019
Taxbro 2019 Cancer	1	201	0	198	28.6%	2.96 [0.12, 72.12]	2019
Fletcher 2016 ICU	1	39	1	41	38.9%	1.05 [0.07, 16.23]	2016
Patel 2014 Cancer	0	36	0	34		Not estimable	2014
<b>Total (95% CI)</b>		<b>483</b>		<b>478</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.29 [0.42, 12.65]</b>	
Total events	4		1				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.56, df = 2 (P = 0.76); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)							



Meta-analysis of reported data on pulmonary embolism (n=6)

**Appendix 4** Frequency of overall major complications of included RCTs (n=7)

Study	Major adverse events n (%)			Major adverse events /1000 catheter days	
	PICC	CICC	p-value	PICC	CICC
Clemons 2020	5 (17.2)	4(14.8%)	-	-	-
Clatot 2020	21 (16.6)	10 (7.8)	0.036	0.77#	0.34#
Brandmeier 2020	4 (5.5)	1 (1.3)	0.14	-	-
Picardi 2019	6 (13)	23 (49)	0.0003	4.4*	16.3*
Taxbro 2019	45 (22.4)	26 (13.1)	< 0.001	1.82	0.59
Fletcher 2016	17 (43.6)	9 (22)	-**	36.6*	18.2*
Patel 2014	7 (20)	2 (6)	-	1.93	0.47

# provided by author, \*calculated value based on data provided in the study, \*\*AOR 30.8 (95% CI 1.1-8-65)

## Appendix 5 Patient satisfaction and quality of life as reported in included RCTs

Study	Time for survey	Patients Satisfaction			Quality of life		
		Questionnaire	Response rate	Outcome	Questionnaire	Response rate	Outcome
<b>RCT</b>							
Clatot 2020	After insertion, mid-, end of treatment, end of follow-up	Satisfaction questionnaire incl four aspects (study specific)	46%, 53%, 44% and 17% (first three are analysed)	Acceptance: NS Anxiety/pain: higher in PORTs at end of treatment Discomfort: higher in PICC at all three time points Global: lower in PICC at mid-treatment	European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 score	50%, 55%, 55% and 35%.	NS
Taxbro 2019	1-, 3-month after insertion	Numeric Rating Scale (pain scale)	PORT: 25% PICC: 8 %	PORT: pain 4 (rating scale) during catheter insertion. PICC: NR Fewer patients reported PORT interfered with daily activities than PICC patients	-	-	-
Patel 2014	Every 3 weeks after insertion and until catheter removal or at 6 months	-	-	-	A non-validated study-specific central venous line questionnaire on functional status, sleep and hygiene disturbance	53%	NS (Patients commented that the questionnaire did not cover several aspects of QoL which were affected by the CVC)
<b>Non-RCT</b>							
Fang 2017	2 weeks after insertion and at removal	Open-ended questionnaire on satisfaction	100%	Satisfaction rate PORT: 95% PICC: 83% NTCC: 55% PORT vs. PICC/NTCC: p < 0.01/p < 0.01	Questionnaire (non-validated) incl eight aspects: e.g sleep, psychological status, etc	100%	PORT had higher QoL than PICC and NTCC p < 0.01, p < 0.01 respectively
Babu 2016	2 weeks after insertion and during each hospital visit	A hospital based non-validated questionnaire incl eight aspects	100%	Satisfaction rate 86% with the central venous catheter (no information per group)	-	-	-

