

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl

**Vorhofkatheter als Hämodialysezugang:
Evaluation in einer retrospektiven, multizentrischen Studie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Wadih Hanna

aus Schlangen

Würzburg, Juli 2008

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Kai-Olaf Netzer

Koreferent: Prof. Dr. med. Christian Wanner

Mündl. Prüfer: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Larena-Avellaneda

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2009

Der Promovend ist Arzt

meinen Eltern gewidmet

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA = einfaktorielle, univariate Varianzanalyse

ASS = Acetylsalicylsäure

BFR = Blutflussrate

BIP = Bruttoinlandsprodukt

BMI = Body Mass Index

bzw. = beziehungsweise

fkt. = funktionierend(en)

cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit

CRP = C - reaktives Protein

d.F. = der Fälle

DOPPS = Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

Ggs. = Gegensatz

i.v. = intravenös

int. = international(en)

HD = Hämodialyse

kg = Kilogramm

K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KHK = koronare Herzkrankheit

KM = Kontrastmittel

KT = Katheterthrombose(n)

LMWH = low molecular weight heparin

mgl. = möglich

MW = Mittelwert

n.a. = not available

p.a. = per annum

Pat. = Patient(en)

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PD = Peritonealdialyse

pmp = per million population

TBVT = tiefe Beinvenenthrombose

NYHA = New York Heart Association

u.a. = unter anderem

Vgl. = Vergleich

vs. = versus

Wdh. = Wiederholung(en)

ZVK = zentrale(r) Venenverweilkatheter

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER STUDIE	6
2	MATERIAL UND METHODEN.....	7
2.1	STUDIENDESIGN	7
2.1.1	DATENERFASSUNG	7
2.2	BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVES.....	7
2.3	DATENBANK	8
2.3.1	PACIENTEN	8
2.3.2	GRUNDERKRANKUNGEN	9
2.3.3	CO-MORBIDITÄT.....	9
2.3.4	MEDIKATION.....	9
2.3.5	LABORPARAMETER	10
2.3.6	KATHETER- UND DIALYSEPARAMETER DER IMPLANTIERTEN ZVK.....	11
2.3.7	KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN	12
2.3.8	THERAPIE UND HOSPITALISATION	13
2.3.9	SONDERFÄLLE.....	14
2.4	DATENANALYSE, STATISTIK UND GRAFISCHE DARSTELLUNGEN.....	14
3	ERGEBNISSE.....	17
3.1	PACIENTEN	17
3.1.1	DEMOGRAPHIE DES PACIENTENKOLLEKTIVES.....	17
3.1.2	GEFÄßZUGANG INNERHALB DES PACIENTENKOLLEKTIVES	18
3.2	GRUNDERKRANKUNGEN	19
3.3	CO-MORBIDITÄT	20
3.3.1	DIABETES MELLITUS	21
3.3.1.1	DIABETES MELLITUS VS. BLUTFLUSSRATE	21
3.3.1.2	DIABETES MELLITUS VS. KT/V.....	21
3.3.1.3	DIABETES MELLITUS VS. AUFTRETEN EINER KT	22
3.4	MEDIKATION.....	22
3.4.1	MARKUMAR.....	22
3.4.1.1	MARKUMAR VS. HERZKLAPPENFEHLER UND ABS. ARRHYTHMIE... 22	
3.4.1.2	MARKUMAR VS. BLUTFLUSSRATE.....	23
3.4.1.3	MARKUMAR VS. KT/V	25
3.4.1.4	MARKUMAR VS. AUFTRETEN EINER KT	25

3.4.2	ASS UND CLOPIDOGREL	27
3.5	LABORPARAMETER.....	27
3.6	KATHETER- UND DIALYSEPARAMETER DER IMPLANTIERTEN ZVK.....	28
3.6.1	ZVK IM KATHETERKOLLEKTIV	28
3.6.2	ZVK MIT KOMPLIKATIONEN IM KATHETERKOLLEKTIV	29
3.6.3	LAGE UND ART DER ZVK.....	29
3.6.3.1	LAGE DES ZVK VS. AUFGETRETENER KOMPLIKATIONEN	30
3.6.3.2	LAGE DES ZVK VS. AUFGETRETENER KT	31
3.6.3.3	LAGE DES ZVK VS. DIALYSEPARAMETER	32
3.6.4	VERWENDETE DIALYSESYSTEME	32
3.6.5	BLUTFLUSSRATE IM KATHETERKOLLEKTIV	32
3.6.6	KT/V IM KATHETERKOLLEKTIV	33
3.7	KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN.....	33
3.7.1	ZVK MIT AUFGETRETENEN KOMPLIKATIONEN.....	33
3.7.2	ERSTKOMPLIKATIONEN	34
3.7.3	ERSTKOMPLIKATIONEN, ZEITPUNKT DES AUFTRETENS	35
3.7.4	ERSTKOMPLIKATIONEN, KATHETERTHROMBOSEN	36
3.7.5	KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN, GESAMTÜBERSICHT I.....	38
3.7.6	KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN, GESAMTÜBERSICHT II.....	39
3.8	THERAPIE UND HOSPITALISATION	40
3.8.1	THERAPIE DER KATHETERTHROMBOSE.....	40
3.8.2	HOSPITALISIERUNG DURCH KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN.....	40
4	DISKUSSION	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	58
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	66
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	68
9	ANHANG.....	71
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

1 EINLEITUNG

Die Inzidenz und die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz, engl.: end-stage renal disease (ESRD), steigt weltweit kontinuierlich an [1-4]. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts beträgt die jährliche Wachstumsrate der ESRD-Population 7% [1, 5]. Insbesondere die Gruppe der älteren Patienten - 65 Jahre und älter – ist am stärksten betroffen [6-8].

Ende 2004 waren weltweit 1 783 000 Menschen terminal niereninsuffizient und bedurften einer Behandlung. 23% (412 000) Patienten konnten mit einem Nierentransplantat versorgt werden. 77% (1 371 000) waren auf eine kontinuierliche Dialysebehandlung angewiesen. Das Verfahren der Hämodialyse (HD) wurde in 89% (1 222 000) der Fälle angewendet, der Anteil der Peritonealdialyse (PD) lag bei 11% (149 000). Geographisch verteilte sich das Gros der Patienten auf die Gebiete Nord-Amerika, Europa und Japan. 2004 fanden sich 52% aller weltweit dialysepflichtigen Patienten in den vier Ländern USA, Brasilien, Japan und Deutschland [1].

Die Entwicklung der Dialyse in Deutschland stellt sich für den Zeitraum 1995 – 2005 folgendermaßen dar: Die Gesamtzahl der Dialysepatienten vergrößerte sich um 53,4%, von 41350 auf 63427 Patienten [6]. Differenziert nach den unterschiedlichen Dialyseverfahren dominierte die HD mit 87,7 % (55627 Patienten), ein Prozentwert der dem weltweiten Verteilungsmuster entspricht. Die wachsende Gesamtzahl der Dialysepatienten rekrutierte sich aus der Gruppe der über 65 bzw. über 75-jährigen. Die Inzidenz bei über 65-jährigen stieg von 438 pmp auf 709 pmp, bei über 75-jährigen verdoppelte sie sich von 355 pmp auf 838 pmp. 67 % der 2005 in Deutschland zum ersten Mal dialysepflichtig gewordenen Patienten waren älter als 65 Jahre. Dieser Anstieg des älteren Patientenkollektivs verläuft signifikant schneller, als es die demographische Veränderung im Bevölkerungsaufbau erklären könnte [6].

Die wachsende Prävalenz des Diabetes mellitus und des Hypertonus mit den Auswirkungen auf die Niere [9-11] sind Gründe für die dargestellten Wachstumszahlen der ESRD. Übergewicht, bis zur manifesten Adipositas, wirkt diesen beiden genannten Krankheiten zudem als entscheidender prädisponierender Faktor voraus. Weltweit, v.a. in den USA, England und Deutschland steigen die Zahlen der übergewichtigen

Menschen [12-14]. Im Jahre 2005 waren 58% der erwachsenen Männer und 42% der erwachsenen Frauen in Deutschland übergewichtig [15].

Aus dem dargestellten Zusammenhang zwischen den progredienten Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie und dem jährlich weltweit um 7% wachsenden Kollektiv der ESRD Patienten ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit einer globalen Strategie zur präventiven Bekämpfung dieser chronischen, ökonomisch teuren Krankheiten.

Im Zeitraum 1995 bis 2004 stiegen die Gesundheitsausgaben in Deutschland um 47,5 Milliarden Euro (25,5%) [16]. 2004 wurden insgesamt 234 Milliarden Euro (10,6% des BIP) für Gesundheit ausgegeben. Weltweit liegt Deutschland an dritter Stelle, hinter den USA (15,3% des BIP) und der Schweiz (11,6% des BIP). Nach Patientenalter aufgeschlüsselt betragen 2004 in Deutschland die allgemeinen Krankheitskosten für 65- bis 84-jährige 5950 Euro p.a. pro Kopf. Bei über 84-jährigen entstanden Kosten von 14750 Euro p.a. pro Kopf. Krankheitskosten, gesondert betrachtet für die Therapie der ESRD, konnten für Deutschland nicht eruiert werden. Laut verschiedenen int. Studien liegen die Kosten zwischen 31000 bis 76500 Dollar p.a. pro Dialysepatient [5, 17, 18].

In der Zusammenschau der genannten Punkte zu massiv steigenden ESRD-Patientenzahlen, Zunahme prädisponierender Erkrankungen, vermehrten Ausgaben der Gesundheitssysteme und obligatorisch wachsender Lebenserwartung wird deutlich, dass eine effiziente, komplikationsarme Dialyse nicht nur für Ärzte und Patienten wünschenswert ist, sondern eine Entlastung der Gesundheitssysteme darstellt [2, 19].

Ein gut funktionierender Gefäßzugang ist der Schlüssel zu einer schnellen und effizienten Behandlung mit Applikation einer ausreichenden Dialyседosis. Idealerweise sollte er zudem möglichst lange und ohne (kostenträchtige) Komplikationen zugänglich sein. Es ergibt sich daher die Rolle des Gefäßzuges als Achillesferse der Hämodialyse.

Aus ökonomischer Sicht sind die Kosten für die notwendige Erstanlage eines Shunts (nativ / Prothese) oder der Implantation eines Dialysekatheters bedeutsam. Aus Sicht des Patienten, des Arztes und der Pflegekraft sind die Komplikationsrate und die

Lebensdauer des gewählten Zugangsweges wichtige Determinanten. Die Therapiekosten bei Dysfunktion des Zugangs stellen im ambulanten, wie auch stationären Gesundheitssektor wichtige Folgekosten dar. Die Lebensqualität des Patienten wird durch rezidivierende Komplikationen gemindert, während die Morbidität [20, 21] des Patienten ansteigt. Aus Patientensicht sollte der Gefäßzugang daher, bei oftmals bis zu Jahrzehnten andauernder Dialyse, das tgl. Leben nicht zu sehr beeinflussen. Neben einer möglichst langen komplikationsarmen Gesamtfunktionalität, zählt eine zügige, effektive Dialysebehandlung zu den Anforderungen an den Gefäßzugang.

Die Erforschung des idealen Gefäßzuges bestimmt bis heute die Geschichte der Hämodialyse. Es folgt ein kurzer historischer Rückblick, in dessen Anschluss die in unserer Zeit vorherrschenden Zugangswege zur Hämodialyse vorgestellt werden.

Basierend auf der Entdeckung der chemischen Dialyse, erstmals 1861 durch Thomas Graham beschrieben, führte der deutsche Arzt Georg Haas 1924 in Gießen die weltweit erste Hämodialyse durch. In der Folge dessen wurde weltweit an besseren Techniken und Maschinen geforscht. Trotz umfangreicher technischer Entwicklungen, stellte es über Jahrzehnte hinweg ein erhebliches Problem dar, die für eine effiziente Dialyse benötigte Blutmenge vom Patienten bereitzustellen. Anfangs wurden in einer aufwendigen Prozedur Glaskanülen operativ in geeignete Blutgefäße des Patienten eingesetzt. Da diese Kanülen jedoch nicht dauerhaft in den Gefäßen des Patienten verbleiben konnten, war es unmöglich über einen längeren Zeitraum hinweg zu dialysieren. Der Durchbruch auf diesem Gebiet wurde im Jahre 1960 in den USA durch Quinton, Dillard und Scribner [22] erreicht. Zwei Kanülen aus dem damals neuartigen Material Teflon wurden operativ in geeignete Blutgefäße des Patienten eingesetzt. Die Enden der beiden Kanülen wurden extrakorporal miteinander verbunden. Für die Dialyse wurde der entstandene Shunt geöffnet und an den Dialysator angeschlossen. Dieser, später als „Scribner-Shunt“ bezeichnete Gefäßzugang erlaubte zumindest über den Zeitraum von ca. zwei Monaten hinweg den relativ einfachen Gefäßzugang und eröffnete damit erstmals die Möglichkeit chronisch niereninsuffiziente Patienten zu behandeln. In der weiteren Entwicklung wurden ab 1962 verbesserte Shunts, vollständig aus flexiblen Materialien entwickelt, deren Lebensdauer einige Monate bis mehrere Jahre betrug.

Die jedoch für den Blutzugang in der Dialyse entscheidende Arbeit wurde 1966 publiziert. Brescia, Cimino et al. [23] anastomosierten die A. radialis (alternativ heute mgl. A. brachialis) und die V. cephalica und konnten, nach einem „Reifungsprozess“ von einigen Wochen, den so entstandenen Gefäßshunt wiederholt punktieren. Diese Technik verringerte das Infektionsrisiko des Gefäßzuganges entscheidend und erlaubte eine Dialysebehandlung über viele Jahre bis Jahrzehnte. Der „arterio-venöse (AV) Shunt“ gilt bis heute als Gefäßzugang der Wahl [24-27].

Als Alternativen zum AV Shunt haben sich der synthetische AV Shunt aus Goretex Material (PTFE Graft) und der zweilumige, mit einer Muffe (Cuff) versehene, subcutan getunnelte ZVK als Gefäßzugang zur dauerhaften Dialyse etabliert [24, 25, 28].

Der AV Shunt ist nach einhelliger Expertenmeinung (K/DOQI Guidelines: Basierend auf 892 int. Studien einschl. DOPPS I und II (longitudinale „prospektive“ Studien in 7-12 Ländern mit > 12400 beobachteten Pat.)) der Gefäßzugang der Wahl zur Hämodialyse. Gründe hierfür sind die niedrigste eruierte Langzeit-Komplikationsrate, die niedrigste Interventionsrate und die längste Haltbarkeit aller Gefäßzugänge [11, 24-26, 29, 30].

Der Gefäßzugang zur Hämodialyse mittels eines getunnelten, gecufften ZVK [Abbildung 1], welcher idealerweise mit seiner Spitze am Übergang der V. cava superior zum rechten Vorhof liegt, ist die am wenigsten empfohlene Zugangsform [24, 25]. Gründe hierfür ist die in Studien hohe eruierte Komplikationsrate [11, 20, 24, 25, 28, 31] in Form von Kathetherthrombosen [Abbildung 2] und Infektionen (Exitinfektionen, Kathetersepsis) sowie die im Vgl. zu Shunts und Grafts geringere Blutflussrate. Vorteile des Zugangs mittels ZVK sind, dass er bei Patienten mit schlechten peripheren Gefäßverhältnissen mit relativ geringem Aufwand implantiert werden kann (ambulant möglich), und dass der Gefäßzugang danach sofort verfügbar ist. Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren durch die geringe kardiale Belastung (kein Shuntvolumen) [32]. Im Vgl. zum AV-Shunt entfällt zudem das „Abdrücken“ nach der Dialyse.

Vergleicht man die primären Zugangswege der in DOPPS partizipierenden Länder (Deutschland, Frankreich, Japan, Italien, Spanien, Großbritannien, USA) fallen im Jahr 2002 signifikante Unterschiede bzgl. der präferierten Zugangswege auf [33]:

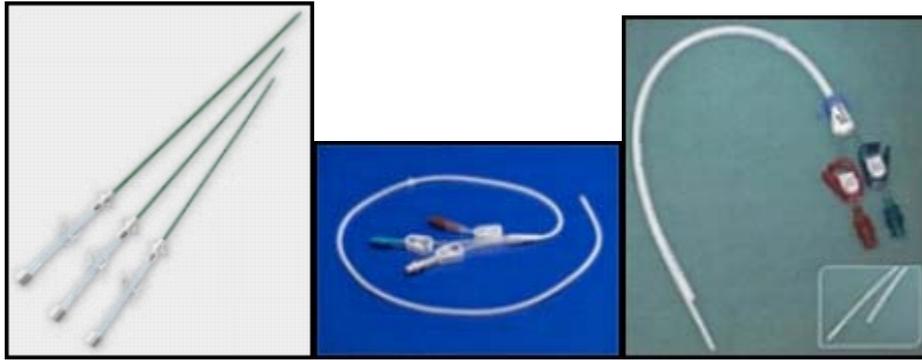


Abbildung 1:

Abbildungen, der in den Dialysezentren verwendeten ZVK-Modelle

Links: Einlumiger ZVK, Bionic: Biocath™; Quelle: www.bionic-jms.de

Mitte: Zweilumiger ZVK, Kendall: Mahurkar™; Quelle: www.kendall.cz

Rechts: Zweilumiger ZVK, Medcomp: ASH-Split™ Bioflex™; Quelle: www.medcompnet.com

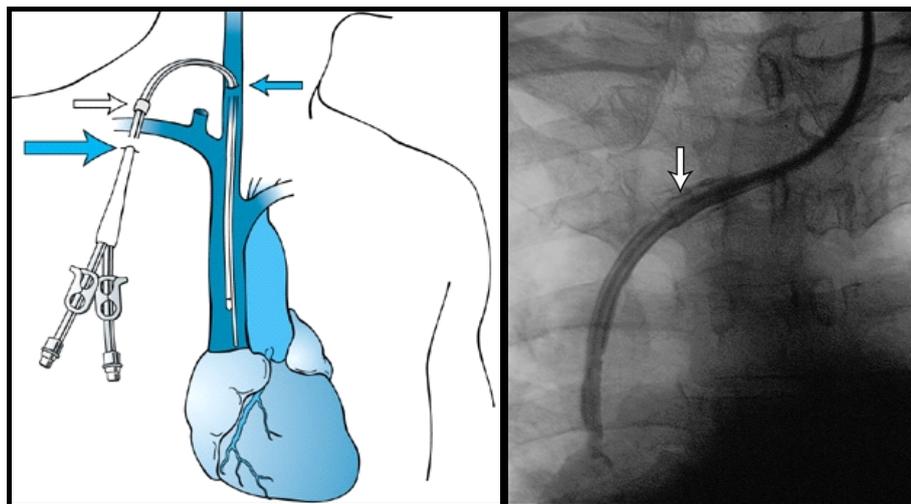


Abbildung 2:

Links: Schema eines doppellumigen, getunnelten, gecufften ZVK in der rechten V. jugularis /
Rechts: Röntgen-KM-Aufnahme eines ZVK mit Katheterthrombose

Links: Der ZVK, mit seinem nach außen sichtbaren Anteil, liegt unter der rechten Clavicula (großer Pfeil). Der weitere Anteil bis zum Eintritt in die rechte V. jugularis liegt subcutan (kleiner Pfeil). Der ZVK hat eine Muffe (Cuff), die durch Einsprossung von endothelialen Zellen als biologische Barriere gegen Bakterien fungiert (weißer Pfeil). Die Katheterspitze liegt lege artis am Übergang V. cava superior zum rechten Vorhof.

Rechts: Austritt von Kontrastmittel im distalen Bereich des ZVK (Pfeil). Dieser Befund ist charakteristisch für eine KT. Typischerweise kommt es zu einer (oft erheblichen) Verlangsamung des Blutflusses und somit inadäquater Dialyseleistung. Es kann versucht werden ambulant zu lysieren. Bei Misserfolg oder kompletten Verschlüssen existieren versch. Therapieoptionen in Form von stationärer syst. Lyse oder operativen Interventionen.

Quelle: Atlas of Diseases of the Kidney: Dialysis as Treatment of ESRD, ©1999

In den europäischen Ländern, zusammen mit Japan, wurden 67-93% (Dtld: 84%) aller prävalenten Dialysepatienten über einen AV-Shunt und nur 3-15% (Dtld: 12%) über einen PTFE-Graft dialysiert. Hingegen betrug der Anteil des AV-Shunts in den USA lediglich 24%, zu Gunsten des PTFE-Grafts mit einem Anteil von 58%. Die Benutzung eines getunnelten ZVK als Dialysezugang variierte innerhalb der teilnehmenden Länder. Die Bandbreite betrug insgesamt 3-22% (Dtld: 4%, USA: 17%).

Deutlich höher lag der ZVK-Anteil als passagere Zugangsmöglichkeit bei Einleitung einer chronischen Hämodialyse [33]. In den europäischen Ländern und Japan betrug der ZVK Anteil der inzidenten Patientenpopulation 15-50%. In den USA stieg der ohnehin hohe Anteil dieser Gruppe von 60% im Jahr 2002 auf 75% im Jahr 2005 an [34].

1.1 PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER STUDIE

Die für die Hämodialyse bedeutsame Thematik des idealen Gefäßzuges ist Gegenstand zahlreicher Studien und Leitlinien. Trotz eindeutiger Ergebnisse zu Gunsten des AV-Shunts als primären Zugangsweg zur Langzeitdialyse wird die Dialyse mittels ZVK, weltweit, aus in der Einleitung genannten Gründen (zunehmend ältere Patienten mit schlechtem Gefäßstatus, Zunahme von Diabetes, Patienten mit Herzinsuffizienz, leicht implantierbar, sofort benutzbar, kosmetische Gründe, etc.) immer häufiger durchgeführt. Es ist daher in den letzten Jahren notwendig geworden, die Charakteristik und die Langzeitergebnisse der Dialyse mittels ZVK genauer zu untersuchen. Insbesondere die Qualität der ermöglichten Dialyse, das Komplikationsspektrum, die komplikationsfreie Überlebensdauer und die verbundenen Kosten sind Gegenstand dieser Untersuchungen.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, anhand von Patientendaten der Dialysezentren Würzburg, Marktheidenfeld und Schweinfurt die Langzeitdialyse mittels ZVK im unterfränkischen Raum zu untersuchen. Neben der Erfassung von patienten- und katheterspezifischen Parametern zur vergleichenden Beurteilung mit Literaturergebnissen, ist es das Ziel durch Einbeziehung der patientenbezogenen Nebenerkrankungen und Medikamente mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Die vorliegende retrospektive, multizentrische Studie bedient sich Patientendaten der Dialysezentren Würzburg, Marktheidenfeld und Schweinfurt. Der untersuchte Beobachtungszeitraum umfasst den 01. Januar 1998 bis 01. Juni 2004. Das Beobachtungsvolumen schließt 31502 beobachtete Kathetertage (86,3 Jahre) ein. Die Datenerhebung wurde zwischen 10/2003 und 06/2004 durchgeführt.

Patienten-Einschlusskriterien waren Hämodialysepflichtigkeit des Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums und als Dialysegefäßzugang einen ein- oder zweilumigen getunnelten, mit einer Muffe (Cuff) versehenen ZVK. Patienten-Ausschlusskriterien existierten nicht bei Erfüllung oben genannter Einschlusskriterien.

2.1.1 DATENERFASSUNG

Die erhobenen Patientendaten wurden den ambulanten Krankenakten und Dialyseprotokollen, sowie der EDV der Dialysezentren entnommen. In den drei untersuchten Zentren wurde „Indication“ (© ET Software Developments GmbH) als Praxis- und Dialysemanagement Software verwendet.

