

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Monozentrische randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich
von 14 French und 16 French getunnelten Kathetern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Esther Apt
aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Abstrakt/Abstract	6
2 Einleitung	8
2.1 Hämodialyse	9
2.2 Hämodialysekatheter	10
2.3 Implantation von Hämodialysekathetern und mögliche Komplikationen	11
2.4 Zielsetzung der Arbeit	13
3 PatientInnen, Material und Methoden	14
3.1 HämodialysepatientInnen und deren Nierengrunderkrankungen	14
3.2 Material	16
3.3 Methoden	16
3.3.1 Literaturrecherche	16
3.3.2 Randomisierte kontrollierte klinische Studie	17
3.3.2.1 Studiendesign	17
3.3.2.2 Ethikkommission, Studiendurchführung und Beobachtungszeitraum	18
3.3.3 Datenauswertung	19
4 Grundlagen und Definitionen	19
4.1 Prozedurale Erfolgsraten	20
4.2 Relevante Dialyseparameter	20
4.2.1 Harnstoffreduktionsrate	20
4.2.2 Behandlungsindex Kt/V	21
4.2.3 Rezirkulationstest und Rezirkulationsrate	23
4.2.4 Maximaler Blutfluss	24
4.3 Weitere Outcome-Parameter	26
4.3.1 Komplikationen	26
4.3.2 Überleben der PatientInnen	26
4.3.3 Liegedauern der Katheter	27
4.4 Statistik	27
5 Ergebnisse	28
5.1 PatientInnen und Studiengruppen	28

5.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung in der Studienpopulation	28
5.1.2	Nierengrund- und Nebenerkrankungen der StudienpatientInnen	31
5.1.3	Weitere Daten zur Studienpopulation	33
5.2	Implantation der Studienkatheter	34
5.3	Relevante Dialyseparameter	38
5.3.1	Harnstoffreduktionsrate	39
5.3.2	Behandlungsindex Kt/V	41
5.3.2.1	Kt/V-Werte zum Zeitpunkt der ersten Dialyse	42
5.3.2.2	Kt/V-Werte im Follow-Up	45
5.3.3	Rezirkulationstest und Rezirkulationsrate	46
5.3.4	Maximale Flussraten	49
5.4	Follow-Up	51
5.4.1	Komplikationen bei der ersten Dialyse	52
5.4.2	Komplikationen im Zeitverlauf	53
5.5	Outcome - Überleben von PatientInnen und Kathetern	55
5.5.1	Überleben der PatientInnen	55
5.5.2	Liegedauern der Katheter	57
6	Diskussion	63
6.1	PatientInnen und Studiengruppen	63
6.2	Implantation der Studienkatheter	64
6.3	Dialyse-Messparameter	65
6.3.1	Harnstoffreduktionsrate	65
6.3.2	Behandlungsindex Kt/V	65
6.3.3	Rezirkulationsrate	66
6.3.4	Maximale Flussraten	66
6.4	Follow-Up	67
6.5	Outcome - Überleben von PatientInnen und Kathetern	67
6.6	Fazit	68
6.7	Limitationen der Studie	69
	Schriftenverzeichnis	71
	Danksagung	78
	Eidesstattliche Versicherung	79
	Lebenslauf	80
	Anhang	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage eines über rechts jugulär in das venöse System eingebrachten Studienkatheters der Größe 14 F mit Katheterspitze im rechten Vorhof	11
Abbildung 2: Formel zur Bestimmung der Harnstoffreduktionsrate	20
Abbildung 3: Daugirdas-Formel zur Ermittlung des Kt/V-Wertes	22
Abbildung 4: Formel zur Berechnung der Rezirkulationsrate	24
Abbildung 5: Formel des Hagen-Poiseuille-Gesetzes	25
Abbildung 6: Boxplott zum Alter der Studienpopulation in Jahren zum Anlagezeitpunkt des Studienkatheters	30
Abbildung 7: Verteilung von Nierengrunderkrankungen in der Studienpopulation	32
Abbildung 8: Balkendiagramm zu den Gründen der Katheteranlage je Kathetergröße 14 F und 16 F	35
Abbildung 9: Balkendiagramm zu Geschlechterverteilung und Anlageort der Studienkatheter	37
Abbildung 10: Harnstoffreduktionsraten der Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung	40
Abbildung 11: Verteilung Kt/V-Werte für Katheter der Größe 14 F und 16 F Katheter bei der ersten Dialyse in Bezug zur Normalverteilung	43
Abbildung 12: Verteilung der Rezirkulationsraten für Katheter der Größe 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung	48
Abbildung 13: Verteilung des max. Blutflusses für Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung	51
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion je Kathetergröße 14 F und 16 F	56
Abbildung 15: Liegedauer der Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung	58
Abbildung 16: Ursachen der Explantation der Studienkatheter	60
Abbildung 17: Boxplott zur Liegedauer je Kathetergröße 14 F und 16 F	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kreuztabelle zu Geschlecht und Kathetergröße 14 F und 16 F	29
Tabelle 2: Kreuztabelle zu Anlagegrund der Studienkatheter und Geschlecht der Studienpopulation	35
Tabelle 3: Kreuztabelle zu Kathetergröße 14 F und 16 F und Anlageort	36
Tabelle 4: Tests auf Normalverteilung zur Harnstoffreduktionsrate	39
Tabelle 5: Gruppenstatistik zur Harnstoffreduktionsrate	41
Tabelle 6: T-Test zur Harnstoffreduktionsrate bei unabhängigen Stichproben	41
Tabelle 7: Tests auf Normalverteilung zu den Kt/V-Werten	43
Tabelle 8: Gruppenstatistik zu den Kt/V-Werten	44
Tabelle 9: T-Test zu Kt/V-Werten für unabhängige Stichproben	44
Tabelle 10: Explorative Datenanalyse zu den Kt/V-Werten im Follow-Up	45
Tabelle 11: Tests zur Rezirkulationsrate auf Normalverteilung	47
Tabelle 12: Kreuztabelle zum maximalen Blutfluss und den Kathetergrößen 14 F und 16 F	49
Tabelle 13: Tests zum maximalen Blutfluss auf Normalverteilung	50
Tabelle 14: Kreuztabelle zur primären Fehlfunktion zum Zeitpunkt der ersten Dialyse und den Kathetergrößen 14 F und 16 F	52
Tabelle 15: Anzahl der Daten je Studienkatheter je Follow-Up-Visite	54
Tabelle 16: Test der Liegedauern auf Normalverteilung	58
Tabelle 17: Explantationsgründe je Kathetergröße 14 F und 16 F	61

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau	lfd.	laufend
bzw.	beziehungsweise	LUV	linke interne Jugularvene
ca.	zirka	m	Meter
cm	Zentimeter	m ³	Kubikmeter
COPD	„chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	max.	maximal/e/er
DN	diabetische Nephropathie	min	Minute
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation	ml	Milliliter
et. al.	„et alii“, „et aliae“ oder „et alia“ (und andere)	MNC	Medical Netcare GmbH
F	French	mmHG	Millimeter- Quecksilbersäule
F1	1. Follow-Up-Visite	Pa	Pascal
F2	2. Follow-Up-Visite	p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
F3	3. Follow-Up-Visite	RCT	randomisierte kontrollierte Studie
F4	4. Follow-Up-Visite	RIJV	rechte interne Jugularvene
F5	5. Follow-Up-Visite	s	Sekunde
F6	6. Follow-Up-Visite	u. a.	unter anderem
GN	glomeruläre Nephropathie	URR	„urea reduction ratio“ (Harnstoffreduktionsrate)
Hrsg.	Herausgeber	V. a.	Verdacht auf
IN	interstitielle Nephropathie	vgl.	vergleiche
kg	Kilogramm	VN	vaskuläre Nephropathie
Kt/V	Behandlungsindex (hier bezogen auf Harnstoff)	z. B.	zum Beispiel

Einleitung: In der Bundesrepublik Deutschland treten Niereninsuffizienzen oft als Folge von Volkskrankheiten wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus auf. Nierenersatzverfahren spielen in der Versorgung von PatientInnen mit eingeschränkter oder verlorener Nierenfunktion eine entscheidende Rolle. Die Hämodialyse ist das in Deutschland am häufigsten angewandte Verfahren, wobei Voraussetzung für deren Anwendung ein sicherer Zugangsweg zum Gefäßsystem der PatientInnen ist.

Methodik: In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mit einem größeren Katheterlumen Veränderungen der Auftretenswahrscheinlichkeit von Komplikationen, bessere Ergebnisse klinisch relevanter Dialyseparameter und eventuell positive Effekte auf die Liegezeiten der Katheter verbunden sein könnten. Dazu wurde eine prospektive klinische Studie durchgeführt, bei der Daten zu zwei Größen (14 French und 16 French) getunnelter Demers-Katheter erhoben und ausgewertet wurden.

Ergebnisse: Für die Studie wurden im Zeitraum vom 20.05.2010 bis zum 15.09.2011 81 Katheter minimalinvasiv implantiert. Follow-Up-Daten wurden zu verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkten erhoben. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen bietet der Einsatz von 16 French-Kathetern gegenüber dem Einsatz von 14 French-Kathetern keinen entscheidenden Vorteil hinsichtlich Harnstoffreduktionsrate, Kt/V-Werten, Flussraten oder Liegezeit der Katheter. In Bezug auf die ermittelten Rezirkulationsraten ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Anwendung von Kathetern der Größe 14 French.

Schlussfolgerung: Nach den Ergebnissen der klinischen Studie wäre der Einsatz von 14 French-Kathetern wegen der signifikant niedrigeren Rezirkulationsraten bei sonst ähnlichen anderen Dialyseparametern zu favorisieren.

Background: In the Federal Republic of Germany renal failure often occurs as a result of widespread diseases such as hypertension and diabetes mellitus. In the care of patients with impaired or lost renal function dialysis methods play a key role. Hemodialysis is the most frequently used method in Germany. For its application a safe access to the blood stream of the patients is needed.

Methods: In the present study it was investigated whether a larger catheter lumen could be linked to any changes in the occurrence of complications, better results in clinically relevant dialysis parameters and possibly positive effects on the duration of catheter use. A prospective clinical trial was conducted in which data for two sizes of tunneled Demers catheters (14 French and 16 French) were collected and evaluated.

Results: During the trial, which took place from May 5th 2010 until September 15th 2011, 81 catheters were implanted minimally invasively. Follow-up data was collected at different times. According to the results of this study, the use of 16 French-catheters provide no benefit compared over 14 French-catheters in terms of urea reduction rate, Kt/V-values, flow rates or the durations of catheter use. With regard to the recirculation rates a significant advantage for the use of catheters of size 14 French results from the data analysis.

Conclusion: Based on the results of this clinical trial, the use of 14 French-catheters would be favored because of the significantly lower recirculation rates in otherwise similar other dialysis parameters.

2 Einleitung

In den Jahren 2010 bzw. 2011 wurden in der Bundesrepublik Deutschland jährlich ca. 61.000 PatientInnen ambulant kontinuierlich mit einem Dialyseverfahren behandelt. Nierenersatzverfahren stellen die „zentrale Therapie für Patienten mit deutlich eingeschränkter oder verlorener Nierenfunktion dar“ (1, 2).

In Anbetracht der gegenüber dem Bedarf noch immer niedrigen Transplantationszahlen (3, 4) wird auch die besondere Bedeutung dieser Verfahren deutlich.

Die Gründe für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sind vielfältig. Entsprechend den Erhebungen der Medical Netcare GmbH, einem wissenschaftlichen Auftragsforschungsinstitut, das seit 2007 die Datenanalyse zur Qualitätssicherung der Dialyse im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses wahrnimmt, kommt es zum Auftreten von Nephropathien häufig als Folge von Volkskrankheiten wie einem Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie. Doch auch seltenere Systemerkrankungen oder Malignome können mit einem Nierenversagen assoziiert sein.

Zur Nierenersatztherapie bei Niereninsuffizienz kommen grundsätzlich zwei unterschiedliche Verfahren in Betracht. Eine Möglichkeit ist die intrakorporale Dialyse bzw. Peritonealdialyse, bei der das Bauchfell als Austauschmembran dient. Bei der extrakorporalen Dialyse bzw. Hämodialyse, der anderen Nierenersatztherapie, erfolgt die Reinigung des Blutes hingegen durch ein maschinelles Verfahren. Bei Durchführung eines solchen Nierenersatzverfahrens finden regelhaft Kathetersysteme Anwendung.

Eine bewährte Variante eines Hämodialysekatheters ist der Demers-Katheter. Dabei handelt es sich um einen zweilumigen Katheter, dessen Spitze im rechten Vorhof des Herzens positioniert wird.

Viele verschiedene Faktoren, die sich auf den Dialyseprozess auswirken können, wurden schon erforscht. Auch existieren bereits zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zu den unterschiedlichen Modellen von Hämodialysekathetern.

Daher widmet sich die vorliegende Arbeit der Betrachtung zweier unterschiedlicher Größen eines getunnelten Vorhofkathetersystems im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, monozentrischen klinischen Studie.

2.1 Hämodialyse

Das am häufigsten angewandte Dialyseverfahren in Deutschland ist die Hämodialyse (1, 2).

Es handelt sich um ein extrakorporales maschinelles Verfahren zur Reinigung des Blutes, bei dem über eine semipermeable Membran der Stoffaustausch zwischen dem Blut und der Dialyseflüssigkeit, die im Gegenstrom fließen, entsprechend eines Konzentrationsgradienten erfolgt. Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion bewirken dabei den Stoffaustausch.

Über einen Gefäßzugang wird Blut mittels einer Pumpe in den extrakorporalen Kreislauf gefördert. Im Dialysator werden dann das Blut und die Dialyseflüssigkeit im Gegenstrom aneinander vorbeigeführt. Die Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit hinsichtlich der Elektrolyte kann variiert werden.

Voraussetzung für die Durchführung einer Hämodialysebehandlung ist unter anderem der Zugang zum Gefäßsystem der niereninsuffizienten PatientInnen. Als Gefäßzugang der Wahl wird die arterio-venöse Fistel empfohlen (5).

Die Überlegenheit dieses Gefäßshunts in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der DialysepatientInnen zeigt sich vor allem im Vergleich zu Hämodialysekathetern (6). Nichtsdestotrotz bleibt der Einsatz von Hämodialysekathetern besonders in Akutsituationen oder bis zur Ausreifung eines Shunts oft unumgänglich.

Innerhalb des letzten Jahrzehnts konnte eine deutliche Zunahme der Nutzung getunnelter zentralvenöser Katheter als Hämodialysezugang verzeichnet werden (7, 8). So lässt sich auch in Deutschland ein Anstieg der Anzahl der PatientInnen beobachten, die über einen getunnelten Katheter dauerhaft dialysiert werden (9).

2.2 Hämodialysekatheter

Durch einen Hämodialysekatheter kann ein wiederholter Zugang zum Gefäßsystem der dialysepflichtigen PatientInnen sichergestellt werden. Zum Einsatz kommen bei der Hämodialyse großlumige Venenkatheter, die vorzugsweise über eine der Drosselvenen angelegt werden. Inzwischen stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Kathetersysteme mit verschiedenen Vor- und Nachteilen zur Verfügung.

Als temporäre Katheter, welche eher in Akutsituationen Anwendung finden, haben sich u. a. der Shaldon-Katheter, der Tesio-Katheter oder der Raulerson-Katheter bewährt.

Als langfristige Gefäßzugänge sind hingegen getunnelte Kathetersysteme, wozu auch der Demers-Katheter zählt, konzipiert. Getunnelt bedeutet dabei, dass der Katheter erst nach etwa 5 bis 10 cm subkutanen Verlaufs in die Vene einmündet.

Es existieren getunnelte Kathetersysteme mit oder ohne „Cuff“. Dieser Cuff, eine Dacron-Kunststoffmuffe, wird im Bereich des subkutanen Verlaufs platziert, wächst nach einigen Wochen bindegewebig ein und dient als zusätzliche Barriere vor extraluminärer Keimaszension und als zusätzliche Fixierung des Katheters.

Die Infektionsraten bei getunnelten Kathetern mit Cuff sind mit 2 bis 3 Bakteriämien pro 1000 Behandlungstage deutlich niedriger als die von nicht getunnelten Akutdialysekathetern mit 6 bis 10 behandlungsbedürftigen Bakteriämien pro 1000 Behandlungstage (10).

Nach korrekter Anlage kommt ein Demers-Katheter nach dem Verlauf in der oberen Hohlvene am Übergang der Vena cava zum rechten Vorhof oder direkt im rechten Atrium zu liegen.

Die richtige Positionierung der Katheterspitze ist für das Flussverhalten des Katheters von herausragender Bedeutung.

Die nachstehende Abbildung vermittelt einen Eindruck von der regelrechten Lage eines Demers-Katheters nach erfolgreicher Implantation über die rechte interne Jugularvene. Die Aufnahme entstand im Rahmen der klinischen Studie bei der Röntgenkontrolle nach Anlage eines Studienkatheters.

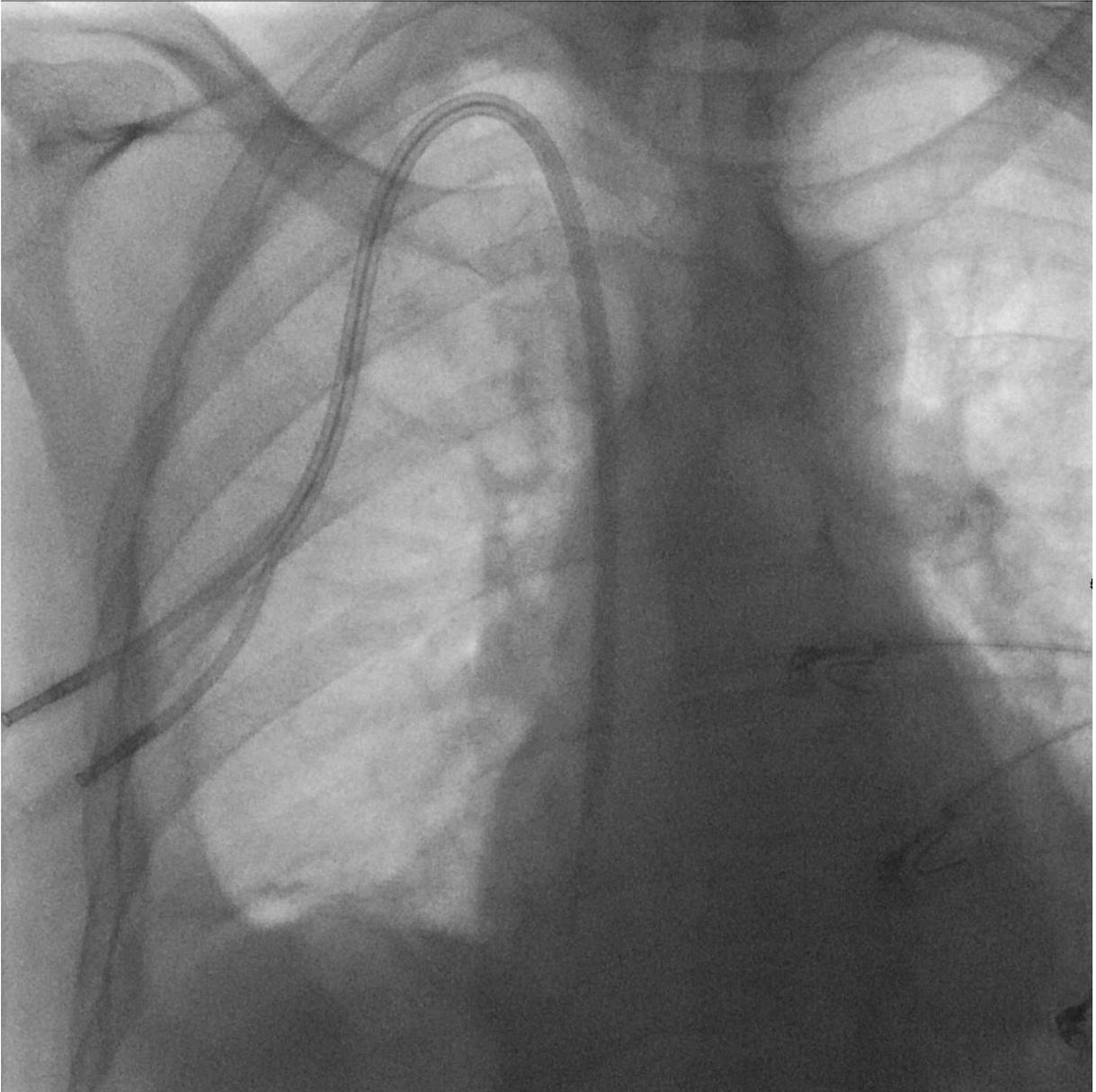


Abbildung 1: Lage eines über rechts jugulär in das venöse System eingebrachten Studienkatheters der Größe 14 F mit Katheterspitze im rechten Vorhof

2.3 Implantation von Hämodialysekathetern und mögliche Komplikationen

Die Implantation von getunnelten Hämodialysekathetern erfolgt in der Regel minimalinvasiv in Lokalanästhesie unter sterilen Bedingungen in Anwendung der Seldinger-Technik, welche erstmals von Seldinger für die Arteriografie beschrieben wurde (11). Dabei wird der Katheter über einen gewundenen Führungsdraht, teilweise

unter Durchleuchtung, angelegt. Die venöse Punktion des Gefäßes sollte heutzutage ultraschallgestützt erfolgen (12).