NS not significant  
- not reporting



### Appendix 6 Meta-analyses on catheter-related blood stream infection of included RCTs

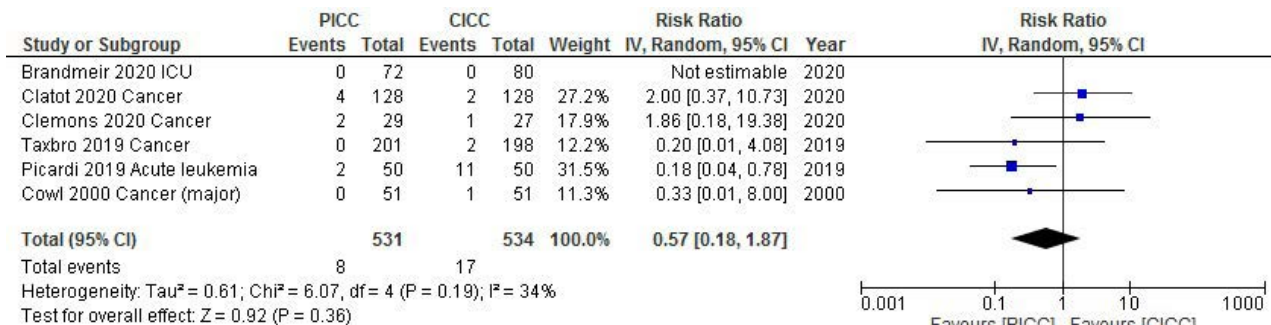


Figure a Estimated risk ratio of CRBSI of included RCTs

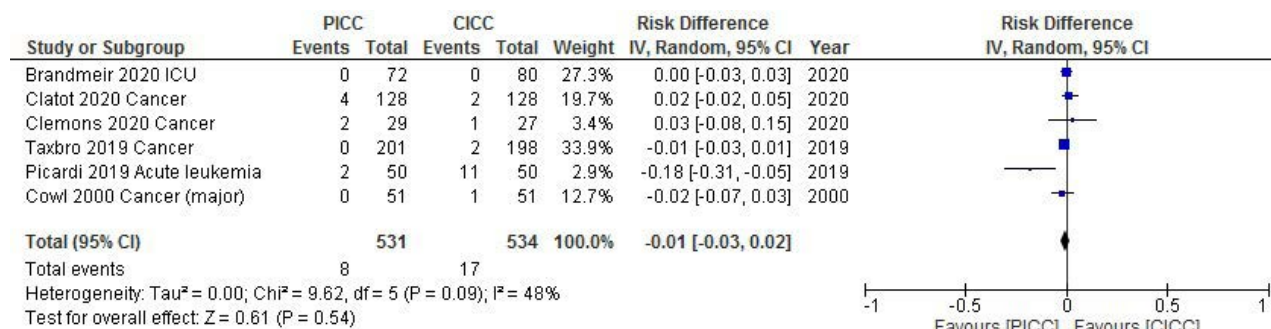


Figure b Estimated risk difference of CRBSI of included RCTs

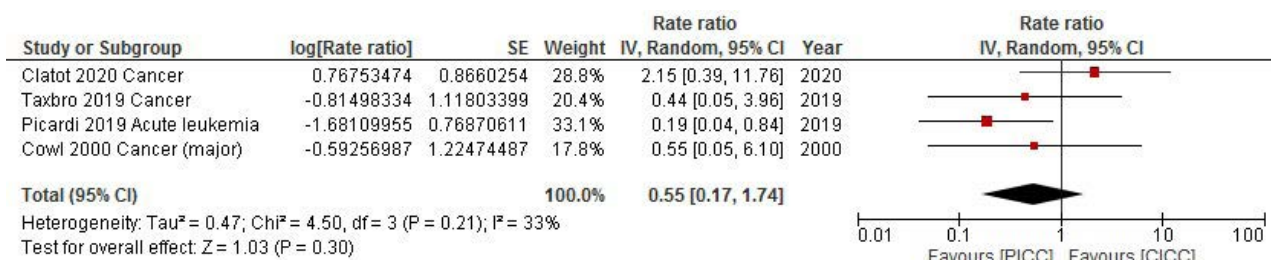


Figure c Estimated incidence rate ratio of CRBSI per 1000 catheter days of included RCTs

## Appendix 7 Data extracted from non-randomised controlled trials (n=33)

Table a Basic characteristics of prospective non-RCTs (n=12)

Author year country	Study period	Study size (n) Age (years)	Sex Male/female	Diagnosis	Indication	Number of catheters (n)		Total catheter days (day)	
						PICC	CICC	PICC	CICC
Cotogni 2020 Italy	2008- 2015	761 (854 catheters) 64	381/380	Cancer	HPN Chemotherapy	401	Total: 453 NTCC: 137 TCC: 118 PORT: 198	82 516	86 600
Santacruz 2019 Spain	2007- 2017	151 (170 catheters) 58	55/ 96	Cancer, non-cancer	HPN	116	Total: 54 PORT: 36 Hickman: 18	20 495	7 137
Fang 2017 China	2014- 2016	145 (145 catheters) 52	59/86	Solid cancer	Chemotherapy	60	Total: 85 PORT: 45 NTC: 40	-	-
Babu 2016 India	2014	160 (180 catheters) Age: 16-63	-/-	Hematological malignancies, cancer	Chemotherapy, antibiotics, blood products, TPN	4	Total: 176 CICC: 165 PORT: 11	-	-
Coady 2015 UK	2011- 2013	55 (58 catheters) Age PICC: 51 PORT: 59 TCC: 51	25 /30	Solid cancer	Chemotherapy	9	Total: 49 TCC: 19 PORT: 30	-	-
Hammes 2015 USA	2010- 2011	1145 (1428 catheters) Age PICC: 57 CICC: 48	575/570	Renal disease	Antibiotics, TPN, immuno- suppressant, chemotherapy	1402	Total: 26	-	-
Toure France 2015	2009- 2011	196 (204 catheters) 56	77/119	Short gut syn- drome, Crohn's disease	HPN	71	Total: 133 TCC: 133	12 322	36 812
Botella- Carretero 2013 Spain	2007- 2011	72 (79 catheters) 58	25/47	Cancer, non-cancer	HPN, chemotherapy	48	Total: 31 Hickman: 10 PORT: 21	-	-
Mollee 2011 Australia	2004- 2007	727 (1127 catheters) Age -	404/323	Hematological malignancies, non-cancer	Chemotherapy, blood products, antibiotics	807	Total: 320 TCC: 154 NTCC: 154 PORT: 12	41 876	9 638
Raiy 2010 USA	2006- 2007	1260 M - F - Age -	-/-	-	Inhospital patients	622	Total: 638	-	-
Worth 2009 Australia	2005- 2005	66(106 catheters) 56	38/28	Hematological malignancies	Chemotherapy	75	Total: 31 NTC: 31	1 816	548
Garnacho- Montero 2008 Spain	2004- 2005	1 366 (2101 catheters) 61	884/482	Diabetes, lung, liver and renal disease, cancer, heart failure	ICU	503	Total: 1598	-	-

- not reported

Table b Basic characteristics of retrospective non-RCTs (n=21)