2.2 BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVES

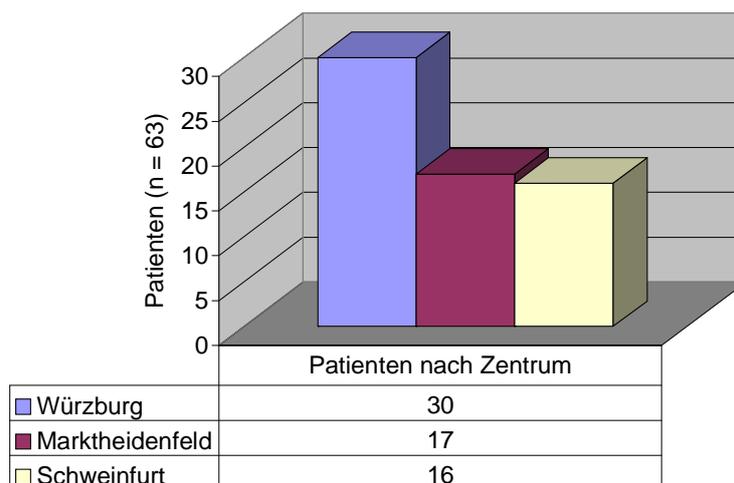


Abbildung 3:

SÄULENDIAGRAMM: Aufschlüsselung der Patienten nach Dialysezentrum
Die meisten in der Studie beobachteten Patienten, n = 30 (47,6%), wurden im Dialysezentrum Würzburg behandelt, n = 17 (27%) aus Marktheidenfeld, n = 16 (25,4%) aus Schweinfurt

An den an der Studie teilnehmenden drei Dialysezentren beobachteten wir im Untersuchungszeitraum insgesamt 63 Hämodialysepatienten mit 67 implantierten zentralen Venenkathetern. Das Dialysezentrum Würzburg stellte mit $n = 30$ (47,6%) die meisten in der Studie beobachteten Patienten. Es folgten Marktheidenfeld mit $n = 17$ (27%) und Schweinfurt mit $n = 16$ (25,4%).

2.3 DATENBANK

Zur Erfassung der zu erhebenden Parameter wurde eine Datenbank (s. Anhang) mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2004 (© Microsoft Corporation) erstellt und anschließend in SPSS Version 14.0 für Windows (© SPSS Inc.) codiert. Im Folgenden wird die inhaltliche Gliederung der Datenbank in neun Themenfelder [2.3.1 - 2.3.9] vorgestellt und die darin aufgenommenen Parameter erläutert.

2.3.1 PATIENTEN

Die verschiedenen aufgenommenen Patientenparameter dienen als Stammdaten zur deskriptiven Darstellung des einzelnen Patienten.

Beginn und Ende des jeweiligen patientenbezogenen (ZVK-)Beobachtungszeitraums, sowie die Tatsache, ob der Patient von Beginn seiner Dialysepflichtigkeit einen ZVK als Gefäßzugang hatte, wurden festgehalten. Der BMI wurde herangezogen, weil er Körpergröße und Körpergewicht in einer Zahl zusammenfasst. Während Adipositas ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer ERSD darstellt, scheint ein niedriger BMI während der Dialyse mit einer erhöhten Morbidität einherzugehen [13, 35-37]. Werte von normalgewichtigen Personen liegen gemäß WHO-Klassifikation zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$. Im höheren Lebensalter > 64 Jahre verschiebt sich das Intervall des Normalgewichts hin zu $24 - 29 \text{ kg/m}^2$.

Patientenparameter in der Datenbank: Name // Vorname // Geschlecht // Geburtsdatum // Alter in Jahren, aktuell bei Datenerhebung // Sterbedatum // Alter in Jahren, erreichtes // Datum, Beginn Dialyse // Alter in Jahren, Beginn Dialyse // Datum, Beginn ZVK-Dialyse // Alter in Jahren, Beginn ZVK-Dialyse // Gewicht in kg, aktuell bei Datenerhebung oder vor Tod // Gewicht in kg, Beginn ZVK-Dialyse // Größe in cm //

BMI in kg/m², aktuell bei Datenerhebung oder vor Tod // BMI in kg/m², Beginn Dialyse mit ZVK // ZVK als primärer Gefäßzugang

2.3.2 GRUNDERKRANKUNGEN

Sieben der häufigsten Grunderkrankungen, die zur Dialysepflichtigkeit eines Patienten führen, wurden als Grundlage für die Klassifizierung des Patientenguts gewählt. Grunderkrankungen, die nicht eindeutig waren oder nicht darunter fielen, wurden unter „Sonstiges“ zusammengefasst.

Grunderkrankungen in der Datenbank: Diabetische Nephropathie // Nephrosklerose // Glomerulonephritis // interstitielle Nephritis // polyzystische Nierendegeneration // Sklerodermie // Sonstige

2.3.3 CO-MORBIDITÄT

Bei dialysepflichtigen Patienten findet sich eine erhebliche Co-Morbidität [38-40]. Um sich ein Bild über das im Patientenkollektiv vorkommende Spektrum an Nebenerkrankungen zu verschaffen und einen möglichen Einfluss auf die Dialyse mittels ZVK zu untersuchen, wurden zwölf häufig vorkommende Erkrankungen ausgewählt, auf welche das Patientengut untersucht wurde.

Nebenerkrankungen in der Datenbank: Diabetes mellitus (Typ 1 o. 2) // KHK // pAVK // cAVK // Infektionen, chronisch oder rezidivierend // diabetische Fußulcera // Herzinsuffizienz (NYHA I – IV) // pulmonale Hypertonie // Herzklappenfehler // Absolute Arrhythmie // Lupus erythematoses // TBVT

2.3.4 MEDIKATION

Das Patientenkollektiv wurde auf die Einnahme von vier Medikamenten untersucht, welche als Dauermedikation während des Beobachtungszeitraumes eingenommen worden sind. Jedes dieser Medikamente beeinflusst das Gerinnungssystem: Markumar als Vitamin-K Antagonist und LMWH als Antithrombin-III Komplexbildner gehören der Gruppe der Antikoagulantien an. ASS als irreversibler Hemmer der Cyclooxygenase I u. II und Clopidogrel als Hemmer der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung gehören der Thrombozytenaggregationshemmer Gruppe an.

Die blutgerinnungshemmende Charakteristik der Medikamente besaß für die Fragestellung der Studie besonderen Wert. Ein möglicher Einfluss der Medikamente [41] auf die Blutflussgeschwindigkeit während der Dialyse und dem Auftreten katheterassoziierter Komplikationen wird in der Literatur kontrovers diskutiert [41-52].

Medikamente in der Datenbank: Markumar // LMWH // ASS // Clopidogrel

2.3.5 LABORPARAMETER

Es wurde im Patientenkollektiv der CRP-Wert als Entzündungsmarker erhoben. Das C-reaktive Protein (CRP) stellt einen verlässlichen Parameter zur Beurteilung entzündlicher Erkrankungen, Infektionen oder chronischer Entzündungsherde dar und ist bei Dialysepatienten mit der Überlebensprognose vergesellschaftet [53-57]. Soweit es die Datenlage zuließ, d.h. wenn Messungen des CRP-Wertes bei dem einzelnen Patienten vorgenommen worden waren, wurden in den ersten sechs Monaten nach ZVK - Implantation bei jedem Patienten zwei CRP-Werte im zeitlichen Abstand von ca. drei Monaten in die Datenbank aufgenommen. Der erste CRP-Wert wurde in den ersten drei Monaten nach Implantation registriert. Der zweite CRP-Wert in den Monaten vier bis sechs. Aus diesen beiden CRP-Intervallwerten wurde der Mittelwert errechnet, der als CRP-Mittelwert Parameter für jeden Patienten erhoben wurde. Ein CRP-Wert $> 0,6$ mg/dl wurde als erhöht betrachtet. Die ausführenden Labore der drei an der Studie teilnehmenden Zentren verwendeten den gleichen Referenzbereich.

Anmerkung: Nicht bei allen Patienten wurden routinemäßig CRP-Messungen durchgeführt, hier kam es zu fehlenden CRP-Parametern im Patientenkollektiv. Es kam zudem vor, dass bedingt durch eine kurze Katheterüberlebenszeit oder Tod des Patienten der resultierende Beobachtungszeitraum des einzelnen Patienten zu kurz war, um einen Wert in den ersten drei oder sechs Monaten nach Implantation zu erheben. Lag in einigen Fällen nur einer der beiden zu erhebenden CRP-Intervallwerte vor, wurde dieser eine Wert in der Auswertung verwendet.

Laborparameter in der Datenbank: CRP - Intervallwert I (zwischen ein bis drei Monaten. Implantation in mg/dl) // CRP - Intervallwert II (zwischen vier bis sieben Monaten. Implantation in mg/dl) // CRP – errechneter MW (aus CRP - Intervallwert I und II in mg/dl)

2.3.6 KATHETER- UND DIALYSEPARAMETER DER IMPLANTierten ZVK

Katheterparameter geben nähere Auskunft über die implantierten ZVK. Festgehalten wurde das Implantationsdatum des jeweiligen ZVK und die Tatsache, ob der ZVK der primäre Gefäßzugang zur Dialyse war. Weiterhin wurde registriert, welcher Art der implantierte ZVK war (ein- / zwei-lumig) und mit welchem Dialysesystem (Cross-Over / Dual-Lumen / Doppelpumpe) die Dialyse durchgeführt wurde. Die Implantationslage der allesamt cervical implantierten ZVK wurde nach rechts / links unterschieden.

Implantiert wurden die ein- oder zweilumigen getunnelten, gecufften ZVK durch verschiedene Operateure. Der größte Anteil der ZVK wurde in der Medizinischen Klinik (Nephrologie) der Universitätsklinik Würzburg implantiert, die Übrigen durch Nephrologen der an der Studie beteiligten Dialysezentren. Eine genauere Aufschlüsselung fand nicht statt. Überwiegend als einlumiger Zugang wurden Katheter der Marke Bionic (Biocath™) verwendet. Bei den zweilumigen Kathetern wurden Katheter der Marke Kendall (Mahurkar™) und Medcomp (ASH-Split-Cath™ Bioflex™) verwendet.

Dialyseparameter werden erhoben, um die Qualität einer Dialysebehandlung zu bewerten. Der Blutfluss (BFR) ist ein Schlüsselparameter einer komplikationslosen, effizienten Dialyse [31, 58-62]. Das Kt/V wird als Bewertungskriterium für die Effizienz und die Qualität einer Dialysebehandlung herangezogen und ist eng mit der Prognose für Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [31, 58, 63-67].

BFR und Kt/V wurden im Beobachtungszeitraum in den ersten sechs Monaten nach Implantation eines ZVK regelmäßig erhoben. Die BFR wurde im Verlauf ein-, drei- und sechs Monate nach Implantation eines ZVK registriert. Der jeweilige BFR-Wert wurde dabei aus drei Blutflusswerten bei unterschiedlichen Dialysebehandlungen errechnet. Aus diesen drei BFR-Mittelwerten ein-, drei- und sechs Monaten nach Implantation, wurde eine errechnete durchschnittliche BFR für jeden Patienten in der Datenbank geführt. Eine BFR unter 200 ml/min wurde als Katheterdysfunktion gewertet.

Anmerkung: Nicht bei allen Patienten konnte der vollständige Datensatz aus drei Durchschnittswerten verwendet werden, da bedingt durch eine kurze Katheterüberlebenszeit oder Tod des Patienten der resultierende Beobachtungszeitraum

des einzelnen Patienten zu kurz war, um einen Wert in den ersten drei oder sechs Monaten nach Implantation zu erheben. Lag daher in einigen Fällen nur einer oder zwei der drei zu erhebenden BFR-Werten vor, wurden die vorhandenen Werte für die Auswertung herangezogen. Bei zwei Patienten waren keine BFR-Werte zu erheben.

Das gleiche Prinzip der Datenerhebung wurde analog für das Kt/V single-pool angewendet. Das Kt/V ist ein aus Harnstoff (Werte vor und nach der Dialyse) und der Dialysedauer berechneter dimensionsloser Parameter zur qualitativen Beurteilung (Harnstoffreduktion bezogen auf das Harnstoffverteilungsvolumen) der Blutreinigung.

Fehlten labortechnisch erhobene Kt/V-Werte, v.a. in länger zurückliegenden Patientendaten zwischen 1997 – 2000, wurden diese anhand der Formel nach Daugirdas [68] nachträglich wie folgt berechnet: $Kt/V = -\ln[(R-0.03)+(4-3.5 \times R)] \times UF/W$ (R = Harnstoff-Reduktionsrate, UF = Volumen Ultrafiltrat, W = Dialyse-Anschlussgewicht)

Anmerkung: In zwölf von insgesamt 67 untersuchten ZVK waren trotz der beschriebenen Berechnungsmöglichkeit keine Kt/V-Werte zu erheben. Dies lag entweder an den (s. Anmerkung BFR) beschriebenen Gründen, oder aber an fehlenden Laborparametern, die eine retrospektive Berechnung unmöglich machten.

Katheter- und Dialyseparameter implantierter ZVK in der Datenbank: ZVK als primärer Gefäßzugang // Implantationsdatum des Katheters // Art des Katheters // Lage des Katheters // Dialysesystem // BFR - MW I (ein Monat nach Implantation, aus drei Blutflusswerten in ml/min) // BFR - MW II (drei Monate nach Implantation, aus drei Blutflusswerten in ml/min) // BFR - MW III (sechs Monate nach Implantation, aus drei Blutflusswerten in ml/min) // BFR – errechneter MW (aus Blutflussrate – MW I bis III in ml/min) // Kt/V – Wert I (ein Monat nach Implantation) // Kt/V – Wert II (drei Monate nach Implantation) // Kt/V – Wert III (sechs Monate nach Implantation) // Kt/V – errechneter MW (aus Kt/V – Wert I bis III)

2.3.7 KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN

Es wurden die erfahrungsgemäß am häufigsten vorkommenden katheterassozierten Komplikationen als Untersuchungsparameter festgelegt und das Patientenkollektiv daraufhin beobachtet.

Neben der Dislokation, die durch eine Fehllage des Katheters zu einer Dysfunktion führt und eine Explantation oder Revision des ZVK notwendig macht, wurde das Auftreten der mit Abstand am häufigsten vorkommenden Komplikation, der KT, untersucht. Bei Auftreten dieser sehr häufig vorkommenden katheterassoziierten Komplikation wurde zusätzlich festgehalten, ob eine ambulante oder stationäre Lysetherapie durchgeführt wurde [s. 2.3.8].

Weiterhin wurden Infektionen registriert. Differenziert gesucht wurde nach „lokalen Exitinfektionen“, „ZVK-Exitinfektionen, welche eine systemische Therapie mit Antibiotika notwendig machten“ und „ZVK-Infektionen mit ausgelöster Sepsis und positiven Blutkulturen“.

Bei jeder vorgekommenen Komplikation wurden der Zeitpunkt des ersten Auftretens nach Katheterimplantation, sowie die Anzahl der evtl. Komplikationswiederholungen, festgehalten.

Katheterassoziierte Komplikationen in der Datenbank: Dislokation // Explantation // Revision // Katheterthrombose // Häufige Exitreizungen und lokale Infektionen – lokale Therapie mit Jod // Exitinfektion – syst. Therapie mit AB // ZVK-Infektion – Sepsis // Bei jeder aufgetretenen Komplikation: Zeitpunkt nach Implantation // Anzahl der Wdh.

2.3.8 THERAPIE UND HOSPITALISATION

Es wurde untersucht, wie oft eine stationäre Therapie nach katheterassoziierten Komplikationen notwendig war und wie lange die erforderliche jeweilige Hospitalisationsdauer (in Tagen) andauerte. Die gesamte Hospitalisationsdauer (in Tagen) pro Patient wurde folglich aus den einzelnen notwendig gewordenen stationären Aufenthalten (in Tagen) errechnet.

Es war zu erwarten, dass KT die mit Abstand häufigste Komplikation sein würden. Daher wurden im Gegensatz zu anderen aufgetretenen Komplikationen drei zusätzliche Parameter untersucht. Registriert wurde, ob die lokale Lysetherapie (in den drei Dialysezentren mit Urokinase 25000 IE / 30min i.v.) ausreichte, oder ob ein stationärer Aufenthalt mit systemischer Lysetherapie, ggf. Röntgen-KM Darstellung notwendig wurde.

Anmerkung: Die Patientenzahl wurde bei Auswertung dieser Fragestellung, bedingt durch die vier im Patientenkollektiv vorgekommenen Katheterwechsel, formal der Zahl der untersuchten Katheter auf $n = 67$ gleich gesetzt. Die vier neuen Katheter wurden als vollwertige Datensätze betrachtet. Dadurch wurde es möglich in den 67 Datensätzen die genaue Hospitalisationsdauer pro Komplikation anzugeben.

Parameter zu Therapie und Hospitalisation in der Datenbank: Ambulante Lyse bei KT // Stationäre Lyse bei KT // Röntgen KM-Darstellung des ZVK // Hospitalisationsdauer n. Komplikation in Tagen // Hospitalisationsdauer, gesamt durch Komplikationen in Tagen

2.3.9 SONDERFÄLLE

In dieser Kategorie wurden Ereignisse aufgenommen, die dazu führten, dass der Katheterbeobachtungszeitraum des einzelnen Patienten endete, ohne dass eine Dysfunktion vorgelegen hat.

Sonderfälle in der Datenbank: Explantation, weil ZVK nicht länger notwendig // Tod mit fkt. ZVK

2.4 DATENANALYSE, STATISTIK UND GRAFISCHE DARSTELLUNGEN

Die Auswertung der Daten und die Interpretation der Ergebnisse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2004 (© Microsoft Corporation), dem Statistik Add-On WinStat für Excel und mit der Statistiksoftware SPSS (Superior Performing Statistical Software) Version 14.0 für Windows (© SPSS Inc.). Diagramme und Tabellen wurden ebenso mit diesen beiden Programmen erstellt. Zusätzlich wurde hier SigmaPlot 2002 Version 8.0 für Windows (© SPSS Inc.) benutzt. Es wurden Säulendiagramme, Kreisdiagramme, Line-Plots, Box-Plots und Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, die entweder Absolutwerte oder Prozentsätze darstellen.

Statistische Tests, die Anwendung gefunden haben:

- (1) Kreuztabellen mit anschließendem χ^2 - Test (Chi-Quadrat-Test) bzw. exakter Test n. Fisher
- (2) einfaktorielle, univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit, wenn nötig, anschließendem Post – Hoc Test Tukey

(1)

Zweidimensionale Kreuztabellen (2x2 Tafel) stellen absolute Häufigkeiten bestimmter Merkmalsausprägungen dar. Mit ihrer Hilfe lässt sich prüfen, ob die Verteilung einer dichotomen Variable in zwei unabhängigen Stichproben signifikant verschieden ist. Im Rahmen dieser statistischen Prozedur erfolgt die statistische Prüfung der Null-Hypothese mittels χ^2 - Test (Chi-Quadrat-Test) bzw. den exakten Test n. Fisher. Diese Analysen sind identisch mit der Frage, ob zwischen den zwei zu untersuchenden Variablen ein Signifikanzunterschied besteht.

Der χ^2 - Test überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen zwei unabhängigen Variablen, die nominalskaliert sind, besteht. Es wird die Nullhypothese, H_0 , zugrunde gelegt. H_0 : Das Merkmal x ist vom Merkmal y stochastisch unabhängig. Diese H_0 - Hypothese wird als wahr angesehen, d.h. die Merkmale sind stochastisch unabhängig voneinander, wenn das Signifikanzniveau bei $p = 1$ liegt. Die H_0 - Hypothese ist abzulehnen, d.h. die Merkmale sind stochastisch abhängig voneinander, wenn für das Signifikanzniveau $p < 0,05$ gilt. In diesem Fall kann man davon ausgehen, dass zwischen den Merkmalen ein nicht zufälliger Zusammenhang besteht.

Der χ^2 - Test sollte nur verwendet werden, wenn die Erwartungswerte aller Zellen > 5 sind. Andernfalls ist, aufgrund seines Rückgriffes auf die hypergeometrische Verteilung [69], der exakte Test n. Fisher zu verwenden.

(2)

Die einfaktorielle, univariate Varianzanalyse (ANOVA) gibt Aufschluss darüber, ob die unabhängige Variable (bzw. der Faktor) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable hat. Besitzt die unabhängige Variable mehr als zwei Stufen (z.B. Markumar: ja / nein / ja, nach Komplikation) wird im Anschluss an die ANOVA ein Post-Hoc Test durchgeführt. Post-Hoc Tests sind Einzelvergleiche, die mit dem Ziel durchgeführt werden, zwischen den einzelnen Stufen der unabhängigen Variable signifikante Unterschiede zu identifizieren. In der vorliegenden Studie wurde der Post-Hoc Test Tukey angewendet.

Voraussetzungen für die Durchführung einer Varianzanalyse sind die Annahmen, dass die abhängigen Variablen in der Population Normalverteilung und Varianzhomogenität

aufweisen. Laut Bortz [70] gilt die Varianzanalyse ab einer Stichprobengröße $n > 10$ gegenüber Voraussetzungsverletzungen als robust. Ab $n > 30$ sei in der Regel von einer Normalverteilung auszugehen. Das Kriterium der Varianzhomogenität kann bei ausreichend großen Stichproben vernachlässigt werden.

Da der vorliegenden Studie ein Patientengut von $n=63$ zur Verfügung steht, kann entsprechend Bortz von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Bei dieser ausreichend großen Stichprobe kann das Verfahren der Varianzanalyse aufgrund seiner Robustheit [70] angewendet werden.

Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ verwendet. D.h. bei einem p-Wert $< 0,05$ kann die Null-Hypothese, es besteht kein Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben, abgelehnt werden.

Anmerkung: Im Ggs. zur verwendeten ANOVA würde bei Verwendung des T-Tests zur Prüfung des Unterschieds zwischen zwei unabhängigen Stichproben der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität Anwendung finden.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTEN

3.1.1 DEMOGRAPHIE DES PATIENTENKOLLEKTIVES

Der Frauenanteil im untersuchten Patientenkollektiv betrug 61,9 % (n = 39), der Männeranteil 38,1 % (n = 24). Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von 1,6:1. Das Durchschnittsalter innerhalb des Patientenkollektivs betrug bei Einschleusung in die Studie 74,8 Jahre. Die Männer wiesen mit 75,1 Jahren im Mittel ein gering höheres Alter auf als die Frauen mit 74,6 Jahren.

Im Verlauf der Studie verstarben während des Beobachtungszeitraumes 24 Patienten. Der Todeszeitpunkt wurde als Endpunkt der jeweiligen Patientenbeobachtung betrachtet, ebenso endete mit dem Tod die Zeitspanne des funktionierenden Katheterüberlebens.

Tabelle 1:
DESKRIPTIVE STATISTIK: Patientenalter bei Start Beobachtung

	Alter (in Jahren)					
	Bei Start Beobachtung					
	n	Ø	max	min	med	SD
Frauen	39	74,6	89	52	76	8,2
Männer	24	75,1	86	44	77,5	9,7
Gesamt	63	74,8	89	52	76	8,7

Der Durchschnitts-BMI innerhalb des Patientenkollektivs lag bei Einschleusung in die Studie bei 24,2 kg/m². Die Frauen wiesen mit 24 kg/m² einen gering niedrigeren Wert auf als die Männer mit 24,5 kg/m².

Tabelle 2:
DESKRIPTIVE STATISTIK: Patienten-BMI bei Start Beobachtung

	BMI (in (in kg/m ²))					
	Bei Start Beobachtung					
	n	Ø	max	min	med	SD
Frauen	35	24	35,4	14,5	23,6	5,1
Männer	22	24,5	37,3	20,3	23,9	3,8
Gesamt	57	24,2	37,3	14,5	23,7	4,6

3.1.2 GEFÄßZUGANG INNERHALB DES PATIENTENKOLLEKTIVES

Einlumige Katheter stellten mit n = 55 (82,1%) das Übergewicht der verwendeten ZVK dar. Mehr als die Hälfte (n = 30) dieser Katheterart steuerte das Dialysezentrum Würzburg zur Studie bei. Die Gruppe der zweilumigen Katheter wuchs zum Ende des Beobachtungszeitraumes an und umfasste insgesamt n = 12 (17,9%). Den größten Anteil an dieser Art von ZVK steuerte das Dialysezentrum Schweinfurt bei. Das Dialysezentrum Marktheidenfeld steuerte als alleiniges Zentrum ausschließlich einlumige ZVK bei.