Vorzugsweise erfolgt die Implantation der getunnelten Hämodialysekatheter in die rechte, aber auch in die linke Vena jugularis interna. Abhängig vom Gefäßstatus der Patientin bzw. des Patienten und einer möglicherweise noch geplanten Shuntversorgung kommen alternativ auch die Vena subclavia, die Vena femoralis oder in besonders komplexen Konstellationen auch die Vena cava inferior als Zugangsorte in Frage.

Getunnelte Katheter können anterograd oder retrograd angelegt werden. Anterograd bzw. retrograd bezieht sich dabei auf die Schaffung des subkutanen Tunnels während der Implantation.

Bei anterogradem Vorgehen wird initial der Katheteraustrittspunkt festgelegt. Anschließend wird der Katheter subkutan überwiegend nach jugulär tunneliert, dann nach perkutaner Venenpunktion versenkt und vorgeschoben. Eine Positionierung der Katheterspitze ist bei dieser Implantationstechnik nur noch bedingt möglich, da durch die Katheterlänge, den Cuff und die Lokalisation des Austritts die Lage bereits weitgehend festgelegt ist. Bei retrograder Implantationstechnik wird primär der Katheter meist über jugulär eingebracht und die Katheterspitze platziert. Anschließend erfolgen retrograd die Bildung des subkutanen Tunnels und die Festlegung des Katheteraustritts. Bei dieser Implantationstechnik kann es jedoch durch das nachträgliche Anbringen von Verbindungsstücken zur Stufenbildung innerhalb des Katheterlumens kommen, wodurch Verwirbelungen, Thrombozytenaktivierung und Biofilmakkumulation provoziert werden können (9).

Zur Sicherung der korrekten Lage des Katheters sollte nach der Implantation eine Röntgenkontrolle durchgeführt werden. Eine solche Röntgenkontrolle kann gleichzeitig einen Hinweis auf das Vorliegen schwerwiegender Komplikationen wie Pneumo- oder Hämatothorax geben, die ebenfalls bei der minimalinvasiven Anlage von getunnelten Hämodialysekathetern auftreten könnten.

Auch die arterielle Punktion, Arrhythmien, Schädigungen des Plexus brachialis, der Trachea, der Vena cava superior oder des Myokards (13) sowie das Auftreten einer

Luftembolie oder einer perikardialen Blutung sind denkbare Komplikationen bei der Implantation von Hämodialysekathetern.

Kritisch sind zudem eine falsche Positionierung der Katheterspitze, ein Abknicken des Katheters in seinem Verlauf und die bereits erwähnte Stufenbildung innerhalb des Katheterlumens. Flussprobleme könnten je nach Technik auch aufgrund einer zu engen Annäherung des Katheters hinter der Austrittsstelle entstehen. Als eher langfristige Komplikationen sind vor allem Beeinträchtigungen des Blutflusses durch Thrombenbildung, Dislokationen und Infektionen zu nennen.

Selten kann es auch zur Integration des Katheters kommen. Damit wird ein Zustand beschrieben, bei welchem der Katheter aus seiner Lage in einer zentralen Vene unter Anwendung von Standardtechniken nicht mehr entfernt werden kann (14).

2.4 Zielsetzung der Arbeit

Es existieren bereits zahlreiche Untersuchungen zu den verschiedenen Typen von Hämodialysekathetern (15-23), zu unterschiedlichen Lokalisationen der Katheter (24) und zu Lösungen zur Blockung der Katheter (25, 26).

Im klinischen Alltag hat sich historisch der Einsatz von 14 French getunnelten Kathetern als Standard etabliert. Unklar ist jedoch bisher, ob mit einem größeren Katheterlumen verbesserte und insbesondere zügigere Dialyseeffekte zu erzielen sein könnten. Entsprechend dem Hagen-Poiseuille-Gesetz führe eine Zunahme des Innendurchmessers von 19 Prozent zu einer Verdopplung der Flussmenge bei konstanten Drücken. Gegebenenfalls ginge mit einer Erweiterung des Lumens jedoch auch eine Zunahme von Rezirkulation oder Infektionsrisiko einher.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine prospektive Vergleichsuntersuchung bei der minimalinvasiven Implantation von 14 French und 16 French getunnelten Kathetern hinsichtlich des Anlageerfolgs, möglicher Komplikationen und weiterer Outcome-Parameter, um ggf. eine gezielte Empfehlung hinsichtlich der Verwendung einer bestimmten Kathetergröße im klinischen Alltag geben zu können.

3.1 HämodialysepatientInnen und deren Nierengrunderkrankungen

Entsprechend den Erhebungen zur Qualitätssicherung bei der Dialysebehandlung fingen in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 2010 und 2011 insgesamt 9440 PatientInnen eine Nierenersatztherapie mittels Hämodialyse an (1, 2).

Im Jahr 2010 wurden in Berlin 192 Nierenersatztherapien und in Brandenburg 136 Nierenersatztherapien mit Hämodialyse neu begonnen (1). Im Jahr 2011 nahmen in Berlin 180 und in Brandenburg 114 PatientInnen ein Nierenersatzverfahren durch Hämodialyse auf (2).

In Berlin waren im Jahr 2010 von diesen PatientInnen 132 männlichen und 60 weiblichen Geschlechts, während es in Brandenburg 91 Männer und 45 Frauen waren (1).

2011 begannen in Berlin 104 Patienten und 76 Patientinnen eine Nierenersatztherapie mit Hämodialyse. In Brandenburg waren es 66 Patienten und 48 Patientinnen (2).

Der Altersmedian derjenigen PatientInnen, die im Jahr 2010 eine Nierenersatztherapie mittels Hämodialyse in Berlin und Brandenburg aufnahmen, lag bei 68 bzw. 72 Jahren (1). Im Jahr 2010 waren Frauen bei Beginn der Hämodialysebehandlung im Median in Berlin 71 und in Brandenburg 74 Jahre alt. Bei den Männern lag der entsprechende Altersmedian in 2010 in Berlin bei 67 Jahren und in Brandenburg bei 70 Jahren.

Die PatientInnen, die in Berlin im Jahr 2011 eine Nierenersatztherapie mit Hämodialyse begannen, waren im Median 69 Jahre alt (2). Der Altersmedian für Patientinnen lag dabei bei 71,5 Jahren, während Männer 68 Jahre im Median erreichten. In Brandenburg ergab sich für das Jahr 2011 ein höherer Altersmedian mit 72 Jahren für die Gesamtheit der begonnenen Nierenersatztherapien mit Hämodialyse. Der Altersmedian für Frauen lag dabei bei 74,5 Jahren, der für Männer bei 70 Jahren (2).

Als renale Grunderkrankungen (eingeteilt in acht Kategorien, entsprechend der Qualitätssicherungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (27)) lagen 2010 bei den in Berlin und Brandenburg dokumentierten Fällen der ständig Dialysepflichtigen in 27,09 Prozent bzw. 32,68 Prozent diabetische Nephropathien, in

21,05 Prozent bzw. 17,45 Prozent vaskuläre Nephropathien, in 14,42 Prozent bzw. 14,16 Prozent glomeruläre Nephropathien (ohne diabetische), in 8,39 Prozent bzw. 9,60 Prozent interstitielle Nephropathien, in 7,90 Prozent bzw. 5,65 Prozent Zystennieren, in 3,58 Prozent bzw. 2,52 Prozent Systemerkrankungen und in 17,56 Prozent bzw. 17,93 Prozent andere Nierenerkrankungen vor (1).

2011 ergaben sich als renale Grunderkrankungen in Berlin und Brandenburg bei den dialysepflichtigen PatientInnen in 26,64 Prozent bzw. 32,87 Prozent diabetische Nephropathien, in 20,99 Prozent bzw. 18,54 Prozent vaskuläre Nephropathien, in 14,79 Prozent bzw. 13,69 Prozent glomeruläre Nephropathien (ohne diabetische), in 7,74 Prozent bzw. 9,36 Prozent interstitielle Nephropathien, in 7,51 Prozent bzw. 5,65 Prozent Zystennieren, in 3,56 Prozent bzw. 2,51 Prozent Systemerkrankungen und in 18,76 Prozent bzw. 17,39 Prozent andere Nierenerkrankungen (2).

Für die vorliegende Arbeit wurde in den Jahren 2010 und 2011 unter dem Arbeitstitel „RCT Hämodialysekatheter“ eine monozentrische, randomisierte und kontrollierte klinische Studie zur Implantation zweier Größen getunnelter Hämodialysekatheter durchgeführt. In diese Studie wurden dialysepflichtige PatientInnen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen, die perspektivisch einen dauerhaften Gefäßzugang benötigten.

Es wurden Daten zum Alter, zum Geschlecht, der Nierengrunderkrankung (eingeteilt in acht Kategorien, analog des Qualitätssicherungsberichts und entsprechend der Qualitätssicherungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses), zu Nebenerkrankungen, zu Koagulopathien, zu vorangegangenen Kathetern und zum Erfolg sowie zur Lokalisation der aktuellen Katheteranlage gesammelt.

Teilweise lagen auch Daten zum Durchmesser des jeweiligen punktierten Gefäßes und dessen Komprimierbarkeit vor Durchführung der minimalinvasiven Implantation vor.

3.2 Material

Für die Studie wurden Demers-Hämodialysekatheter der Marke Split Stream® (der Firma MedComp®, Medical Components, Inc., Harleysville, Pennsylvania, United States of America) aus Polyurethan in den Größen 14 French und 16 French verwendet. Es handelt sich bei diesem Medizinprodukt um ein getunneltes Demers-Kathetersystem mit Cuff, welches einen wiederholten und sicheren Zugang zum Blutstrom darstellt und gleichzeitig einen adäquaten Blutfluss sichert.

Die verwendeten Hämodialysekatheter sind ein zugelassenes und klinisch erprobtes und bewährtes Medizinprodukt.

Klinischer Standard zum Untersuchungszeitpunkt war die Verwendung von 14 French getunnelten Kathetern.

3.3 Methoden

3.3.1 Literaturrecherche

Als Basis für die Untersuchung wurden erstmalig im Jahr 2010 und zu weiteren Zeitpunkten während der Entstehung dieser Arbeit Literaturrecherchen in den PubMed-Datenbanken mit den Schlagwörtern „hemodialysis“, „catheter“ AND „tunneled“ durchgeführt. Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Relevanz, ihrer Aktualität, dem Alter der untersuchten Patientengruppe (>18 Jahre) sowie der Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch) in die Betrachtung einbezogen. Es ergab sich dadurch ein Querschnitt von Studien, die den Stand der Forschung in der Entwicklung und Handhabung getunnelter Hämodialysekatheter repräsentierten. Teilweise wurden die Ergebnisse dieser Studien auch zur Einschätzung der notwendigen Größe der jeweiligen Studiengruppen und zur Beurteilung einer statistischen Signifikanz herangezogen.

3.3.2 Randomisierte kontrollierte klinische Studie

3.3.2.1 Studiendesign

Angelegt wurde diese prospektive klinische Studie als monozentrische Vergleichsstudie zur Implantation zweier Größen (14 French und 16 French) von getunnelten Hämodialysekathetern der Marke Split Stream® (der Firma MedComp®, Medical Components, Inc., Harleysville, Pennsylvania, United States of America) zum Implantationserfolg, zu verschiedenen klinischen Messparametern, zur Überlebenszeit der Katheter und der PatientInnen und zu mit der Katheteranlage einhergehenden Komplikationen.

Geplant war die Rekrutierung von ca. 50 PatientInnen je Studiengruppe entsprechend der Auswertung ähnlicher Studien und nach statistischer Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Es wurden volljährige dialysepflichtige PatientInnen in die Studie eingeschlossen, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung und Bedenkzeit erteilt hatten und bei denen von ärztlicher Seite die Indikation zur Implantation eines getunnelten Hämodialysekatheters gestellt wurde.

Nach Randomisierung der dialysepflichtigen PatientInnen in die jeweilige Studiengruppe erfolgte die minimalinvasive Anlage des entsprechenden 14 French- bzw. 16 French-Katheters unter Ultraschall-Kontrolle durch die ärztlichen KollegInnen der interventionellen Radiologie, der Gefäßchirurgie oder der Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte. Anhand einer Röntgenkontrolle wurde im Anschluss an die Implantation die korrekte Lage des Katheters in der oberen Hohlvene bzw. dem rechten Herzvorhof überprüft.

Zur Dokumentation der primären Erfolgsrate bei der Katheterimplantation wurde den jeweiligen OperateurInnen ein Anlage-Dokumentationsbogen zur Verfügung gestellt. Neben dem Anlageerfolg wurden auf diesem Bogen die Fachrichtung der bzw. des Implantierenden, Informationen zum Implantationsprozess sowie relevante Daten der PatientInnen wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, die Art der Nierenerkrankung und die bekannten Nebendiagnosen erfragt und dokumentiert (siehe Anhang 1: Dokumentationsbögen zur Implantation des Katheters).

Im Rahmen einer der ersten Dialysen mit dem neu angelegten Katheter bestand für die ärztlichen MitarbeiterInnen der Klinik für Nephrologie die Möglichkeit, klinische Messparameter zur Fluss-Druck-Kurve, der Harnstoffreduktionsrate, dem Kt/V-Wert und der Rezirkulationsrate, die eine qualitative Einschätzung der Katheterfunktion zulassen, zu erheben. Diese Parameter konnten unter Verwendung eines weiteren Dokumentationsbogens (siehe Anhang 2: Dokumentationsbogen zur ersten Dialyse) erfasst werden.

Monatliche Follow-Up-Untersuchungen in Zusammenarbeit mit den Dialysepraxen der PatientInnen, welche sich im Raum Berlin und Brandenburg befanden, dienten der Beobachtung von Überlebenszeiten der Katheter bzw. der PatientInnen sowie der Erhebung von Komplikationen und zusätzlicher Daten z. B. zur Antikoagulation der StudienteilnehmerInnen bei der Dialyse (siehe Anhang 3: Follow-Up-Dokumentationsbogen).

Der Nachbeobachtungszeitraum war für eine Dauer von sechs bis acht Monaten ab der Implantation entsprechend der durchschnittlichen Lebensdauer eines Katheters, welche je nach Studie mit 91 Tagen (28) bis zu 647 Tagen (29) für getunnelte Kathetersysteme angegeben wird, geplant.

Die Entfernung eines Studienkatheters wurde vorgenommen, wenn der Verdacht auf Bestehen einer Fehlfunktion oder Infektion erhoben wurde oder wenn der Katheter nicht mehr benötigt wurde (beispielsweise nach Ausreifen und bei Funktionsfähigkeit eines Shunts).

3.3.2.2 Ethikkommission, Studiendurchführung und Beobachtungszeitraum

Nach entsprechendem Antrag vom 16.04.2010 mit der Antragsnummer EA1/111/10 an die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Genehmigung des Studiendesigns wurde am 20.05.2010 der erste Patient in die klinische Studie eingeschlossen.

Die Follow-Up-Phase in den jeweiligen Dialysepraxen begann am 24.06.2010. Unter Verwendung des Follow-Up-Dokumentationsbogens wurden monatlich die Dialyse-Daten der StudienteilnehmerInnen erhoben.

Bis zum 15.09.2011 wurden insgesamt 81 Studienkatheter angelegt. Die Nachbeobachtungsphase für die noch einliegenden Katheter wurde zum 31.12.2012 eingestellt.

3.3.3 Datenauswertung

Die Auswertung der Studiendaten erfolgte unter Anwendung der SPSS Statistics-Software in der Version 22 (der Firma IBM Corporation, Armonk, New York, United States of America). Dabei handelt es sich um ein modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten.

Es wurden Tests zu Häufigkeiten, deskriptive Statistiken, explorative Datenanalysen, Kreuztabellen, Tests auf Normalverteilung, parametrische und nicht-parametrische Test sowie Werkzeuge zur Diagrammerstellung verwendet.

Entsprechende Literatur zur Datenanalyse und Interpretation der Ergebnisse (30) wurde konsultiert.

4 Grundlagen und Definitionen

Als Outcome-Parameter für die Studie dienten u. a. die prozeduralen Erfolgsraten zur Implantation der Studienkatheter, das Überleben der PatientInnen, die Liegedauern der Katheter und, wie unter den Punkten 4.1 bis 4.3 detailliert dargelegt, die Auswirkungen auf klinisch relevante Dialyseparameter.

4.1 Prozedurale Erfolgsraten

Die erfolgreiche Implantation des Studienkatheters wurde durch die OperateurlInnen beurteilt. Zur Erfassung dieses prozeduralen Erfolgs standen entsprechende Dokumentationsbögen, auf welchen das Datum der Katheteranlage, die Größe des angelegten Katheters, die erfolgreiche Anlage des Katheters nach Kontrolle der korrekten Lage sowie das Auftreten von Komplikationen erfasst wurde, zur Verfügung. Auch die Fachrichtung der oder des Implantierenden wurde jeweils vermerkt.

4.2 Relevante Dialyseparameter

Als klinisch relevante Dialyseparameter wurden diejenigen Parameter betrachtet, deren Bestimmung einen Rückschluss auf die Funktion eines Katheters bzw. die Qualität der Blutwäsche erlauben.

4.2.1 Harnstoffreduktionsrate

Die Harnstoffreduktionsrate beruht auf dem direkten Vergleich der Harnstoffkonzentration vor und nach der Hämodialyse und beschreibt, um wie viel Prozent die Harnstoffkonzentration durch die Dialysebehandlung abgesenkt wurde. Sie dient der Einschätzung der notwendigen Dialyседosis und wird nach der folgenden Formel bestimmt:

$$URR (\%) = 1 - \left(\frac{C1}{C0} \right) * 100$$

C1: postdialytische Serum – Harnstoffkonzentration

C0: prädialytische Serum – Harnstoffkonzentration

URR: Harnstoffreduktionsrate

Abbildung 2: Formel zur Bestimmung der Harnstoffreduktionsrate (31)

Sie sollte bei einer Dialysezeit von weniger als 5 Stunden mindestens 65 Prozent, besser 70 Prozent betragen (32).