Author year country	Study period	Study size (n) Age (years)	Sex Male/female	Diagnosis	Indication	Number of catheters (n)		Total catheter days (day)	
						PICC	CICC	PICC	CICC
Corti 2020 Italy	2016- 2018	178 (178 catheters) 60	70/108	Solid cancer, hematological malignances	Chemotherapy	130	Total: 48 PORT: 29 TCC: 19	14 634	16 129
Yin 2020 China	2017- 2019	763 (767 catheters) Age PICC 86% ≤ 65 PORT 80% age ≤ 65	436 /327	Colorectal cancer	Anticancer treatment	69	Total: 698 PORT:698	-	-
Ryu 2019 Korea	2016- 2018	430 ( catheters) 55	330/100	Trauma	Drugs, blood products, TPN	97	Total: 333 NTCC: 333	2 227	2 626
White 2018 USA	2007- 2013	1969 ( catheters) 55	1003/966	Trauma, surgery, stroke, AMI, etc.	ICU	816	Total: 1153	-	-
Vashi 2017 USA	2012- 2015	335 (408 catheters) 54	142/193	Solid cancer	HPN	191	Total: 213 PORT: 206 TCC: 7	11 401	18 002
Verboom 2017 Netherlands	1999- 2014	127 (127 catheters) 54	61/66	Sarcoma	Trabectedin therapy	10	Total: 117 PORT:102 Hickman: 15	-	-
Christensen 2016 Denmark	2008- 2014	136 (295 catheters) Age: PICC: 65 CICC: 64	-/-	Gastrointestinal cancer, bowel disease	HPN	126	Total: 169 Hickman: 169	15 974	54 912
Lefebvre 2016 France	2010- 2012	448 (448 catheters) 54	0/448	Breast cancer	Chemotherapy	158	Total: 290 PORT: 290	-	-
Nolan 2016 USA	2010- 2013	371 (400 catheters) Age: PICC: 64 CICC: 65	228/134	-	ICU	200	Total: 200	1 730	637
Refaei, 2016, Canada	2002- 2013	663 (1331 catheters) Age: PICC: 55 CICC: 50	359/304	Acute leukemia	Chemotherapy	699	Total: 632	43 161	82 000
Martella 2015 Italy	2009- 2013	102 (102 catheters) Age: PICC 56 PORT: 53	4/98	Solid cancer	Trabectedin therapy	45	Total: 57 PORT: 57	-	-
Sriskandarajah 2015 UK	2010- 2013	583 (583 catheters) 50	296/287	Hematological malignancies	Chemotherapy	346	Total: 237	-	-
Lim 2013 USA	2007- 2011	148 (148 catheters) Age: PICC: 63 CICC: 60	47/101	Acute myeloid leukemia	Chemotherapy	83	Total: 65 Hickman 65	2007	1600
Vivian M 2013 USA	2004- 2007	101 (196 cateters) Age: 51	38/63	Intestinal failure	HPN	123	Total: 62 Hickman: 51 PORT: 12 Other types: 10	NR	NR

- not reported

Table b Basic characteristics of retrospective non-RCTs (n=21) (continued)

Author year country	Study period	Study size (n) Age (years)	Sex Male/female	Diagnosis	Indication	Number of catheters (n)		Total catheter days (day)	
						PICC	CICC	PICC	CICC
Wilson 2013 USA	2008- 2010	572 ( catheters) 55	283/289	Cerebrovascular disease	Neuro ICU	431	Total: 141	6 545	893
Gunst 2011 USA	2005- 2006	121 (300 catheters) 47	69/52	Trauma, surgical	ICU	37	Total: 263	455	2 167
DeLegge 2005 USA	2002- 2003	115 (115 catheters) 49	41/74	Pancreatitis, small bowel obstruction, short bowel syndrome	HPN	91	Total: 24	-	-
Cortelezzia 2003 Italy	1999- 2001	126 (207 catheters) 54	63/63	Hematological malignancies	Chemotherapy	70	Total: 137 NTCC: 125 TCC: 12	-	-
Smith 1998 USA	1994- 1996	838 (838 catheters) Age: PICC: 55 CICC: 53	441/397	-	Antibiotics, chemotherapy, PN	555	Total: 283 Hickman: 53 PORT: 147 TCC: 83	11 814	49 365
Alhimyary 1996 USA	1991- 1994	231 (270 catheters) 54	132/99	Malignancy, stroke, GI disease, AIDS	TPN	126	Total: 105	1 381	1 056

- not reported

Table c Catheter-related venous thrombosis (CRVT) of included non-RCTs (per 100 catheters and per 1000 catheter-days, n=14)

Study	Number of CRVT (n)		CRVT/100 catheters (%)			CRVT/1000 catheter-days		
	PICC	CICC	PICC	CICC	p-value	PICC	CICC	p-value
<b>ICU</b>								
Ryu 2019	1	0	1	0	-	0.45	0	-
Nolan 2016	8	2	4	1	0.55	4.6	3.1	-
Wilson 2013	36	2	8.4	1.4	0.003	5.50	2.24	0.09
<b>Haematology</b>								
Refaei 2016	82	41	11.7	6.5	0.001	1.9	0.5	< 0.001
Lim 2013	11	2	12.9	3.2	0.055	5.48	1.25	> 0.05
Worth 2009	14	2	18.7	6.5	-	7.71	3.42	0.14
Cortelezzia 2003	18	14	25.7	10.2	-	20.4	4.4	0.001
<b>Solid cancer (mainly)</b>								
Cotogni 2020	7	8	1.7	1.8	-	0.08	0.09	NS
Corti 2020	6	1	4.6	2.1	-	0.41	0.06	0.68
Christensen 2016	2	3	1.6	1.8	-	0.13	0.06	0.39
Smith 1998	14	2	2.5	0.8	0.14	1.18*	0.04*	-
Alhimyary 1996	2	0	1.48	0	-	1.45*	0*	-
<b>Non-cancer (infection, bowel disease)</b>								
Shrestha 2016	12	0	1	0	-	0.43	0	-
Toure 2015	5	0	7	0	-	0.4	0	-

NS not significant  
- not reported

Table d Catheter-related blood stream infection (CRBSI) of included non-RCTs (per 100 catheters and per 1000 catheter-days, n=20)

Study	Number of CRVT (n)		CRVT/100 catheters (%)			CRVT/1000 catheter-days		
	PICC	CICC	PICC	CICC	p-value	PICC	CICC	p-value
<b>ICU</b>								
Ryu 2019	13	24	13.4	7.2	<0.05	5.8	9.1	0.19
Nolan 2016	1	0	1	0	>0.99	0.46	0	-
Wilson 2013	12	2	2.8	1.4	0.54	1.83	2.24	-
Gunst 2011	1	13	2.7	4.9	-	2.2	6.0	-
Garnacho-Montero 2008	5	61	1	3.8	0.01	1.07	3.73	-
<b>Haematology</b>								
Refaei 2016	16	33	2.3	5.2	0.005	0.3	0.4	0.5
Lim 2013	2	3	2.4	4.8	-	1	1.88	0.487
Mollee 2011	76	53	9.4	16	-	1.81	5.5	-
Worth 2009	12	6	16	19.4	-	6.61	10.27	0.78
<b>Solid cancer (mainly)</b>								
Cotogni 2020	7	42	1.7	9.3	-	0.08	0.48	PICC vs NTCC <0.001 PICC vs TCC <0.001 PICC vs PORT p= NS PORT vs NTCC p< 0.001 PORT vs TCC p<0.19
Corti 2020	5	5	3.8	10.4	0.14	0.34	0.31	-
Santacruz 2019	3	10	3	18.5	-	0.15	1.4	PICC vs PORT 0.002 PICC vs Hickman 0.11
Vashi 2017	7	9	3.7	4	-	0.61	0.5	PICC vs PORT 0.61 PICC vs TCC 0.65
Christensen 2016	26	31	20	18.3	-	1.63	0.57	p = 0.0001
Al Raiy 2010	13	12	2.1	1.9	-	2.3	2.4	0.5
Smith 1998	40	27	7.2	9.5	0.24	3.39*	0.55*	-
Alhimyary 1996	0	2	0	1.4	-	0*	1.89*	-
DeLegge 2005	-	-	-	-	-	4.58	2.45	p < 0.01
<b>Non-cancer (infection, bowel disease)</b>								
Shrestha 2016	0	0	0	0	-	0	0	-
Toure 2015	17	67	24	50	-	1.05	1.87	0.01