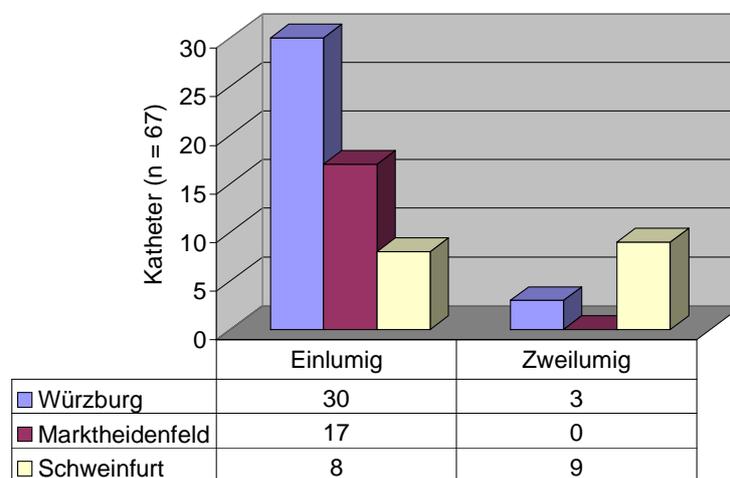


Abbildung 4:
SÄULENDIAGRAMM: Aufschlüsselung der ZVK nach Art und Dialysezentrum
Einlumige ZVK stellten mit n = 55 (82,1%) die größte Gruppe dar.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde darauf untersucht, ob zu Beginn der jeweiligen Dialysepflichtigkeit ein ZVK als primärer Gefäßzugang benutzt wurde. Bei 16 Patienten (25,4%), elf weiblichen und fünf männlichen, war dies der Fall. 47 Patienten (74,6%) wurden vor dem Wechsel zum ZVK mindestens über eine andere Gefäßzugangsform dialysiert.

3.2 GRUNDERKRANKUNGEN

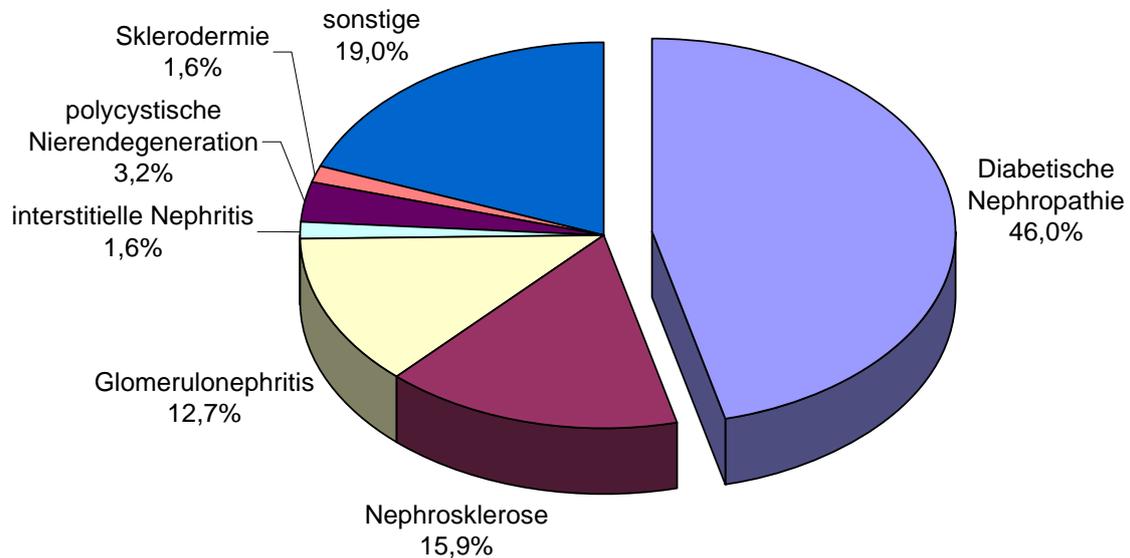


Abbildung 5:

KREISDIAGRAMM: Übersicht Grunderkrankungen im Patientenkollektiv
 Die diabetische Nephropathie war in 46% (n = 29) die Grunderkrankung, die zur Dialyse führte.

Im untersuchten Patientenkollektiv war der häufigste Grund für eine Dialysepflicht die Diabetische Nephropathie [Abbildung 5] mit einem Anteil von 46% (n = 29). An zweiter Stelle folgte die Gruppe „sonstige“, die mit 19% (n = 12) nicht weiter klassifiziert wurde, gefolgt von der Glomerulonephritis mit 12,7% (n = 8).

Vergleicht man das weibliche Patientenkollektiv mit dem männlichen [Tabelle 3] fällt auf, dass der Anteil der diabetischen Nephropathie mit 53,3% (n = 21) innerhalb der Frauen deutlich höher war, als innerhalb der Männer mit 33% (n = 8). Die Männer verzeichneten dagegen bei der Glomerulonephritis mit 20,8% (n = 5) einen größeren Anteil, als die Frauen mit 7,7% (n = 3).

Tabelle 3:
HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Grunderkrankungen, nach Geschlecht
 Die diabetische Nephropathie war in beiden Geschlechtern die häufigste Grunderkrankung.
 Innerhalb des weibl. Kollektives höherer Anteil (53,8%) im Vgl. zum männl. (33,3%)

Grunderkrankung	Gesamt (n = 63)		Frauen (n = 39)		Männer (n = 24)	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Diabetische Nephropathie	29	46	21	53,8	8	33,3
Nephrosklerose	10	15,9	4	10,3	6	25
Glomerulonephritis	8	12,7	3	7,7	5	20,8
interstitielle Nephritis	1	1,6	1	2,6	0	0
polycystische Nierendegeneration	2	3,2	1	2,6	1	4,2
Sklerodermie	1	1,6	1	2,6	0	0
sonstige	12	19	8	20,5	4	16,7
Gesamt	63	100	39	100	24	100

3.3 CO-MORBIDITÄT

Als Co-Morbidität wird eine Erkrankung bezeichnet, an welcher der dialysepflichtige Patient neben seiner Grunderkrankung leidet. Wir untersuchten unser Patientenkollektiv auf zwölf relevante Nebenerkrankungen [Tabelle 4]. In unserem Gesamtkollektiv (n = 63) litt durchschnittlich jeder Patient an 4,8 dieser für uns relevanten Erkrankungen (median = 5, SD = 2,1). Innerhalb des weiblichen Kollektivs lag dabei der Durchschnittswert mit 4,9 leicht höher, als innerhalb des männlichen Patientenguts mit 4,6. Die Spannweite betrug null (ein männlicher Patient ohne Co-Morbidität) bis zehn (eine weibliche multimorbide Patientin). Der Häufigkeitsgipfel lag bei sechs Nebenerkrankungen (14 Patienten) [Tabelle 5].

Die KHK mit einem Vorkommen von 76,2% im gesamten Patientenkollektiv lag als häufigste Co-Morbidität an erster Stelle, gefolgt vom Diabetes mellitus (Typ 1 o. 2) mit 60,3% und chronischen Infektionskrankheiten mit 58,7% [Tabelle 4]. Diese Rangfolge war bei beiden Geschlechtern gleich, wobei zwei Auffälligkeiten anzumerken sind: Die KHK besaß im Frauenkollektiv mit 82,1% deutlich mehr Gewicht hat, als im Männerkollektiv mit 66,7%. Die pAVK spielte dagegen mit 33,3% im weiblichen Patientengut eine geringere Rolle, während im männlichen Kollektiv jeder zweite Patient betroffen war. Anzumerken ist, dass die Gruppe der NYHA Erkrankungen in aufgeschlüsselter Form als NYHA I-IV betrachtet wurde. Fasste man die einzelnen Schweregrade der NYHA Klassifizierung als Herzinsuffizienz Gruppe zusammen, würde sie als eigenständige Co-Morbidität den ersten Platz bei beiden Geschlechtern belegen.

Tabelle 4:

HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Nebenerkrankungen, nach Geschlecht
 Die Rangfolge der Co-Morbidität war in beiden Geschlechtern gleich. Die KHK besaß im Frauenkollektiv mit 82,1% deutlich mehr Gewicht als im Männerkollektiv mit 66,7%. Die pAVK spielte dagegen mit 33,3% im weiblichen Patientengut eine untergeordnete Rolle, während im männlichen Kollektiv jeder zweite Patient betroffen war.

Co-Morbiditäten	Gesamt (n = 63)		Frauen (n = 39)		Männer (n = 24)	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
pAVK	25	39,7	13	33,3	12	50
cAVK	30	47,6	18	46,2	12	50
KHK	48	76,2	32	82,1	16	66,7
Diabetes Mellitus (I o. II)	38	60,3	25	64,1	13	54,2
Infektionen, chronisch	37	58,7	24	61,5	13	54,2
diabetische Fußulcera	11	17,5	7	17,9	4	16,7
NYHA 1	4	6,3	3	7,7	1	4,2
NYHA 2	25	39,7	17	43,6	8	33,3
NYHA 3	20	31,7	11	28,2	9	37,5
NYHA 4	3	4,8	3	7,7	0	0
pulmonale Hypertonie	4	6,3	2	5,1	2	8,3
Herzklappenfehler	24	38,1	16	41	8	33,3
Absolute Arrhythmie	25	39,7	18	46,2	7	29,2
Lupus erythematodes	0	0	0	0	0	0
TBVT	8	12,7	3	7,7	5	20,8

Tabelle 5:

HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Co-Morbidität pro Patient, nach Geschlecht

	Co-Morbiditäten pro Patient										Gesamt
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	
Weiblich	1	1	3	3	6	9	10	3	2	1	39
Männlich	0	2	3	5	2	2	4	3	3	0	24
Gesamt	1	3	6	8	8	11	14	6	5	1	63

3.3.1 DIABETES MELLITUS

3.3.1.1 DIABETES MELLITUS VS. BLUTFLUSSRATE

Es konnte mittels durchgeführter ANOVA kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diabetes Erkrankung und der gemessenen BFR erhoben werden [Anhang, Tabelle 19].

3.3.1.2 DIABETES MELLITUS VS. Kt/V

Ebenso ließ sich mittels ANOVA kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diabetes Erkrankung und der erhobenen Kt/V nachweisen [Anhang, Tabelle 20].

3.3.1.3 DIABETES MELLITUS VS. AUFTRETEN EINER KT

Eine durchgeführter χ^2 - Test erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diabeteserkrankung und dem Auftreten einer KT [Anhang, Tabelle 21]. Eine durchgeführte ANOVA konnte keinen Zusammenhang zwischen Diabetes und dem Zeitpunkt des Auftretens einer KT nachweisen [Anhang, Tabelle 22]

3.4 MEDIKATION

Wir untersuchten unser Patientenkollektiv auf die Einnahme von vier für uns relevanten Medikamenten, welche u.a. die Blutgerinnung und die Thrombozytenaggregation hemmen. Das Medikament, welches am häufigsten im Patientenkollektiv eingenommen wurde [Tabelle 6], war Markumar (in der Statistik unterteilt in Dauermedikation und Medikation nach katheterassoziierter Komplikation) mit insgesamt 44,4% (n = 28), gefolgt von ASS mit 34,9% (n = 22) und Clopidogrel mit 17,9% (n = 11). LMWH wurde von keinem Patienten als Dauermedikation eingenommen

Tabelle 6:
HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Medikamente im Patientenkollektiv
Markumar (in der Statistik unterteilt in Dauermedikation und Medikation nach katheterassoziierter Komplikation) wurde mit insgesamt 44,4% (n = 28) am häufigsten eingenommen. Es folgten ASS mit 34,9% (n = 22) und Clopidogrel mit 17,9% (n = 11).

	Markumar		LMWH		ASS		Clopidogrel	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Nein	35	55,6	63	100	41	65,1	52	82,5
Ja	21	33,3	0	0	22	34,9	11	17,5
Ja, nach Komplikation	7	11,1						
Gesamt	63	100	63	100	63	100	63	100

Die Aufschlüsselung Medikamente pro Patient ergab, dass 20,6% der Patienten (n = 13) keines der für uns relevanten Medikamente eingenommen haben. Der größte Teil der Patienten mit 63,5% (n = 40) nahm eines der vier Medikamente ein. Eine weibliche Patientin benötigte als Einzige drei der vier untersuchten Medikamente.

3.4.1 MARKUMAR

3.4.1.1 MARKUMAR VS. HERZKLAPPENFEHLER UND ABS. ARRHYTHMIE

Ein vorliegender Herzklappenfehler oder eine Absolute Arrhythmie waren der häufigste Grund für das Einnehmen von Markumar. 54% der Patienten (n = 13) mit Herzklappenfehlern und 64% der Patienten (n = 16) mit Absoluter Arrhythmie nahmen

Markumar ein. Diese Zusammenhänge zwischen Medikament und Erkrankung waren im χ^2 - Test statistisch signifikant [Anhang Tabelle 23]: Markumar vs. Herzklappenfehler ($p = 0,007$), Markumar vs. Absolute Arrhythmie ($p = 0,027$). Für kein anderes Medikament gab es einen signifikanten Zusammenhang mit einer einzelnen Erkrankung.

3.4.1.2 MARKUMAR VS. BLUTFLUSSRATE

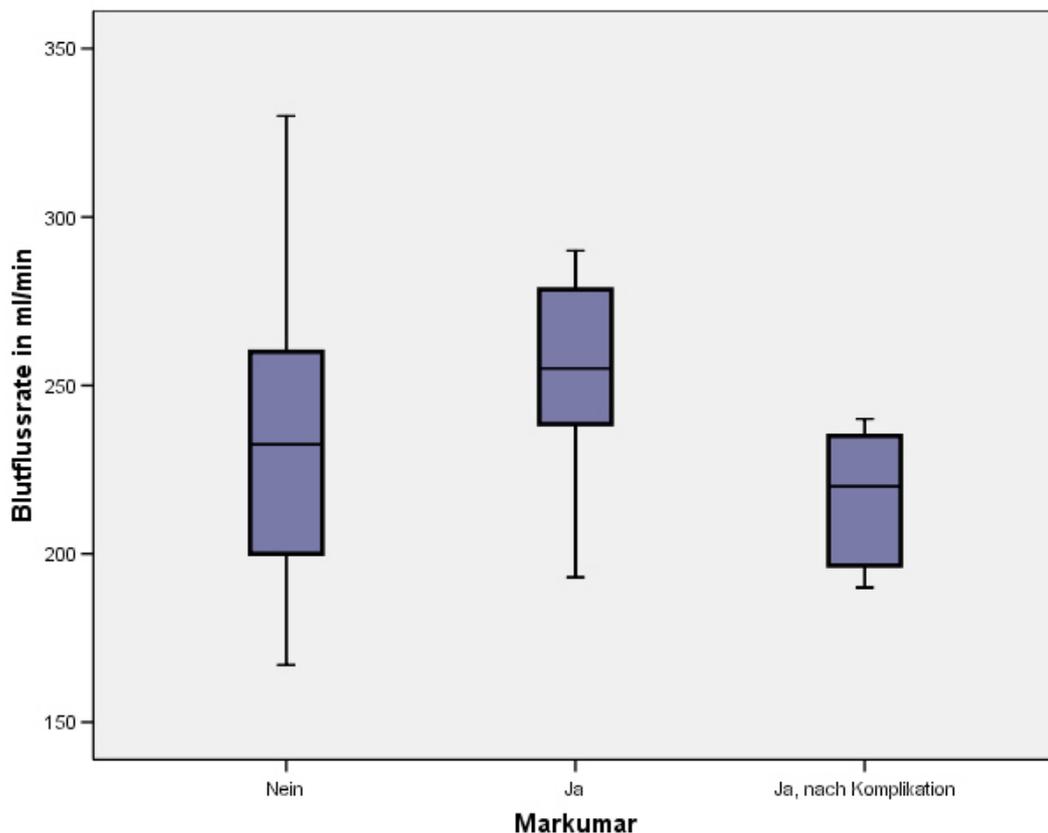


Abbildung 6:

BOXPLOT: Markumar vs. Blutflussrate in ml/min

Bei Patienten, die Markumar einnahmen, lag die durchschnittliche BFR bei 255 ml/min.

Ohne Markumar lag die durchschnittliche BFR bei 232 ml/min.

Es wurde mittels deskriptiver Statistik [Abbildung 6] und ANOVA [Tabelle 7] untersucht, ob die Einnahme von Markumar einen Einfluss auf die Blutflussrate in unserem Patientenkollektiv besitzt. Bei Patienten, die Markumar aufgrund ihrer Grundkrankheit oder einer Co-Morbidität eingenommen haben ($n = 20, 30,7\%$), lag die

durchschnittliche BFR bei 255 ml/min. Bei Patienten ohne Markumar Einnahme (n = 38, 58,5%) lag die durchschnittliche BFR bei 232 ml/min. Die durchgeführte ANOVA weist mit einem p = 0,005 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Markumar und der Blutflussrate nach.

Tabelle 7:

ONEWAY ANOVA und POST-TUKEY-HSD: Markumar vs. Blutflussrate in ml/min
Die durchgeführte ANOVA zeigt mit einem p = 0,005 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Markumar und der Blutflussrate.

Markumar	Blutflussrate in ml/min							
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	38	231,76	33,035	5,359	220,9	242,62	167	330
Ja	20	254,85	25,636	5,732	242,85	266,85	193	290
Ja, nach Komplikation	7	216,14	21,698	8,201	196,08	236,21	190	240
Gesamt	65	237,18	32,149	3,988	229,22	245,15	167	330

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	10457,509	2	5228,755	5,821	,005
Innerhalb der Gruppen	55690,276	62	898,230		
Gesamt	66147,785	64			

(I) Markumar	(J) Markumar	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Nein	Ja	-23,087*	8,279	,019	-42,97	-3,21
	Ja, nach Komplikation	15,620	12,327	,419	-13,98	45,22
Ja	Nein	23,087*	8,279	,019	3,21	42,97
	Ja, nach Komplikation	38,707*	13,162	,013	7,10	70,31
Ja, nach Komplikation	Nein	-15,620	12,327	,419	-45,22	13,98
	Ja	-38,707*	13,162	,013	-70,31	-7,10

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

Zu beachten ist, dass diese ANOVA sieben Patienten (10,7%) in unserem Patientenkollektiv berücksichtigte, die nach einer katheterassoziierten Komplikation mit der Markumar Einnahme begonnen hatten. Um isoliert den für uns wichtigen Zusammenhang zwischen Markumar-Patienten und nicht Markumar-Patienten zu belegen, wurde der Post-Tukey-HSD durchgeführt. Im Vergleich zwischen den einzelnen Markumar-Gruppen (ja / nein / ja, nach Komplikation) lässt sich durch diesen Test der statistisch signifikante Zusammenhang (p = 0,019) zwischen BFR und Antikoagulation belegen. Zu erwähnen ist, dass die Pat. Zahl der ZVK Zahl von 67 gleichgesetzt wurde. Für zwei Patienten waren keine Blutflusswerte vorhanden [3.6.5].

3.4.1.3 MARKUMAR VS. KT/V

Analog zu [4.4.1.2] sollte der Einfluss des antikoagulierenden Markumars auf die Kt/V untersucht werden. Es zeigte sich bei dieser Fragestellung kein signifikanter Zusammenhang [Tabelle 8].

Tabelle 8:

ONEWAY ANOVA: Markumar vs. Kt/V

Die durchgeführte ANOVA zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Markumar und der gemessenen Kt/V

ONEWAY deskriptive Statistiken

Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	29	1,3969	,32874	,06105	1,2718	1,5219	,85	2,24
Ja	19	1,4800	,38903	,08925	1,2925	1,6675	1,03	2,53
Ja, nach Komplikation	7	1,3886	,38173	,14428	1,0355	1,7416	,97	2,14
Gesamt	55	1,4245	,35261	,04755	1,3292	1,5199	,85	2,53

ONEWAY ANOVA

Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,090	2	,045	,352	,705
Innerhalb der Gruppen	6,625	52	,127		
Gesamt	6,714	54			

3.4.1.4 MARKUMAR VS. AUFTRETEN EINER KT

Durch den in [3.4.1.2] nachgewiesenen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Markumar und einer verbesserten durchschnittlichen Blutflussrate, war nun die Hypothese, dass weniger KT unter Markumar Einnahme aufgetreten sind. Dies konnte ein durchgeführter χ^2 - Test [Tabelle 9] jedoch nicht bestätigen. Bei 22 Markumar einnehmenden Pat. trat in 50% der Fälle eine KT auf. Im Kollektiv der nicht Markumar einnehmenden Pat. verhielt es sich ähnlich ausgewogen.

Eine durchgeführte ANOVA wies zudem keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Markumar und dem Zeitpunkt des Auftretens einer KT als Erstkomplikation (n = 32) nach [Anhang Tabelle 24].

Anmerkung: Die Pat. Zahl wurde der ZVK Zahl von 67 gleichgesetzt. Zu beachten ist, dass bei dem durchgeführten χ^2 - Test die sieben Fälle von „Markumar-Einnahme nach katheterassoziiertes Komplikation“, der Gruppe der „nicht Markumar einnehmenden

Patienten“ zugeordnet worden sind. Das begründet sich dadurch, dass die hier zu untersuchende KT in allen sieben Fällen vor der Medikamenteneinnahme auftrat; der Patient diese Komplikation also ohne Markumar erlitten hat.

Tabelle 9:
KREUZTABELLE. χ^2 - TEST: Markumar vs. Auftreten einer Katheterthrombose

			Katheterthrombose		Gesamt
			Nein	Ja	
Markumar	Nein	Anzahl	21	24	45
		% von Markumar	46,7%	53,3%	100,0%
		% von Katheterthrombose	65,6%	68,6%	67,2%
		% der Gesamtzahl	31,3%	35,8%	67,2%
	Ja	Anzahl	11	11	22
		% von Markumar	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Katheterthrombose	34,4%	31,4%	32,8%
		% der Gesamtzahl	16,4%	16,4%	32,8%
Gesamt	Anzahl	32	35	67	
	% von Markumar	47,8%	52,2%	100,0%	
	% von Katheterthrombose	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	47,8%	52,2%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,066 ^b	1	,798	1,000	,501
Kontinuitätskorrektur ^a	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,066	1	,798		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,065	1	,799		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,51.

Weiterhin war es von Interesse, ob nach einer aufgetretenen KT eine neu initiierte Therapie mit Markumar, primär nicht antikoagulierte Pat. nachhaltig vor einem KT-Rezidiv schützt. Dieses Vorgehen wurde bei nur sieben Pat. gewählt. Es bestand keine generelle Therapieempfehlung oder Therapieprotokoll, dieses Procedere zu folgen. Das Ergebnis bei dieser sehr kleinen Stichprobe zeigte bei vier Pat. ein KT-Rezidiv (57,1%), drei Pat. blieben während des Beobachtungszeitraumes nach einmaliger KT Rezidivfrei.

3.4.2 ASS UND CLOPIDOGREL

Für die im Patientenkollektiv eingenommenen Medikamente ASS (34,9%, n = 22) und Clopidogrel (17,9%, n = 11) war kein signifikanter Einfluss auf die BFR nachzuweisen. ASS vs. BFR (p = 0,690) und Clopidogrel vs. BFR (p = 0,697).

Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Einnahme von ASS und Clopidogrel und dem Auftreten einer KT. ASS vs. KT (p = 0,223) und Clopidogrel vs. KT (p = 0,130) [Anhang Tabelle 25, Tabelle 26]. Die Kontrollgruppe der Pat., welche keines der auf die Blutgerinnung Einfluss nehmenden Medikamente (Aspirin / Clopidogrel / Markumar) eingenommen hatte (25,4%, n = 17), zeigte einen ebenso nicht signifikanten Zusammenhang zum Auftreten einer KT auf (p = 0,585) [Anhang Tabelle 27].