Kritisch muss angemerkt werden, dass die Harnstoffreduktionsrate eine systemische Ungenauigkeit birgt. So werden der Harnstoff-Rebound, die Harnstoffentfernung durch Konvektion und die Neugenerierung von Harnstoff während der Dialyse nicht berücksichtigt, was zur Überschätzung der tatsächlich verabreichten Dialyседosis führen kann (31).

4.2.2 Behandlungsindex Kt/V

Der 1985 eingeführte Behandlungsindex Kt/V basiert darauf, dass für jede zur Quantifizierung der Dialyседosis herangezogene Substanz eine enge Beziehung zwischen der spezifischen Clearance-Leistung „K“ des Dialysators, der Dialysezeit „t“ und dem Verteilungsraum „V“ bestehe. Der Index kann auf jede beliebige Substanz angewandt werden, hat sich jedoch hauptsächlich in Bezug auf Harnstoff etabliert (31) und wird im Folgenden für die Harnstoff-Kt/V-Werte verwendet.

Der Kt-Wert entspricht der Menge Blut, die seit dem Beginn der Dialysebehandlung gereinigt wurde. Er kann aus der gemessenen ionischen Clearance des Dialysators „K“ und der abgelaufenen Behandlungszeit „t“ bestimmt werden.

Um die Dialyседosis an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten anzupassen, wird der Kt-Wert auf das individuelle Verteilungsvolumen des Harnstoffs „V“ bezogen. Es existieren exakte Verfahren zur Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens durch detaillierte Analyse der Harnstoffkinetik während der Dialysen und näherungsweise Methoden wie z. B. die Watson-Formel zur Bestimmung des Ganzkörperwassers. Gewebsspezifische Differenzen der Harnstoffverteilung werden bei der Berechnung des Harnstoffverteilungsvolumens nach der Watson-Formel jedoch nicht berücksichtigt (33).

Der aus der Dialysator-Clearance „K“ (in ml/min) und Dialysezeit „t“ (in min) bezogen auf das Verteilungsvolumen „V“ (in ml) bestimmte Behandlungsindex Kt/V ist dimensionslos.

Der Behandlungsindex Kt/V gibt einen Hinweis darauf, ob im Rahmen der Hämodialysebehandlung eine ausreichende Dialyседosis erreicht werden kann. Ihm

wird eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Mortalität der DialysepatientInnen zugesprochen. Als Mindestdosis für eine Dialysebehandlung wird ein Harnstoff-Kt/V-Wert von 1,2 angeregt. Dieser empfohlene Kt/V-Wert kennzeichnet nicht die optimale Dosis, sondern stellt einen Kompromiss zwischen praktischer Umsetzbarkeit und als akzeptabel empfundener Mortalitätsrate dar (34).

Der Kt/V-Wert wird auch als Werkzeug zur Qualitätskontrolle der Dialysebehandlung eingesetzt. Berechnet nach der Daugirdas-Formel ist er einer der Parameter der gesetzlich vorgeschriebenen Qualitätssicherung in Deutschland (27).

Die Daugirdas-Formel hat sich als Ansatz zur Einschätzung einer ausreichenden Dialyседosis bewährt und kann über eine große Breite an möglichen Kt/V-Werten angewandt werden (35). Berechnet wird der Kt/V-Wert nach Daugirdas nach der unten stehenden Formel:

$$\frac{K * t}{V} = -\ln(R - 0,008 * T) + (4 - 3,5 * R) * \frac{UF}{KG}$$

T: effektive Dialyседauer in Stunden

R: Harnstoffreduktion, Berechnung nur wenn $R < 1$

$$R = \frac{\text{postdialytischer Harnstoff}}{\text{prädialytischer Harnstoff}}$$

KG: Trockengewicht

UF: Ultrafiltration, Berechnung nur wenn UF zwischen 0 und 8 kg

UF = Körpergewicht vor Dialyse – Trockengewicht

Abbildung 3: Daugirdas-Formel zur Ermittlung des Kt/V-Wertes (26, 34)

Ein Kt/V-Wert von kleiner als 1,2 bei der Hämodialyse wird in den Jahresberichten 2010 und 2011 Datenanalyse Dialyse (1, 2) als auffällig eingestuft.

Im Jahr 2010 betrug der mittlere Kt/V-Wert bei der Hämodialyse in Deutschland im ersten Quartal 1,552, im zweiten Quartal 1,556, im dritten Quartal 1,554 und im vierten Quartal 1,569 (1).

Im Jahr 2011 ergab sich ein mittlerer Kt/V-Wert bei der Hämodialyse in Deutschland im ersten Quartal von 1,569, im zweiten Quartal von 1,560, im dritten Quartal von 1,568 und im vierten Quartal von 1,577 (2).

Die Bundesländer Berlin und Brandenburg lagen hinsichtlich des arithmetischen Mittelwerts des Behandlungsindex Kt/V in allen Quartalen 2010 und 2011 über dem bundesdeutschen Gesamtmittelwert.

Lee et. al. konnten in ihrer Untersuchung signifikant niedrigere Kt/V-Werte bei PatientInnen, die mit einem Hämodialysekatheter als Gefäßzugang versorgt waren, gegenüber einer Vergleichsgruppe beobachten. Auch identifizierten sie bei den PatientInnen, die über einen Katheter dialysierten, einen signifikant höheren Anteil von Fällen mit einem Kt/V-Wert von kleiner als 1,2 (36).

4.2.3 Rezirkulationstest und Rezirkulationsrate

Wenn ein Teil des bereits gereinigten Blutes erneut in den Zustrom des Dialysators gelangt, ohne den Körperkreislauf passiert zu haben, spricht man von Rezirkulation bei der Hämodialyse (37). Diese Rezirkulation kann durch die wiederholte Reinigung bereits dialysierten Blutes mit einer Minderung der Dialyse-Effizienz einhergehen. Einfluss auf das Auftreten von Rezirkulation haben die Länge des Katheters, die Insertionsstelle und die Entfernung der Ein- und Ausflussöffnungen am Katheter (38).

Mittels Durchführung eines Rezirkulationstests kann der klinische Verdacht auf Bestehen eines Zu- oder Abflusshindernisses erhärtet werden. Eine solche Untersuchung ist beispielsweise bei einem ungeklärten Anstieg der Retentionsparameter oder sonstigen, nicht anders erklärbaren Ereignissen wie Blutungen oder Thromben indiziert.

Das Risiko für Rezirkulationsphänomene steigt aber auch mit Erhöhung der Dialysatflussrate auf über 350 ml/min (31).

Bei einem Rezirkulationstest werden innerhalb eines festen Zeitfensters während einer laufenden Dialysebehandlung drei Blutproben entnommen.

Die arterielle Probe wird bei aktuellem Blutfluss vor dem Dialysator abgenommen, die venöse Probe bei aktuellem Blutfluss nach dem Dialysator und die periphere bzw. systemische Probe nach kurzer Wartezeit und bei reduziertem Blutfluss vor dem Dialysator.

Die Rezirkulationsrate wird anhand der Harnstoffkinetik berechnet und in Prozent ausgedrückt. So werden der Harnstoff aus der arteriellen Probe „HST_{prä}“, der Harnstoff aus der venösen Probe „HST_{post}“ und der Harnstoff aus der systemischen Probe „HST_{sys}“ bestimmt und in folgende Formel eingesetzt:

$$\text{Rezirkulationsrate (\%)} = \frac{\text{HST}_{\text{sys}} - \text{HST}_{\text{prä}}}{\text{HST}_{\text{sys}} - \text{HST}_{\text{post}}} * 100$$

HST_{prä}: Harnstoff der arteriellen Probe

HST_{post}: Harnstoff der venösen Probe

HST_{sys}: Harnstoff der peripheren Probe

Abbildung 4: Formel zur Berechnung der Rezirkulationsrate (31)

Eine Rezirkulationsrate von weniger als 10 Prozent kann in der klinischen Praxis toleriert werden (31, 37). Eine Rezirkulationsrate von mehr als 15 bzw. 20 Prozent gilt als pathologisch und begründet einen klinisch relevanten Rezirkulationsverdacht.

4.2.4 Maximaler Blutfluss

Fluss-Druck-Kurven sind Darstellungen der Veränderung von Drücken im venösen und arteriellen Schenkel eines Katheters (in mmHg) in Abhängigkeit von den an der Blutpumpe eingestellten Flussgeschwindigkeiten (in ml/min). Die Dokumentation mittels Druck-Fluss-Kurve ist ein Verfahren, welches bei zentralen Vorhof-Kathetersystemen zur Detektion von Flusstörungen eingesetzt werden kann.

Entsprechend dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ergebe sich für die Strömung einer Flüssigkeit durch ein Rohr durch eine Zunahme des Innendurchmessers von 19 Prozent eine Verdopplung der Flussmenge bei konstanten Drücken.

$$\frac{V}{t} = \frac{\pi * r^4}{8 * \eta} * \frac{\Delta p}{l}$$

t: Zeit in s

r: Innenradius des Rohres in m

l: Länge des Rohres in m

*η: dynamische Viskosität der strömenden Flüssigkeit in Pa * s*

Δp: Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres in Pa

V: Volumenstrom durch das Rohr in $\frac{m^3}{s}$

Abbildung 5: Formel des Hagen-Poiseuille-Gesetzes (39)

Zwar gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz nur für Rohre mit kreisförmigem Durchmesser und newton'sche Flüssigkeiten mit laminarer Strömung und damit nicht bzw. allenfalls bedingt und ggf. approximiert für Blut, allerdings können sich daraus zumindest Hinweise für das Verhalten des Blutstroms in Gefäßen ableiten lassen. So könnte mit einer Vergrößerung des Katheterlumens von 14 French auf 16 French also auch eine Steigerung des Blutflusses bei der Dialyse erreicht werden.

Mit höheren Blutflüssen bei der Dialyse geht in der Regel auch eine Erhöhung der Clearance, also der Blutreinigungsleistung, einher. Der maximal erreichbare Blutfluss eines Dialysators wird zur Effizienzsteigerung bei der Hämodialyse daher normalerweise ausgeschöpft (40).

Pannu et. al. kommen in ihrer Studie zur Optimierung der Dialyseleistung unter Verwendung getunnelter Dialysekatheter zu dem Ergebnis, dass der maximal erreichbare Blutfluss in einem zentralvenösen Katheter ungeachtet eines erhöhten Rezirkulationsrisikos eingestellt werden sollte (41).

4.3 Weitere Outcome-Parameter

4.3.1 Komplikationen

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Kathetersystemen als Hämodialysezugang mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. So ermittelten beispielsweise Fram et. al. in ihrer Studie für PatientInnen mit einem zentralen Venenkatheter gegenüber denen mit einer arterio-venösen Fistel als Hämodialysezugang ein 11,2-fach erhöhtes Risiko, eine Infektion zu entwickeln (42).

Katheterassoziierte Infektionen stellen eine Gefahr für das Überleben der Patientin bzw. des Patienten, aber auch für den Erhalt des Dialysezugangs dar. Entsprechend standen und stehen besonders katheterassoziierte Infektionen im Fokus des Forschungsinteresses und sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (43-45).

Andere mögliche Komplikationen, die für den Gebrauch und die Entscheidung über die Entfernung oder den Verbleib eines Hämodialysekatheters von Bedeutung sein könnten, sind Fehlfunktionen, Dislokationen, Blutungen und Verschlüsse.

Feldman et. al. zeigten in ihrer Übersichtsarbeit auf, dass Ausfälle der zentralvenösen Hämodialysekatheter vorrangig aus Fehlfunktionen (Thrombosen oder schlechten Flussraten) oder Infektionen resultierten (13).

4.3.2 Überleben der PatientInnen

Neben dem erhöhten Infektionsrisiko ist der Einsatz eines Katheters als Hämodialysezugang auch mit einem größeren Mortalitätsrisiko verglichen mit anderen Gefäßzugängen verbunden.

Xue et. al. ermittelten in ihrer Untersuchung ein 46,3 Prozent höheres Risiko innerhalb eines Jahres zu versterben für PatientInnen, die mit einem Hämodialysekatheter versorgt waren, gegenüber denen mit einer Fistel oder Gefäßprothese als

Gefäßzugang. Ein besonders hohes Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko konnte für untergewichtige PatientInnen gezeigt werden (6).

Donati et. al. konnten für getunnelte Hämodialysekatheter mit Cuff im Vergleich zu Gefäßprothesen aus Polytetrafluorethylen in ihrer Studie ein 3,2-fach höheres Mortalitätsrisiko feststellen (46).

Einfluss auf das Mortalitätsrisiko haben neben infektionsassoziierten Faktoren auch das Alter, die Komorbiditäten und der Serumalbuminspiegel der PatientInnen. Nicht selten findet sich eine ungünstige Konstellation dieser Merkmale bei PatientInnen, die über einen Katheter dialysieren (47).

4.3.3 Liegedauern der Katheter

Betrachtet man beispielsweise PatientInnen, die mit einem getunnelten Kathetersystem als dauerhaftem Dialysezugang versorgt waren, über einen einjährigen Zeitraum, lässt sich eine deutliche Zunahme der Fälle katheterassoziierter Bakteriämien mit fortschreitender Liegedauer des Katheters feststellen (36).

Vor diesem Hintergrund wurde als zusätzlicher Outcome-Parameter auch die Dauer dokumentiert, die jeder Katheter in situ verblieb. Die Gründe, die zur Entfernung des Katheters geführt hatten (z. B. geplante Entfernung nach Ausreifung des Shunts, Infektion, Fehlfunktionen usw.), wurden erfasst.

4.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde jeder implantierte Katheter als ein Fall betrachtet. Als Test auf Normalverteilung wurde aufgrund der Stichprobengröße der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Für Vergleiche wurden bei Normalverteilung der T-Test für unabhängige Stichproben bzw. bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Die Abschätzung der Irrtumswahrscheinlichkeit anhand des p-Wertes erfolgte mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Unterschiede waren demnach bei einem p-Wert von ≤ 5 Prozent signifikant.

Überlebensanalysen wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 PatientInnen und Studiengruppen

Eingeschlossen in die klinische Studie zur ultraschallgestützten minimalinvasiven Implantation zweier Größen getunnelter Katheter wurden PatientInnen des Standortes Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, bei denen davon auszugehen war, dass sie einen dauerhaften Dialysezugang benötigen würden und die nach ausführlicher Aufklärung und ausreichender Bedenkzeit ihr Einverständnis in die Studienteilnahme erklärt hatten. Diese erhielten im Zeitraum vom 20.05.2010 bis zum 15.09.2011 entsprechend der Randomisierung einen Studienkatheter der Größe 14 French oder 16 French.

Von 81 implantierten Studienkathetern hatten 41 Katheter die Größe 14 French und 39 Katheter die Größe 16 French. Bei einem angelegten Studienkatheter war die Größe nicht dokumentiert.

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung in der Studienpopulation

Einen Studienkatheter der Größe 14 French erhielten 25 männliche und 16 weibliche StudienteilnehmerInnen. Dem gegenüber wurde ein Katheter der Größe 16 French bei 26 Studienpatienten und 13 Studienpatientinnen implantiert.

			Kathetergröße		Gesamt
			Katheter 14 F	Katheter 16 F	
Geschlecht	männlich	Anzahl	25	26	51
		%	49,0 %	51,0 %	100,0 %
	weiblich	Anzahl	16	13	29
		%	55,2 %	44,8 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl		41	39	80
	%		51,2 %	48,8 %	100,0 %

Tabelle 1: Kreuztabelle zu Geschlecht und Kathetergröße 14 F und 16 F

Die StudienpatientInnen waren im Mittel 61,9 Jahre alt, wobei die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient zum Anlagezeitpunkt des Studienkatheters ein Alter von 19 Jahren und die älteste Patientin bzw. der älteste Patient ein Alter von 84 Jahren hatte.

Männliche Studienpatienten hatten zum Anlagezeitpunkt im Mittel ein Alter von 61,8 Jahren und im Median von 68 Jahren. Im Vergleich dazu waren die Studienpatientinnen zum Anlagezeitpunkt im Mittel 62,1 Jahre und im Median 71 Jahre alt (vgl. Abbildung 6).

Aus Praktikabilitätsgründen wurde im Rahmen der Studie das Alter der PatientInnen bei Katheterimplantation erfasst (nicht das Alter der StudienteilnehmerInnen zu Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie). In der Tendenz entsprechen die Studiendaten damit den Untersuchungen der Medical Netcare GmbH aus den Jahren 2010 und 2011 (1, 2).

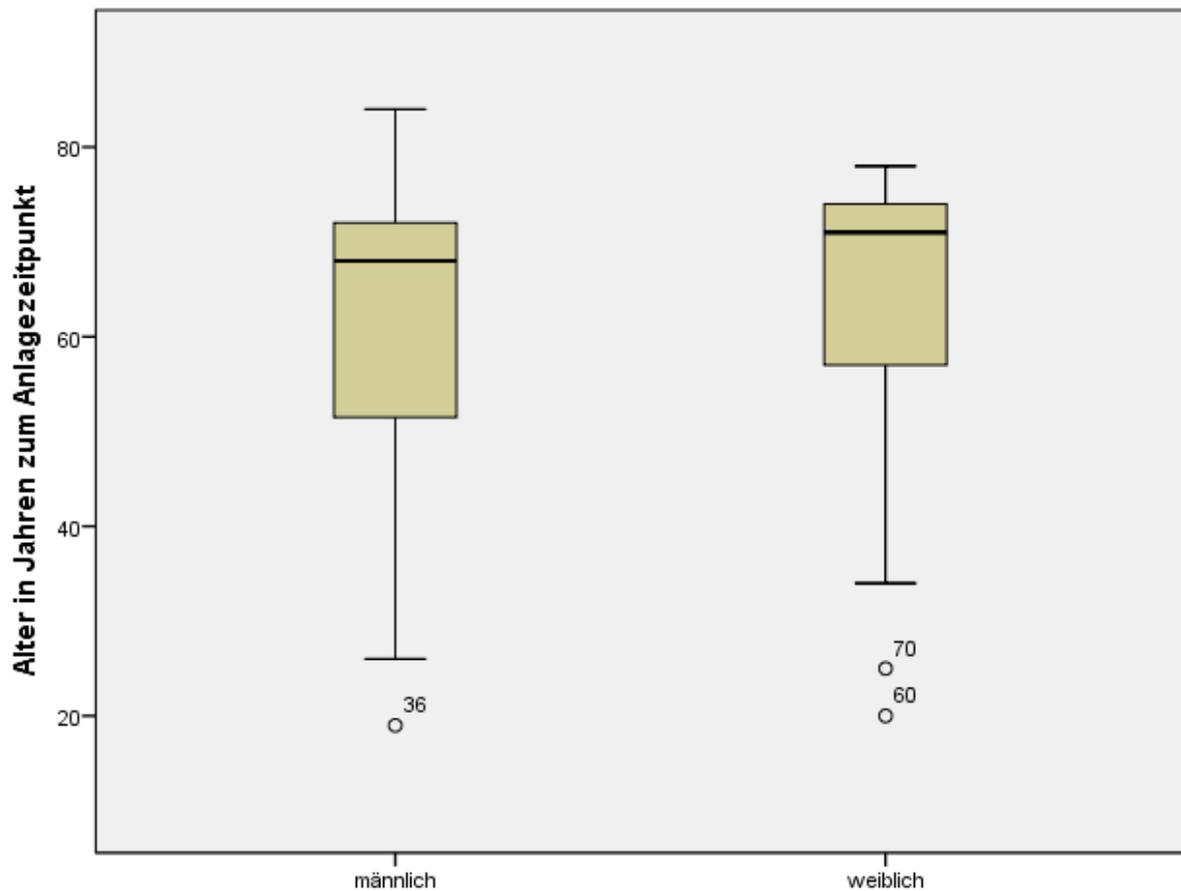


Abbildung 6: Boxplott zum Alter der Studienpopulation in Jahren zum Anlagezeitpunkt des Studienkatheters

PatientInnen mit einem 14 French-Katheter waren im Mittel 60,5 und im Median 68 Jahre alt. Die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient mit einem 14 French-Katheter hatte zum Anlagezeitpunkt ein Alter von 20 Jahren. Die älteste Patientin bzw. der älteste Patient mit einem 14 French-Katheter war zum Anlagezeitpunkt 79 Jahre alt. PatientInnen mit einem 16 French-Katheter waren im Mittel 63,3 Jahre und im Median 70 Jahre alt. Die jüngste Studienpatientin bzw. der jüngste Studienpatient mit einem 16 French-Katheter hatte zum Anlagezeitpunkt ein Alter von 19 Jahren. Die älteste Patientin bzw. der älteste Patient mit einem 16 French-Katheter war zum Anlagezeitpunkt 84 Jahre alt.