NS not significant  
- not reported

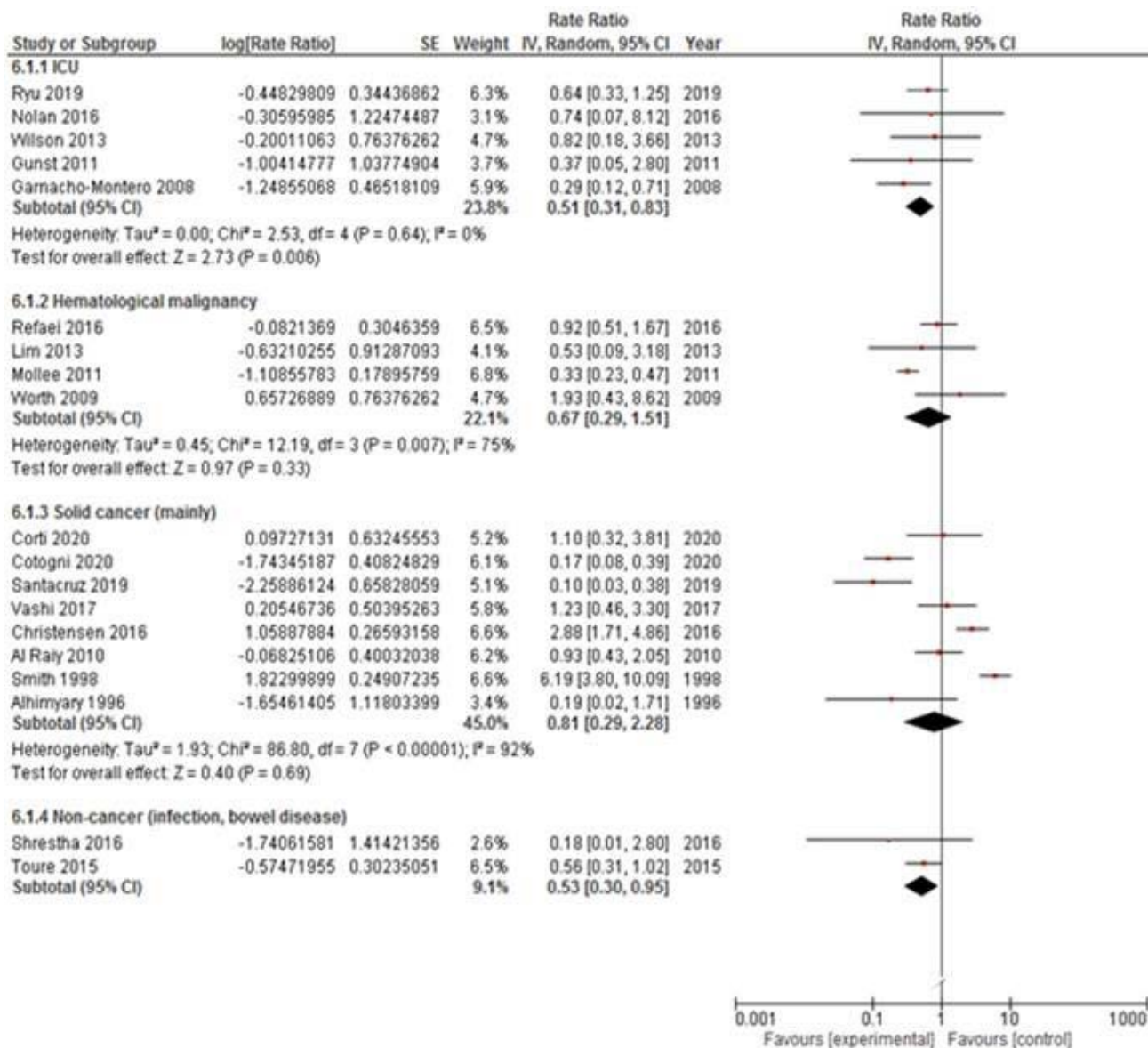
Year	Study	Confounding	Selection of participants	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection in reported results	Conflict of interest	Summary
2020	Corti Italy	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2020	Cotogni Italy	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2019	Santacruz Spain	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2019	Ryu Korea	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2017	Vashi USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2016	Refaei Canada	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2016	Nolan USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2016	Christensen Denmark	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2016	Shrestha USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2015	Toure France	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2013	Lim USA	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2013	Wilson USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2011	Mollee Australia	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2011	Gunst USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2010	Raiy USA	●	●	●	●	✘	●	●	●	●
2009	Worth Australia	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2008	Garnacho-Montero Spain	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2005	DeLegge USA	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
2003	Cortelezzia Italy	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
1998	Smith USA	●	●	●	●	●	●	●	✘	●
1996	Alhimyary USA	●	●	●	●	●	●	●	✘	●

Low ● Medium ● High ●

\*Missing information

Figure a Risk of bias of non-RCTs reporting complications/1000 catheter-days (n=21)

**Appendix 8** Meta-analysis on catheter-related blood stream infection of included non-RCTs



Estimated incidence rate ratio of CRBSI per 1000 catheter-days of included non-RCTs (n=19)