3.5 LABORPARAMETER

Der durchschnittlich gemessene CRP-Wert innerhalb des Patientenkollektives mit 67 ZVK, lag bei 6,18 mg/dl und somit über dem als Normalwert angesehenen 0,6 mg/dl. Bekannt ist, dass bei Dialysepatienten der CRP-Wert erhöht sein kann und mit der Überlebensprognose vergesellschaftet ist [53-57]. Auch in unserem Patientenkollektiv kann aufgrund der erhobenen Ergebnisse von einer durchschnittlich erhöhten „Baseline“ des CRP-Wertes gesprochen werden. Zu beachten ist, dass 23 Werte (34,3%) fehlten [vgl. 2.3.5] und es zudem in der täglichen Praxis zu einem Selektionsbias des Patientenguts kommt, da CRP-Werte aus ökonomischen Gründen nicht regelmäßig, sondern v.a. bei Verdacht auf einen bakteriellen Infekt abgenommen werden.

Tabelle 10:

DESKRIPTIVE STATISTIK: CRP-Werte in den ersten sechs Monate n. Implantation des ZVK. Der durchschnittliche gemessene CRP-Wert betrug 6,18 mg/dl. 23 Werte (34,3%) fehlten

N	Gültig	44
	Fehlend	23
Mittelwert		6,1761
Standardfehler des Mittelwertes		1,67098
Median		1,8750
Standardabweichung		11,08400
Varianz		122,855
Spannweite		41,74
Minimum		,26
Maximum		42,00

3.6 KATHETER- UND DIALYSEPARAMETER DER IMPLANTIERTEN ZVK

3.6.1 ZVK IM KATHETERKOLLEKTIV

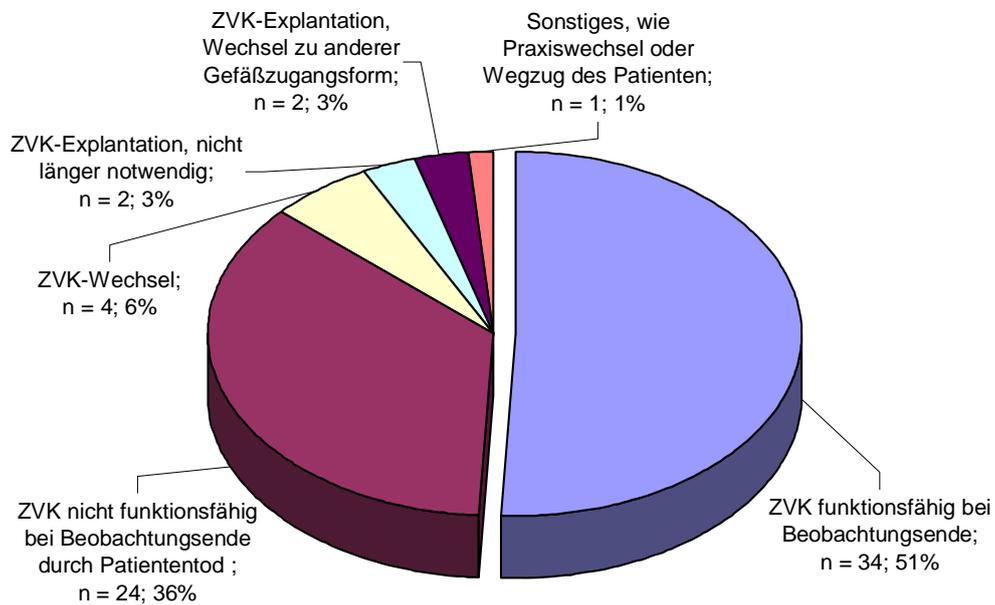


Abbildung 7:
KREISDIAGRAMM: Charakteristika der beobachteten ZVK im Katheterkollektiv

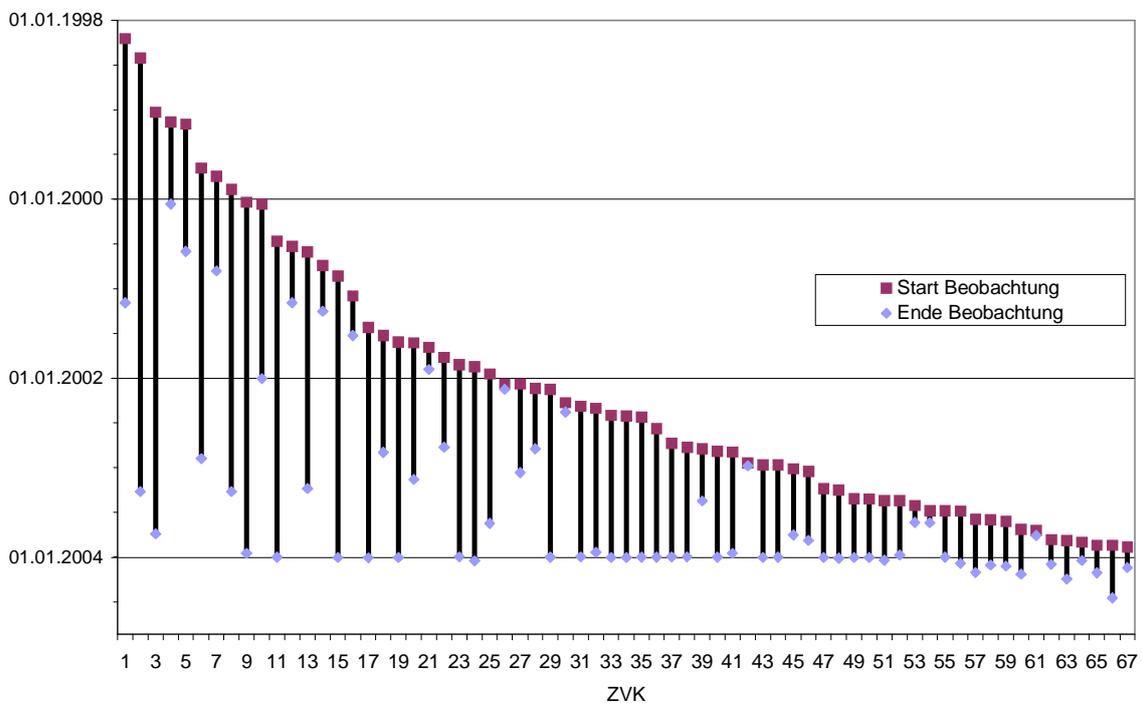


Abbildung 8:
BALKENDIAGRAMM: Beobachtungszeiträume aller ZVK

[Abbildung 7] gibt die aufgetretenen Gründe und deren Häufigkeit für das Ausscheiden der ZVK aus der Studie an. In 51% der Fälle (n = 34) waren die ZVK zum Beobachtungsende funktionsfähig. In 36% der Fälle (n = 24) war das Ableben des Patienten mit fkt. Katheter der Grund für das Ausscheiden des ZVK aus der Studie. [Abbildung 8] verdeutlicht grafisch, wie sich die jeweiligen Beobachtungszeiträume der einzelnen ZVK gestaltet haben.

3.6.2 ZVK MIT KOMPLIKATIONEN IM KATHETERKOLLEKTIV

Komplikationen traten in 40 der 67 ZVK (59,9%) auf. In den 27 nicht betroffenen ZVK (40,3%) registrierten wir innerhalb des Beobachtungszeitraumes durchschnittlich einen komplikationsfreien Überlebenszeitraum von 374,9 Tagen (min: 11 Tage, max: 1232, median: 243 Tage). Zur Aufschlüsselung der Komplikationen siehe [3.7].

3.6.3 LAGE UND ART DER ZVK

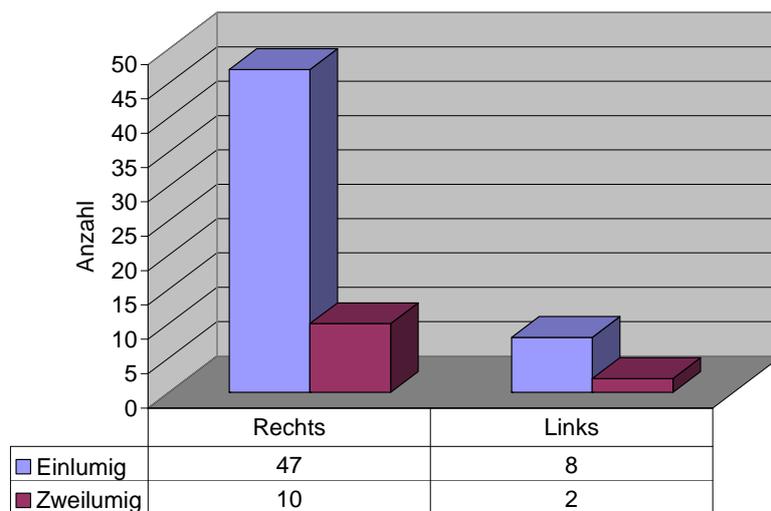


Abbildung 9:
SÄULENDIAGRAMM: Lage und Art der beobachteten ZVK

Es wurden insgesamt n = 67 ZVK beobachtet. Rechts implantiert lagen n = 57 (85,1%), links n = 10 (14,9%). Die einlumigen ZVK hatten am gesamten ZVK-Kollektiv einen Anteil von n = 55 (82,1%), die zweilumigen n = 12 (17,9%). In der Gruppe der Rechts-ZVK waren n = 47 (82,5%) einlumig und n = 10 (17,5%) zweilumig. In der Gruppe der Links-ZVK waren es n = 8 (80%) einlumig und n = 2 (20%) zweilumig.

3.6.3.1 LAGE DES ZVK VS. AUFGETRETENER KOMPLIKATIONEN

Komplikationen traten in 40 der 67 ZVK (57,9%) auf. In 9 Fällen (22,5% von 40 betroffenen ZVK) handelte es sich um links implantierte Katheter. Da sich insgesamt in unserem Katheterkollektiv zehn linksimplantierte ZVK befanden, bedeutet dies, dass in 90% aller linksimplantierten ZVK mindestens eine Komplikation (plus evtl. Wiederholungen) aufgetreten ist. In rechtsseitig implantierten ZVK kam es in 31 Fällen (77,5% von 40 betroffenen ZVK) zu mindestens einer Komplikation. Bei einer Gesamtzahl von 57 rechtsimplantierten ZVK waren somit nur 54,4% (n = 31) dieser Gruppe betroffen. Ein Zusammenhang zwischen der implantierten Lage des ZVK und dem Auftreten einer katheterassoziierten Komplikation war im χ^2 - Test statistisch [Tabelle 11] signifikant. Es besteht ein Signifikanzniveau von $p = 0,033$. Ein höheres Risiko für das Auftreten einer katheterassoziierten Komplikation lässt sich daher für linksseitig implantierte ZVK nachweisen.

Tabelle 11:

KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Lage des ZVK vs. ZVK mit aufgetretenen Komplikationen
 Der Zusammenhang zwischen der ZVK-Lage und dem Auftreten einer katheterassoziierten Komplikation war im χ^2 - Test statistisch signifikant: $p = 0,033$

		Lage des Katheters		Gesamt
		Rechts	Links	
Anzahl Katheter in denen eine Komplikation aufgetreten ist (ohne lokale Exitinf.)	Nein	26	1	27
	Ja	31	9	40
Gesamt		57	10	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,485 ^b	1	,034		
Kontinuitätskorrektur ^a	3,127	1	,077		
Likelihood-Quotient	5,262	1	,022		
Exakter Test nach Fisher				,041	,033
Zusammenhang linear-mit-linear	4,418	1	,036		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,03.

3.6.3.2 LAGE DES ZVK vs. AUFGETRETENER KT

KT kamen (plus evtl. Wdh.) in 35 von 67 ZVK (52,2%) vor. In n = 9 (25,7% von 35 ZVK mit aufgetretenen KT) handelte es sich um links implantierte Katheter, d.h., dass in 90% aller linksimplantierten ZVK (n = 10) mindestens eine KT (plus evtl. Wiederholungen) aufgetreten ist. In rechtsseitig implantierten ZVK kam es in 26 Fällen zu mindestens einer KT. Dies bedeutet analog zu [3.6.3.1], dass 74,3% aller 35 von einer KT betroffenen ZVK rechtsseitig implantiert waren, aber in Relation zur Gesamtzahl von 57 rechtsimplantierten ZVK somit nur 45,6% (n = 26) dieser Gruppe betroffen waren. Es liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Implantationslage des ZVK und dem Auftreten einer KT mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ im χ^2 - Test vor [Tabelle 12] Ein höheres Risiko für das Auftreten einer KT lässt sich daher für linksseitig implantierte ZVK nachweisen.

Tabelle 12:

KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Lage des ZVK vs. ZVK mit Kathetherthrombose
 Der Zusammenhang zwischen der ZVK-Lage und dem Auftreten einer KT war im χ^2 -Test statistisch signifikant: $p = 0,01$.

		Lage des Katheters		Gesamt
		Rechts	Links	
Kathetherthrombose	Nein	31	1	32
	Ja	26	9	35
Gesamt		57	10	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson ^b	6,718	1	,010		
Kontinuitätskorrektur ^a	5,057	1	,025		
Likelihood-Quotient	7,666	1	,006		
Exakter Test nach Fisher				,014	,010
Zusammenhang linear-mit-linear	6,617	1	,010		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,78.

3.6.3.3 LAGE DES ZVK VS. DIALYSEPARAMETER

Mögliche Zusammenhänge zwischen ZVK-Lage und den erhobenen Dialyseparametern wurden mittels ANOVAs untersucht. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des ZVK vs. BFR sowie Kt/V [Anhang Tabelle 28] nachweisen.

3.6.4 VERWENDETE DIALYSESYSTEME

Am häufigsten wurde das Cross-Over Dialysesystem, welches eine kontinuierliche Pumpenaktion erlaubt, mit n = 47 (70,1%) verwendet.

Tabelle 13:
HÄUFIGKEITSTABELLE: Verwendete Dialysesysteme

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Cross-Over	47	70,1	70,1
Dual Lumen	12	17,9	17,9
Doppelpumpe	8	11,9	11,9
Gesamt	67	100	100

3.6.5 BLUTFLUSSRATE IM KATHETERKOLLEKTIV

Die durchschnittliche im Katheterkollektiv gemessene BFR betrug 237,18 ml/min. In 65 der 67 ZVK (97%) konnten dabei gültige Messwerte erhoben werden.

Tabelle 14:
DESKRIPTIVE STATISTIK: BFR in den ersten sechs Monate nach Implantation des ZVK

N	Gültig	65
	Fehlend	2
Mittelwert		237,18
Standardfehler des Mittelwertes		3,988
Median		240,00
Standardabweichung		32,149
Varianz		1033,559
Spannweite		163
Minimum		167
Maximum		330

Zur Messmethode und zur Relevanz der BFR [vgl. auch 2.3.6]. Zum Zusammenhang zwischen Blutflussrate unter Einnahme von Markumar [siehe 3.4.1.2].

3.6.6 KT/V IM KATHETERKOLLEKTIV

Die durchschnittliche im Katheterkollektiv gemessene Kt/V single pool betrug 1,42 [Tabelle 15]. In 55 der 67 ZVK (82,1%) konnten dabei gültige Messwerte erhoben werden. Zur Messmethode und zur Relevanz der Kt/V [vgl. 2.3.6]. Zum Zusammenhang Kt/V unter Markumar-Einnahme [vgl. 4.4.1.3].

Tabelle 15:
DESKRIPTIVE STATISTIK: Kt/V single pool in den ersten sechs Monate nach Implantation des ZVK

N	Gültig	55
	Fehlend	12
Mittelwert		1,4245
Standardfehler des Mittelwertes		,04755
Median		1,3400
Standardabweichung		,35261
Varianz		,124
Spannweite		1,68
Minimum		,85
Maximum		2,53

3.7 KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN

Das folgende Kapitel behandelt die aufgetretenen katheterassoziierten Komplikationen im Patientenkollektiv. Die erfahrungsgemäß wichtigsten Komplikationen wurden bereits im Vorfeld als Untersuchungsparameter festgelegt [2.3.7].

Anmerkung: Lokale Exitinfektionen stellten eine häufige, jedoch schwierig zu untersuchende Komplikation dar. Die Diagnose dieser Komplikation zeigte sich in dieser retrospektiven Studie wenig standardisiert und subjektiven Einflüssen ausgesetzt, ferner war die Dokumentation variabel. Es wurden deshalb nur Infekte gewertet, die eine systemische Antibiose nach sich zogen.

3.7.1 ZVK MIT AUFGETRETENEN KOMPLIKATIONEN

In unserem Katheterkollektiv kam es in 57,9% (n = 40) der ZVK zu mindestens einer katheterassoziierten Komplikation. 40,3% (n = 27) aller ZVK überlebten ohne jegliche Komplikation ihren individuellen Beobachtungszeitraum.

3.7.2 ERSTKOMPLIKATIONEN

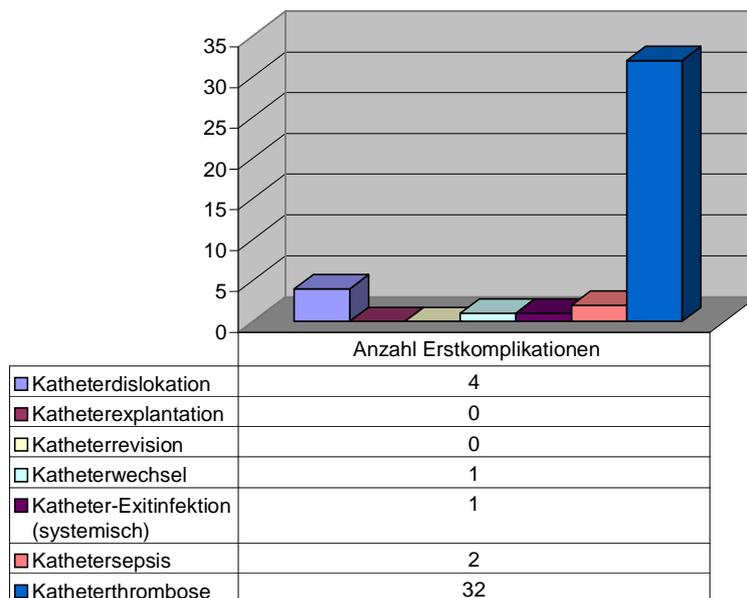


Abbildung 10:

SÄULENDIAGRAMM: Katheterassoziierte Komplikationen als Erstkomplikation
 Die KT trat mit Abstand als häufigste Erstkomplikation auf. n = 32 Ereignisse bedeuteten einen Anteil von 80% bei einer Gesamtzahl von Erstkomplifikationen n = 40

Eine Erstkomplikation bezeichnete die erste aufgetretene Komplikation, egal welcher Art, für den einzelnen ZVK in dessen Lebenszeitraum. Danach aufgetretene Komplikationen oder eine Wiederholung des ersten Ereignisses wurden unter diesem Punkt nicht mehr berücksichtigt.

In 40 von 67 von uns beobachteten ZVK (59,7%) trat mindestens eine Komplikation auf. Betrachtet man die Charakteristika der Erstkomplifikationen in diesen 40 ZVK [Abbildung 10], fällt die KT als die mit Abstand häufigste Erstkomplikation auf. n = 32 Ereignisse bedeuteten einen Anteil von 80% an den Erstkomplifikationen. An zweiter Stelle folgte die Katheterdislokation mit n = 4 (10%).

3.7.3 ERSTKOMPLIKATIONEN, ZEITPUNKT DES AUFTRETENS

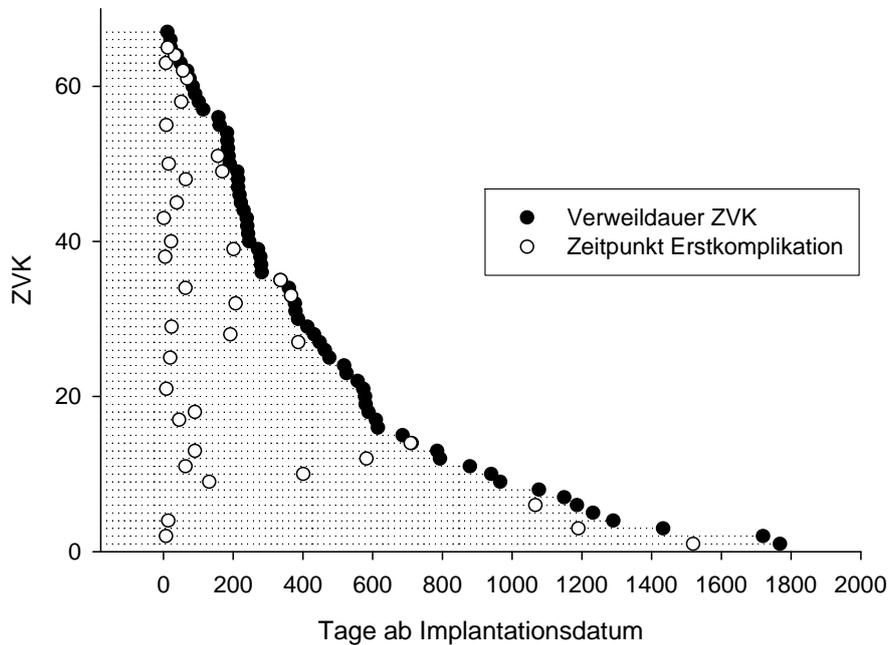


Abbildung 11:
 PUNKTDIAGRAMM: Verweildauer ZVK vs. Zeitpunkt Erstkomplikationen
 Für die von katheterassoziierten Komplikationen betroffenen ZVK, n = 39 (58,2%), ist der Zeitpunkt der aufgetretenen Erstkomplikation, egal welcher Art, dargestellt. Für die komplikationsfreien ZVK, n = 28 (41,8%), ist die Verweildauer n. Implantation dargestellt.

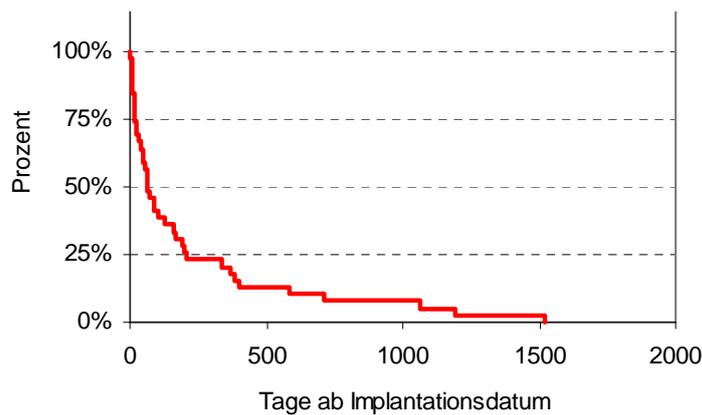


Abbildung 12:
 KAPLAN-MEIER-ANALYSE: ZVK mit Erstkomplikation
 In den ZVK mit aufgetretenen Komplikationen war die Wahrscheinlichkeit, dass sie die ersten 100 Tage n. Implantation ohne Erstkomplikation überlebten bei 38%. Die Wahrscheinlichkeit, das erste Jahr n. Implantation ohne Erstkomplikation zu überleben betrug 18%

In 58,2% (n = 39) der beobachteten ZVK traten katheterassoziierte Komplikationen auf, bei denen das Datum des Auftretens notiert wurde [Abbildung 11]. Die Kaplan-Meier Analyse [Abbildung 12] weist für die betroffenen ZVK die Wahrscheinlichkeit auf, einen bestimmten Zeitraum nach Implantation zu überleben, ohne von einer Komplikation betroffen zu werden. Diese Wahrscheinlichkeit lag für eine Grenze von 100 Tagen nach Implantation bei 38%, für das erste Jahr betrug sie nur noch 18%. [vgl. Anhang Tabelle 29]. In absoluten Zahlen traten in den ersten 100 Tagen nach Implantation des ZVK n = 23 (59%) aller Erstkomplifikationen (n = 39) auf. Ein Jahr nach Implantation betrug der Wert bereits n = 31 (79,5%). Unter den 23 in den ersten 100 Tagen aufgetretenen Erstkomplifikationen, trat die KT mit 21 Fällen (91,3%) eindeutig am häufigsten auf [Abbildung 13]

Anmerkung: „Katheter-Exitinfektion (systemisch)“ wurde bei diesen Berechnungen als Erstkomplifikation nicht berücksichtigt, da für diese Art von Komplikation kein exaktes Datum notiert wurde. Somit ergibt sich die Zahl von n = 39 Erstkomplifikationen im Vgl. zu n = 40 Erstkomplifikationen in [3.7.2].