5.1.2 Nierengrund- und Nebenerkrankungen der StudienpatientInnen

Als renale Grunderkrankungen (eingeteilt in acht Kategorien, entsprechend der Qualitätssicherungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (27)) lagen bei den StudienpatientInnen in 18,5 Prozent diabetische Nephropathien, in 17,3 Prozent vaskuläre Nephropathien, in 11,1 Prozent glomeruläre Nephropathien (ohne diabetische), in 7,4 Prozent interstitielle Nephropathien, in 12,3 Prozent Systemerkrankungen und in 37 Prozent andere Nierenerkrankungen vor. Als andere Nierenerkrankungen wurden bei den StudienteilnehmerInnen hauptsächlich maligne Prozesse dokumentiert. Zystennieren wurden in keinem Fall bei den StudienpatientInnen erfasst.

In 9,9 Prozent der Fälle war die Nierengrunderkrankung nicht zu eruieren.

Bei einigen der StudienteilnehmerInnen bedingten mehrere Grunderkrankungen die Niereninsuffizienz. Mehrfachnennungen der Nierengrunderkrankung waren möglich (wodurch sich ein kumulativer Wert von 113,6 Prozent bilden lässt).

Die nachfolgende Abbildung 7 gibt einen Überblick zur Verteilung der Nierengrunderkrankungen innerhalb der Studienpopulation:

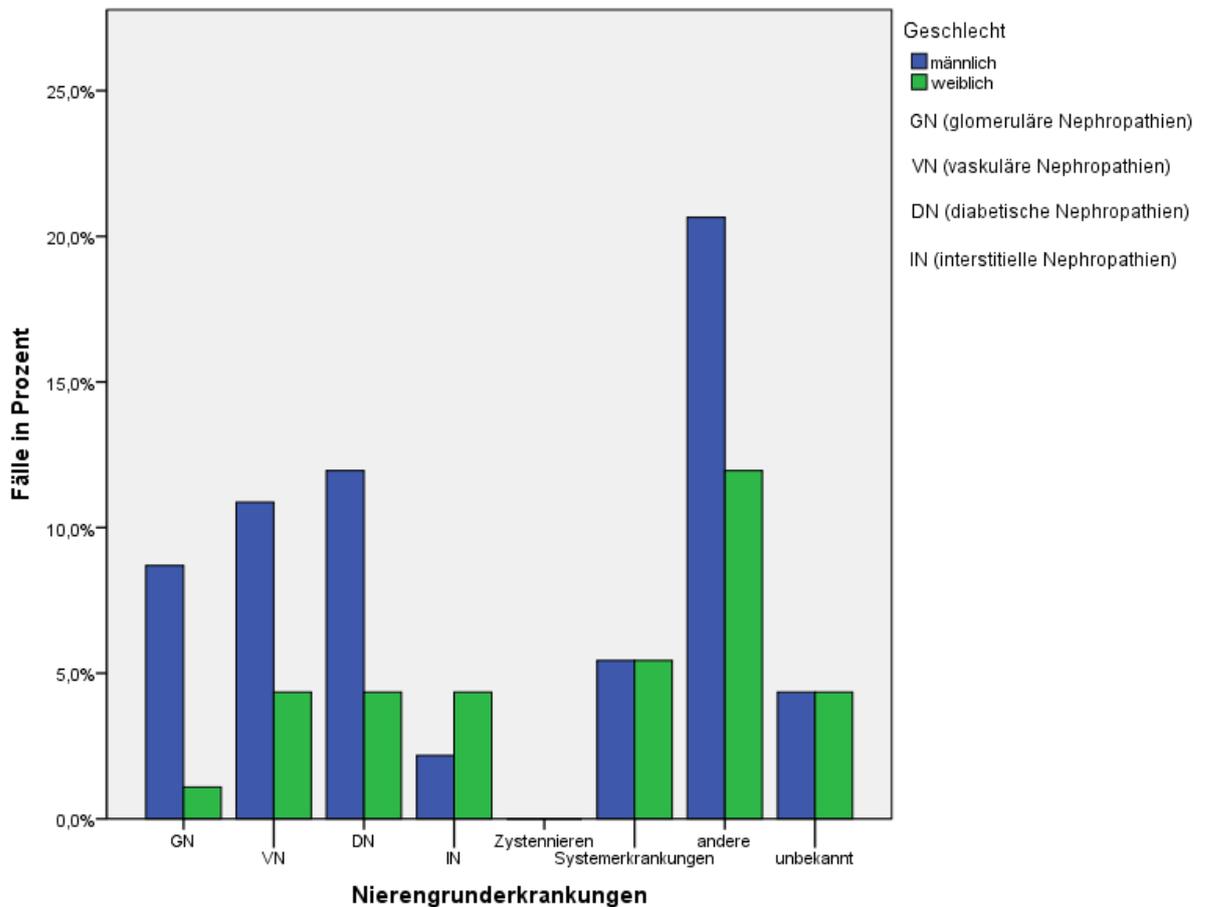


Abbildung 7: Verteilung von Nierengrunderkrankungen in der Studienpopulation (in acht Kategorien, analog der Qualitätssicherungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses)

Untersucht wurde in der durchgeführten Studie auch, welche Nebenerkrankungen bei den dialysepflichtigen StudienpatientInnen vorlagen. Gesondert erhoben wurden dabei das Vorliegen der folgenden Nebenerkrankungen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und weitere Nebenerkrankungen. Mehrfachnennungen waren möglich.

Bei einer Studienteilnehmerin bzw. einem Studienteilnehmer kann zum Vorliegen von Nebenerkrankungen aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden.

Die Untersuchungsergebnisse der Studie ergaben, dass fast alle StudienteilnehmerInnen unter Nebenerkrankungen litten. Bei 12 PatientInnen bestand

nebenbefundlich eine COPD, bei 25 eine Herzinsuffizienz, bei 31 ein Diabetes mellitus und bei 75 lagen andere Nebenerkrankungen vor.

In der Untersuchung zeigte sich mindestens eine Nebenerkrankung bei allen weiblichen und bei 98 Prozent der männlichen StudienpatientInnen.

Eine COPD fand sich bei 12 Prozent der Männer und bei 20 Prozent der Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Herzinsuffizienz lag bei 42 Prozent der männlichen und bei 13,3 Prozent der weiblichen StudienteilnehmerInnen vor. Bei 26,7 Prozent der Frauen des Patientenkollektivs war ein Diabetes mellitus diagnostiziert, während fast die Hälfte aller Männer (46 Prozent) an einem solchen erkrankt war. Andere Nebenerkrankungen ließen sich bei 93,3 Prozent der Studienpatientinnen und 94 Prozent der Studienpatienten eruieren.

5.1.3 Weitere Daten zur Studienpopulation

Die StudienpatientInnen, die einen 14 French-Katheter erhalten hatten, waren im Mittel 172,6 cm und im Median 174,5 cm groß. Sie wogen im Mittel 79,3 kg. Der Median des Gewichts der Studienpopulation lag bei 76 kg.

Der Mittelwert der Körpergröße der PatientInnen mit einem 16 French-Katheter betrug 169,6 cm. Der Median der Körpergröße bei diesen PatientInnen lag bei 169 cm. Sie wogen im Mittel 71,5 kg und im Median 69 kg.

Der Mittelwert der Körpergröße der an der Studie teilnehmenden Frauen lag bei 161,2 cm; der Größenmedian betrug 160 cm. Die männlichen Studienpatienten waren im Mittel 176,6 cm und im Median 176 cm groß.

Die Studienpatientinnen wogen im Mittel 69,1 kg und im Median 64,5 kg. Die männlichen Studienteilnehmer hatten ein mittleres Gewicht von 71,1 kg. Sie wogen im Median 80 kg.

5.2 Implantation der Studienkatheter

Die StudienteilnehmerInnen erhielten einen Demers-Hämodialysekatheter der Marke Split Stream® (der Firma MedComp®, Medical Components, Inc., Harleysville, Pennsylvania, United States of America) aus Polyurethan in der Größe 14 French oder 16 French entsprechend der Randomisierung zur jeweiligen Studiengruppe.

Alle 16 French-Katheter konnten erfolgreich implantiert werden. Lediglich bei einem 14 French-Katheter gelang die Implantation nicht, sodass sich für die 14 French-Katheter ein Anlageerfolg von 97,6 Prozent ergab.

Bei 19,8 Prozent der PatientInnen handelte es sich beim Split Stream®-Hämodialysekatheter (der Firma MedComp®, Medical Components, Inc., Harleysville, Pennsylvania, United States of America) um den ersten jemals angelegten Katheter. 80,2 Prozent der StudienteilnehmerInnen hatten bereits zuvor einen Hämodialysekatheter erhalten.

Im Rahmen der Untersuchung wurden ebenfalls die Indikationen zur Implantation eines getunnelten Hämodialysekatheters ermittelt. Diese wurden durch die implantierende Ärztin bzw. den implantierenden Arzt auf dem entsprechenden Dokumentationsbogen zur Katheteranlage dokumentiert. Bei 21 Prozent der Katheter erfolgte die Anlage auf Grund eines akuten Zustandes, bei 66,7 Prozent war die Anlage präemptiv. 7,4 Prozent der Katheter wurden zur Überbrückung bis zur Ausreifung eines Shunts angelegt und 4,9 Prozent aus weiteren Gründen (vgl. Abbildung 8).

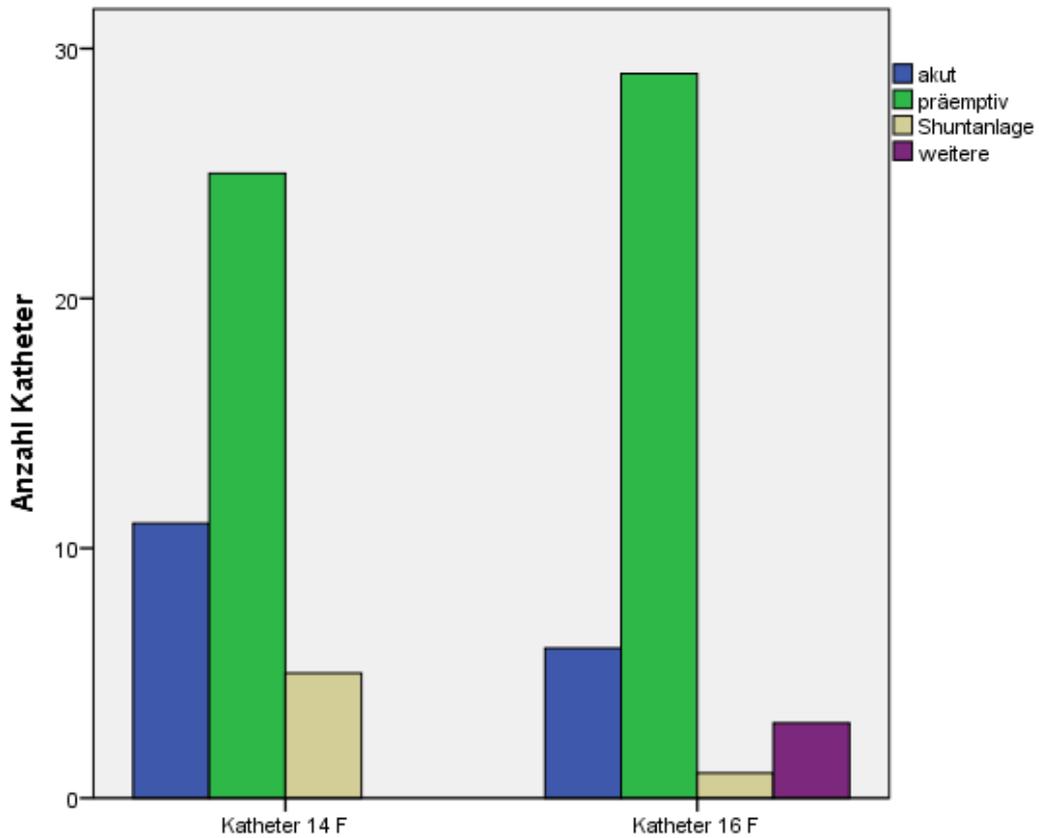


Abbildung 8: Balkendiagramm zu den Gründen der Katheteranlage je Kathetergröße 14 F und 16 F

Die folgende Kreuztabelle veranschaulicht die Geschlechterverteilung der Gründe der Katheterimplantation:

			Anlagegrund				Gesamt
			akut	präemptiv	Shunt-anlage	w eitere	
Geschlecht	männlich	Anzahl	13	32	4	2	51
		%	25,5 %	62,7 %	7,8 %	3,9 %	100,0 %
	weiblich	Anzahl	4	22	2	2	30
		%	13,3 %	73,3 %	6,7 %	6,7 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	17	54	6	4	81
		%	21,0 %	66,7 %	7,4 %	4,9 %	100,0 %

Tabelle 2: Kreuztabelle zu Anlagegrund der Studienkatheter und Geschlecht der Studienpopulation

Eine akute Indikationsstellung zur Anlage eines getunnelten Hämodialysekatheters ergab sich bei 25,5 Prozent der männlichen und bei nur 13,3 Prozent der weiblichen StudienteilnehmerInnen.

In der Studienpopulation erfolgte die Anlage der Katheter in 70 Prozent der Fälle über die rechte interne Jugularvene, in 28,7 Prozent der Fälle über die linke interne Jugularvene und in 1,3 Prozent der Fälle über eine andere Vene.

In einem Fall war der Zugangsort nicht dokumentiert.

			Anlageort			Gesamt
			RIJV	LIJV	andere	
Kathetergröße	Katheter 14 F	Anzahl	33	8	0	41
		%	80,5 %	19,5 %	0,0 %	100,0 %
	Katheter 16 F	Anzahl	23	15	1	39
		%	59,0 %	38,5 %	2,6 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	56	23	1	80
		%	70,0 %	28,7 %	1,3 %	100,0 %

Tabelle 3: Kreuztabelle zu Kathetergröße 14 F und 16 F und Anlageort

In der Betrachtung der Geschlechterverteilung des Zugangsortes konnte bei den männlichen Studienpatienten in 76,5 Prozent der Fälle ein Gefäßzugang über die rechte interne Jugularvene und in 23,5 Prozent über die linke interne Jugularvene identifiziert werden. Bei den Studienpatientinnen wurde in 40 Prozent der Fälle der Zugang über die linke Vena jugularis interna im Vergleich deutlich häufiger gewählt, wobei jedoch auch in 56,7 Prozent der Fälle der häufigste Anlageort die rechte Vena jugularis interna war. Bei einer Patientin erfolgte die Implantation des Katheters über eine andere Vene.

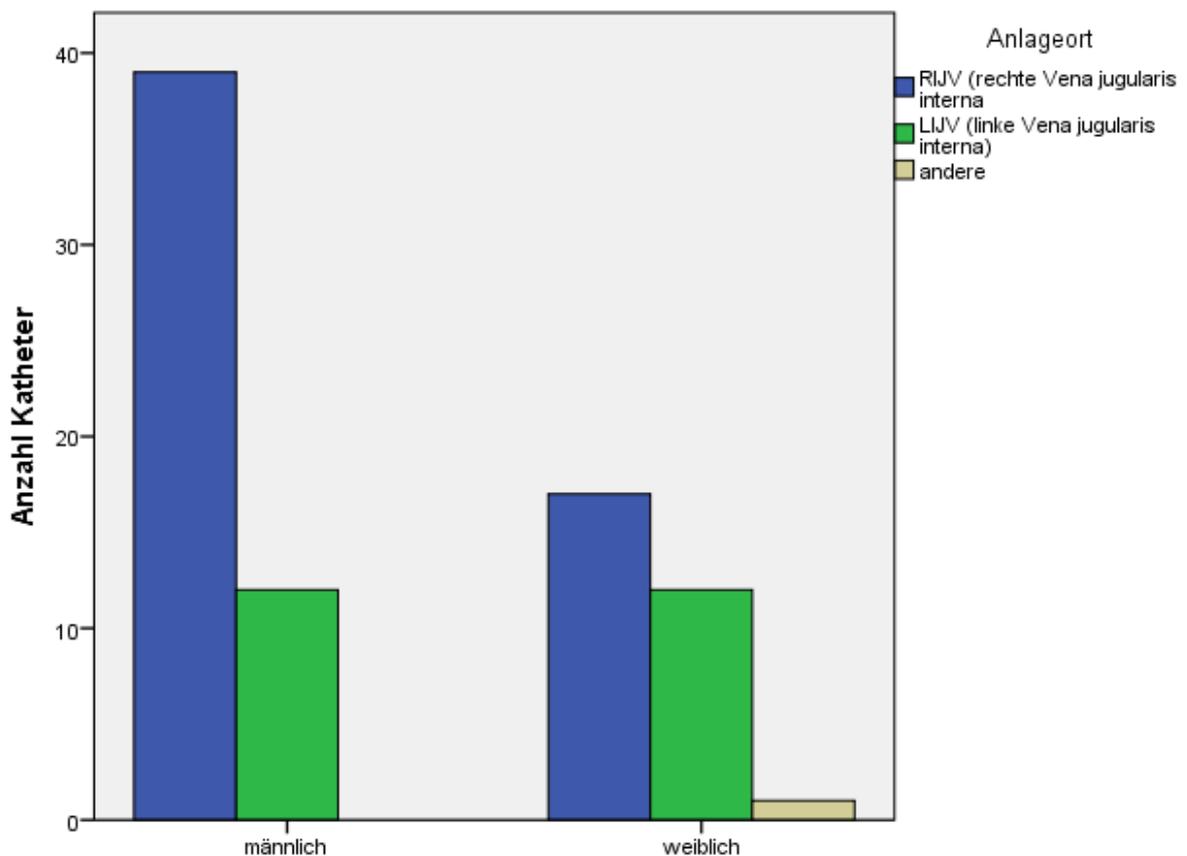


Abbildung 9: Balkendiagramm zu Geschlechterverteilung und Anlageort der Studienkatheter

Während dreier operativer Eingriffe zur Anlage von Kathetern der Größe 14 French kam es zu Komplikationen von geringer klinischer Relevanz (z. B. leichteren Blutungen, Hämatomen oder dem Verwerfen eines Führungsdrahtes). Ähnliche Komplikationen ließen sich auch bei der Implantation von Kathetern der Größe 16 French in vier Fällen beobachten.

In zwei Fällen fehlten die Dokumentationen zum Auftreten von Komplikationen bei der Anlage der Studienkatheter.

95,1 Prozent der operativen Eingriffe zur Implantation der Studienkatheter wurden durch MedizinerInnen aus dem Fachbereich der interventionellen Radiologie durchgeführt. 4,9 Prozent der Katheterimplantationen nahmen MedizinerInnen aus dem Fachbereich Gefäßchirurgie vor.

Komplikationen traten dabei in sechs Fällen bei den von RadiologInnen durchgeführten und in einem Fall bei den von GefäßchirurgInnen durchgeführten Interventionen auf.

Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit bei den operativen Eingriffen zur Implantation der getunnelten Studienkatheter betrug 21,30 Minuten, wobei minimal 10 Minuten und maximal 45 Minuten für die Implantation benötigt wurden.