## Appendix 9 Registered clinical trials and systematic reviews on peripherally vs centrally inserted central catheters

Table a Trials registered in clinicaltrials.gov and ISRCTN Registry March 2021

Year of registration	Study ID Country	Title	Design	Condition	Intervention
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
2020	NCT04324346 Sweden	Evaluation of Central Venous Catheters Used for Chemotherapy in Women With Breast Cancer - An Interdisciplinary Randomized Controlled Study of Complications, Material Wear, Staff- and Patient Perspectives, and Health Economy	RCT open label	Breast Cancer Chemotherapy	PICC vs PORT
2019	NCT03841955 China	A Prospective, Multicentre, Randomized, Open, Parallel Controlled Clinical Trial for Evaluating the Safety and Effectiveness of CATHONG™ II PICC	RCT open label	Cancer Chemotherapy	PICC vs CICC
2019	NCT03908866 China	Peripherally Inserted Versus Centrally Inserted Central Venous Catheters in the Neurosurgical Intensive Care Unit. Comparative of Cost-Effectiveness and Safety	RCT open label	Neurosurgical Intensive Care	PICC vs CICC
2018	NCT03392831 Brazil	Comparative Cost-Effectiveness and Safety of Infusional Therapy With Central Venous Catheters Versus Peripherally Inserted Central Catheters: a Randomized Clinical Trial	RCT blinded End-Point (PROBE)	Requirement of antibiotics, antineoplastics, TPN etc	PICC vs CICC
<b>WHO www.isrctn.com</b>					
2013	ISR- CTN44504648 UK	Cancer And Venous Access (CAVA) A randomised controlled trial with associated qualitative research of venous access devices for the delivery of long-term chemotherapy	RCT	Cancer Chemotherapy	PICC vs PORT or Hickman

Table b Systematic reviews registered in PROSPERO March 2021

Year of registration	Study ID Country	Title
2021	CRD42020176851 Canada, USA	Rates of complications associated with central venous catheters, midline catheters and peripheral intravenous catheters: a systematic review and meta-analysis
2020	CRD42020203433 China	Effect and safety of TIVP compared to other central venous catheters in anti-cancer treatment: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials.
2019	CRD42019125688 China	Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters (PICC): a meta-analysis of randomized controlled trials
2018	CRD42018108723 India, USA	Are ports safer than PICCs in patients with cancer? A systematic review
2017	CRD42017065851 UK	A systematic review and thematic synthesis of patient experiences and perspectives regarding central venous access devices used in the long-term administration of anti-cancer treatment
2017	CRD42017070349 Italy	Risk of thrombosis in peripherally or centrally inserted catheters: a systematic review and meta-analysis of in-vivo and in-vitro studies
2017	CRD42017068822 Brazil	Peripherally inserted central catheter (PICC) versus traditional central venous access for intravenous therapy
2015	CRD42015029726 China	Risk factors for catheter-related thrombosis (PICC or CVC) in cancer patients: a systematic review and meta-analysis

## Appendix 10 Health economic literature search

Medline 201001

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1	Catheterization, Peripheral/ OR (("peripher* inserted" adj4 "central catheter*") OR ("peripher* inserted" adj4 "central venous catheter*")).ti,ab,kf. OR ("percutaneous* inserted central catheter*" OR PICC*).ti,ab,kf.	11,838
<b>Central venous catheter</b>		
2	Central Venous Catheters/ OR ("central venous catheter*" or "subclavian vein catheter*" OR "hickman catheter*").ti,ab,kw.	14,490
<b>Health economics</b>		
3	exp "costs and cost analysis"/ or cost-benefit analysis/ OR (costs or "cost analysis" or evaluation or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "budget impact analysis" or "resource utilisation" or "resource utilization" or "resource use" or "healthcare costs" or "financial impact").ti,ab,kw.	1,565,748
<b>Combined sets</b>		
3	1. AND 2. AND 3.	135
<b>Limits: English, NOT reviews</b>		
4		99

Embase 201001

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1	Catheterization, Peripheral/ OR (("peripher* inserted" adj4 "central catheter*") OR ("peripher* inserted" adj4 "central venous catheter*")).ti,ab,kf. OR ("percutaneous* inserted central catheter*" OR PICC*).ti,ab,kf.	6,909
<b>Central venous catheter</b>		
2	Central Venous Catheters/ OR ("central venous catheter*" or "subclavian vein catheter*" OR "hickman catheter*").ti,ab,kw.	28,892
<b>Health economics</b>		
3	'health economics'/exp OR costs:ab,ti OR 'cost analysis':ab,ti OR evaluation:ab,ti OR 'cost-benefit analysis':ab,ti OR 'cost-effectiveness analysis':ab,ti OR 'cost-utility analysis':ab,ti OR 'budget impact analysis':ab,ti OR 'resource utilisation':ab,ti OR 'resource utilization':ab,ti OR 'resource use':ab,ti OR 'healthcare costs':ab,ti OR 'financial impact':ab,ti	2,657,989
<b>Combined sets</b>		
3	1. AND 2. AND 3.	292
<b>Limits: English, NOT reviews</b>		
4		132

Cochrane 201001

Söktermer		Antal träffar
<b>Peripherally inserted central catheter</b>		
1	MeSH: [Catheterization, Peripheral] OR (("peripherally inserted" NEAR/4 "central catheter*") OR (peripheral inserted" NEAR/4 "central catheter*") OR (peripherally inserted" NEAR/4 "central venous catheter*") OR (peripheral inserted" NEAR/4 "central catheter*")):ti, ab, kw.	1,497
<b>Central venous catheter</b>		
2	MeSH: [Central Venous Catheters] OR (("central venous catheter*" OR "subclavian vein catheter*" OR "hickman catheter*")):ti,ab,kw	1,483
<b>Health economics</b>		
3	MeSH: [Costs and Cost Analysis] OR MeSH: [Cost-Benefit Analysis] OR (costs or "cost analysis" or evaluation or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "budget impact analysis" or "resource utilisation" or "resource utilization" or "resource use" or "healthcare costs" or "financial impact").ti,ab,kw.	204,797
<b>Combined sets</b>		
3	1. AND 2. AND 3.	41
<b>Limits: English, NOT reviews</b>		
4		132
4		41