3.7.4 ERSTKOMPLIKATIONEN, KATHETERTHROMBOSEN

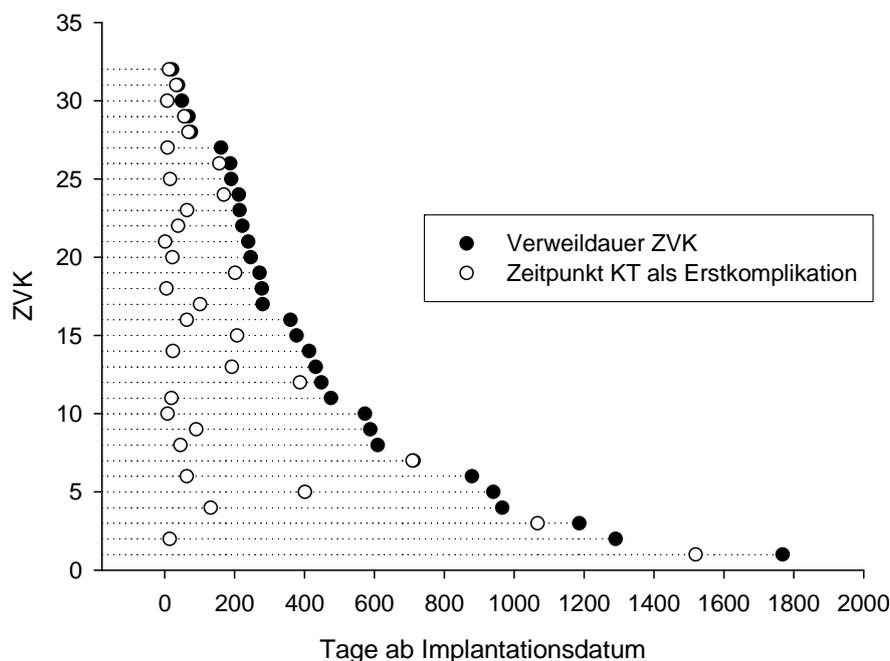


Abbildung 13:
 PUNKTDIAGRAMM: Verweildauer ZVK vs. Zeitpunkt KT als Erstkomplikationen
 Die Abbildung führt alle 32 ZVK auf, in denen eine KT als Erstkomplikationen vorgekommen ist.

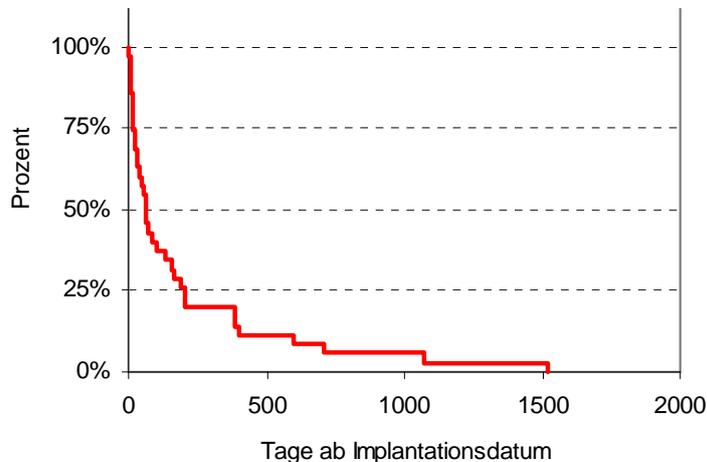


Abbildung 14:

KAPLAN-MEIER-ANALYSE: ZVK mit Katheterthrombose als Erstkomplikation

In ZVK mit aufgetretenen KT war die Wahrscheinlichkeit, dass sie die ersten 100 Tage nach Implantation ohne KT überlebten bei 34%. Die Wahrscheinlichkeit, dass erste Jahr ohne KT zu überleben betrug 13%

Bis auf acht Fälle war die KT auch gleichzeitig die Erstkomplikation eines ZVK [Abbildung 10 und Abbildung 11]. Insgesamt beläuft sich somit die Zahl der KT als Erstkomplikation auf $n = 32$.

In [Abbildung 13] werden diese 32 betroffenen ZVK grafisch dargestellt. Es wird die Relation zwischen dem Zeitpunkt der stattgefundenen KT als Erstkomplikation und dem (soweit es der Beobachtungszeitraum der Studie erlaubte) Gesamtüberlebenszeitraum des ZVK verdeutlicht. In den ersten 100 Tagen nach Katheterimplantation traten 21 der insgesamt 32 KT auf, ein Prozentwert von 65,6%.

Die Kaplan-Meier-Analyse [Abbildung 14] zeigt für die betroffenen ZVK die Wahrscheinlichkeit auf, einen bestimmten Zeitraum nach Implantation zu überleben, ohne von einer KT betroffen zu werden. In ZVK mit aufgetretenen KT war die Wahrscheinlichkeit, dass die ersten 100 Tage nach Implantation ohne KT überstanden wurden bei 34%, für das erste Jahr betrug sie nur noch 13% [vgl. Anhang Tabelle 30].

3.7.5 KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN, GESAMTÜBERSICHT I

Neben 40 in den ZVK aufgetretenen Erstkomplifikationen [vgl. 3.7.2], traten in einigen ZVK mehrere Komplikationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf, wodurch sich die Gesamtzahl von 56 Komplikationen [erste Spalte Abbildung 15] ergibt.

Unter anderem errechnet sich die Zahl von 35 KT aus 32 KT als Erstkomplifikationen plus 3 KT bei ZVK mit einer anderen Erstkomplifikation zu einem früheren Zeitpunkt. Dies bedeutet, dass in 52,2% des Katheterkollektives (n = 67) eine KT vorgekommen ist, davon in 32 Fällen als Erstkomplifikation.

[Abbildung 15] verdeutlicht die exponierte Stellung der KT als die mit Abstand am häufigsten vorkommende katheterassoziierte Komplikation. Auf die 35 Ereignisse folgten insgesamt 92 Wiederholungen einer KT. Die Gesamtzahl von 127 KT bedeutet 84,1% aller 151 aufgetretenen Komplikationen [Tabelle 16].

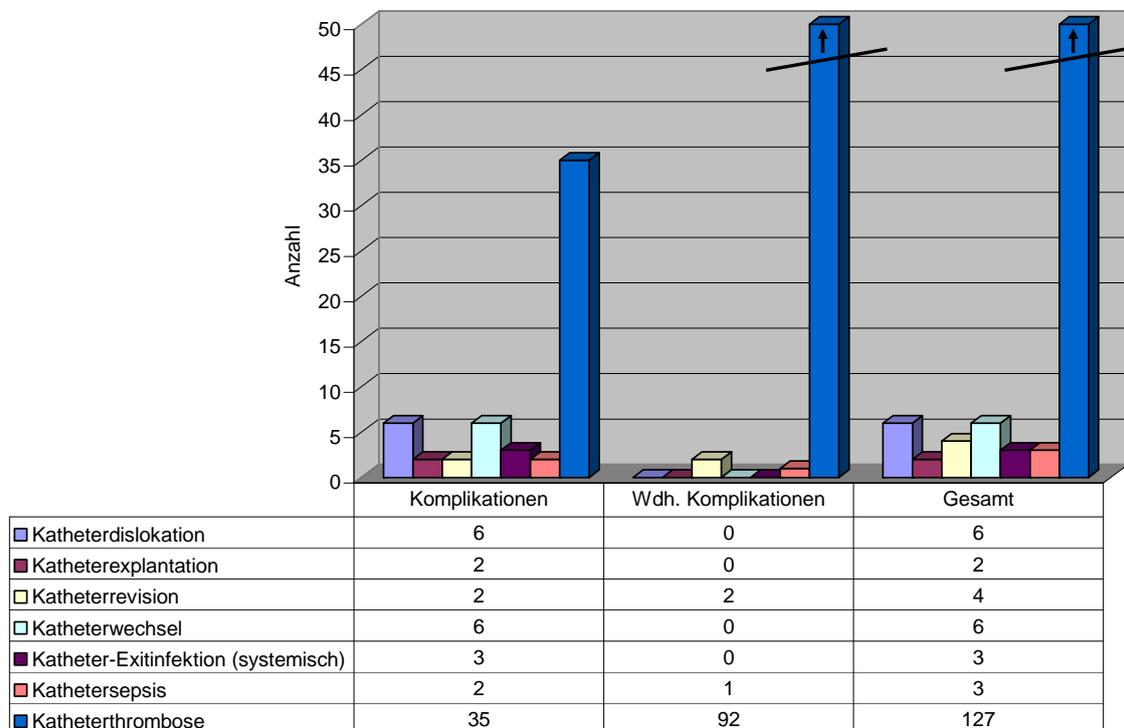


Abbildung 15:
SÄULENDIAGRAMM: Aufschlüsselung aller katheterassoziierten Komplikationen

3.7.6 KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN, GESAMTÜBERSICHT II

Die zweite Gesamtübersicht über alle katheterassoziierten Komplikationen liefert zusätzlich zu [3.7.5] eine Auswertung der beobachteten Komplikationen pro 1000 Kathetertage und Katheterjahre.

Das Beobachtungsvolumen unserer Studie umfasste 31502 Kathetertage, daraus ergeben sich 86,31 Katheterjahre. Die Komplikationsrate für die wichtigste Komplikation, die KT, betrug 4,0 Ereignisse pro 1000 Kathetertage oder 1,5 Ereignisse pro Katheterjahr. Die übrigen vorgekommenen Komplikationen besaßen im Ggs. dazu eine weitaus geringere Rate. Bemerkenswert ist die geringe Rate an systemischen Katheter-Exitinfektionen, die mit 0,1 pro 1000 Kathetertagen oder 0,03 pro Katheterjahr äußerst gering ist. Eine manifeste Kathetersepsis mit positiven Blutkulturen trat mit derselben geringen Rate auf. Die gesamte Rate an katheterassoziierten Komplikationen beläuft sich auf 4,8 Komplikationen pro 1000 Kathetertage oder 1,5 pro Katheterjahr.

Tabelle 16:

DESKRIPTIVE STATISTIK: Aufschlüsselung aller in der Studie aufgetretenen katheterassoziierten Komplikationen mit Auswertung der Komplikationen pro 1000 Kathetertage und Katheterjahre

						Kathetertage beobachtet	Katheterjahre beobachtet			
						31502	86,31			
Komplikationsarten	Anzahl Komplikationen, n. Art	Anzahl Wdh. Komplikationen, n. Art	Anzahl Komplikationen, n. Art, gesamt (mit Wdh.)	Komplikationen beobachtet pro 1000 Kathetertage	Komplikationen beobachtet pro Katheterjahr					
Katheterdislokation	6	0	6	0,2	0,1					
Katheterexplantation	2	0	2	0,1	0,02					
Katheterrevision	2	2	4	0,1	0,0					
Katheterwechsel	6	0	6	0,2	0,1					
Katheter-Exitinfektion (systemisch)	3	0	3	0,1	0,03					
Kathetersepsis	2	1	3	0,1	0,03					
Kathetherthrombose	35	92	127	4,0	1,5					
						Anzahl Komplikationen gesamt (ohne Wdh.)	Anzahl Wdh. Komplikationen gesamt	Anzahl Komplikationen, gesamt (mit Wdh.)	Komplikationen beobachtet pro 1000 Kathetertage	Komplikationen beobachtet pro Katheterjahr
						56	95	151	4,8	1,75

3.8 THERAPIE UND HOSPITALISATION

3.8.1 THERAPIE DER KATHETERTHROMBOSE

Wie in Kapitel [3.7] ausführlich erläutert, lag die KT bei den katheterassoziierten Komplikationen deutlich an erster Stelle. Insgesamt 127 KT (84,1% aller katheterassoziierten Komplikationen) verzeichneten wir im Beobachtungszeitraum. Die Standardtherapie einer aufgetretenen KT war in allen an der Studie beteiligten Zentren die Instillation von 25000IE Urokinase über 20min in die / den Katheterschenkel. Diese Prozedur führte in 90,6% (n = 115) der Fälle zu einer wiederhergestellten Funktionalität des ZVK. Lediglich in zwölf Fällen einer KT musste eine stationäre Krankenhausbehandlung mit nachfolgender Röntgen-KM Darstellung des ZVK und stationärer Lysetherapie erfolgen.

3.8.2 HOSPITALISIERUNG DURCH KATHETERASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN

Wir zählten in unserem Patientenkollektiv durch katheterassoziierte Komplikationen bedingt 161 KH-Tage bei 21 Patienten (33,3% aller 63 Patienten). Diese 161 KH-Tage verteilten sich auf 23 stationäre Behandlungen [Abbildung 16, Abbildung 17]. Dies erklärt sich dadurch, dass bei zwei Pat. je zwei stationäre Behandlungen notwendig geworden waren: Einer der beiden Pat. wurde in der Statistik mit neun (Aufenthalte von drei und sechs Tagen), der andere Patient wurde mit fünf KH-Tagen (Aufenthalte von zwei und drei Tagen) aufgeführt. Die Gesamtzahl von 161 Krankenhaustagen bei insgesamt 23 stationären Aufenthalten ergibt eine durchschnittliche Verweildauer von acht Tagen (7,7) nach hospitalisationsbedürftigen katheterassoziierten Komplikationen (med.: 6,0, SD: 5,6, min: 2, max.: 20).

Als Hospitalisierungsgrund lag die KT als häufigste katheterassoziierte Komplikation erwartungsgemäß deutlich vorne [Abbildung 16 und Abbildung 17]. 127 aufgetretene KT machten zwölf stationäre Behandlungen notwendig, dies waren 52,2% aller notwendigen KH-Aufenthalte. In Tagen ausgedrückt belief sich das Volumen auf 108 KH-Tagen, mit einer durchschnittlichen Verweildauer von neun Tagen pro stationärem Aufenthalt (med.: 7,5; SD: 6,0; min.: 2; max.: 20). Damit war die KT für die durchschnittlich längsten stationären KH-Aufenthalte verantwortlich.

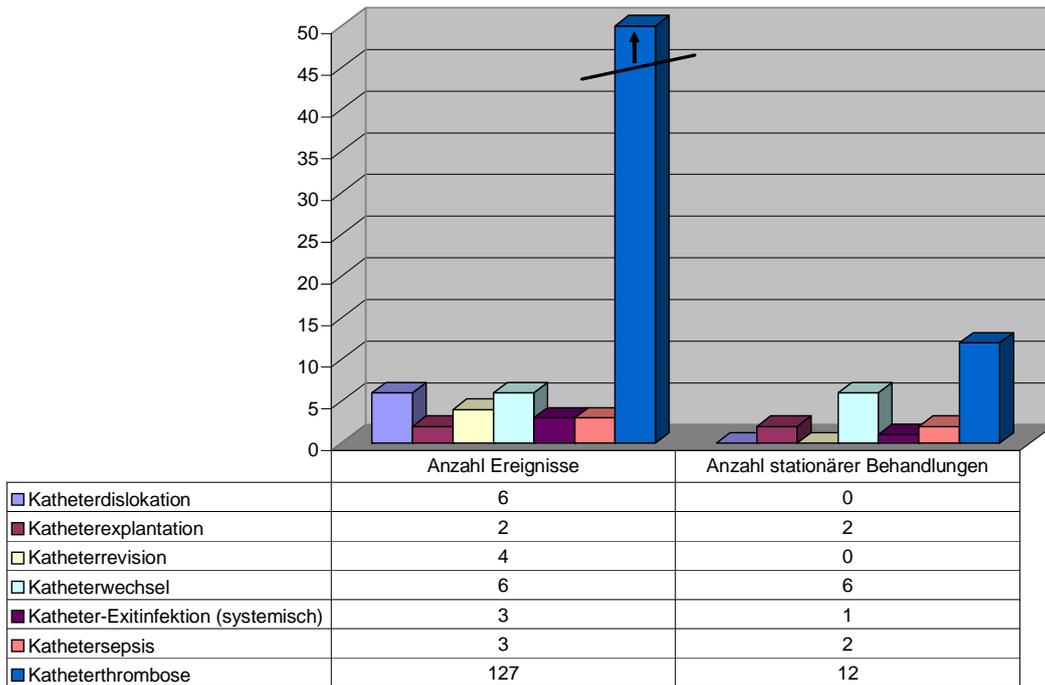


Abbildung 16:
SÄULENDIAGRAMM: Stationäre KH-Behandlungen pro Komplikationsart

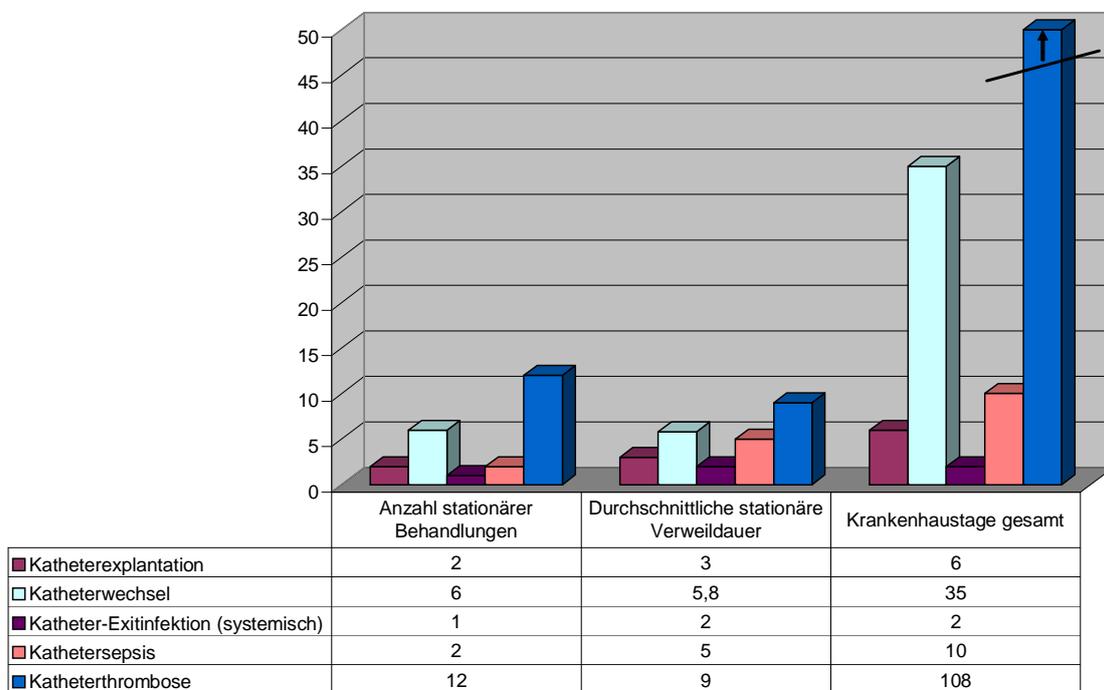


Abbildung 17:
SÄULENDIAGRAMM: KH-Tage und stationäre Verweildauer pro Komplikationsart

4 DISKUSSION

Der Gefäßzugang zur Hämodialyse ist in der medizinischen Literatur seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher Studien. Die aktuellen Leitlinien der K/DOQI [25] empfehlen zur Langzeitdialyse die Anlage eines AV – Shunts in > 65% der prävalenten Hämodialysepopulation, während getunnelte, mit einer Muffe versehene Vorhofkatheter für max. 10% der prävalenten Hämodialysepopulation angestrebt werden sollen. Diese Empfehlung zur Anlage einer nativen AV-Fistel basiert auf der eruierten niedrigsten Komplikationswahrscheinlichkeit aller Gefäßzugänge und den besten Langzeitergebnissen bzgl. der Dialyseeffizienz [11, 24-26, 29, 30].

Entgegen den Leitlinien erfreut sich die Hämodialyse mittels subcutan getunnelten, mit einer Muffe versehenen Vorhofkatheter weltweit wachsender Beliebtheit [31, 33, 71]. Seit der erstmaligen Vorstellung dieser Zugangsform 1984 [72, 73] wächst ihr Marktanteil weltweit, mit regionalen Unterschieden [33], beständig an. Im kurzen Zeitraum zwischen den Erhebungen der DOPPS I (1997 – 1999) und DOPPS II (2002-2003) Studien konnten hohe Wachstumsraten beobachtet werden [34, 71]. In der DOPPS I Erhebung wurden über diese Zugangsform in Europa 8% (Deutschland 4%) und in den USA 17% der prävalenten Hämodialysepopulation versorgt. Ein großer Anteil der inzidenten Pat. wurde bereits während DOPPS I mittels ZVK dialysiert. In Europa betrug der Anteil 31% (Deutschland 15%), in den USA 60% [33]. Diese Zahlen zeigten sich für den prävalenten Bereich während DOPPS II nochmals gesteigert. Stand Juni 2003 wurden in Deutschland 5,4% und in den USA 28,2% der prävalenten Pat mittels ZVK dialysiert. [71]. Eine 2005 in den USA durchgeführte Erhebung [34] wies bei der inzidenten Patientenpopulation eine nochmalige Steigerung des ZVK-Einsatzes auf 75% nach. Interessanterweise wurde hier der ZVK in 52% d.F. länger als 90 Tage n. Implantation benutzt, also auch nach Reifung einer evtl. angelegten AV-Fistel.

In der Diskussion um den Einsatz von Vorhofkatheter zur Hämodialyse spielt das in mehreren Studien nachgewiesene hohe Risiko für das Auftreten einer KT [28, 72, 74-82] und die immanente Gefahr eine Kathetersepsis [28, 72, 77, 82-89] eine große Rolle. Weiterhin scheint die Hämodialyse über einen getunnelten, gecufften ZVK mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Dialyse über einen AV-Shunt oder einem Graft [21, 29, 90-92] vergesellschaftet zu sein. Es wird jedoch diskutiert,

inwieweit die höhere Mortalität dem Dialyse-Zugangsweg angerechnet werden kann, oder ob andere Faktoren, wie das obligat erhöhte (Co-)Morbidityspektrum bei dieser Patientenpopulation sowie das erhöhte Alter, für diesen beobachteten Effekt verantwortlich sind. Da ZVK - Dialysepatienten zudem aufgrund ihres Allgemeinzustandes oft keine Kandidaten für eine Dialyse über einen AV-Shunt sind, erscheint in diesem Zusammenhang eine Studie von Allon 2006 [93] bemerkenswert, in der die Mortalität bei Patienten beobachtet wurde, bei denen ein Wechsel zwischen ZVK auf Shunt und umgekehrt stattgefunden hat. Diese Pat. kamen somit für beide Zugangsformen in Frage, daher konnte die Fragestellung der Mortalitätswahrscheinlichkeit nach Zugangsweg isoliert betrachtet werden. Auch hier kam der Autor zu der Schlussfolgerung, dass ein Wechsel vom ZVK zum AV-Shunt die Mortalitätswahrscheinlichkeit signifikant reduziert.