Die Intervention dauerte bei Kathetern der Größe 14 French im Mittel 20,35 Minuten und für Katheter der Größe 16 French 22,28 Minuten. Im Median betrug die Stich-Naht-Zeit in der Studie bei beiden Größen getunnelter Katheter 20 Minuten.

Die RadiologInnen benötigten im Mittel 21,59 Minuten und im Median 20 Minuten zur Implantation eines Katheters. Die Stich-Naht-Zeit betrug dabei wenigstens 12 Minuten und maximal 45 Minuten. Die GefäßchirurgInnen nahmen die operativen Eingriffe mit einer Stich-Naht-Zeit von im Mittel 16,25 Minuten und im Median 17,5 Minuten vor. Sie benötigten für die Implantationen minimal 10 und maximal 20 Minuten.

5.3 Relevante Dialyseparameter

Um die Funktion eines angelegten Studienkatheters und die Qualität der Hämodialysebehandlungen beurteilen zu können, wurden zum Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung nach Implantation des Katheters und im Verlauf der Nachbeobachtungsphase verschiedene Messparameter bestimmt.

Während des gesamten Studienzeitraums konnten diese Parameter nicht für alle angelegten Katheter vollständig dokumentiert werden. Ursächlich waren u. a. Koordinierungs- und Kommunikationsprozesse in den beteiligten Fachabteilungen. Teilweise benötigten die StudienpatientInnen nach der Implantation der Katheter im Rahmen ihrer Grund- oder Nebenerkrankungen auch eine intensivmedizinische Behandlung, wodurch die Daten nicht durchgängig erhoben werden konnten. Auch verzogen StudienteilnehmerInnen unbekannt nach dem Verlassen der Klinik. Überdies gelang nicht in allen Fällen eine Identifikation des ambulanten Dialysezentrums und/oder eine Kontaktaufnahme zu diesem.

5.3.1 Harnstoffreduktionsrate

Die Harnstoffreduktionsraten wurde im Rahmen der durchgeführten Studie zum Zeitpunkt der ersten Dialyse durch die MitarbeiterInnen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte erhoben. Diese Erhebung erfolgte für Katheter der Größe 14 French in 22 Fällen und für Katheter der Größe 16 French in 23 Fällen.

Für die Katheter der Größe 14 French zeigten sich in der Untersuchung der Harnstoffreduktionsrate ein Mittelwert von 52,7 Prozent und ein Median von 51,5 Prozent. Minimal betrug die Harnstoffreduktionsrate bei einem Studienkatheter der Größe 14 French 26 Prozent und maximal 76 Prozent.

Für die Katheter der Größe 16 French ergaben sich zur Harnstoffreduktionsrate ein Mittelwert von 50,9 Prozent und ein Median von 57 Prozent. Die aus den Studiendaten ermittelte minimale Harnstoffreduktionsrate bei einem 16 French Katheter betrug 15 Prozent, die maximale Harnstoffreduktionsrate 82 Prozent.

Untersucht man die in der Studie dokumentierten Harnstoffreduktionsraten je Katheterkategorie mit einem statistischen Test auf Normalverteilung, ist aufgrund der Stichprobengröße von weniger als 50 der Shapiro-Wilk-Test zu bevorzugen. Danach kann davon ausgegangen werden, dass die Variable Harnstoffreduktionsrate in der Grundgesamtheit der Studienpopulation normalverteilt war (vgl. Tabelle 4).

	Kathetergröße	Kolmogorow -Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Sig.	Statistik	Df	Sig.
Harnstoffreduktion in %	Katheter 14 F	,135	22	,200	,956	22	,415
	Katheter 16 F	,159	23	,134	,965	23	,566

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 4: Tests auf Normalverteilung zur Harnstoffreduktionsrate

Die Verteilung der Stichproben zur Harnstoffreduktionrate in Bezug zur Normalverteilung kann auch der folgenden Grafik entnommen werden:

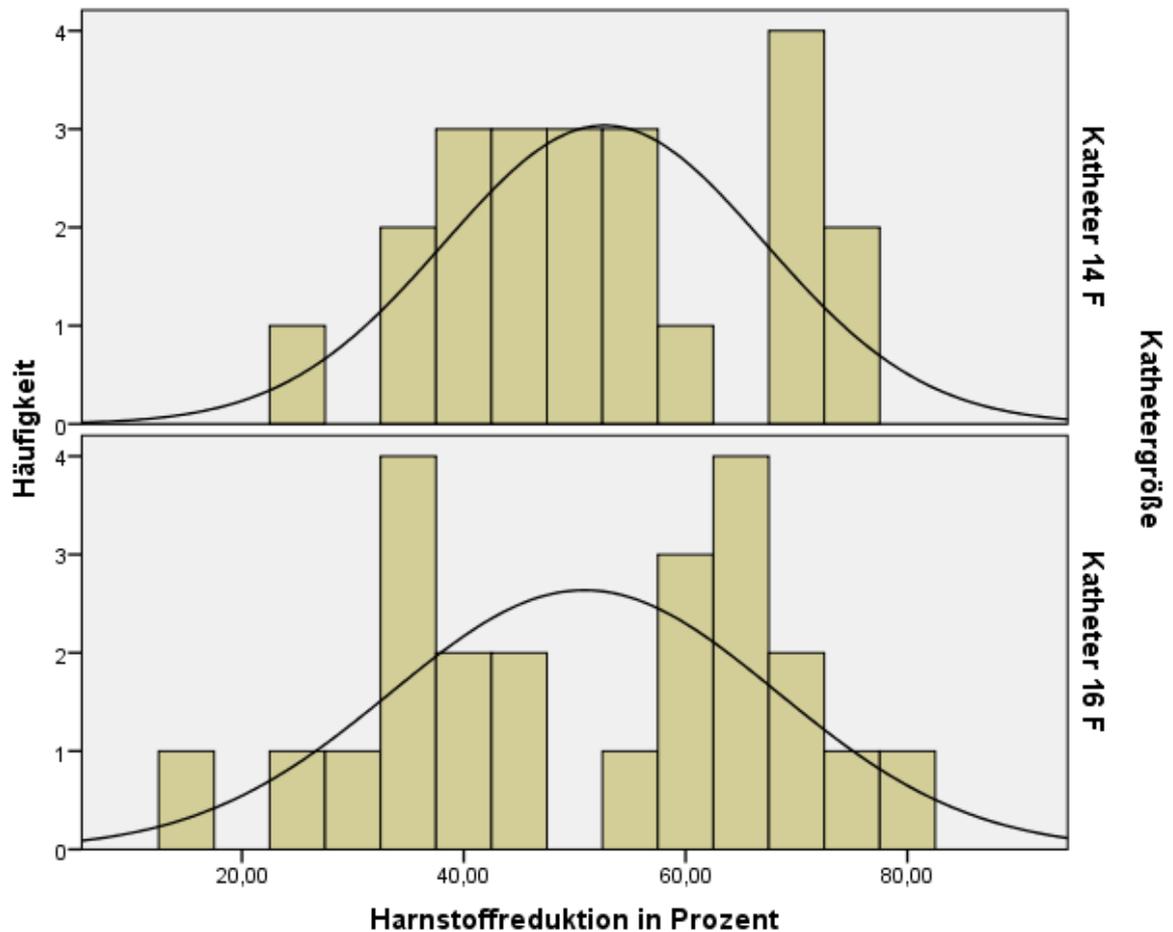


Abbildung 10: Harnstoffreduktionsraten der Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung

Untersucht man anschließend, ausgehend von der Annahme einer Normalverteilung der Harnstoffreduktionsraten, die Mittelwerte der Harnstoffreduktionsraten mittels T-Test für unabhängige Stichproben darauf, ob die Verteilung der Harnstoffreduktionsraten über die beiden Katheterkategorien 14 French und 16 French identisch ist (Nullhypothese), muss nach dem Ergebnis des Tests die Nullhypothese beibehalten werden (vgl. Tabelle 5-6). Ein signifikanter Unterschied in der Analyse der in der Studie ermittelten Harnstoffreduktionsraten bei einer Katheterkategorie ließ sich nicht feststellen.

	Kathetergröße	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Harnstoffreduktion in %	Katheter 14 F	22	52,6818	14,44657	3,08002
	Katheter 16 F	23	50,8696	17,39724	3,62758

Tabelle 5: Gruppenstatistik zur Harnstoffreduktionsrate

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer	Oberer
Varianzgleichheit angenommen	1,678	,202	,379	43	,706	1,81225	4,77869	-7,82489	11,44939
Varianzgleichheit nicht angenommen			,381	42,185	,705	1,81225	4,75876	-7,79007	11,41458

Tabelle 6: T-Test zur Harnstoffreduktionsrate bei unabhängigen Stichproben

Die in der Studie ermittelten Harnstoffreduktionsraten bei der ersten Dialyse lagen in 34 von insgesamt 45 Fällen unter 65 Prozent.

In der Kategorie der 14 French-Katheter ergaben sich in sechs von 22 Fällen Harnstoffreduktionsraten von 65 Prozent oder höher; in der Kategorie der 16 French-Katheter nur in fünf von 23 Fällen.

5.3.2 Behandlungsindex Kt/V

Der Behandlungsindex Kt/V findet, wie zuvor erläutert, zur Einschätzung einer ausreichenden Dialyседosis bei der Hämodialysebehandlung Verwendung. Außerdem wird dieser Parameter zur Qualitätskontrolle der Dialysebehandlung eingesetzt; wobei ein Wert von kleiner 1,2 als auffällig erachtet wird (1, 2, 34).

5.3.2.1 Kt/V-Werte zum Zeitpunkt der ersten Dialyse

Für die Studie erfolgte die Bestimmung von Kt/V-Werten zum Zeitpunkt der ersten Dialyse durch die MitarbeiterInnen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte. Zum Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung konnten insgesamt 45 Kt/V-Werte erhoben werden, wovon 22 Werte für Katheter der Größe 14 French und 23 Werte für Katheter der Größe 16 French vorlagen.

Die Ergebnisse des Kt/V-Wertes für Katheter der Größe 14 French lagen im Mittel bei 0,92. Minimal konnte für 14 French-Katheter ein Kt/V-Wert von 0,35 und maximal von 1,70 ermittelt werden.

Der Mittelwert der Kt/V-Werte für Katheter der Größe 16 French betrug nach Auswertung der Studiendaten 0,89, wobei minimal ein Kt/V-Wert von 0,20 und maximal ein Kt/V-Wert von 2,00 ermittelt wurden.

Betrachtet man einen Behandlungsindex von weniger als 1,2 als auffällig, mussten die bei der ersten Dialyse erhobenen Kt/V-Werte der StudienteilnehmerInnen in 34 von 45 Fällen als auffällig eingestuft werden.

Die unten stehende Grafik verdeutlicht die Verteilung der Kt/V-Werte der Katheterkategorien 14 French und 16 French im Vergleich zur Normalverteilung:

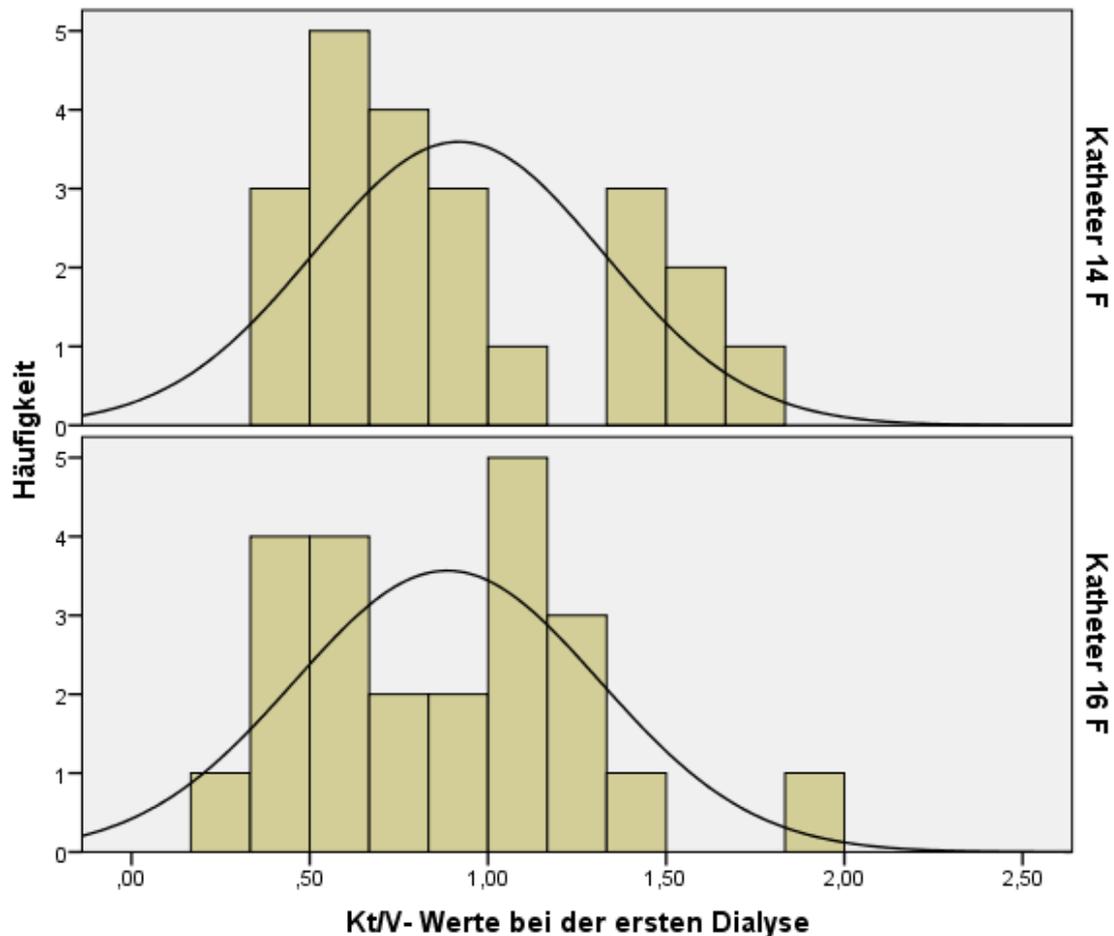


Abbildung 11: Verteilung Kt/V-Werte für Katheter der Größe 14 F und 16 F Katheter bei der ersten Dialyse in Bezug zur Normalverteilung

Bei der Prüfung der Kt/V-Werte je Kathetergröße mittels statistischen Tests auf Normalverteilung war aufgrund der Stichprobengröße der Shapiro-Wilk-Test zu bevorzugen. Es konnte eine Normalverteilung der Kt/V-Werte in beiden Studiengruppen angenommen werden (vgl. Tabelle 7).

	Kathetergröße	Kolmogorow -Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	Df	Sig.	Statistik	df	Sig.
Kt/V- Wert	Katheter 14 F	,150	22	,200	,921	22	,079
	Katheter 16 F	,139	23	,200	,955	23	,363

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 7: Tests auf Normalverteilung zu den Kt/V-Werten

In der Untersuchung der Frage, ob bei einer der beiden Größen der Studienkatheter signifikant bessere Kt/V-Werte erreicht wurden, erfolgte eine Analyse der Kt/V-Mittelwerte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben (ausgehend von der Nullhypothese, dass die Verteilung der Kt/V-Werte bei beiden Kategorien von Kathetern identisch war).

	Kathetergröße	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Kt/V	Katheter 14 F	22	,9177	,40700	,08677
	Katheter 16 F	23	,8857	,42873	,08940

Tabelle 8: Gruppensstatistik zu den Kt/V-Werten

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer	Oberer
Varianzgleichheit angenommen	,061	,806	,257	43	,798	,03208	,12473	-,21947	,28362
Varianzgleichheit nicht angenommen			,257	42,998	,798	,03208	,12458	-,21917	,28332

Tabelle 9: T-Test zu Kt/V-Werten für unabhängige Stichproben

Entsprechend den Ergebnissen des T-Testes zu den bei der Studie ermittelten Kt/V-Werten war die Nullhypothese beizubehalten. Bei den Studienkathetern der Größen 14 French oder 16 French konnte hinsichtlich der Kt/V-Mittelwerte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

5.3.2.2 Kt/V-Werte im Follow-Up

In der Verlaufsbeobachtung der Studienkatheter wurden die Kt/V-Werte durch das jeweilige ambulante Dialysezentrum ermittelt und durch die Studienassistenten dokumentiert.

Die ambulanten Dialysezentren sind im Rahmen der Qualitätssicherung zur quartalsweisen Ermittlung des Behandlungsindex Kt/V verpflichtet (27). In einigen Dialysezentren wurden aber auch häufigere Bestimmungen der Kt/V-Werte zur Einhaltung betriebsinterner Standards vorgenommen.

So konnte nicht für alle StudienpatientInnen, die die jeweilige Follow-Up-Visite durchlaufen hatten, monatlich ein Kt/V-Wert dokumentiert werden. Auch absolvierten die StudienteilnehmerInnen teilweise nicht alle sechs Follow-Up-Visiten. Dies war beispielsweise dann der Fall, wenn es vor dem jeweiligen Termin zum Verlust des Katheters, einer Hospitalisierung oder zum Tod der Patientin bzw. des Patienten gekommen war.

		F1 Kt/V	F2 Kt/V	F3 Kt/V	F4 Kt/V	F5 Kt/V	F6 Kt/V
Anzahl	Gültig	12	17	10	14	12	2
	Fehlend	69	64	71	67	69	79
	Mittelwert	1,531933	1,326176	1,374260	1,47650	1,41117	1,44400
	Median	1,403500	1,230000	1,305000	1,45500	1,34500	1,44400
	Standardabweichung	,5942727	,4664483	,3399519	,376248	,307207	,220617
	Varianz	,353	,218	,116	,142	,094	,049
	Minimum	,6000	,9130	,8972	,940	1,082	1,288
	Maximum	2,7000	2,9600	1,9000	2,138	2,100	1,600

Tabelle 10: Explorative Datenanalyse zu den Kt/V-Werten im Follow-Up

Für die Auswertung der Kt/V-Werte im Follow-Up wurden nur die tatsächlich vorhandenen Daten je Fall betrachtet. Die in der Verlaufsbeobachtung erhobenen Kt/V-Werte waren, verglichen mit denen der ersten Dialysebehandlung, deutlich seltener als auffällig einzustufen.

In der explorativen Datenanalyse der im Follow-Up der Studie ermittelten Kt/V-Werte je Kathetergröße (14 French und 16 French) ergab sich in der ersten Follow-Up-Visite für Katheter der Größe 14 French ein Mittelwert von 1,67 und für Katheter der Größe 16 French ein Mittelwert von 1,34. Der Median der Kt/V-Werte für Katheter der Größe

14 French betrug 1,56 und für Katheter der Größe 16 French 1,27 in der ersten Follow-Up-Visite.

Aus den Erhebungen zur zweiten Follow-Up-Visite zeigte sich ebenfalls ein Trend zu höheren Behandlungsindices bei Studienkathetern der Größe 14 French (Kt/V-Mittelwert: 1,40, Kt/V-Median: 1,23) im Vergleich zu denen der Größe 16 French (Kt/V-Mittelwert: 1,15, Kt/V-Median: 1,18).

In der dritten Follow-Up-Visite konnte für Studienkatheter der Größe 14 ein mittlerer Kt/V-Wert von 1,28 und ein Kt/V-Median von 1,21 gegenüber einem Kt/V-Mittelwert von 1,59 und einem Kt/V-Median von 1,68 bei Studienkathetern der Größe 16 French festgestellt werden. In die Bestimmung für die 16 French-Katheter fanden nur drei dokumentierte Kt/V-Werte Eingang.