## Appendix 11 Excluded studies (health economics)

No.	Study	Reason for exclusion
1	Hauser C, Hawkins CM, Firmino de Queiroga F, Prater A. An Application of Time-Driven Activity-Based Costing in an Interventional Radiology Practice. <i>Journal of the American College of Radiology</i> . 2020;17(8):1029-33	Wrong study type
2	Taxbro, K. (2019). Vascular access in cancer patients – clinical implications Linköping University Medical Dissertations No. 1693. Linköping, Linköping University.	Same data
3	Kang J, Chen W, Sun W, Ge R, Li H, Ma E, et al. Health-related quality of life of cancer patients with peripherally inserted central catheter: a pilot study. <i>The journal of vascular access</i> . 2017;18(5):396-401	Wrong focus
4	Rotzinger R, Gebauer B, Schnapauff D, Streitparth F, Wieners G, Grieser C, et al. Placement of central venous port catheters and peripherally inserted central catheters in the routine clinical setting of a radiology department: analysis of costs and intervention duration learning curve. <i>Acta radiologica</i> . 2017 ; 58 (12) : 1468-75	Inadequate quality
5	Babu KG, Suresh Babu MC, Lokanatha D, Bhat GR. Outcomes, cost comparison, and patient satisfaction during long-term central venous access in cancer patients: Experience from a Tertiary Care Cancer Institute in South India. <i>Indian J Med Paediatr Oncol</i> . 2016;37(4):232-8	Wrong focus
6	Martella F, Salutari V, Marchetti C, Pisano C, Di Napoli M, Pietta F, et al. A retrospective analysis of trabectedin infusion by peripherally inserted central venous catheters: a multicentric Italian experience. <i>Anti-cancer drugs</i> . 2015;26(9):990-4	Inadequate quality
7	Hernandez PR, Lopez JLG, Martin JG, Eguia BR. Care and cost-utility indicators for high-flow PICC catheters: a study. <i>British journal of nursing</i> . 2011;20(4):S22-7	Wrong focus
8	Horattas MC, Trupiano J, Hopkins S, Pasini D, Martino C, Murty A. Changing concepts in long-term central venous access: catheter selection and cost savings. <i>American journal of infection control</i> . 2001;29(1):32-40	Wrong focus
9	Snelling R, Jones G, Figueredo A, Major P. Central venous catheters for infusion therapy in gastrointestinal cancer. A comparative study of tunneled centrally placed catheters and peripherally inserted central catheters. <i>Journal of intravenous nursing</i> . 2001;24(1):38-47	Wrong focus
10	Major BM, Crow MM. Peripherally inserted central catheters in the patient with cardiomyopathy. The most cost-effective venous access. <i>J Intraven Nurs</i> . 2000;23(6):366-70	Inadequate quality
11	Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, Martin SP, Cohen MJ, Horowitz JD. Peripherally inserted central catheters revisited. <i>American journal of surgery</i> . 1998;176(2):208-11	Inadequate quality
12	Ng PK, Ault MJ, Ellrodt AG, Maldonado L. Peripherally inserted central catheters in general medicine. <i>Mayo Clinic proceedings</i> . 1997;72(3):225-33	Wrong focus
13	Schmid MMW. A case control study on the cost difference between peripherally inserted central catheters and central venous catheters. <i>Iowa: The University of Iowa</i> ; 1994	Inadequate quality
14	Abi-Nader JA. Peripherally inserted central venous catheters in critical care patients. <i>Heart &amp; lung: the journal of critical care</i> . 1993;22(5):428-34	Wrong study type
15	Raad I DS, Becker M, Hohn D, Houston D, Umphrey J, et al. . Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe and cost-effective alternative for long-term venous access. <i>Arch Intern Med</i> . 1993;153(15):1791-6	Wrong study type

## Appendix 12 Costs and resource utilization

Author Year Study	Cost categories	Costing approach	Unit costs	Cost data sources	Resource utilization
Taxbro et al. 2020 Sweden	Implantation: Staff, catheter, equipment, pharmaceuticals and materials  Catheter maintenance: Staff, dressing, needle and hub changes  Complication: Diag- nostic assessment, out-patient consulta- tions, hospitalization, staff, pharmaceuticals  Removal: Staff, equip- ment, cultures and materials	N/S	Staff (kr/min) Nurse (specialized) 6 Nurse aide 4 Physician 11  Materials (kr/item) Pre-packed PICC-kit 2648 Pre-packed PORT-kit 1580 Anchoring device 281 Semipermeable dressing 12 Needleless injection membra- ne 4 Huber needle 13  Pharmaceuticals (kr/daily dose) Local anaesthetic 22 Antibiotic (prophylaxis) 13 Antibiotic (treatment) 22 Sedatives 29 Fibrinolytics 453 Low molecular weight heparin 88  Diagnostic (kr/test) Microbiological culture 163 Upper extremity ultrasound 1015 CT-angiogram 3567  Equipment (annual cost, kr) Tiplocating device 18000 Ultrasound 28500 Fluoroscopy 172000  Surgical instruments (kr/kit) 196 Out-patient consultation (kr/ visit) 5642 Hospitalization (kr/day) 11017	Staff: Hospital HR office  Pharmaceuticals: Hospital pharmacy  Diagnostic equipment: Hospital economy department	PICC   Port Implantation Nurse (specialized) 60 min   67 min Nurse aide 60 min   67 min Physician 0 min   26 min Pre-packed catheter-kit 1   1 Local anaesthetic 1 vial   1 vial Antibiotic (prophylaxis) 0   0.14 Sedatives 0   0.08 Tiplocator/ Ultrasound PICC 1 Ultrasound 0   0.85 Fluoroscopy 0.01   0.97 Surgical instruments 0   1 Anchoring device 1   0 Maintenance Nurse (min per dressing change) 10   10 Dressing changes 18   15 Semipermeable dressing 18   15 Needleless injection membrane 18   15 Huber needle 0   15 Complications Out-patient consultation 0.12   0.17 Hospitalization 0.07   0.01 Upper extremity ultrasound 0.08   0.01 CT-angio 0.005   0 Alteplase 0.09   0 LMWH 10.55   1.4 Antibiotics 0.14   1.19 Removal Nurse 0.93   0.8 Physician 0   0.8 Time per removal (min) 15   23 Surgical instruments 0   0.8 Microbial culture 0.93   0.8
Yin et al. 2020 PRC	Insertion: Drugs, devices and operational  Maintenance: N/S  Complications: N/S  Patient out-of-pocket cost	N/S	N/S	Pharmaceuticals: Manufacturer prices  Devices: Manufacturer prices  Operational costs: Chinese National Administration for Commodity Prices	N/S