Es existieren jedoch verschiedene Indikationen, bei denen die Implantation eines ZVK zur Hämodialyse sinnvoll und oftmals unumgänglich ist. Alleine die sehr hohen Anteile dieses Zugangsweges für die inzidente Patientenpopulation verdeutlichen den Stellenwert beim akuten Nierenversagen. Hier scheint eine (zu) späte fachnephrologische Vorstellung des Pat. erheblich dazu beizutragen, dass als primärer Zugangsweg ein ZVK aus akuter Indikation heraus unumgänglich ist [94]. Medizinisch unbestrittene Indikationen zur Anlage eines ZVK zur Langzeithämodialyse sind eine niedrige Lebenserwartung des Pat. unter 6 Monaten, ein schlechter multimorbider Allgemeinzustand des Pat. und Krankheiten welche eine Shuntanlage besonders erschweren bzw. unmöglich machen. Hier steht ein sehr schlechter peripherer Gefäßstatus, der oftmals durch einen unzureichend behandelten Diabetes mellitus bedingt ist, deutlich an erster Stelle. An weiteren Erkrankungen sind die arterielle Hypertonie sowie Autoimmunerkrankungen wie Amyloidose zu nennen. Herzinsuffizienz bei struktureller Herzkrankheit und das Steal-Syndrom nach vorangegangenem Shuntversuch komplettieren das Spektrum der wichtigsten Indikationen. Die Indikation zur ZVK Anlage beim schwer herzinsuffizienten Pat. wird durch eine Publikation von Ori - der Autor konnte bereits drei Monate nach Anlage eines AV-Shunts strukturelle kardiale Veränderungen nachweisen [32] – gestützt.

An weiteren wichtigen Faktoren für Arzt, Pflegepersonal und Patienten wären die sofortige Verfügbarkeit des Dialysezugangs und die relativ einfache Implantation zu

nennen. Der einfache Anschluss an das Dialysesystem ohne Notwendigkeit einer Punktion, die relativ geringe Kreislaufbelastung während der Dialyse und der Wegfall des Abdrückens nach der Dialyse im Ggs. zum Shunt sind relativ komfortabel. Zudem ist ein ZVK kosmetisch wenig belastend und stigmatisiert nicht in gleichem Maße wie ein oder mehrere Unterarmshunts. Betrachtet man die wachsenden Implantationszahlen der getunnelten Vorhofkatheter, scheinen diese nicht zwingenden Faktoren in ihrer Gewichtung bei Patienten und Ärzten zuzunehmen.

Abschließend bleibt anzumerken, dass unter der Ärzteschaft regional unterschiedliche Vorlieben zu beobachten sind. Di Iorio, Süditalien, berichtet in einer Studie mit 2201 eingeschlossenen Pat., dass 94,7% der Pat. über einen AV-Shunt und nur 4,2% mit einem ZVK dialysiert wurden [95]. Sein australischer Kollege Polkinghorne [96] behandelte initial 28% der inzidenten Pat. (n = 877) mit einem ZVK. Bei prävalenter Dialyse (n = 4091) sank der Anteil der ZVK auf 4% und die AV-Shunts dominierten mit 77%. Zum Vergleich betrug in einem der drei an unserer Studie beteiligten Zentren (Würzburg) der Anteil mittels ZVK dialysierter prävalenter Pat. 18%, über einen AV-Shunt wurden hier 74% der Pat dialysiert.

Indikationsstellung und Selektionsbias

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 31502 Kathetertage bzw. 86,31 Katheterjahre beobachtet. Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie war es die Langzeitdialyse mittels ZVK im unterfränkischen Raum zu untersuchen Gegenstand der Untersuchung waren 67 ZVK, die in 63 Pat. implantiert wurden.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patientenpopulation bei Implantation der ZVK betrug 74,8 Jahre. Im Vergleich zum durchschnittlichen Alter der 2004 in Deutschland prävalenten Hämodialysepapat. von 61,1 Jahren [6] wird die erhöhte Altersstruktur unserer Patientenpopulation deutlich. Nur 25,4% (n = 16) der Pat. wurden primär mittels ZVK der Dialyse zugeführt; 74,6% (n = 47) der Pat. wurden vor der ZVK Implantation über mindestens einen anderen Zugangsweg dialysiert.

Bei 46% (n = 29) der beobachteten Pat war die diabetische Nephropathie die Grunderkrankung, die zur Dialysepflicht führte. Auch hier weicht der erhobene Wert von dem in der deutschen prävalenten Hämodialysepopulation bestehenden Wert von

22,9% [6] weit nach oben ab. Zusätzlich existierten im Patientenkollektiv in großer Zahl Nebenerkrankungen wie Herzinsuffizienz, KHK und pAVK [siehe 3.3].

Die Indikationen zur Anlage eines ZVK zur Langzeithämodialyse sehen wir in unserem multizentrischen Patientengut anhand dieser Zahlen bestätigt. Im Vergleich zur Gesamtpopulation der dialysepflichtigen Pat. liegt klar ein Selektionsbias vor: Das mittels ZVK dialysierte Patientengut setzt sich demnach aus älteren, multimorbiden Pat. zusammen, bei denen sich vielfach andere Therapieformen ausgeschöpft zeigten.

Katheterassozierte Komplikationen

In 40,3% (n = 27) der beobachteten ZVK (n = 67) wurde keine Funktionsstörung registriert. Die Beobachtungsspanne bei diesen komplikationslosen ZVK lag bei durchschnittlich 374,9 Tagen (min: 11, max: 1232, median: 243). 51% (n = 34) der implantierten ZVK waren beim Beobachtungsende der Studie in einem funktionsfähigen Zustand. In 36% (n = 24) d.F. terminierte der Patiententod bei funktionierendem ZVK das Ende des Beobachtungszeitraumes.

In 57,9% (n = 40) der beobachteten ZVK traten Komplikationen auf. Insgesamt beobachteten wir in diesen 40 betroffenen ZVK 4,8 Ereignisse pro 1000 Kathetertage bzw. 1,75 Ereignisse pro Katheterjahr. Die KT war mit 4,0 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen bzw. 1,5 Ereignissen pro Katheterjahr die mit Abstand häufigste Komplikation. Syst. Exit-Infektionen und Kathetersepsis traten mit jeweils 0,1 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen bzw. 0,03 Ereignissen pro Katheterjahr im Vgl. zu Angaben in der Literatur [28, 72, 75, 77, 82-89, 98, 108-110] äußerst selten auf (weitere Diskussion siehe Seiten 47 – 49).

Erreichte Dialysequalität

Die in vielen Studien eruierte erhöhte Komplikationsrate der zur Hämodialyse benutzten ZVK in Form von KT führt letztlich zu Ereignissen von unzureichendem Blutfluss während der Dialyse. Der Blutfluss (BFR) ist ein Schlüsselparameter einer komplikationslosen, effizienten Dialyse [31, 58-62]. In unserer Studie sahen wir, in Anlehnung an europäischen Autoren, einen Blutfluss unter 200ml/min als inadäquat und somit interventionsbedürftig an. Amerikanische Autoren legen hier eine BFR von

mindestens 300ml/min zu Grunde [25]. Eine Intervention aufgrund einer KT war innerhalb der 31502 beobachteten Kathetertage in 127 Fällen notwendig. Davon konnten 90,6% (n = 115) ambulant durch eine Lysetherapie behandelt werden. Die durchschnittliche erreichte BFR in unserem ZVK-Kollektiv betrug 237,18 ml/min. Eine effiziente BFR war somit bei der Dialyse über den ZVK gewährleistet und deckt sich mit Erfahrungen anderer Autoren [31, 60, 62, 72, 79, 83, 97, 98].

Für eine effiziente Dialyse mit dem Ziel einer adäquaten Dialyседosis wird zudem eine $Kt/V > 1,2$ benötigt [31, 58, 63-67]. In unserem ZVK-Kollektiv konnte durchschnittlich eine Kt/V single pool von 1,42 erreicht werden. Auch bei diesem Qualitätsindikator konnten somit zufrieden stellende Werte bei der Dialyse über den ZVK erreicht werden.

Lage des ZVK

Übereinstimmend mit den aktuellen Leitlinien [25, 99] und Erfahrungen verschiedener Arbeitsgruppen [81, 100-102] präferierten wir die rechte V. jugularis (n = 57, 85,1%) aufgrund höherer Blutflussraten sowie geringerer Punktions- und Implantationskomplikationen als Zugangsweg gegenüber der linken V. jugularis (n = 10, 14,9%) bzw. der V. subclavia (n = 0). Die Implantationen fanden unter Durchleuchtung statt, so dass die in der Literatur empfohlene optimale Lage des ZVK im rechten Vorhof gewährleistet war [78, 99]. Eine höhere Blutflussrate in der re. V. jugularis gegenüber der linken V. jugularis konnten wir in unserer Studie nicht feststellen. Es war jedoch bzgl. des Auftretens einer katheterassoziierten Komplikation (p = 0,033) bzw. einer KT (p = 0,01) ein signifikant niedrigeres Risiko für rechtseitig implantierte ZVK nachzuweisen. Salgado kam in einer Studie 2004 [103] mit 479 ZVK (403 rechts, 77 links) zu einem ähnlich signifikanten Ergebnis (p = 0,001) bzgl. des Auftretens von frühen katheterassoziierten Komplikationen. Allerdings handelte es sich bei Salgado um ungetunnelte ZVK, welche als temporärer Dialysezugang dienten.

Hospitalisation

Komplikationen der verschiedenen Gefäßzugänge stellen die wichtigste Einzelursache der erhöhten Morbidität in der Hämodialyse-Population dar [20, 21, 91, 95]. In einer Auswertung von DOPPS I wurden Hospitalisierungsraten der europäischen Länder Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Spanien und Italien für alle Zugangswege

miteinander verglichen [104]. Die Hauptindikation für eine Hospitalisation in der Dialysepopulation war in Deutschland eine kardiovaskuläre Indikation (37,4%), gefolgt von Problemen mit dem Gefäßzugang ohne Infektion (20,4%) und mit Infektion (1,3%). Die durchschnittliche Dauer des KH-Aufenthaltes bzgl. aller Indikationen betrug für Deutschland 14,7 Tage. Mit diesem Wert lag Deutschland mit der durchschnittlich höchsten Verweildauer europaweit an erster Stelle. Auch bei KH-Aufenthalten > 30 Tagen wurde der Spitzenplatz belegt.

Das isolierte Risiko eines KH-Aufenthaltes war in den versch. europäischen Ländern ähnlich hoch, nur Frankreich stach mit einem signifikant höheren Risiko eines KH-Aufenthaltes heraus. Eine detaillierte Auswertung bzgl. des Zugangsweges wurde leider nicht vorgenommen. Für Großbritannien wurde aber postuliert, dass die aufgrund von Infektionen des Gefäßzuges vorliegende hohe Hospitalisierungsrate (7,1%), vermutlich dem dort bestehenden hohen ZVK-Anteil (25%) zuzuschreiben ist.

In unserer Studie mussten 33,3% (n = 21) der Pat. aufgrund von katheterassoziierten Komplikationen hospitalisiert werden. Es handelte sich um 161 KH-Tage bei 31502 beobachteten Kathetertagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei 23 registrierten Aufenthalten betrug acht Tage. Verantwortlich für den größten Anteil war die KT mit 67,1% aller KH-Tage. Betrachtet man in der Auswertung der DOPPS Erhebungen [104] nur die Hospitalisierungsindikationen aufgrund von Komplikationen des Gefäßzuges, erhält man europaweit einen Faktor von 8 : 1 zugunsten mechanischer vs. infektiöser Zugangskomplikationen. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, in denen lediglich drei der 23 KH-Aufenthalte (7 : 1) durch eine Infektion des Gefäßzuges oder eine Kathetersepsis verursacht worden waren. Die in unserem Kollektiv beobachtete durchschnittliche Hospitalisierungsdauer von 8 Tagen lag weit unter dem deutschlandweit erhobenen Durchschnitt von 14 Tagen.

Katheterassoziierte Bakteriämie

Das Infektionsrisiko der getunnelten, mit einer Muffe versehenen ZVK ist signifikant reduziert gegenüber einfachen ZVK (z.B. Shaldon-Kathetern), die für die akute oder temporäre Hämodialyse benutzt werden. Grund hierfür ist die Migrationsbarriere für Bakterien in Form der Tunnelung des ZVK und der zusätzlich auf Hautniveau

anliegenden Muffe. Ungetunnelte Katheter haben sich als ungeeignet zur mittel- oder langfristigen Hämodialyse gezeigt [20, 105, 106].

Trotz des reduzierten Risikos einer Katheterinfektion bei getunnelten, gecufften ZVK ist diese Komplikation weiterhin in höherem Maße als bei anderen Gefäßzugängen anzutreffen. Diese gefährliche Komplikation stellt, neben bereits dargestellten Aspekten, den Hauptgrund für die ablehnende Haltung der Fachgesellschaften gegenüber dieses Gefäßzuganges [24, 25, 28, 82, 107] dar.

Die Rate an katheterassoziierten Bakteriämien liegt [Tabelle 17] für getunnelte, gecuffte ZVK bei eruierten 0,2 bis 5,5 pro 1000 Kathetertagen [28, 72, 75, 77, 82-89, 98, 108-110]. In unserem Katheterkollektiv beobachteten wir bei 67 ZVK eine äußerst geringe Rate von systemischen antibiotikabedürftigen Katheterinfektionen mit 0,1 Ereignissen pro 1000 Kathetertage bzw. 0,03 Ereignissen pro Katheterjahr und der identischen geringen Rate für eine Kathetersepsis mit positiven Blutkulturen. Gründe hierfür dürften in der guten Ausbildung des Pflegepersonals, der Einhaltung semisteriler Maßnahmen (sterile Handschuhe) und der konsequenten Blockung der ZVK mittels Heparin zwischen den Dialyseperioden sein.

Therapie der katheterassoziierten Bakteriämie

Die Therapie einer aufgetretenen Kathetersepsis richtet sich nach ihrem Schweregrad. Unstrittig ist die sofortige Entfernung des Katheters bei schwerer, klinisch manifester Kathetersepsis. Bei milder Verlaufsform einer Kathetersepsis mit minimalen klinischen Symptomen werden unterschiedliche Protokolle mit nachfolgenden Strategien diskutiert: Spülung und Blockung des ZVK mit AB / ZVK-Wechsel über einen Führungsdraht mit syst. Antibiose / Die sofortige Entfernung des infizierten ZVK mit zeitverzögerter Re-Implantation. Der Wechsel des ZVK über einen Führungsdraht mit Gabe von syst. AB bei klinisch milder Verlaufsform der Kathetersepsis hat sich in der Literatur als kostengünstige, effiziente Therapie erwiesen [87, 109, 111].

Es existieren diverse Protokolle zur Blockung des ZVK mittels Heparin oder Zitrat ggf. mit Zugabe eines Antibiotikums wie Gentamicin oder Vancomycin. Die Studienlage scheint einer Blockung mit Zitrat bzw. einer Addition von Gentamicin zu Zitrat oder

Heparin eine signifikante Reduzierung der ZVK Infektionen zuzuschreiben, neue Wege mit Taurolidin zeigen in den letzten Jahren viel versprechende Ergebnisse.

Tabelle 17:
LITERATURRECHERCHE: Beobachtete Rate an katheterassoziierten Bakteriämien

	beobachtete Kathetertage	beobachtete Patienten	beobachtete ZVK	Kathetersepsis pro 1000 Kathetertage	Blockung
Hanna 2008	31502	63	67	0,1	Heparin
Moss 1990	n.a. (4 Jahre)	131	168	0,2	n.a.
Sodemann 2001	n.a. (2-3 Jahre)	76	n.a.	0,2	Taurolidine/Citrat
Quarello 2002	14460	37	38	0,81	Heparin
Cetinkaya 2003	24120	85	92	0,82	n.a.
Jean 2002	52030	89	129	1,1	Heparin
Little 2001	89216	336	537	1,3	Heparin
Marr 1997	16081	102	n.a.	3,9	n.a.
Saad 1999	15581	101	310	5,5	n.a.
Saxena 2005	Review			3,5	n.a.
Schwab 1999	Review			4	n.a.
Dogra 2002	n.a. (2 Jahre)	83	112	0,3 vs. 4,2 (p = 0,003)	Gentamicin/Citrat vs. Heparin
McIntyre 2004	n.a. (1 Jahr)	50	50	0,3 vs. 4,0 (p = 0,02)	Gentamicin/Heparin vs. Heparin
Weijmer 2005	16547	291	301	1,1 vs. 4,1 (p = 0,001)	Citrat vs. Heparin
Betjes 2004	n.a. (1 Jahr)	58	76	1,7 vs. 2,1 (p = 0,047)	Taurolidine/Citrat vs. Heparin

Weijmer beobachtete eine signifikante Reduzierung der ZVK Infektionsraten bei der Blockung mit Zitrat statt Heparin [89]. Dogra [83] konnte für die Kombination von Zitrat und Gentamicin und Sodemann [110] und Betjes [108] für die Blockung mit Taurolidin und Zitrat eine signifikante Reduzierung der Kathetersepsis nachweisen. McIntyre zeigte für die kostengünstigste Variante mit Heparin und Gentamicin [86] ähnliche Ergebnisse auf. Unsere Ergebnisse lassen aktuell, bei deutlich geringeren Kosten der alleinigen Heparinblockung, keinen Handlungsbedarf erkennen.

Katheterthrombose (KT)

Die KT ist der häufigste Grund einer gestörten ZVK-Funktion [28, 72-81]. Die eruierten Werte für die Häufigkeit des Auftretens einer KT variieren in der Literatur, ebenso wie die Auswertungsform der statistischen Ergebnisse. Schwab 1988 [73] berichtet von 137 KT bei 80 ZVK und beschreibt ebenso wie Suhocki 1996 [80] mit 163 Ereignissen bei 121 ZVK die KT als häufigste Komplikation. Moss 1990 [72] berichtet, dass es in 46% der untersuchten ZVK zu einer KT kam, während Cetinkaya 2003 [75] 10,8%, Little 2001 [77] 36,6% (Non-Function) und Lund 1996 [78] 7,2% Ereignisse beobachteten. Develter 2005 [76] nennt eine KT-Rate von 1,94 pro 1000 Kathetertagen.

In unserer Studie kam es in 52,2% (n = 35) der 67 beobachteten ZVK zu mindestens einer KT mit evtl. Wdh. der KT. Insgesamt ergab sich die Anzahl von 127 Ereignissen (35 KT + 92 Wdh.). In 32 Fällen war die KT die Erstkomplikation des betroffenen ZVK. Bei 31502 beobachteten Kathetertagen bzw. 86,31 beobachteten Katheterjahren war die KT mit 4,0 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen bzw. 1,5 Ereignisse pro Katheterjahr die mit Abstand häufigste Komplikation.

Therapie der KT.

Um die Rate an thrombotischen und infektiösen Komplikationen zu minimieren existieren diverse Dialyseprotokolle, die zwischen den Dialysen zum Einsatz kommen. Verschiedene Studien haben die Effizienz der Spülung des Katheters mit Kochsalzlösung und anschließender „Blockung“ mit Heparin, Citrat und/oder Gentamicin nachgewiesen [25, 74, 83, 86, 89, 112, 113].

Tabelle 18:

LITERATURRECHERCHE: Erfolgsraten lokaler und systemischer Lyse bei aufgetretenen KT

	aufgetretene KT	behobene KT	Erfolgsrate in %	Dosierung
Suhocki 1996	163	121	74,0%	5000IE Urokinase lokal
Moss 1990	308	250	81,0%	5000IE Urokinase lokal
Zacharias 2003	40	34	85,0%	n.a., Urokinase lokal
Hanna 2008	127	115	90,6%	25000IE Urokinase lokal
Schwab 1988	137	130	95,0%	5000IE Urokinase lokal
Webb 2001	41	37	95,0%	5000IE Urokinase lokal
Prabhu 1997	11	11	100,0%	n.a., Urokinase lokal
Daeiagh 2000	56	49	88,0%	2mg r-tPA lokal
Davies 2004	57	50	88,0%	2mg r-tPA lokal
Zacharias 2003	76	70	92,1%	n.a., r-tPA lokal
Meers 1999	40	39	98,0%	1-2mg r-tPA lokal
Savader 2000	28	28	100,0%	2,5mg r-tPA lokal
Twardowski 1998	162	132	81,0%	250000IE Urokinase systemisch
Uldall 1993	103	103	100,0%	250000IE Urokinase systemisch
Hanna 2008	12	12	100,0%	250000IE Urokinase systemisch

Tritt eine KT, charakterisiert durch einen unzureichenden Blutfluss unter 200ml/min (USA: 250 - 300ml/min) auf, wird nach übereinstimmender Meinung als erster Schritt der Versuch der lokalen Thrombolyse, mittels Urokinase oder Alteplase (r-TPA), nach unterschiedlichen Schemata durchgeführt. Vergleichende Studien zwischen Urokinase und Alteplase berichten in diesem Zusammenhang von einer leichten Überlegenheit zugunsten von Alteplase [114, 115]. Gleichwohl erwies sich die lokale Lysetherapie in verschiedenen Studien [50, 72, 79, 80, 113-121] mit beiden Präparaten als erfolgreiches

und zudem komplikationsarmes Verfahren. Es wurden 74 – 100% Rekanalisationsraten [Tabelle 18] beschrieben.

Auch in unserer Studie führte die lokale Instillation von Urokinase 25000IE in 90,6% zu einer wiederhergestellten Katheterfunktion. Die übrigen zwölf therapieresistenten Fälle wurden stationär mittels einer protrahierten Lysetherapie behandelt. Hier werden in der Literatur Erfolgsraten von 81 – 100% berichtet [113, 120, 121]. Dies konnten wir in unserer Studie mit einem 100% Therapieerfolg bestätigen.

Systemische Antikoagulation

Neben den lokalen und stationären Lysetherapien wird der Effekt einer gleichzeitigen systemischen Antikoagulation zur Prävention von katheterassozierten Thrombosen in der Literatur kontrovers diskutiert [41-52]. Markumar inhibiert die Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Diese Faktoren spielen eine erhebliche Rolle in der Gerinnungskaskade und führen im Endeffekt zu einer verlangsamten Blutgerinnung im Sinne einer verminderten Prothrombinaktivität. In der Theorie sollte es demnach möglich sein durch eine systemische Antikoagulation die Bildung von Thromben und Fibrinbelägen zu verhindern. Prospektive, kontrollierte Studien, welche den alleinigen Effekt der Antikoagulation auf das Auftreten einer KT überprüfen, sind jedoch erst in jüngerer Zeit durchgeführt worden und bieten keine einheitlichen Ergebnisse [41, 44, 46, 52]. Ebenso wird diskutiert, ob eine syst. Antikoagulation mit niedrig dosierten Medikamenten, also im subtherapeutischen Wirkungsbereich ausreicht, um einen protektiven Effekt zu erzielen.

In einer vielzitierten prospektiven, randomisierten Studie von Bern 1990 [42] mit 82 onkologischen Patienten wurde niedrig dosiertes Warfarin (1mg) der Studiengruppe, bestehend aus 42 Patienten, verabreicht. Im Ergebnis erlitt die Kontrollgruppe der Patienten ohne Warfarin Einnahme (n = 40) signifikant öfter ($p < 0,001$) eine KT als die Gruppe der Patienten unter Warfarin Medikation. Die Autoren leiteten daraus die Aussage ab, dass eine niedrig dosierte Therapie mit Warfarin ohne weitere hämorrhagische Komplikationen präventiv einer KT vorbeugen kann. Boraks 1998 [43], kam in einer retrospektiven Studie an 223 (Studiengruppe n = 108 / Kontrollgruppe n = 115) onkologischen Pat. zu derselben statistisch signifikanten ($p = 0,03$) Aussage.

Diesen beiden genannten Studien ist gemein, dass die überprüften ZVK bei onkologischen Pat. zum Zweck der Chemotherapie implantiert waren und nicht der Hämodialyse dienten.

Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie von Mokrzycki 2001 [46] an 85 Dialyse Patienten hatte zum Ziel den in der Literatur nachgewiesenen Effekt – eine 75% Reduktion von KT unter niedrig dosiertem Warfarin - auf Hämodialyse Katheter zu überprüfen. Es ließ sich jedoch im Ergebnis zwischen niedrig dosierter Antikoagulation im subtherapeutischen Bereich und Placebo kein signifikanter Effekt auf das Auftreten einer KT ($p = 0,63$) nachweisen. Obwohl es nicht der Fokus der Studie war, wurde eine signifikante Abnahme von KT bei Pat. mit einer INR $> 1,00$ im Vgl. zu Pat. mit einer INR $< 1,00$ gesehen. Dieses Ergebnis animierte zu weiteren Studien, durchgeführt mit syst. Antikoagulation im therapeutischen Bereich.

Unkontrollierte retrospektive Studien berichten in diesem Zusammenhang von guten Erfahrungen mit syst. Antikoagulation im therapeutischen Bereich. In einer retrospektiven Studie von Webb 2001 [50] wurden in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren bei 23 ZVK / 21 Pat. insgesamt 41 KT beobachtet. Die Autoren initiierten laut ihrem Protokoll nach erfolgreicher lokaler Lysetherapie (95% d.F.) zur Verhinderung weiterer KT eine systemische Antikoagulation im therapeutischen Bereich (INR 2,0-2,5). Sie beobachteten einen positiven Effekt ohne erneute KT im Beobachtungszeitraum. In den ZVK ohne Antikoagulation (genaue Zahlen fehlen) wurden 80% KT Rezidivraten beobachtet. Pierratos und Twardowski beschrieben [47, 49] Therapiepläne mit Neuansetzung einer antikoagulativen Therapie bei erstmals aufgetretener KT und anschließender schrittweiser Titration bis zum gewünschten INR Bereich. Mit jeder neu aufgetretenen KT wurde so die Dosierung erhöht, bis es zu keiner Wiederholung mehr kam. Die Autoren berichteten von guten Erfahrungen, konkrete Zahlen fehlen.

Ein gegensätzliches Ergebnis lieferten folgende zwei Studien: In einer retrospektiven Studie von Lee et al. 2004 [45] mit einem Beobachtungsvolumen von 36994 Kathetertagen und 427 ZVK / 182 Pat. wurden die Patienten auf die Einnahme von Coumadin kontrolliert, jedoch ohne Angabe einer INR. Überraschenderweise wurde eine signifikant höhere Rate an KT in der Patientengruppe unter Coumadin Therapie

beobachtet. Eine Rate von 0,13 Ereignissen / 100 Kathetertagen stand einer Rate von 0,03 Ereignissen / 100 Kathetertagen in der Population ohne Coumadin gegenüber ($p < 0,05$). Die Autoren vermuteten als Erklärung des Ergebnisses eine generelle Tendenz zur Hyperkoagibilität in der Patientengruppe unter Coumadintherapie. Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine thematisch verwandte Studie von Saran 2002 [48], in der Komplikationen an AV Grafts ($n = 1944$) anhand der DOPPS Studie untersucht wurden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,009$) für eine AV-Graft Dysfunktion unter Warfarin Therapie.

Diesen nicht kontrollierten Studien mit teils kontroversen Studienergebnissen stehen drei prospektive Studien in der jüngeren Literatur gegenüber, welche den Einfluß einer therapeutischen Antikoagulation (INR 1,8 -3,0) auf das Auftreten von KT überprüften. Die prospektive Studie von Mokrzycki aus dem Jahr 2001 [46], durchgeführt mit niedrig dosiertem Warfarin im subtherapeutischen Wirkspektrum und im Ergebnis ohne signifikanten Einfluss der Antikoagulation auf eine KT, wurde bereits vorgestellt (s.o.)

Zellweger et al. 2005 [52], beobachtete in seiner nicht randomisierten prospektiven Studie 65 Hämodialyse Patienten, aufgeteilt in 35 High-Risk Patienten unter therapeutischer Antikoagulation mit einer INR 1,5 – 2,0 und 30 Low-Risk Patienten ohne Antikoagulation. Es wurden Pat. ausgeschlossen, welche Warfarin aus anderen Gründen einnehmen mussten. Die High-Risk Patienten hatten in der Vergangenheit mindestens einen Fall einer KT erlebt. Es konnte in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Reduzierung von KT-Ereignissen festgestellt werden ($p = 0,61$). Jedoch konnte ein Effekt aufgezeigt werden innerhalb der High-Risk Gruppe, wo Pat mit einer korrekt eingestellten INR $> 1,5$ weniger häufig eine KT erlitten als schlecht eingestellte Pat. mit einer INR $< 1,5$ ($p = 0,01$). Die Autoren empfehlen die syst. Antikoagulation unter zwei Prämissen: Zum einen sollte sie für High-Risk Pat. gelten, somit erst nach stattgefundenener KT, zum anderen muss die Antikoagulation im therapeutischen Bereich liegen, subtherapeutisch ließe sich kein Effekt erwarten.

Coli 2006 [44], setzte in seiner prospektiven randomisierten Studie der Studiengruppe ($n = 82$) sofort nach Implantation des ZVK eine syst. antikoagulative Therapie mit Warfarin an (INR 1,8 – 2,5). Die Pat. der Kontrollgruppe ($n = 63$) wurden erst nach

stattgefundenem Ereignis ebenfalls auf Warfarin eingestellt. Beiden Gruppen war die Einnahme von Ticlopidin 250mg/d gemein. Es konnte als Ergebnis eine signifikante Reduzierung der Ereignisse an KT in der Gruppe der von Beginn an Warfarin einnehmenden Pat. festgestellt werden ($p = 0,01$).

Obialo et al. 2003 [41], initiierte eine randomisierte prospektive Studie mit drei Studienarmen. Eine Studiengruppe von Hämodialyse-Pat. nahm bereits vor Implantation eines ZVK Warfarin (INR 2 - 3) ein ($n = 11$), die zweite Studiengruppe stand vor Implantation bereits unter Aspirin 325g/d Medikation ($n = 21$). Als Kontrollgruppe diente eine Patientengruppe ohne Medikamente im Sinne eines antikoagulativen Effekts ($n = 31$). Die Autoren konnten gegenüber der Kontrollgruppe in beiden Studiengruppen (Aspirin und Warfarin) ein signifikant niedrigeres Risiko ermitteln eine KT zu erleiden als ohne Medikation ($p = 0,001$). Zwischen den Gruppen Aspirin und Warfarin bestand jedoch kein signifikanter Unterschied.

In unserer retrospektiven Studie konnte zwischen den Pat. unter Markumarmedikation ($n = 22 / 32,8\%$) und den nicht-Markumar einnehmenden Pat. ($n = 45 / 67,2\%$) kein statistisch signifikanter Effekt auf einen verzögerten Zeitpunkt oder eine signifikant geringere Zahl von KT unter systemischer Antikoagulation aufgezeigt werden [3.4.1.4]. Sieben Pat. wurden nach stattgefunder KT erstmals auf Markumar eingestellt. Auch hier zeigte sich kein signifikant messbarer Effekt auf die Wiederholungsrate der KT. Vier von sieben Pat. erlitten eine Rezidiv-KT. Zu beachten ist, dass wir die INR in unserer Studie nicht erhoben haben, da bei den vorherrschenden Indikationen für die Markumar Einnahme absolute Arrhythmie und Herzklappenfehler [3.4.1] von einer therapeutischen Antikoagulation ausgegangen werden konnte. Der Einfluss anderer Medikamente wie ASS oder Clopidogrel auf das Auftreten einer KT konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden [3.4.2].

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Einnahme von Markumar und dem gemessenen Katheter-Blutfluss nachgewiesen werden [3.4.1.2]. Wir beobachteten einen signifikant schnelleren Blutfluss ($p = 0,019$) zwischen der Gruppe der Markumar-Pat., welche bereits vor Katheterimplantation unter therapeutischer Antikoagulation standen (MW 255 ml/min) vs. der Gruppe von Pat ohne Antikoagulation (MW 232 ml/min ohne Einnahme) Die sieben Patienten, welche nach stattgefunderer KT

Markumar eingenommen haben, konnten dahingegen nicht von einer erhöhten BFR profitieren (MW 216 ml/min). Dieser nachgewiesene Zusammenhang zwischen BFR und Medikation war für die Medikamente ASS und Clopidogrel nicht zu erheben [3.4.2].

Inwieweit eine orale Antikoagulation der Prävention von KT dienen kann, bleibt - nicht zuletzt durch unsere Ergebnisse - zweifelhaft. Aufgrund der momentanen Datenlage (Anfang 2008) [51], kann weder eine subtherapeutische niedrig dosierte Antikoagulation noch eine systemische Antikoagulation im therapeutischen Wirkungsbereich zur alleinigen Prävention von KT empfohlen werden. Die niedrig dosierte Therapie hat in den stattgefunden Studien keinen eindeutigen Beweis der Effizienz in der Hämodialyse Population erbracht [46]. Die Therapie im Wirkungsbereich, vor oder direkt nach Implantation des ZVK, ebenso wie die schrittweise Titration nach stattgefunden Ereignissen von KT, mit einer INR 1,5 – 3,0 konnte zwar Erfolge in der Reduzierung der KT Häufigkeit nachweisen, kann aber aufgrund der möglichen hämorrhagischen Nebenwirkungen [41] nicht sicher empfohlen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt wird eine routinemäßige Antikoagulation zu Beginn der ZVK Implantation bei Hämodialyse-Patienten aus oben genannten Sicherheitsgründen nicht empfohlen.

Da zudem die ambulante lokale Lysetherapie eine hohe Erfolgsquote aufweist (siehe Therapie der KT), muss die Indikation für den Einsatz einer systemischen Antikoagulation zur alleinigen Vermeidung von KT unserer Ansicht nach bei nicht eindeutig nachgewiesener Evidenz in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen streng gestellt werden. Es scheint aber neben den obligatorischen ambulanten Lyse-Maßnahmen eine schrittweise Auftitrierung mit Markumar überlegenswert.

Zusammenfassend lässt hinsichtlich des Einflusses der syst. antikoagulativen Therapie auf das Auftreten von KT festhalten, dass es weiterer prospektiver, randomisierter Studien mit größeren Stichproben und Beobachtung verschiedener INR Spiegel benötigt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Entgegen der Leitlinienempfehlung der K/DOQI, welche als Gefäßzugang zur Hämodialyse eindeutig die Anlage eines nativen AV-Shunts empfiehlt, erfreut sich der subcutan getunnelte, mit einer Muffe versehene Vorhofkatheter weltweit wachsender Beliebtheit und wird mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt. Neben der unstrittigen Indikation des temporären Zugangsweges bei inzidenten Pat. wächst seine Verbreitung als Zugangsweg zur Langzeitdialyse.

Gründe für die ablehnende Haltung gegenüber der Langzeitdialyse mittels ZVK ist die in verschiedenen Studien eruierte hohe Komplikationsrate in Form von Kathetherthrombosen und Infektionen (Exitinfektionen, Kathetersepsis) sowie die im Vergleich zu Shunts und Grafts geringere BFR. Für den ZVK spricht der relativ geringe Implantationsaufwand (ambulant mgl.) und die sofortige Verfügbarkeit des Gefäßzuganges beim älteren, multimorbiden Pat. mit schlechtem peripheren Gefäßstatus. Der kardial erkrankte Pat. profitiert zudem durch die geringe Kreislaufbelastung (kein Shuntvolumen).

Die vorliegende retrospektive, multizentrische Studie beobachtete 63 Pat. (♀:♂ = 1,6:1) mit 67 implantierten ZVK. Ziel dieser explorativen Studie war es die Langzeitdialyse mittels ZVK im unterfränkischen Raum zu untersuchen. Das Beobachtungsvolumen umfasste 31502 Kathetertage (86,3 Jahre). Der untersuchte Beobachtungszeitraum umfasst den 01. Januar 1998 bis 01. Juni 2004. Das Durchschnittsalter innerhalb des Patientenkollektivs betrug bei Einschleusung in die Studie 74,8 Jahre. Die diabetische Nephropathie war in 46% d.F. die Grunderkrankung, welche zur Dialysepflicht führte; das Patientenkollektiv war zudem in hohem Maße kardial erkrankt.

In 40,3% (n = 27) der beobachteten ZVK trat keine Funktionsstörung auf. Die Beobachtungsspanne bei diesen komplikationslosen ZVK lag bei durchschnittlich 374,9 Tagen. 51% (n = 34) der implantierten ZVK waren bei Beobachtungsende in einem funktionsfähigen Zustand. In 36% (n = 24) terminierte der Patiententod das Ende des Beobachtungszeitraumes bei funktionierendem ZVK.

In 57,9% (n = 40) der beobachteten ZVK traten Komplikationen auf. Insgesamt beobachteten wir in diesen 40 betroffenen ZVK 4,8 Ereignisse pro 1000 Kathetertage

bzw. 1,75 Ereignisse pro Katheterjahr. Die KT war mit 4,0 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen bzw. 1,5 Ereignissen pro Katheterjahr die mit Abstand häufigste Komplikation, sie trat in 127 Episoden bei 35 ZVK auf. Syst. Exit-Infektionen und Kathetersepsis traten mit jeweils 0,1 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen bzw. 0,03 Ereignissen pro Katheterjahr äußerst selten auf. Katheterassoziierte Komplikationen führten zu 23 Hospitalisationen (161 Tage) mit einer durchschnittlichen Verweildauer von acht Tagen. Die KT war für 67,1% der KH-Tage verantwortlich.

Für linksseitig implantierte ZVK wurde eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer katheterassoziierten Komplikation ($p = 0,033$) festgestellt. Übereinstimmend mit anderen Autoren wird daher die Implantation des ZVK in die rechte V. jugularis empfohlen.

Bzgl. des Einflusses einer Co-Morbidität auf das Auftreten von katheterassoziierten Komplikationen, war eine aussagekräftige multivariate Analyse in der relativ kleinen Studiengruppe nicht möglich. Für Diabetes Pat. gesondert ließ sich keine erhöhte Komplikationswahrscheinlichkeit nachweisen.

Pat. unter Markumartherapie verzeichneten eine signifikant ($p = 0,019$) höhere BFR (MW von 255 ml/min) als Pat. ohne Markumartherapie (MW 232 ml/min). Auf das Auftreten einer KT hatte die Einnahme von Markumar jedoch keinen Einfluss. Zur Prävention einer KT kann daher, übereinstimmend mit anderen Autoren, eine prophylaktische Antikoagulation aus Sicherheitsgründen und dem fehlendem Nachweis der Effizienz nicht empfohlen werden. Da zudem 90,6% der aufgetretenen KT ambulant mittels lokaler Lysetherapie (Urokinase) behoben werden konnten, weist die durchgeführte Therapie ein zufrieden stellendes Ergebnis zur Behebung von KT auf.

Die innerhalb der ersten sechs Monate nach Implantation erhobenen durchschnittlichen Werte für BFR (237,18 ml/min) und Kt/V (1,42) sprechen für eine effiziente Dialyse mit Erreichen einer adäquaten Dialysedosis.

Zusammenfassend können wir von guten Erfahrungen für die Langzeithämodialyse mittels getunnelten, gecufften ZVK sprechen. Für überdurchschnittlich alte, multimorbide Patienten mit schlechtem peripheren Gefäßstatus bietet sich ein verlässlicher Zugangsweg bei Gewährleistung einer effizienten Dialyse.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, *et al.*: ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 20:2587-2593, 2005
2. Meguid El Nahas A, Bello AK: Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 365:331-340, 2005
3. Reikes ST: Trends in end-stage renal disease. Epidemiology, morbidity, and mortality. *Postgrad Med* 108:124-126, 129-131, 135-126 passim, 2000
4. Schena: Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 57:39-45, 2000
5. Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 13 Suppl 1:S37-40, 2002
6. Frei U, Schober-Halstenberg H-J: Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi-Niere Jahresbericht 2005/2006*, 2006
7. Jager KJ, van Dijk PC, Dekker FW, *et al.*: The epidemic of aging in renal replacement therapy: an update on elderly patients and their outcomes. *Clin Nephrol* 60:352-360, 2003
8. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, *et al.*: Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 18:1824-1833, 2003
9. Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, *et al.*: Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:195-200, 2003
10. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, *et al.*: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 63:1499-1507, 2003
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, *et al.*: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
12. Johansen KL, Kutner NG, Young B, *et al.*: Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 83:543-549, 2006
13. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, *et al.*: Increasing Body Mass Index and Obesity in the Incident ESRD Population. *J Am Soc Nephrol*, 2006
14. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:i-xii, 1-253, 2000
15. Benecke A, Vogel H: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 16: Übergewicht und Adipositas, geänderte Auflage. *Robert-Koch-Institut*, 2005
16. Böhm K, Cordes M, Afentakis A, *et al.*: Gesundheit - Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. *Stat Bundesamt*, 2006

17. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, *et al.*: Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 356:1543-1550, 2000
18. Ploth DW, Shepp PH, Counts C, *et al.*: Prospective analysis of global costs for maintenance of patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 42:12-21, 2003
19. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, *et al.*: The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 66:1310-1314, 2004
20. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 7:523-535, 1996
21. Woods JD, Port FK: The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 12:657-659, 1997
22. Quinton W, Dillard D, Scribner BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 6:104-113, 1960
23. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, *et al.*: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 275:1089-1092, 1966
24. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S137-181, 2001
25. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48 (Suppl 1):S1, 2006
26. Allon M, Robbin ML: Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int* 62:1109-1124, 2002
27. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, *et al.*: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 57:S74-S81, 2000
28. Schwab SJ, Beathard G: The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 56:1-17, 1999
29. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, *et al.*: Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:1443-1451, 2001
30. Lok CE, Oliver MJ: Overcoming barriers to arteriovenous fistula creation and use. *Semin Dial* 16:189-196, 2003
31. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, *et al.*: Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int* 55:2078-2090, 1999
32. Ori Y, Korzets A, Katz M, *et al.*: The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 40:745-752, 2002
33. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, *et al.*: Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61:305-316, 2002

34. Centers for Medicare & Medicaid Services: 2005 Annual Report, End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project. 2005
35. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, *et al.*: Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation* 16:2386-2394, 2001
36. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, *et al.*: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13:1061-1066, 2002
37. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, *et al.*: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35:80-88, 2000
38. Khan IH: Comorbidity: the major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 13:76-79, 1998
39. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, *et al.*: How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: A comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 40:82-89, 2002
40. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, *et al.*: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14:3270-3277, 2003
41. Obialo CI, Conner AC, Lebon LF: Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters--efficacy of aspirin compared to warfarin. *Scand J Urol Nephrol* 37:172-176, 2003
42. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, *et al.*: Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 112:423-428, 1990
43. Boraks P, Seale J, Price J, *et al.*: Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 101:483-486, 1998
44. Coli L, Donati G, Cianciolo G, *et al.*: Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 7:118-122, 2006
45. Lee O, Raque JD, Lee LJ, *et al.*: Retrospective assessment of risk factors to predict tunneled hemodialysis catheter outcome. *J Vasc Interv Radiol* 15:457-461, 2004
46. Mokrzycki MH, Jean-Jerome K, Rush H, *et al.*: A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int* 59:1935-1942, 2001
47. Pierratos A: Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 14:2835-2840, 1999

48. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, *et al.*: Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 40:1255-1263, 2002
49. Twardowski Z: Stepwise anticoagulation with warfarin for prevention of intravenous catheter thrombosis. *Hemodial Int* 37-41, 2000
50. Webb A, Abdalla M, Russell GI: A protocol of urokinase infusion and warfarin for the management of the thrombosed haemodialysis catheter. *Nephrol Dial Transplant* 16:2075-2078, 2001
51. Willms L, Vercaigne LM: Does warfarin safely prevent clotting of hemodialysis catheters? a review of efficacy and safety. *Semin Dial* 21:71-77, 2008
52. Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, *et al.*: Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *Asaio J* 51:360-365, 2005
53. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, *et al.*: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1956-1960, 1999
54. McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, *et al.*: Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol* 48:371-374, 1997
55. Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney International* 54:627-636, 1998
56. Wanner C, Metzger T: C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 8:29-32; discussion 39-40, 2002
57. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, *et al.*: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999
58. I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S7-S64, 2001
59. Jean G, Chazot C, Vanel T, *et al.*: Central venous catheters for haemodialysis: looking for optimal blood flow. *Nephrol Dial Transplant* 12:1689-1691, 1997
60. Mankus RA, Ash SR, Sutton JM: Comparison of blood flow rates and hydraulic resistance between the Mahurkar catheter, the Tesio twin catheter, and the Ash Split Cath. *Asaio J* 44:M532-534, 1998
61. Ward RA: Blood flow rate: an important determinant of urea clearance and delivered Kt/V. *Adv Ren Replace Ther* 6:75-79, 1999
62. Leblanc M, Bosc JY, Vaussenat F, *et al.*: Effective blood flow and recirculation rates in internal jugular vein twin catheters: measurement by ultrasound velocity dilution. *Am J Kidney Dis* 31:87-92, 1998
63. Atherikul K, Schwab SJ, Conlon PJ: Adequacy of haemodialysis with cuffed central-vein catheters. *Nephrol Dial Transplant* 13:745-749, 1998

64. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, *et al.*: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2019, 2002
65. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, *et al.*: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23:661-669, 1994
66. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, *et al.*: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney International* 50:550-556, 1996
67. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC: Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 37:1223-1231, 2001
68. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4:1205-1213, 1993
69. Diehl JM, Staufenbiel T: Statistik mit SPSS Version 10.0 + 11.0. *Verlag Klotz, Eschborn*, 2001
70. Bortz J: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 5. Auflage. *Springer Verlag*, 1999
71. Rayner HC, Besarab A, Brown WW, *et al.*: Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 44:22-26, 2004
72. Moss AH, Vasilakis C, Holley JL, *et al.*: Use of a silicone dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16:211-215, 1990
73. Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, *et al.*: Prospective evaluation of a Dacron cuffed hemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis* 11:166-169, 1988
74. Beathard GA: Catheter thrombosis. *Semin Dial* 14:441-445, 2001
75. Cetinkaya R, Odabas AR, Unlu Y, *et al.*: Using cuffed and tunnelled central venous catheters as permanent vascular access for hemodialysis: a prospective study. *Ren Fail* 25:431-438, 2003
76. Develter W, De Cubber A, Van Biesen W, *et al.*: Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artif Organs* 29:399-405, 2005
77. Little MA, O'Riordan A, Lucey B, *et al.*: A prospective study of complications associated with cuffed, tunnelled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 16:2194-2200, 2001
78. Lund GB, Trerotola SO, Scheel PF, Jr., *et al.*: Outcome of tunneled hemodialysis catheters placed by radiologists. *Radiology* 198:467-472, 1996
79. Prabhu PN, Kerns SR, Sabatelli FW, *et al.*: Long-term performance and complications of the Tesio twin catheter system for hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 30:213-218, 1997

80. Suhocki PV, Conlon PJ, Jr., Knelson MH, *et al.*: Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 28:379-386, 1996
81. Trerotola SO, Johnson MS, Harris VJ, *et al.*: Outcome of tunneled hemodialysis catheters placed via the right internal jugular vein by interventional radiologists. *Radiology* 203:489-495, 1997
82. Kiellstrand CM, Blagg CR, Twardowski ZJ, *et al.*: Blood access and daily hemodialysis: clinical experience and review of the literature. *Asaio J* 49:645-649, 2003
83. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, *et al.*: Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 13:2133-2139, 2002
84. Jean G, Charra B, Chazot C, *et al.*: Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron* 91:399-405, 2002
85. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, *et al.*: Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 127:275-280, 1997
86. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, *et al.*: Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 66:801-805, 2004
87. Saad TF: Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 34:1114-1124, 1999
88. Saxena AK, Panhotra BR: Haemodialysis catheter-related bloodstream infections: current treatment options and strategies for prevention. *Swiss Med Wkly* 135:127-138, 2005
89. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, *et al.*: Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16:2769-2777, 2005
90. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, *et al.*: Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 16:1449-1455, 2005
91. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM: Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:620-626, 2002
92. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, *et al.*: The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 42:1013-1019, 2003
93. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, *et al.*: Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 47:469-477, 2006
94. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, *et al.*: Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE Study. *Am J Kidney Dis* 38:494-501, 2001