In der Untersuchung der Daten zur vierten Follow-Up-Visite ergab sich ebenfalls eine Tendenz von höheren Behandlungsindices bei Kathetern der Größe 16 French (Kt/V-Mittelwert: 1,64, Kt/V-Median: 1,69) verglichen denen der Größe 14 French (Kt/V-Mittelwert: 1,38, Kt/V-Median: 1,24) bei geringerer Fallzahl.

In der fünften Follow-Up-Visite konnten für beide Katheterkategorien eine gleiche Anzahl von Daten erhoben werden. Für Katheter der Größe 14 French ergab sich daraus ein Kt/V-Mittelwert von 1,38 und ein Kt/V-Median von 1,34, wohingegen sich für Katheter der Größe 16 French ein Kt/V-Mittelwert von 1,44 und ein Kt/V-Median von 1,26 ermitteln ließ.

Nur je ein Kt/V-Wert pro Studienkatheterkategorie konnte in der sechsten Follow-Up-Visite erhoben werden. Aufgrund dieser Datenlage war eine weiterführende Betrachtung nicht zielführend.

5.3.3 Rezirkulationstest und Rezirkulationsrate

Daten zur Rezirkulation bei den getunnelten Studienkathetern konnten in 45 Fällen gewonnen werden. 23 Rezirkulationsraten wurden bei Kathetern der Größe 14 French und 22 Rezirkulationsraten bei Kathetern der Größe 16 French ermittelt. Ein dokumentiertes Ergebnis eines Rezirkulationstests wurde mangels Plausibilität aus der Auswertung exkludiert.

Für die Kategorie der 14 French-Studienkatheter erbrachte die explorative Datenanalyse zur Rezirkulationsrate einen Mittelwert von 2,17 Prozent und einen Median von 2,13 Prozent. Maximal ergab sich für Studienkatheter der Größe 14 French eine Rezirkulationsrate von 4,3 Prozent.

Für Katheter der Größe 16 French belief sich der Mittelwert der Rezirkulationsraten auf 4,10 Prozent, der Median lag bei 2,85 Prozent. Maximal war für Katheter der Größe 16 French eine Rezirkulationsrate von 11,8 Prozent dokumentiert.

Als minimale plausible Werte wurden für beide Katheterkategorien Rezirkulationsraten von 0 Prozent ermittelt.

Für die Studienkatheter ließen sich nach Implantation im Rezirkulationstest keine Hinweise auf Flusshindernisse erkennen. Katheter, bei denen im Rahmen der Untersuchungen zur ersten Dialyse eine primäre Fehlfunktion festgestellt wurde und die daraufhin entfernt wurden, gingen nicht in die Betrachtung ein.

In der Untersuchung der Fragestellung, ob in einer Studienuntergruppe signifikant bessere Ergebnisse im Rezirkulationstest erzielt wurden, erfolgte eine Prüfung der Verteilung der Rezirkulationsraten der jeweiligen Katheterkategorie in Bezug zur Normalverteilung. Mittels Shapiro-Wilk-Test konnte festgestellt werden, dass in der Untergruppe der 14 French-Studienkatheter von einer Normalverteilung auszugehen war, was in der Untergruppe der 16 French-Studienkatheter jedoch nicht der Fall war.

	Kathetergröße	Kolmogorow -Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
Rezirkulationstest in %	Katheter 14 F	,139	23	,200	,961	23	,477
	Katheter 16 F	,178	22	,069	,885	22	,015

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 11: Tests zur Rezirkulationsrate auf Normalverteilung

Verdeutlicht wird dieser Umstand auch durch die unten stehende Grafik der Häufigkeitsverteilung in Bezug zur Normalverteilung:

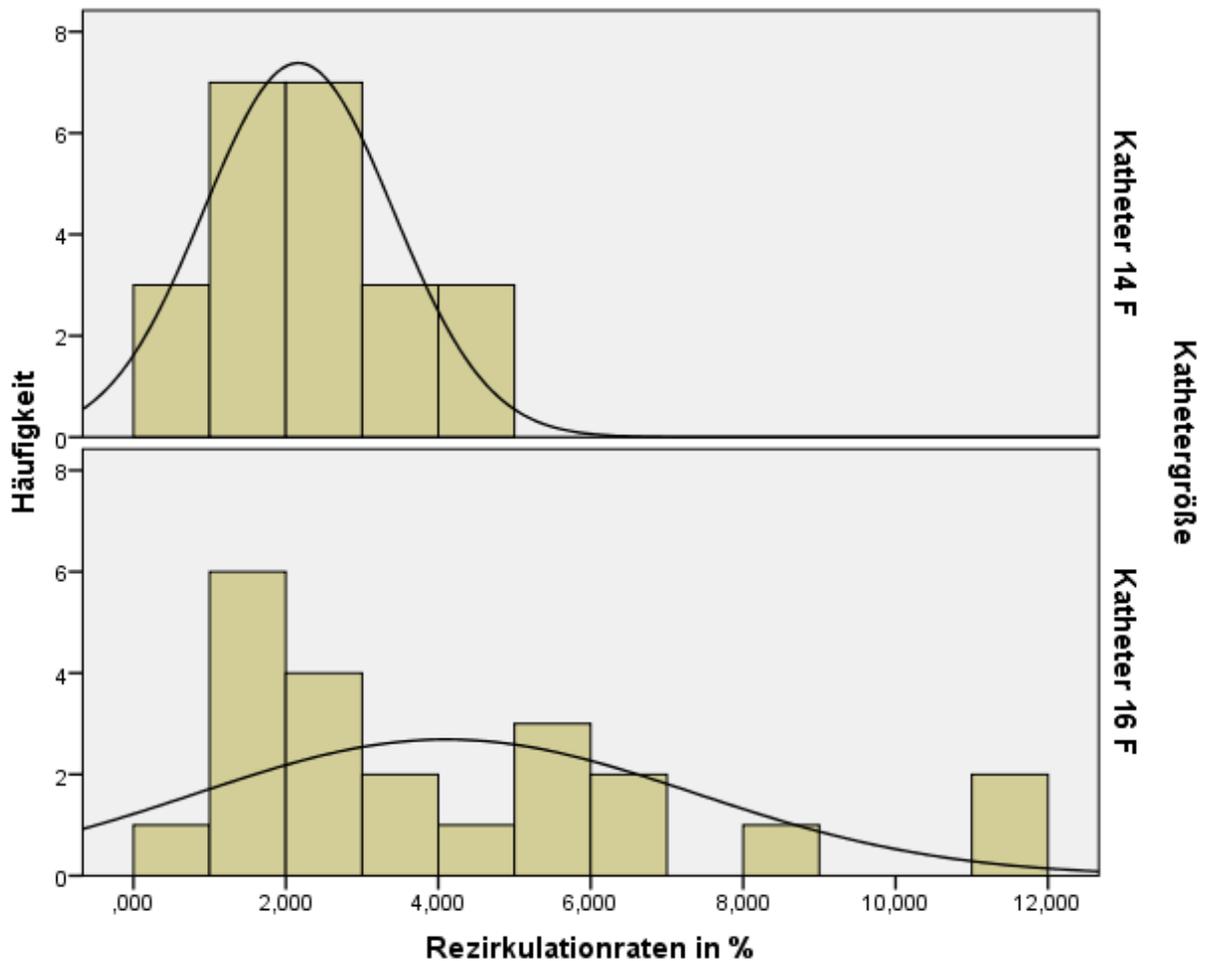


Abbildung 12: Verteilung der Rezirkulationsraten für Katheter der Größe 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung

Entsprechend dieser Verteilung wurde zur Analyse der Hypothese, dass die Rezirkulationsraten über die Katheterkategorien 14 French und 16 French identisch seien, ein nicht-parametrischer Test für unabhängige Stichproben herangezogen.

Nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ ergab sich hinsichtlich der oben genannten Nullhypothese zur Rezirkulationsrate eine Signifikanz von 0,04, sodass die Nullhypothese abzulehnen war.

Hinsichtlich der Rezirkulationsraten der Studienkatheter ist von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Größen 14 French und 16 French auszugehen. Nach den Studiendaten ergaben sich bei den Kathetern der Größe 14 French signifikant geringere Rezirkulationsraten.

5.3.4 Maximale Flussraten

Zur Verbesserung der Blutreinigungslleistung bei der Hämodialyse werden regelhaft höhere Blutflüsse angestrebt (40, 41). Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen der durchgeführten Studie zum Zeitpunkt der ersten Dialyse mit dem neu angelegten Katheter auch Druck-Fluss-Messungen bis hin zum maximal erreichbaren Blutfluss vorgenommen.

Solche Messungen konnten in 25 Fällen bei Kathetern der Größe 14 French und in 24 Fällen bei Kathetern der Größe 16 French erfolgen.

Für Katheter der Kategorie 14 French ergaben sich in der explorativen Datenanalyse hinsichtlich des maximalen Blutflusses ein Mittelwert von 366 ml pro Minute und ein Median von 400 ml pro Minute gegenüber einem Mittelwert von 368,75 ml pro Minute und einem Median von 400 ml pro Minute bei den 16 French-Kathetern. Maximal konnte bei beiden Kategorien von Kathetern ein Blutfluss von 450 ml pro Minute erreicht werden; in fünf Fällen bei Kathetern der Größe 14 French und in sieben Fällen bei Kathetern der Größe 16 French.

Anzahl	Kathetergröße		Gesamtsumme
	14 F	16 F	
max. Blutfluss 100	1	1	2
200	1	1	2
250	2	1	3
300	0	3	3
350	6	3	9
400	10	8	18
450	5	7	12
Gesamtsumme	25	24	49

Tabelle 12: Kreuztabelle zum maximalen Blutfluss und den Kathetergrößen 14 F und 16 F

Zur Fragestellung, ob bei einer der beiden Katheterkategorien signifikant bessere Flussraten erzeugt werden können, wurden die Stichproben zu beiden Kathetergrößen zunächst auf Normalverteilung geprüft. Unter Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests

wurde untersucht, ob hinsichtlich des maximalen Blutflusses eine Normalverteilung in beiden Studiengruppen bestand (vgl. Tabelle 13).

	Kathetergröße	Kolmogorow - Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	Df	Sig.	Statistik	df	Sig.
max. Blutfluss	Katheter 14 F	,265	25	,000	,793	25	,000
	Katheter 16 F	,262	24	,000	,822	24	,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 13: Tests zum maximalen Blutfluss auf Normalverteilung

Die nachstehende Grafik zur Verteilung der maximalen Blutflüsse je Kathetergröße in Bezug zur Normalverteilung verdeutlicht das Ergebnis des oben genannten Tests. Von einer Normalverteilung konnte in Bezug auf die maximalen Blutflüsse nicht ausgegangen werden.

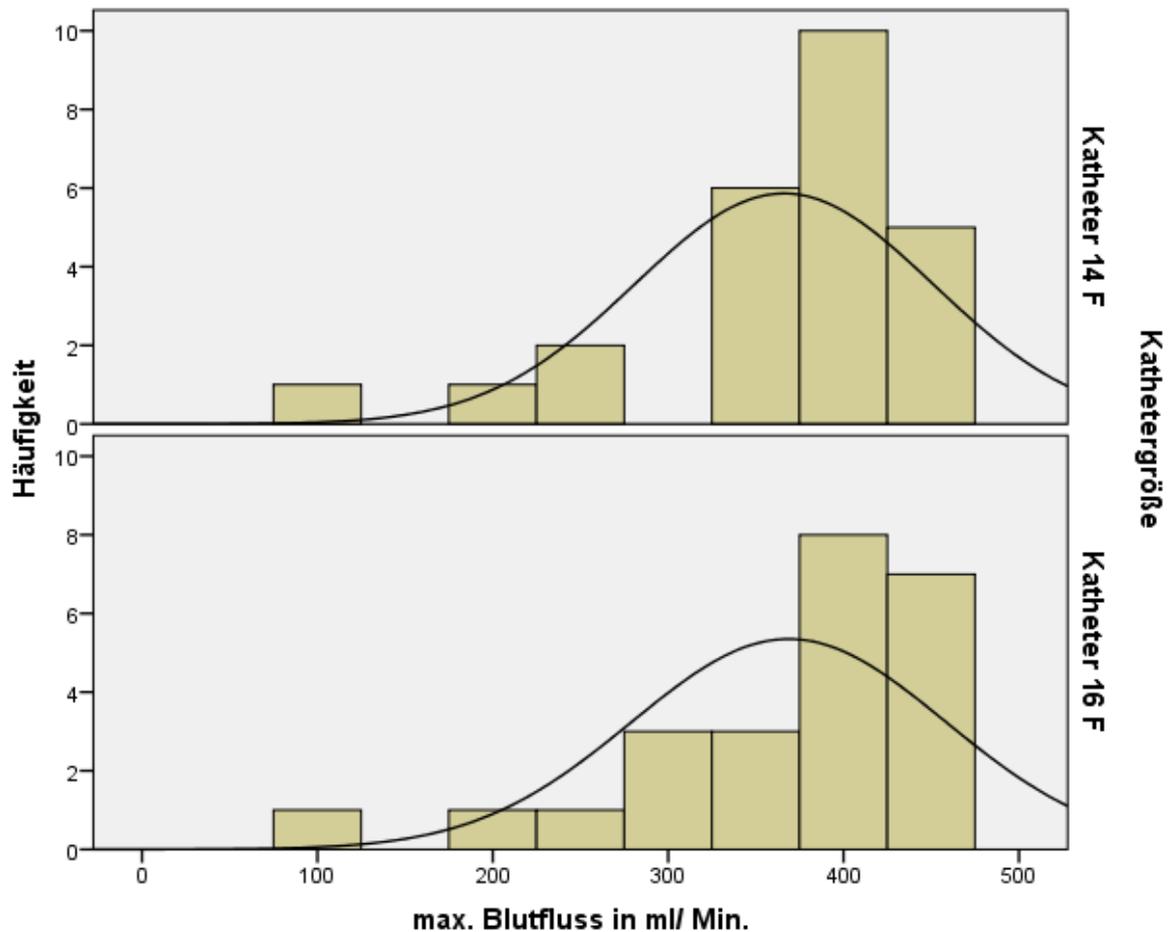


Abbildung 13: Verteilung des max. Blutflusses für Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung

Da keine Normalverteilung der maximalen Blutflüsse angenommen werden konnte, erfolgte die weitere Analyse zur Signifikanz mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einer errechneten Signifikanz von 0,748 war die Nullhypothese, dass die maximalen Blutflüsse über die Katheterkategorien 14 French und 16 French identisch seien, beizubehalten.

5.4 Follow-Up

Zu verschiedenen Zeitpunkten nach Implantation der Hämodialysekatheter wurden gemäß Studiendesign Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Dabei fand die erste Untersuchung zeitnah nach Anlage der Katheter im Rahmen der ersten Dialyse der PatientInnen statt. Anschließend erfolgten regelmäßige monatliche Kontakte zu den

ambulanten Dialysezentren der StudienteilnehmerInnen zur Dokumentationen von Follow-Up-Daten. Ziel dieser Erhebungen war es, Angaben zur Funktion des Katheters, dem Auftreten von Komplikationen und dem gesundheitlichen Zustand der PatientInnen zu sammeln.

5.4.1 Komplikationen bei der ersten Dialyse

Bei den Erhebungen zur ersten Dialyse der StudienteilnehmerInnen wurde auch das Auftreten von Komplikationen nochmals ermittelt. Abgefragt wurden per Dokumentationsbögen das Vorkommen folgender Komplikationen: primäre Fehlfunktion, mechanisches Versagen, Infektion, Blutung, Thrombosierung bzw. Verschluss, Hämatom, Pneumothorax und Hämatothorax.

In insgesamt sechs Fällen wurde bei der ersten Dialyse festgestellt, dass über den Studienkatheter kein ausreichender Blutfluss erzeugt werden konnte, sodass von einer primären Fehlfunktion auszugehen war. Eine primäre Fehlfunktion wurde bei zwei von 27 Kathetern der Größe 14 French und bei vier von 26 Kathetern der Größe 16 French dokumentiert.

Geschlecht			Primäre Fehlfunktion		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
männlich	Kathetergröße	Katheter 14 F	15	1	16
		Katheter 16 F	13	3	16
	Gesamtsumme		28	4	32
weiblich	Kathetergröße	Katheter 14 F	10	1	11
		Katheter 16 F	9	1	10
	Gesamtsumme		19	2	21
Gesamtsumme	Kathetergröße	Katheter 14 F	25	2	27
		Katheter 16 F	22	4	26
	Gesamtsumme		47	6	53

Tabelle 14: Kreuztabelle zur primären Fehlfunktion zum Zeitpunkt der ersten Dialyse und den Kathetergrößen 14 F und 16 F

Von einem mechanischen Versagen war laut Studiendaten zum Zeitpunkt der ersten Dialyse in einem Fall auszugehen. Der entsprechende Katheter hatte eine Größe von

14 French und war bei einer Studienpatientin implantiert worden. Es konnte nach Explantation gezeigt werden, dass dieser Katheter einen Knick im Bereich des zentralvenösen Schenkels hatte, was zu dessen Fehlfunktion geführt hatte.

Eine Nachblutung war in einem Fall bei einem Studienpatienten mit einem Katheter der Größe 16 French dokumentiert.

Katheterassoziierte Infektionen, Thrombosierungen oder Hämatome wurden bei der ersten Dialyse bei den StudienpatientInnen nicht beobachtet. Auch traten kein Pneumothorax und kein Hämatothorax auf.

In sieben Fällen wurden die angelegten Studienkatheter um den Zeitpunkt der ersten Dialyse wieder entfernt. Ursächlich dafür waren hauptsächlich Fehlfunktionen.

Zum Zeitpunkt der ersten Dialyse konnten, wie bereits erwähnt, nicht für jeden Studienkatheter Daten gewonnen werden. Es wurden 53 Dokumentationsbögen zur ersten Dialyse in die Auswertung einbezogen.

5.4.2 Komplikationen im Zeitverlauf

Die monatliche Verlaufsdokumentation wurde anhand von Dokumentationsbögen zur jeweiligen Follow-Up-Visite (Visite F1 bis F6) durch die zuständige Dialysepraxis oder die Studienassistentz vorgenommen. Geplant war eine mindestens sechsmonatige Follow-Up-Phase, welche gegebenenfalls vorzeitig bei dem Verlust des Katheters oder dem Versterben der Patientin bzw. des Patienten beendet wurde.

Die Verlaufsbeobachtung für die verbliebenen Studienkatheter wurde zum 31.12.2012 eingestellt.

Nicht in allen Fällen konnte eine Follow-Up-Datenerhebung erfolgen. Ursächlich dafür waren u. a. der Verzug der StudienteilnehmerInnen nach Anlage der Katheter, Prozess- und Kommunikationsangelegenheiten der beteiligten Fachrichtungen im Krankenhaus, Hindernisse bei der Identifikation der ambulanten Dialysepraxis oder mangelnde Unterstützung des Studienvorhabens durch diese.

Für insgesamt 69 Studienkatheter konnte eine Dokumentation von Follow-Up-Daten vorgenommen werden. 12 Fälle gingen der Verlaufsbeobachtung verloren.

Die nachstehende Tabelle veranschaulicht die Entwicklung der dokumentierten Studiendaten je Katheter im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums (Visite F1 bis F6):

		F1- Visite	F2- Visite	F3- Visite	F4- Visite	F5- Visite	F6- Visite
Anzahl	Gültig	45	34	28	25	16	14
	Fehlend	36	47	53	56	65	67

Tabelle 15: Anzahl der Daten je Studienkatheter je Follow-Up-Visite

Während des Nachbeobachtungszeitraums des jeweiligen Studienkatheters wurden aufgetretene Komplikationen zu verschiedenen Zeitpunkten erfragt.