Abbreviations: N/A Not available ; N/S Not stated

## Continued

Author Year Study	Cost categories	Costing approach	Unit costs	Cost data sources	Resource utilization
Fang et al. 2017 PRC	Catheter acquisition costs, operation-related cost, maintenance, complications, removal, patient out-of-pocket cost	N/S	N/S	N/S	Port Surgeon: N/A Local anesthesia (2% mepivacaine hydrochloride): 10 mL Chest X-ray : 1 Huber needle: N/A - frequency unknown Heparin saline (100 IU/mL): 10 mL PICC, NTC Nurse: N/A Chest X-ray : 1 Saline solution after catheterization: 10 mL - frequency: once after each use and once a week between chemotherapy Dressing: N/A
Patel et al. 2014 Australia	Catheter insertion, catheter care / maintenance, removal, complications	N/S	N/S	Internal medical centre information Australian health insurance price schedules	Surgeon Specialist nursing team Prophylactic antibiotics and anti-coagulation Prophylactic coagulation: warfarin 1 mg (once a day) / a single dose of heparin 5,000 units through the CVC Saline solution for flushing (weekly) Dressings (weekly) Outpatient assessment (monthly) Heparin  No further information provided
Cowl et al. 2000 USA	Catheter insertion, catheter care / maintenance, diagnosis and treatment of complications	N/S	Hourly staff cost Nurse: \$17.85 Resident physician: \$16.35 Staff physician: \$71.17	Hospital records University authority overseeing study site	Catheter insertion kit N/A Radiograph N/A Dressing N/A Mask 1 Sterile gloves 1 Sterile gown 1 Hair cover 1 Sterile gauze N/A Transparent membrane dressing Tegaderm N/A 3 cc of 100 U/cc heparin 5-10 cc normal saline Urokinase (5000 U/ml) Time required for catheter insertion  Dressing change periodicity per catheter type PICC: 5 days   Subclavian: 3 days Chest radiograph frequency: Weekly Check for leakage, discomfort, mechanical failure and dislodgement: Daily

Abbreviations: N/A Not available ; N/S Not stated

## Appendix 13 Health economic studies – results

Author Year Study	Main economic results	Main effectiveness results
Taxbro et al. 2020 Sweden	PICC   Port Implantation cost : 3674 kr   3173 kr Maintenance cost : 1368 kr   1335 kr Complications treatment cost : 2600 kr   1223 kr Removal cost : 241 kr   601 kr Total cost : 7883 kr   6332 kr Adjusted cost per catheter-day : 63 kr   29 kr	Hazard ratios PICC/Port CR-DVT HR 10.2 (95% CI 2.3-44.6, p=0.002) All adverse events HR 2.7 (95% CI 1.6-4.6) Catheter-related infection (local and CRBSI) HR 0.3 (95% CI 0.1-1.0, p=0.054)
Yin et al. 2020 PRC	PICC   Port Insertion cost (out-of pocket for port) : \$292.6   \$874 Maintenance cost (mean, monthly): \$60.40   \$30 Complication treatment cost (mean): \$78.3   \$48 Removal cost: \$4.9   \$24 Overall cost: \$436.20   \$976 CRBSI and second placement cost: \$551.4   \$1346	PICC   Port Early complications, n (%) 5 (7)   22 (3) p > 0.05 Late complications, n (%) 29 (45)   25 (4) p<0.001 Total complications, n (%) 34 (52)   47 (7) p<0.001 Permanent catheter removal due to complications, n (reason) 2 (CRBSI, occlusion)   1 (CRBSI)
Fang et al. 2017 PRC	PICC   Port   NTC Total cost by catheter type, mean (SD) \$1089 (160.5)   \$1449 (54.3)   \$437.9 (82.0) p<0.01 Total cost by catheter type and duration time, mean (SD) ≤ 6 months \$838.2 (26.2)   \$1349.2 (2.3)   \$413.3 (52.1) p<0.01 6 - 12 months \$1102.1 (102)   \$1412.4 (27.9)   \$609 (15.9) p<0.01 ≥12 months \$1437.9 (94.7)   \$1496.8 (28.5)   N/A p>0.05  Catheter acquisition cost \$364   \$68.4   \$960 (out-of-pocket) Monthly maintenance cost \$75.7   \$75.7   \$18.9	PICC   Port   NTC 1. One-puncture success rate by catheter type, n (%) 54 (90)   43 (95.6)   32 (80) PICC vs port p > 0.05   NTC vs PICC p > 0.05   NTC vs port p < 0.05 2. Complications per catheter type (n) Phlebitis: 10   0   0 Thrombosis: 8   0   2 Infection: 2   0   5 Malposition: 0   0   2 Occlusion: 3   1   2 Breakage: 1   0   0 Total: 24   1   11 Port vs PICC p<0.01   Port vs NTC p<0.01   PICC vs NTC p>0.05 3. Catheter duration time, mean days (SD) 261.1 (63.6)   338.3 (93.8)   119.9 (33.2) p < 0.01 4. Quality of life score per catheter type, mean (SD) 15.1 (5.7)   23.9 (6.1)   14.2 (4) Port vs PICC p < 0.01   PICC vs NTC p < 0.01 5. Patient satisfaction per catheter type, n (%) 41 (95.3)   50 (83.3)   22 (55) Port vs PICC p < 0.01   PICC vs NTC p < 0.01
Patel et al. 2014 Australia	PICC   Port Cost per day, median (interquartile range IQ) \$12.09 (\$9.68-\$25.52)   \$23.63 (\$10.13-\$31.77) p>0.05 Insertion and removal \$957.14   \$3,925.83 Maintenance \$26.36   \$9.22 Complications \$12,317.20   \$1,567	PICC   Port Catheter dwell time, median (days): 115   160 p=0.0057 Major complications, n: 7   2 Minor complications, n: 8   4 Antibiotic prophylaxis used at time of CVC insertion, n (%): 0 (0)   19 (58) p<0.0001 Prophylactic anti-coagulation use, n (%): 0(0)   2(6) p=0.232 Complications rate per 100 catheter days Overall 0.414   0.142 p=0.011 Major complications 0.193   0.047 p=0.034 Minor complications 0.221   0.094 p= 0.085 Deep vein thrombosis or lumen blockage, n (%): 7 (25)   0 (0) p=0.013 Time to insertion, median (days): 7   12 p=0.0056 HRQoL : No significant differences reported  Occurrence of any complication by catheter type, port vs PICC : HR 0.20 (95%CI 0.05-0.86; p=0.03) Time to first complication, port vs PICC All complications HR 0.25 (95% CI 0.09-0.86 ; log-rank p=0.038) Early complications HR 0.44 (95% CI 0.05-4.34 ; log-rank p=0.486) Late complications HR 0.15 (95% CI 0.04-0.58; log-rank p=0.0059) Major complication HR 0.43 (95% CI 0.08-2.19; log-rank p=0.308) Minor complication HR 0.20 (95% CI 0.04-0.90; log-rank p=0.036)