95. Di Iorio BR, Bellizzi V, Cillo N, *et al.*: Vascular access for hemodialysis: the impact on morbidity and mortality. *J Nephrol* 17:19-25, 2004
96. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, *et al.*: Epidemiology of vascular access in the Australian hemodialysis population. *Kidney Int* 64:1893-1902, 2003
97. Di Iorio B, Lopez T, Procida M, *et al.*: Successful use of central venous catheter as permanent hemodialysis access: 84-month follow-Up in lucania. *Blood Purif* 19:39-43, 2001
98. Quarello F, Forneris G: Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 20:87-92, 2002
99. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access. Guideline 5: Type and location of tunneled catheter placement. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl 1):S145, 2001
100. Cimochoowski GE, Worley E, Rutherford WE, *et al.*: Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 54:154-161, 1990
101. Trerotola SO, Kuhn-Fulton J, Johnson MS, *et al.*: Tunneled infusion catheters: increased incidence of symptomatic venous thrombosis after subclavian versus internal jugular venous access. *Radiology* 217:89-93, 2000
102. Wivell W, Bettmann MA, Baxter B, *et al.*: Outcomes and performance of the Tesio twin catheter system placed for hemodialysis access. *Radiology* 221:697-703, 2001
103. Salgado OJ, Urdaneta B, Colmenares B, *et al.*: Right versus left internal jugular vein catheterization for hemodialysis: complications and impact on ipsilateral access creation. *Artif Organs* 28:728-733, 2004
104. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, *et al.*: Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19:108-120, 2004
105. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, *et al.*: Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 39:549-555, 2002
106. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM: Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant* 19:670-677, 2004
107. Nassar GM, Ayus JC: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 60:1-13, 2001

108. Betjes MG, van Agteren M: Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 19:1546-1551, 2004
109. Mokrzycki MH, Singhal A: Cost-effectiveness of three strategies of managing tunnelled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant* 17:2196-2203, 2002
110. Sodemann K, Polaschegg HD, Feldmer B: Two years' experience with Dialock and CLS (a new antimicrobial lock solution). *Blood Purif* 19:251-254, 2001
111. Tanriover B, Carlton D, Saddekni S, *et al.*: Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 57:2151-2155, 2000
112. Allon M: Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 44:779-791, 2004
113. Clase CM, Crowther MA, Ingram AJ, *et al.*: Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 11:127-136, 2001
114. Eyrich H, Walton T, Macon EJ, *et al.*: Alteplase versus urokinase in restoring blood flow in hemodialysis-catheter thrombosis. *Am J Health Syst Pharm* 59:1437-1440, 2002
115. Zacharias JM, Weatherston CP, Spewak CR, *et al.*: Alteplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. *Ann Pharmacother* 37:27-33, 2003
116. Davies J, Casey J, Li C, *et al.*: Restoration of flow following haemodialysis catheter thrombus. Analysis of rt-PA infusion in tunnelled dialysis catheters. *J Clin Pharm Ther* 29:517-520, 2004
117. Meers C, Toffelmire EB: Tissue plasminogen activator (t-PA) efficacy in the restoration of hemodialysis catheter function. *Cannt J* 9:25-28, 1999
118. Daeihagh P, Jordan J, Chen J, *et al.*: Efficacy of tissue plasminogen activator administration on patency of hemodialysis access catheters. *Am J Kidney Dis* 36:75-79, 2000
119. Savader SJ, Haikal LC, Ehrman KO, *et al.*: Hemodialysis catheter-associated fibrin sheaths: treatment with a low-dose rt-PA infusion. *J Vasc Interv Radiol* 11:1131-1136, 2000
120. Twardowski ZJ: High-dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters. *American Journal of Kidney Diseases* 31:841-847, 1998
121. Uldall R, Besley ME, Thomas A, *et al.*: Maintaining the patency of double-lumen silastic jugular catheters for haemodialysis. *Int J Artif Organs* 16:37-40, 1993

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:
Abbildungen, der in den Dialysezentren verwendeten ZVK-Modelle 5

Abbildung 2:
Links: Schema eines doppellumigen, getunnelten, gecufften ZVK in der rechten V. jugularis / Rechts: Röntgen-KM-Aufnahme eines ZVK mit Katheterthrombose 5

Abbildung 3:
SÄULENDIAGRAMM:
Aufschlüsselung der Patienten nach Dialysezentrum..... 7

Abbildung 4:
SÄULENDIAGRAMM:
Aufschlüsselung der ZVK nach Art und Dialysezentrum 18

Abbildung 5:
KREISDIAGRAMM:
Übersicht Grunderkrankungen im Patientenkollektiv 19

Abbildung 6:
BOXPLOT:
Markumar vs. Blutflussrate in ml/min..... 23

Abbildung 7:
KREISDIAGRAMM:
Charakteristika der beobachteten ZVK im Katheterkollektiv 28

Abbildung 8:
BALKENDIAGRAMM:
Beobachtungszeiträume aller ZVK 28

Abbildung 9:
SÄULENDIAGRAMM:
Lage und Art der beobachteten ZVK..... 29

Abbildung 10:
SÄULENDIAGRAMM:
Katheterassozierte Komplikationen als Erstkomplikation 34

Abbildung 11:
PUNKTDIAGRAMM:
Verweildauer ZVK vs. Zeitpunkt Erstkomplikationen 35

Abbildung 12:
KAPLAN-MEIER-ANALYSE:
ZVK mit Erstkomplikation..... 35

Abbildung 13:
PUNKTDIAGRAMM:
Verweildauer ZVK vs. Zeitpunkt KT als Erstkomplikation 36

Abbildung 14:
 KAPLAN-MEIER-ANALYSE:
 ZVK mit Katheterthrombose als Erstkomplikation..... 37

Abbildung 15:
 SÄULENDIAGRAMM:
 Aufschlüsselung aller katheterassoziierten Komplikationen..... 38

Abbildung 16:
 SÄULENDIAGRAMM:
 Stationäre KH-Behandlungen pro Komplikationsart 41

Abbildung 17:
 SÄULENDIAGRAMM:
 KH-Tage und stationäre Verweildauer pro Komplikationsart 41

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: DESKRIPTIVE STATISTIK: Patientenalter bei Start Beobachtung.....	17
Tabelle 2: DESKRIPTIVE STATISTIK: Patienten-BMI bei Start Beobachtung.....	17
Tabelle 3: HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Grunderkrankungen, nach Geschlecht.....	20
Tabelle 4: HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Nebenerkrankungen, nach Geschlecht.....	21
Tabelle 5: HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Co-Morbidität pro Patient, nach Geschlecht.....	21
Tabelle 6: HÄUFIGKEITSTABELLE: Übersicht Medikamente im Patientenkollektiv.....	22
Tabelle 7: ONEWAY ANOVA und POST-TUKEY-HSD: Markumar vs. Blutflussrate in ml/min.....	24
Tabelle 8: ONEWAY ANOVA: Markumar vs. Kt/V.....	25
Tabelle 9: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Markumar vs. Auftreten einer Katheterthrombose.....	26
Tabelle 10: DESKRIPTIVE STATISTIK: CRP-Werte in den ersten sechs Monate n. Implantation des ZVK.....	27
Tabelle 11: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Lage des ZVK vs. ZVK mit aufgetretenen Komplikationen.....	30
Tabelle 12: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Lage des ZVK vs. ZVK mit Katheterthrombose.....	31
Tabelle 13: HÄUFIGKEITSTABELLE: Verwendete Dialysesysteme.....	32

Tabelle 14: DESKRIPTIVE STATISTIK: BFR in den ersten sechs Monate nach Implantation des ZVK.....	32
Tabelle 15: DESKRIPTIVE STATISTIK: Kt/V single pool in den ersten sechs Monate nach Implantation des ZVK.....	33
Tabelle 16: DESKRIPTIVE STATISTIK: Aufschlüsselung aller in der Studie aufgetretenen katheterassozierten Komplikationen mit Auswertung der Komplikationen pro 1000 Kathetertage und Katheterjahre	39
Tabelle 17: LITERATURRECHERCHE: Beobachtete Rate an katheterassozierten Bakteriämien	49
Tabelle 18: LITERATURRECHERCHE: Erfolgsraten lokaler und systemischer Lyse bei aufgetretenen KT	50
Tabelle 19: ONEWAY ANOVA: Diabetes mellitus vs. BFR	71
Tabelle 20: ONEWAY ANOVA: Diabetes mellitus vs. Kt/V	71
Tabelle 21: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Diabetes vs. Auftreten einer Katheterthrombose	72
Tabelle 22: ONEWAY ANOVA: Diabetes vs. Zeitpunkt des Auftretens einer KT als Erstkomplikation.....	72
Tabelle 23: KREUZTABELLEN, χ^2 - TEST: Markumar vs. Herzklappenfehler / Markumar vs. Absolute Arrhythmie.....	73
Tabelle 24: ONEWAY ANOVA: Markumar vs. Zeitpunkt des Auftretens einer KT als Erstkomplikation.....	73
Tabelle 25: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: ASS vs. Auftreten einer Katheterthrombose	74
Tabelle 26: KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Clopidogrel vs. Auftreten einer Katheterthrombose.....	74

Tabelle 27KREUZTABELLE, χ^2 - TEST:

Pat. ohne Medikation vs. Auftreten einer Katheterthrombose..... 75

Tabelle 28:

ONEWAY ANOVA:

Lage des ZVK vs. Dialyseparameter Kt/V und BFR 75

Tabelle 29:

KAPLAN-MEIER-ANALYSE:

ZVK mit Erstkomplikation..... 76

Tabelle 30:

KAPLAN-MEIER-ANALYSE:

ZVK mit Katheterthrombose als Erstkomplikation..... 77

9 ANHANG

Tabelle 19:
ONEWAY ANOVA: Diabetes mellitus vs. BFR

ONEWAY deskriptive Statistiken

Flussrate - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	26	237,12	30,446	5,971	224,82	249,41	185	287
Ja	39	237,23	33,628	5,385	226,33	248,13	167	330
Gesamt	65	237,18	32,149	3,988	229,22	245,15	167	330

ONEWAY ANOVA

Flussrate - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,208	1	,208	,000	,989
Innerhalb der Gruppen	66147,577	63	1049,962		
Gesamt	66147,785	64			

Tabelle 20:
ONEWAY ANOVA: Diabetes mellitus vs. Kt/V

ONEWAY deskriptive Statistiken

Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	22	1,5050	,38556	,08220	1,3341	1,6759	,99	2,53
Ja	33	1,3709	,32380	,05637	1,2561	1,4857	,85	2,14
Gesamt	55	1,4245	,35261	,04755	1,3292	1,5199	,85	2,53

ONEWAY ANOVA

Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,237	1	,237	1,942	,169
Innerhalb der Gruppen	6,477	53	,122		
Gesamt	6,714	54			

Tabelle 21:
KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Diabetes vs. Auftreten einer Katheterthrombose

Diabetes * Katheterthrombose Kreuztabelle

Anzahl		Katheterthrombose		Gesamt
		Nein	Ja	
Diabetes	Nein	15	11	26
	Ja	17	24	41
Gesamt		32	35	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,680 ^b	1	,195		
Kontinuitätskorrektur ^a	1,092	1	,296		
Likelihood-Quotient	1,684	1	,194		
Exakter Test nach Fisher				,219	,148
Zusammenhang linear-mit-linear	1,654	1	,198		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,42.

Tabelle 22:
ONEWAY ANOVA: Diabetes vs. Zeitpunkt des Auftretens einer KT als Erstkomplikation

ONEWAY deskriptive Statistiken

Zeitspanne Implantationsdatum bis Katheterthrombose als Erstkomplikation

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	11	122,18	202,805	61,148	-14,06	258,43	5	709
Ja	21	216,67	382,931	83,562	42,36	390,97	1	1519
Gesamt	32	184,19	331,588	58,617	64,64	303,74	1	1519

ONEWAY ANOVA

Zeitspanne Implantationsdatum bis Katheterthrombose als Erstkomplikation

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	64444,572	1	64444,572	,578	,453
Innerhalb der Gruppen	3344022	30	111467,41		
Gesamt	3408467	31			

Tabelle 23:
 KREUZTABELLEN, χ^2 - TEST: Markumar vs. Herzklappenfehler /
 Markumar vs. Absolute Arrhythmie
 Markumar vs. Herzklappenfehler ($p = 0,007$), Markumar vs. Absolute Arrhythmie ($p = 0,027$)

		Herzklappenfehler		Gesamt			Absolute Arrhythmie		Gesamt
		Nein	Ja				Nein	Ja	
Markumar	Nein	24	11	35	Markumar	Nein	26	9	35
	Ja	8	13	21		Ja	8	13	21
	Ja, nach Komplikation	7	0	7		Ja, nach Komplikation	4	3	7
Gesamt		39	24	63	Gesamt		38	25	63

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,015 ^a	2	,007
Likelihood-Quotient	12,246	2	,002
Zusammenhang linear-mit-linear	,016	1	,900
Anzahl der gültigen Fälle	63		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,67.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,215 ^a	2	,027
Likelihood-Quotient	7,260	2	,027
Zusammenhang linear-mit-linear	3,634	1	,057
Anzahl der gültigen Fälle	63		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,78.

Tabelle 24:
 ONEWAY ANOVA: Markumar vs. Zeitpunkt des Auftretens einer KT als Erstkomplikation

ONEWAY deskriptive Statistiken

Zeitspanne Implantationsdatum bis Katheterthrombose als Erstkomplikation

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Nein	23	225,83	382,546	79,766	60,40	391,25	5	1519
Ja	9	77,78	76,782	25,594	18,76	136,80	1	201
Gesamt	32	184,19	331,588	58,617	64,64	303,74	1	1519

ONEWAY ANOVA

Zeitspanne Implantationsdatum bis Katheterthrombose als Erstkomplikation

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	141784,0	1	141784,02	1,302	,263
Innerhalb der Gruppen	3266683	30	108889,43		
Gesamt	3408467	31			

Tabelle 25
KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: ASS vs. Auftreten einer Katheterthrombose

Anzahl

		Katheterthrombose		Gesamt
		Nein	Ja	
ASS	Nein	23	21	44
	Ja	9	14	23
Gesamt		32	35	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,046 ^b	1	,307		
Kontinuitätskorrektur ^a	,585	1	,444		
Likelihood-Quotient	1,052	1	,305		
Exakter Test nach Fisher				,440	,223
Zusammenhang linear-mit-linear	1,030	1	,310		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,99.

Tabelle 26
KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Clopidogrel vs. Auftreten einer Katheterthrombose

Anzahl

		Katheterthrombose		Gesamt
		Nein	Ja	
Clopidogrel	Nein	24	31	55
	Ja	8	4	12
Gesamt		32	35	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,094 ^b	1	,148		
Kontinuitätskorrektur ^a	1,273	1	,259		
Likelihood-Quotient	2,118	1	,146		
Exakter Test nach Fisher				,206	,130
Zusammenhang linear-mit-linear	2,063	1	,151		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,73.

Tabelle 27

KREUZTABELLE, χ^2 - TEST: Pat. ohne Medikation vs. Auftreten einer Katheterthrombose

Anzahl		Katheterthrombose		Gesamt
		Nein	Ja	
Pat. ohne ASS / Clopidogrel / Markumar	Nein	8	9	17
	Ja	24	26	50
Gesamt		32	35	67

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,005 ^b	1	,946		
Kontinuitätskorrektur ^a	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,005	1	,946		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,585
Zusammenhang linear-mit-linear	,004	1	,947		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,12.

Tabelle 28:

ONEWAY ANOVA: Lage des ZVK vs. Dialyseparameter Kt/V und BFR

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untergrenze	Obergrenze			
Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind	Rechts	49	1,4449	,36399	,05200	1,3403	1,5494	,85	2,53
	Links	6	1,2583	,18368	,07499	1,0656	1,4511	,97	1,46
	Gesamt	55	1,4245	,35261	,04755	1,3292	1,5199	,85	2,53
Flussrate - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind	Rechts	55	238,33	33,644	4,537	229,23	247,42	167	330
	Links	10	230,90	22,502	7,116	214,80	247,00	193	253
	Gesamt	65	237,18	32,149	3,988	229,22	245,15	167	330

ONEWAY ANOVA

		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Kt/V - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind	Zwischen den Gruppen	,186	1	,186	1,511	,224
	Innerhalb der Gruppen	6,528	53	,123		
	Gesamt	6,714	54			
Flussrate - quasi Mittelwert, aber egal ob nur ein Wert, zwei oder drei vorhanden sind	Zwischen den Gruppen	466,776	1	466,776	,448	,506
	Innerhalb der Gruppen	65681,009	63	1042,556		
	Gesamt	66147,785	64			

Tabelle 29:
KAPLAN-MEIER-ANALYSE: ZVK mit Erstkomplikation

Survivalanalyse, Kaplan-Meier

Überlebenszeit: Überlebensdauer in Tagen
Ereignis: Erste aufgetretene Komplikation

Überlebenszeit	noch im Versuch	Ereignisse	Ausfälle	Überlebenswahrsch.	Std.Fehler
1	39	1	0	0,974358974	0,02531016
5	38	1	0	0,948717949	0,035319858
7	37	2	0	0,897435897	0,048581074
8	35	2	0	0,846153846	0,057774432
12	33	1	0	0,820512821	0,061450737
14	32	1	0	0,794871795	0,064658992
15	31	1	0	0,769230769	0,067466001
19	30	1	0	0,743589744	0,069920108
22	29	1	0	0,717948718	0,072057377
23	28	1	0	0,692307692	0,073905302
33	27	1	0	0,666666667	0,075485136
38	26	1	0	0,641025641	0,076813422
45	25	1	0	0,615384615	0,077903028
51	24	1	0	0,58974359	0,078763861
56	23	1	0	0,564102564	0,079403362
63	22	2	0	0,512820513	0,080037753
64	20	1	0	0,487179487	0,080037753
68	19	1	0	0,461538462	0,079826849
90	18	2	0	0,41025641	0,078763861
101	16	1	0	0,384615385	0,077903028
131	15	1	0	0,358974359	0,076813422
156	14	1	0	0,333333333	0,075485136
169	13	1	0	0,307692308	0,073905302
192	12	1	0	0,282051282	0,072057377
201	11	1	0	0,256410256	0,069920108
207	10	1	0	0,230769231	0,067466001
336	9	1	0	0,205128205	0,064658992
366	8	1	0	0,179487179	0,061450737
387	7	1	0	0,153846154	0,057774432
401	6	1	0	0,128205128	0,053533736
582	5	1	0	0,102564103	0,048581074
709	4	1	0	0,076923077	0,042669246
1067	3	1	0	0,051282051	0,035319858
1190	2	1	0	0,025641026	0,02531016
1519	1	1	0	0	0

Tabelle 30:
KAPLAN-MEIER-ANALYSE: ZVK mit Katheterthrombose als Erstkomplikation

Survival Analysis
 Zeitspanne Implantationsdatum ZVK bis Katheterthrombose als erste aufgetretene
 Komplikation

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
1	Ja	,9688	,0308	1	31
5	Ja	,9375	,0428	2	30
7	Ja	,9063	,0515	3	29
8	Ja			4	28
8	Ja	,8438	,0642	5	27
12	Ja	,8125	,0690	6	26
14	Ja	,7813	,0731	7	25
15	Ja	,7500	,0765	8	24
19	Ja	,7188	,0795	9	23
22	Ja	,6875	,0819	10	22
23	Ja	,6563	,0840	11	21
33	Ja	,6250	,0856	12	20
38	Ja	,5938	,0868	13	19
45	Ja	,5625	,0877	14	18
56	Ja	,5313	,0882	15	17
63	Ja			16	16
63	Ja	,4688	,0882	17	15
64	Ja	,4375	,0877	18	14
68	Ja	,4063	,0868	19	13
90	Ja	,3750	,0856	20	12
101	Ja	,3438	,0840	21	11
131	Ja	,3125	,0819	22	10
156	Ja	,2813	,0795	23	9
169	Ja	,2500	,0765	24	8
192	Ja	,2188	,0731	25	7
201	Ja	,1875	,0690	26	6
207	Ja	,1563	,0642	27	5
387	Ja	,1250	,0585	28	4
401	Ja	,0938	,0515	29	3
709	Ja	,0625	,0428	30	2
1067	Ja	,0313	,0308	31	1
1519	Ja	,0000	,0000	32	0

Number of Cases: 32 Censored: 0 (,00%) Events: 32

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	184	59	(69; 299)
Median:	63	13	(37; 89)

DANKSAGUNG

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Kai-Olaf Netzer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Praxis meine Doktorarbeit anfertigen zu können bedanken. Über die vergangenen Jahre konnte ich mir jederzeit - über die Doktorarbeit hinaus – seiner Unterstützung sicher sein.

Weiterhin möchte ich den an der Studie beteiligten Praxen in Schweinfurt und Marktheidenfeld danken.

Dipl.-Psych. Jens Brandt aus Würzburg danke ich für die lehrreichen Diskussionen auf dem Gebiet der Statistik und für die Überprüfung meiner erhobenen Ergebnisse.

Meine ältere Schwester Rana, die in Ihrer Eigenschaft als Psychologin sich in der Welt der Statistik und SPSS zu Hause fühlt, war von Beginn der Arbeit an in einer beratenden, sehr freundschaftlichen Art mit involviert und brachte mir die notwendigen statistischen Basics bei. Für die Geduld und den großen Spass, den wir bei vielen Diskussionen hatten bin ich zu großem Dank verpflichtet. Die emotionale Unterstützung sei hier über die Jahre des Fertigungsprozesses nicht zu vergessen.

Von ganzem Herzen danke ich den weiteren Mitgliedern meiner großartigen Familie, meinen Eltern Riad und Claudia sowie meinen jüngeren Geschwistern Rosemarie und Christina für die bedingungslose, immer währende Unterstützung, bei so ziemlich Allem was ich bis jetzt in meinem Leben auf die Beine gestellt habe. Meinen Eltern danke ich insbesondere für die finanzielle Ermöglichung des Studiums und der lebendigen Diskussionskultur mit viel Lob und nicht weniger konstruktiven Kritik.

Last but not least danke ich meiner langjährigen Freundin Katrin für die große Unterstützung in allen Lebenslagen.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburt: 29.03.1979 in Siegen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: griechisch-katholisch

SCHULAU SBILDUNG

1989 – 1998 Pelizaeus Gymnasium, Paderborn; Abitur 05/1998

ZIVILD IENST

03/1999 – 04/2000 Reichsbund freier Schwestern, mobile soz. Dienste, Altenbeken

STUDIUM

04/2000 – 11/2006 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians
Universität Würzburg; Approbation als Arzt am 27.11.2006
06/2005 – 09/2006 Praktisches Jahr an der Hochgebirgsklinik Davos – Wolfgang,
den Kantonsspitalern St. Gallen und Bruderholz, Schweiz
sowie dem Strong Memorial Hospital, Rochester, NY, USA
06/2006 – 09/2006 Homberger – Stipendium der Universität Würzburg

AKTIVITÄTEN WÄHREND DES STUDIUMS

10/2002 – 08/2003 Wiss. Hilfskraft (Isolierung humaner mesenchymaler Stamm-
zellen, Zellkultur, RT-PCR), König-Ludwig-Haus, Würzburg
11/2002 – 01/2004 Organisation des „Promomed – Kongress“, Universität Würzburg
10/2003 – 09/2004 Mitglied des Fachbereichsrates der Medizinischen Fakultät,
Universität Würzburg

BERUFLICHER WERDEGANG

seit 03/2007 Assistenzarzt in der Chirurgie
Städtisches Klinikum Karlsruhe, Haus der Maximalversorgung

FREMDSPRACHEN

Englisch (fließend), Arabisch (fließend), Französisch (Schulkenntnisse)

Karlsruhe, den 18. Juli 2008



Wadih Hanna