Im Rahmen der ersten Follow-Up-Visite F1 ließen sich in zehn Fällen Komplikationen beobachten. Davon traten neun Fälle bei Kathetern der Größe 14 French und ein Fall bei einem Katheter der Größe 16 French auf. In drei Fällen handelte es sich bei den beobachteten Komplikationen um Infektionen und in einem Fall um eine Nachblutung aus der Kathetereintrittsstelle. In einem Fall entwickelte sich ein Hämatom im Bereich der Kathetereintrittsstelle. In einem weiteren Fall wurde eine Thrombosierung vermutet und in zwei Fällen war eine unzureichende Funktion des Katheters festzustellen.

Ein Patient erlag bis zur ersten Verlaufsvisite seinem bekannten Tumorleiden.

Entsprechend der Datenerhebungen zur zweiten Follow-Up-Visite F2 wurden in vier Fällen Komplikationen identifiziert. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine behandlungsbedürftige Infektion und in den übrigen Fällen um nicht suffiziente Funktionen der Studienkatheter.

Alle dokumentierten Komplikationen traten bei Studienkathetern der Größe 14 French auf.

Zur dritten Verlaufsvisite F3 wurden Komplikationen in sechs Fällen berichtet. Davon traten vier Fälle bei Kathetern der Größe 14 French und zwei Fälle bei Kathetern der Größe 16 French auf. Es wurden zwei Infektionen, eine Dislokation und in zwei Fällen unzureichende Funktionen der Studienkatheter dokumentiert. In einem Fall bestand

eine Rötung im Bereich der Kathetereintrittsstelle ohne Hinweis auf ein akutes infektiöses Geschehen.

Als Komplikationen zur vierten Verlaufsvisite F4 wurden in zwei Fällen nicht suffiziente Flussraten bei Kathetern der Größe 14 French angezeigt.

Im Rahmen der fünften Follow-Up-Visite F5 ließen sich Komplikationen in vier Fällen eruieren. In zwei Fällen waren diese Komplikationen Infektionen, in einem Fall zeigte sich eine Rötung über der Kathetereintrittsstelle und in einem weiteren Fall war eine Thrombosierung festgestellt worden, welche lysiert werden musste.

Diese Komplikationen traten in drei Fällen bei Kathetern der Größe 14 French und in einem Fall bei einem Katheter der Größe 16 French auf.

Das Auftreten einer Rötung über der Kathetereintrittsstelle zeigte sich in der sechsten Verlaufsvisite F6 als Komplikation bei einem Studienkatheter der Größe 14 French. Weitere Komplikationen waren zu diesem Zeitpunkt nicht dokumentiert.

Insgesamt scheint es während des Nachbeobachtungszeitraumes eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten von Komplikationen bei Studienkathetern der Größe 14 French zu geben. Teilweise wurden durch die Dialysepraxen Komplikationen wie eine nicht suffiziente Katheterfunktion regelmäßig während der Follow-Up-Phase berichtet, jedoch die entsprechenden Katheter weder revidiert noch entfernt.

5.5 Outcome - Überleben von PatientInnen und Kathetern

5.5.1 Überleben der PatientInnen

Während des gesamten Studienzeitraumes verstarben nach den vorliegenden Studiendaten zehn StudienteilnehmerInnen, von denen sieben über einen Katheter der Größe 16 French und drei über einen Katheter der Größe 14 French verfügten. Für zwölf Studienkatheter konnten hinsichtlich des Überlebens der PatientInnen keine Verlaufsdaten gewonnen werden.

Als Ursache des Todes der StudienteilnehmerInnen wurde in vier Fällen das Versterben im Rahmen der malignen Grunderkrankung dokumentiert. In zwei Fällen war eine kardiale Todesursache beschrieben. Eine Patientin verstarb bei prolongiertem septischem Geschehen (bei multiplen potentiellen Infektfokussen). Ein anderer Patient verstarb im Rahmen eines Organversagens. In zwei Fällen konnten keine Angaben zur Todesursache eruiert werden.

Aus diesen Daten ergibt sich nach Kaplan-Meier folgende unten abgebildete Kurve für das Überleben der StudienpatientInnen. Dabei wurden die Kathetergröße als Faktor, der Tod als Ereignis und die Liegedauer einbezogen. Explantierte Katheter führten zur Zensierung.

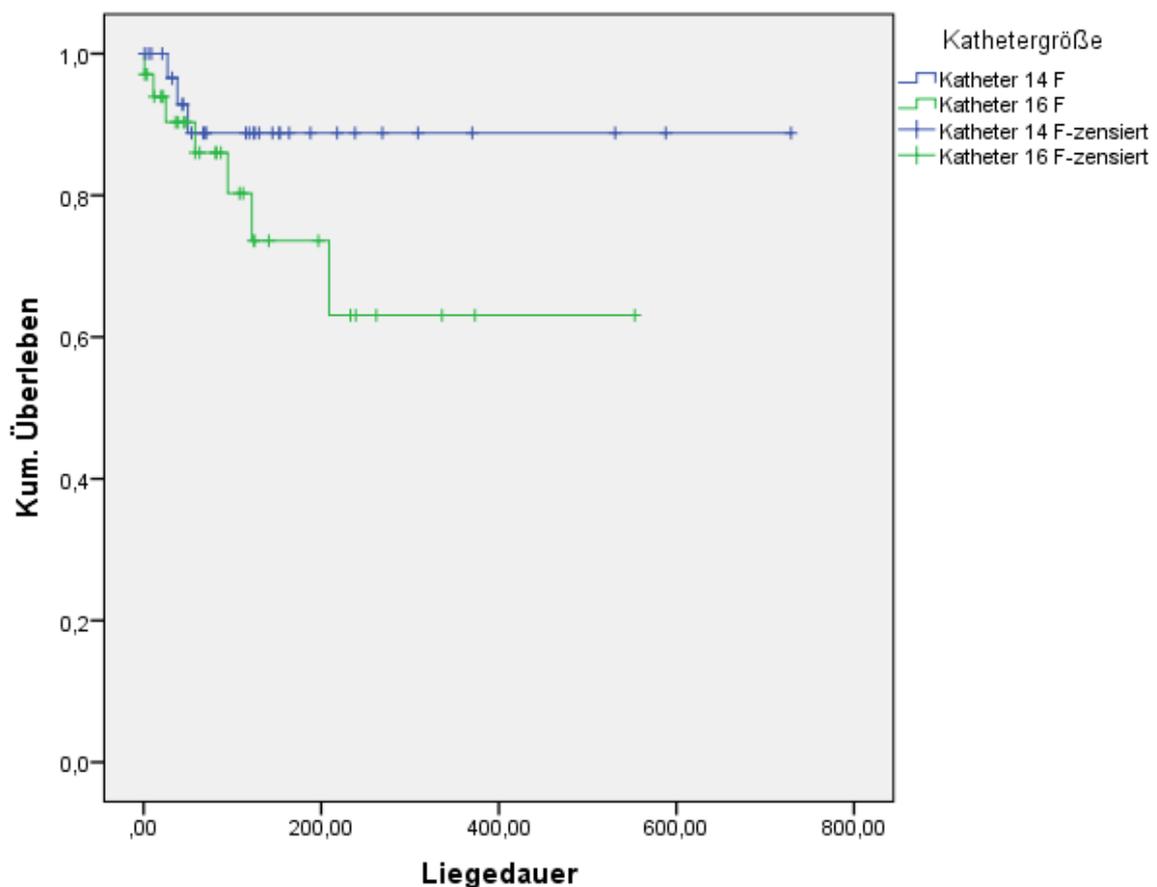


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion je Kathetergröße 14 F und 16 F

Ein direkter Zusammenhang des Versterbens der PatientInnen mit der Implantation bzw. dem Vorhandensein der Studienkatheter kann aus den vorliegenden Daten nicht

geschlossen werden. Es finden sich Hinweise auf die Überlegenheit von Kathetern der Größe 14 French hinsichtlich des Überlebens in der Studienpopulation.

5.5.2 Liegedauern der Katheter

Für die Untersuchung der Liegezeiten der Studienkatheter wurde der Zeitraum von der Anlage des Katheters bis hin zu dessen Entfernung bzw. dem Tod der Patientin oder des Patienten, sofern sich der Katheter in situ befand, betrachtet. In die Analysen zur Liegedauer wurden auch die Katheter einbezogen, die zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums noch einlagen sowie diejenigen, von denen das Vorhandensein auch nach Ende des Follow-Up-Zeitraums weiterhin dokumentiert war. Die unten stehende Grafik verdeutlicht die in der Studie ermittelten Liegezeiten je Kategorie 14 French oder 16 French getunnelter Studienkatheter in Bezug zur Normalverteilung:

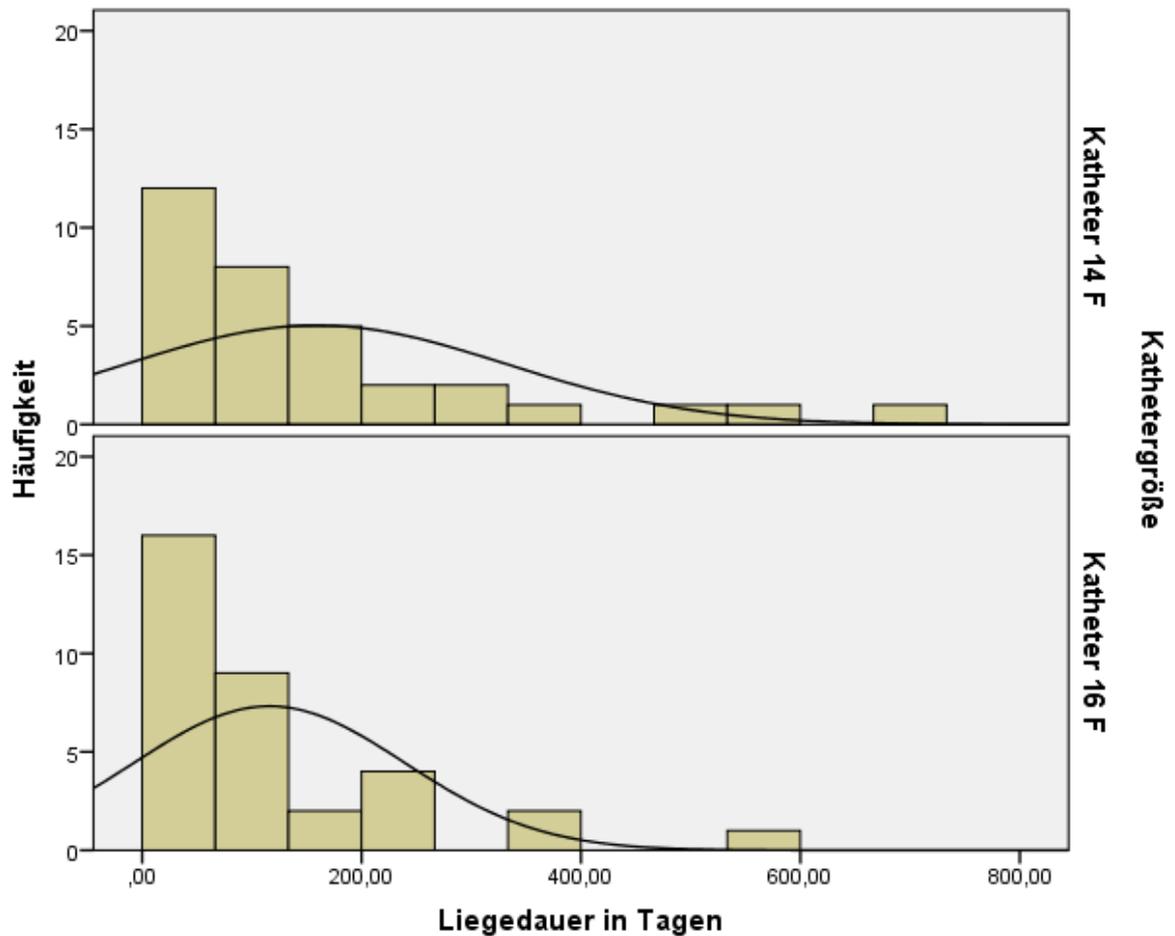


Abbildung 15: Liegedauer der Katheter der Größen 14 F und 16 F in Bezug zur Normalverteilung

	Katheter- größe	Kolmogorow -Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
Liege- dauer	Katheter 14 F	,215	33	,000	,777	33	,000
	Katheter 16 F	,206	34	,001	,811	34	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 16: Test der Liegedauern auf Normalverteilung

Aus der grafischen Darstellung und der Testung auf Normalverteilung ergab sich, dass bezüglich den Liegezeiten der Studienkatheter je Kategorie nicht von einer Normalverteilung auszugehen war.

Eine Häufung eher kürzerer Liegezeiten konnte aus den Studiendaten ermittelt werden, wobei verschiedene Einflussfaktoren zu diskutieren sind.

In diesem Zusammenhang erschien besonders eine Betrachtung der Ursachen, die zur Entfernung der Studienkatheter geführt hatten, zweckdienlich. Insgesamt waren sechs Gründe einer Explantation dokumentiert: Infektion (nachgewiesen), Infektionsverdacht, geplante Entfernung, Dislokation, primäre Fehlfunktionen und Defizite der Katheterfunktion im Verlauf.

Während der Laufzeit der Studie wurden für insgesamt 51 Katheterexplantationen dokumentiert. In 13,7 Prozent der Fälle war die Ursache der Katheterentfernung eine nachgewiesene Infektion. In 3,7 Prozent der Fälle führte der Verdacht auf Bestehen einer katheterassoziierten Infektion zur Entfernung des Studienkatheters, ohne dass ein Keimnachweis erbracht werden konnte. Aufgrund einer primären Fehlfunktion wurden Katheter in 11,8 Prozent der Fälle entfernt. Ein Katheter wurde bei nicht suffizienter Funktion im Verlauf explantiert. In 9,8 Prozent der Fälle dislozierten die Studienkatheter. In der Mehrheit der Fälle (59,8 Prozent) erfolgte die Explantation der Studienkatheter geplant.

Die nachfolgende Grafik zeigt die Verteilung der Explantationsgründe der Studienkatheter:

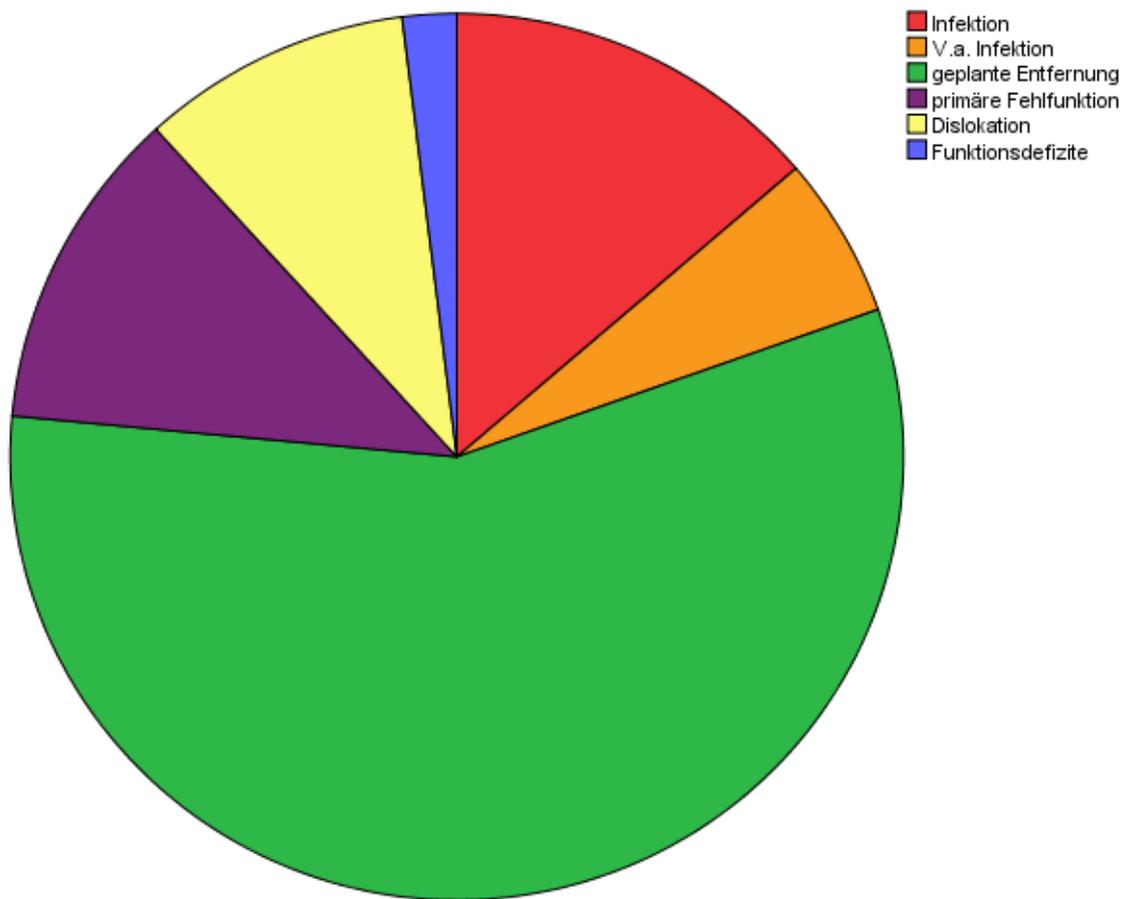


Abbildung 16: Ursachen der Explantation der Studienkatheter

Zur Identifikation eines potentiellen Vorteils in einer Studiengruppe wurden die Explantationsgründe auch getrennt nach den Größen 14 French und 16 French betrachtet. Bei den Studienkathetern der Größe 14 French führten nachgewiesene Infektionen in sechs Fällen zum Verlust der Katheter. Demgegenüber ließen sich bei den Kathetern der Größe 16 French eine nachgewiesene Infektion und drei Verdachtsfälle, bei denen kein Erreger nachgewiesen werden konnte, als Explantationsgründe erheben.

		Anzahl nach dem Explantationsgrund						Gesamt
		Infektion	V.a. Infektion	geplante Entfernung	Primäre Fehl- funktion	Dislokation	Funktions- defizite	
Kathetergröße	14 F	6	0	14	2	3	1	26
	16 F	1	3	15	3	2	0	24
Gesamt		7	3	29	5	5	1	50

Tabelle 17: Explantationsgründe je Kathetergröße 14 F und 16 F

Für die getunnelten Studienkatheter der Größe 14 French wurde in der durchgeführten Untersuchung eine mittlere Liegedauer von 158,55 Tagen ermittelt. Die Studienkatheter der Größe 16 French hatten im Vergleich eine mittlere Liegedauer von 115,94 Tagen.

Die minimale Liegedauer für einen Studienkatheter der Größe 14 French betrug einen Tag, die maximale Liegedauer 729 Tage. Für die Katheter der Größe 16 French wurden minimal eine Liegedauer von einem Tag und maximal eine Liegedauer von 553 Tagen dokumentiert.