## Appendix 14 Quality assessment of included health economic studies

Study	Taxbro et al. (2020)	Yin et al. (2020)	Fang et al. (2017)	Patel et al. (2014)	Cowl et al. (2000)				
<b>1. Study relevance (PICO) in relation to the project research questions</b>									
a) Is the study population relevant?	Green	Green	Green	Green	Green				
b) Is the intervention relevant?	Green	Green	Green	Green	Green				
c) Is the comparator relevant?	Green	Green	Green	Green	Green				
d) Is the outcome measure relevant?	Green	Green	Green	Green	Green				
<b>2. Transferability of the study's economic results</b>									
a) Are both costs and effects studied (or are the effects assumed to be equal)?	Green	Green	Green	Green	Green				
b) Is the intervention implemented in a sector or by an organisation (e.g. hospital care or a local social service office) that is relevant to the current Swedish context?	Green	Yellow	Yellow	Green	Green				
c) Are the unit costs used in the study relevant to the current Swedish context?	Green	Red	Red	Red	Yellow				
d) Do the extent and type of care or intervention delivered to study participants correspond to what patients/users receive in the current Swedish context?	Green	Yellow	Yellow	Green	Green				
e) Does the study have a societal perspective?	Red	Red	Red	Red	Red				
<b>3. Potential conflicts of interest</b>									
a) Is there a low risk that the conflicts of interest declared by the authors may have influenced the study results?	Green	Green	Green	Green	Green				
b) Is there a low risk that a sponsor with an economic interest in the outcome may have influenced the study results?	Green	Yellow	Green	Green	Yellow				
c) Is there a low risk of conflict of interest from other sources (e.g. the authors have developed the intervention)?	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow				
<b>4. Quality of the economic analysis</b>									
<b>4.1 Choice of analysis</b>									
a) Is the type of economic analysis justified in relation to the research questions?	Green	Green	Green	Green	Green				
b) Was an incremental analysis of both costs and outcomes performed (or is it possible to calculate)?	Green	Green	Green	Green	Green				
c) Are appropriate statistical methods used?	Yellow	Green	Green	Green	Red				
d) Are the conclusions consistent with the reported results?	Green	Green	Green	Green	Green				
e) Is the time horizon sufficient to reflect all important differences in costs and effect?	Green	Green	Green	Yellow	Green				
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="background-color: green; color: white;">Yes</td> <td style="background-color: red; color: white;">No</td> <td style="background-color: yellow; color: black;">Unclear</td> <td style="background-color: gray; color: black;">Not applicable</td> </tr> </table>						Yes	No	Unclear	Not applicable
Yes	No	Unclear	Not applicable						



Study	Taxbro et al. (2020)	Yin et al. (2020)	Fang et al. (2017)	Patel et al. (2014)	Cowl et al. (2000)				
<b>4.2 Costs and effects</b>									
a) Is the difference in outcomes between the alternatives statistically significant?	Yes	Yes	Yes	Yes	No				
b) Has the study considered compliance?	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear				
c) Is the proportion of missing data (costs and outcomes) acceptable?	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear				
d) Have all relevant outcomes been identified (including side effects)?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes				
e) Are the outcomes quantified appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes				
f) If the outcome measure is QALYs, are the quality-of-life weights valued appropriately?	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable				
g) Given the perspective of the analysis, have all relevant costs been identified (including those due to side effects)?	Yes	Yes	Unclear	Yes	No				
h) Is the resource use quantified appropriately in physical units (e.g. number of social worker visits, number of hospital care days)?	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes				
i) Are the unit costs valued appropriately?	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes				
<b>4.3 Sensitivity analysis</b>									
a) Are all important variables explored in sensitivity analyses?	No	No	No	No	No				
b) Is the uncertainty in the result explored using probabilistic sensitivity analysis?	No	No	No	No	No				
c) Is the result insensitive to changes in examined variables?	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear				
<b>4.4 Discounting (for studies with a time horizon exceeding 1 year)</b>									
a) Are costs discounted appropriately?	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable				
b) Are outcomes discounted appropriately?	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable				
<table border="1"> <tr> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Unclear</td> <td>Not applicable</td> </tr> </table>						Yes	No	Unclear	Not applicable
Yes	No	Unclear	Not applicable						