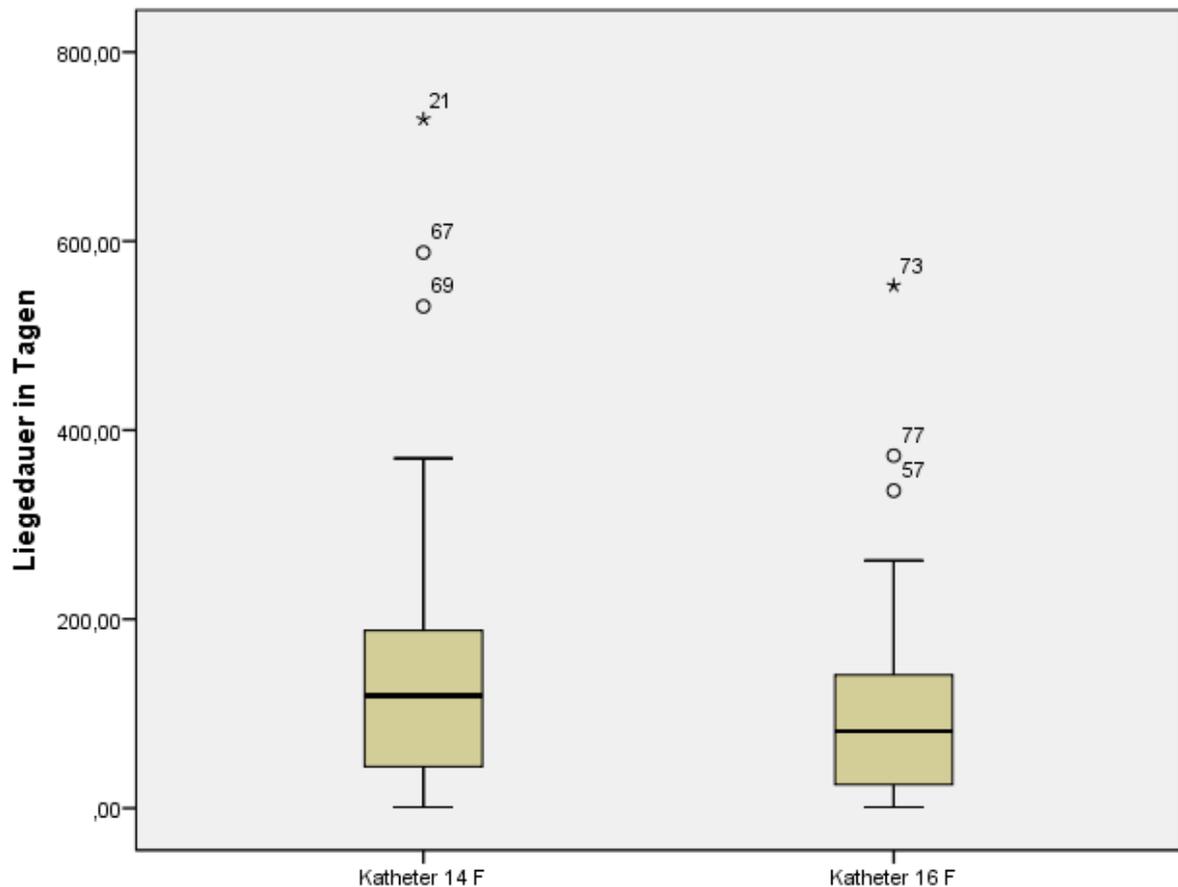


Abbildung 17: Boxplott zur Liegedauer je Kathetergröße 14 F und 16 F

Bei der Auswertung der Studiendaten wurde auch die Nullhypothese, dass je Studiengruppe 14 French und 16 French identische Liegezeiten der Studienkatheter erreicht wurden, überprüft.

Da nicht von einer Normalverteilung der Liegedauern auszugehen war, erfolgte diese Untersuchung mittels Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben. Dabei ergab sich eine Signifikanz von 0,286 bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, weshalb die Nullhypothese beizubehalten war. Ein signifikanter Unterschied bei Studienkathetern einer bestimmten Größe hinsichtlich der Liegezeiten konnte entsprechend nicht festgestellt werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie Daten zur minimalinvasiven Implantation, der Funktion und dem Outcome zweier Größen getunnelter Hämodialysekatheter erhoben und ausgewertet.

6.1 PatientInnen und Studiengruppen

Es ergaben sich durch Randomisierung zwei etwa gleich große Studiengruppen entsprechend der Kategorien 14 French oder 16 French.

In beiden Studiengruppen fand sich eine ähnliche Verteilung männlicher und weiblicher StudienteilnehmerInnen, wobei insgesamt weniger Patientinnen für die Betrachtung rekrutiert wurden.

Auch hinsichtlich des Alters der PatientInnen waren beide Studiengruppen ähnlich strukturiert. Es zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Lebensalter der StudienteilnehmerInnen zum Anlagezeitpunkt, was mit den altersbedingten Auftretenswahrscheinlichkeiten der entsprechenden Grunderkrankungen, die zur Implantation der Katheter geführt hatten, korreliert. Insgesamt ist von einer soliden Vergleichbarkeit beider Studiengruppen auszugehen.

Gemäß den Ergebnissen der Studie erhielten die PatientInnen die getunnelten Hämodialysekatheter hauptsächlich beim Vorliegen diabetischer und vaskulärer Nephropathien, Systemerkrankungen und anderer Grunderkrankungen. Bei den StudienteilnehmerInnen konnten als andere Erkrankungen v. a. maligne Leiden, die mit einer Störung der Nierenfunktion einhergingen, identifiziert werden. Dazu zählten beispielsweise Nierenzellkarzinome, Tumore der ableitenden Harnwege, aber auch maligne Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems. Besonders in der häufigeren Beobachtung des Bestehens maligner Erkrankungen unterscheiden sich die Studiendaten von den Erhebungen der Medical Netcare GmbH aus den Jahren 2010 und 2011 (1, 2). Diskutiert werden könnte, ob sich diese Diskrepanz auf die Expertise der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte für maligne

Erkrankungen und eine entsprechende Häufung der Fallzahlen im Studienzentrum in diesem Bereich zurückführen ließe.

Bei 18,5 Prozent bzw. 17,3 Prozent der StudienteilnehmerInnen fanden sich Einschränkungen der Nierenfunktion aufgrund von vaskulären und/oder diabetischen Nephropathien, was in der Tendenz den Ergebnissen der Untersuchungen der Medical Netcare GmbH entspricht.

Zystennieren konnten nach Lage der Studiendaten in keinem Fall als Ursache der Niereninsuffizienz identifiziert werden.

Die Studienergebnisse zum Bestehen von Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv verdeutlichen die Multimorbidität der StudienteilnehmerInnen.

Des Weiteren haben Nebenerkrankungen eine Bedeutung für das Mortalitätsrisiko (47) und könnten sich auf das Überleben der StudienpatientInnen ausgewirkt haben.

6.2 Implantation der Studienkatheter

Laut Studiendokumentation ergab sich eine prozedurale Erfolgsrate für die minimalinvasive Implantation der Studienkatheter von annähernd 100 Prozent.

Ähnliche Ergebnisse konnten Brueck et. al. in ihrer Untersuchung (48) erzielen.

Im Median wurden zur Anlage der Katheter beider Größen 20 Minuten benötigt. Die mittlere Zeitdauer der Katheterimplantation lag bei 21,3 Minuten. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Brueck et. al. aus dem Jahr 2004 (48) wurde damit durch die Operateure der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Vergleich deutlich weniger Zeit zur Anlage der Katheter benötigt. Dies könnte auf die große Expertise der implantierenden KollegInnen durch die hohen Fallzahlen an einem Universitätsklinikum und mögliche Erleichterungen beim Implantationsvorgang durch technische oder prozedurale Neuerungen zurückzuführen sein. Auch ein Einfluss des verwendeten Medizinproduktes mit seinen spezifischen Eigenschaften könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen.

Komplikationen mit geringer klinischer Relevanz traten bei beiden Studiengruppen etwa gleich häufig auf. Ernste Komplikationen wie etwa ein Pneumothorax oder ein Hämatothorax konnten in der Studie nach der Implantation der Katheter nicht

beobachtet werden. Die minimalinvasive Anlage getunnelter Hämodialysekatheter stellte sich nach den Ergebnissen der Untersuchung als sicheres Verfahren dar.

Die überwiegende Mehrheit der Studienkatheter wurde, entsprechend der üblichen Praxis „aufgrund geringerer Punktions- und Implantationskomplifikationen sowie höherer Blutflussraten“ (48), in die rechte interne Jugularvene implantiert.

6.3 Dialyse-Messparameter

6.3.1 Harnstoffreduktionsrate

Die in der Studie ermittelten Werte zur Harnstoffreduktionsrate lassen keinen Unterschied zwischen den Katheterkategorien 14 French und 16 French erkennen. Kritisch anzumerken bleibt, dass die im Rahmen der ersten Dialyse in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin am Campus Charité Mitte erhobenen Daten zur Harnstoffreduktionsrate deutlich unter den empfohlenen Werten von mindestens 65 Prozent lagen. Möglicherweise ist dies auf die initial kurzen Dialysedauern zurückzuführen, bei denen gegebenenfalls nur wenig Harnstoff aus dem Blutkreislauf entfernt werden konnte. Auch könnte erwogen werden, dass die Studienergebnisse zur Harnstoffreduktionsrate der Multimorbidität der PatientInnen und der Komplexität der Behandlungsfälle an einer Universitätsklinik geschuldet sind. Ein Auftreten von Mess- und Rechenfehlern ist sehr unwahrscheinlich, jedoch nicht sicher auszuschließen.

6.3.2 Behandlungsindex Kt/V

Auch hinsichtlich der Kt/V-Werte konnte zwischen beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt der ersten Dialyse in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin am Campus Charité Mitte wurden zum Behandlungsindex Kt/V niedrigere Werte bestimmt, die, den gesetzlichen Vorgaben zur Qualitätskontrolle (27) folgend, als auffällig einzustufen waren. So ergaben sich

Kt/V-Mittelwerte kleiner als 1 bei der ersten Dialyse für beide Größen der getunnelten Studienkatheter.

Interessant war hinsichtlich der Behandlungsindices besonders die Tatsache, dass die Kt/V-Werte der Studienkatheter im Rahmen der Verlaufskontrollen in den ambulanten Dialysezentren deutlich besser ausfielen und die geforderten Gütekriterien erreichten. Es könnte der Allgemeinzustand der hospitalisierten PatientInnen und die initial teilweise kürzeren Dialysezeiten im Akutkrankenhaus einen Einfluss auf die auffälligen Kt/V-Werte gehabt haben. Auch Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der Behandlungsindices können zu keinem Zeitpunkt sicher ausgeschlossen werden.

6.3.3 Rezirkulationsrate

Bei der Untersuchung der Rezirkulationsraten konnte aus den vorliegenden Daten ein signifikanter Vorteil für die Studienkatheter der Größe 14 French ermittelt werden. Insgesamt blieben die in der Studie durchgeführten Rezirkulationstests unauffällig, sodass für keinen Studienkatheter ein klinisch relevanter Rezirkulationsverdacht gestellt wurde.

6.3.4 Maximale Flussraten

Hinsichtlich der maximal erreichten Flussraten konnte zwischen beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die maximal erreichbaren Blutflussraten waren bei beiden Kathetergrößen gleich und ähnlich häufig.

Die aus dem Hagen-Poiseuille-Gesetz abgeleitete Annahme, dass eine Erhöhung des Katheterlumens mit einer Erhöhung der maximalen Flussraten einherginge, konnte durch die Ergebnisse der Untersuchung nicht bestätigt werden. Auch Senécal et. al. konnten in ihrer Studie keine Zunahme von Rezirkulation bei getunnelten Hämodialysekathetern durch eine Erhöhung des Blutflusses feststellen (49).

Unter Umständen könnten die für die Studienkatheter der Größe 16 French signifikant höheren Rezirkulationsraten einen ungünstigen Einfluss auf das Flussprofil des

Katheters gehabt haben, sodass sich die erwarteten, höheren Flussraten bei den 16 French-Kathetern nicht erzielen ließen.

6.4 Follow-Up

In der Verlaufsbeobachtung wurden Komplikationen unterschiedlichen qualitativen Ausmaßes und scheinbar geringer klinischer Relevanz insgesamt häufiger bei Studienkathetern der Größe 14 French angezeigt.

Teilweise wurden durch die ambulanten Dialysepraxen Komplikationen wie eine nicht suffiziente Funktion des Studienkatheters regelmäßig während der Follow-Up-Datenerhebung berichtet, jedoch wurden die entsprechenden Katheter weder revidiert noch entfernt. In Anbetracht dieses Umstandes und der niedrigen Fallzahlen vor allem gegen Ende des Nachbeobachtungszeitraums sollte die Validität der erhobenen Daten kritisch diskutiert werden. Es kann allenfalls eine Tendenz beschrieben werden.

6.5 Outcome - Überleben von PatientInnen und Kathetern

Im Rahmen der Studie wurden auch das Überleben von PatientInnen und Kathetern untersucht. Dabei konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Implantation eines Studienkatheters und dem Versterben einer Patientin bzw. eines Patienten konstatiert werden. Entsprechend der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zeichnete sich ein Vorteil für Katheter der Größe 14 French ab.

Hinsichtlich der Liegezeiten der Katheter ergab sich in der Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen.

Infektionen mit einem Keimnachweis führten in sechs Fällen bei den Studienkathetern der Größe 14 French und in einem Fall bei den Kathetern der Größe 16 French zur Explantationen. Jedoch wurden Katheter der Größe 16 French in drei weiteren Fällen bei einem Infektionsverdacht entfernt.

Die Entfernung der Studienkatheter erfolgte in der Mehrheit der Fälle geplant. Aus den hohen Fallzahlen geplanter Explantationen, beispielsweise bei Stabilisierung der Nierengrunderkrankung oder nach Anlage und Ausreifung eines Hämodialyseseshunts,

könnte ein Einfluss auf die beobachtete Häufung kürzerer Liegezeiten abgeleitet werden. Zudem könnten sich die Explantationen bei primärer Fehlfunktion des Studienkatheters mit konsekutiv teilweise sehr kurzen Liegedauern auf die Ungleichverteilung der Liegezeiten entgegen der Normalverteilung ausgewirkt haben.

Für die Analyse der Liegezeiten der Studienkatheter wurde der Zeitraum von der Implantation des Katheters bis zum Tod der Patientin bzw. des Patienten bei einliegendem Katheter, bis zur Explantation des Katheters oder bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums besehen. In Anbetracht der Einstellung der Follow-Up-Datenerhebung zu einem festgelegten Zeitpunkt könnten die tatsächlichen Liegedauern der Studienkatheter auch länger gewesen sein.

6.6 Fazit

Ziel der Arbeit war eine prospektive Vergleichsuntersuchung zur minimalinvasiven Implantation von getunnelten Hämodialysekathetern der Größen 14 French und 16 French hinsichtlich des Anlageerfolgs, möglicher Komplikationen und weiterer Outcome-Parameter. Aus den gewonnenen Daten sollte gegebenenfalls eine gezielte Empfehlung zur Verwendung einer bestimmten Kathetergröße im klinischen Alltag abgeleitet werden.

Nach den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchung ergab sich keine Überlegenheit einer bestimmten Kathetergröße. Vielmehr stellten sich die beiden Katheterkategorien 14 French und 16 French hinsichtlich vieler Parameter wie beispielsweise der prozeduralen Erfolgsrate, der Liegedauer der Studienkatheter, der Messparameter Harnstoffreduktion, Behandlungsindex und maximaler Flussrate und des Überlebens der PatientInnen als gleichwertig heraus.

Hinsichtlich des Parameters Rezirkulationsrate waren die Studienkatheter der Größe 14 French nach Auswertung der Studiendaten signifikant überlegen.

Standard in der klinischen Praxis ist gegenwärtig die Verwendung von Kathetern der Größe 14 French. Anhand der Studienergebnisse kann eine Fortsetzung dieses Vorgehens angeraten werden.

Diese Empfehlung steht im Kontrast zu dem von Banerjee vorgeschlagenen Prozedere, einen getunnelten Hämodialysekatheter so groß (bezogen auf den Katheterinnendurchmesser) und so kurz wie möglich zu wählen (50).

Um ein besseres Outcome bei der Hämodialysebehandlung zu erreichen, erscheint die ausschließliche Erhöhung des Katheterlumens nicht hinlänglich. Bessere Ergebnisse verspricht ein im Jahr 2005 neu entwickeltes Katheterdesign. So konnten Hwang et. al. in ihrer Studie überzeugende Resultate des Palindrome™-Katheters (der Firma Medtronic, Minneapolis, Minnesota, United States of America) hinsichtlich klinisch relevanter Dialyseparameter, Rezirkulationsraten, Katheterdysfunktionen und dem Kurzzeitüberlebens des Katheters (51) beobachten.

6.7 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung sind in ihrer Aussagefähigkeit aufgrund der Stichprobengröße gegebenenfalls eingeschränkt.

Auch könnten weitere Faktoren auf die Funktion und die Liegezeit der Studienkatheter Einfluss genommen haben, wie beispielsweise die Antikoagulation bei der Dialyse oder die Zusammensetzung der Lösung zur Blockung der Katheter.

Limitationen der Untersuchungen zur Liegezeit und den Entfernungsgründen der Katheter bestehen möglicherweise durch die Explantation der Katheter in Abhängigkeit vom Behandlungsregime des jeweiligen Dialysezentrums. Gegebenenfalls wären abhängig von den Komplikationsraten auch weitaus längere Verweildauern der Katheter zu erreichen gewesen.

Verbesserungspotenzial scheint sich auch für die Zusammenarbeit an der Studie beteiligter Fachabteilungen zu ergeben. Eine suboptimale Verzahnung von Prozessen und Kommunikation könnte sich in zu niedrigen Fallzahlen der Messwerte zum Zeitpunkt der ersten Dialyse und zum Verlust von Daten im Rahmen der Follow-Up-Erhebung ausgewirkt haben.

Denkbar wäre eine Überprüfung der Ergebnisse in einer weiteren Studie mit größeren Fallzahlen. Gegebenenfalls könnte eine solche Untersuchung auch als Multicenter-

Studie geplant werden, was eine Verbesserung der Untersucherunabhängigkeit bedeuten könnte. Zur Sicherung der Abläufe und Herstellung einer Vergleichbarkeit der Studienzentren untereinander wäre ein dezidiertes Studienprotokoll notwendig. Auch könnte eine zusätzliche Kontrollinstanz zur Prüfung der Plausibilität der Daten und zur Detektion und Reduktion von möglichen Mess- und Rechenfehlern erwogen werden.

1. Potthoff, Frank, Münscher, Christof & Berendes, Alexandra. MNC GmbH: Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den gemeinsamen Bundesausschuss, Berichtsjahr: 2010. Münster: 2011: 13ff.
2. Potthoff, Frank, Münscher, Christof & Berendes, Alexandra. MNC GmbH: Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den gemeinsamen Bundesausschuss, Berichtsjahr: 2011. Münster: 2012: 13ff.
3. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hrsg. Organspende und Transplantation in Deutschland 2010: Jahresbericht. Frankfurt/Main: 2011: 30ff.
4. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hrsg. Organspende und Transplantation in Deutschland 2011: Jahresbericht. Frankfurt/Main: 2012: 30ff.
5. KDOQI. D. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. American Journal of Kidney Diseases. 2006; 48: 1-322.
6. Xue, Jay L., Dahl, David, Ebben, James P. & Collins, Allan J. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. American Journal of Kidney Diseases. 2003; 42 (5): 1013-1019.
7. Pisoni, Ronald L., Young, Eric W., Dykstra, Dawn M., Greenwood, Roger N., Hecking, Erwin, Gillespie, Brenda, Wolfe, Robert A., Goodkin, David A. & Held, Philip J. Vascular access use in Europe and the United States: Results from the DOPPS. Kidney International. 2002; 61: 305-316.
8. Shahidi, S. H. & Soheilipour, M. Comparison of vascular access use in hemodialysis patients in Isfahan in 2003 and 2013. Indian Journal of Nephrology. 2015; 25: 16-20.
9. Hollenbeck, M. , Niehuus, A., Wozniak, G. & Hennings, S. Zentralvenöse Katheter als Zugang für die Akut- und Dauerdialyse. Der Chirurg. 2012; Jg. 83; H. 9: 801-808.

10. Weijmer, Marcel C., Vervloet, Marc G. & ter Wee, Piet M. Compared to tunneled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunneled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004; 19: 670-677.
11. Seldinger, Sven-Ivar. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*. 1953; 39 (5): 368-76.
12. Ortega R, Song M, Hansen CJ, Barash P. Videos in clinical medicine. Ultrasound-guided internal jugular vein cannulation. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362 (16): e57. doi: 10.1056/NEJMvcm0810156.
13. Feldman, Harold I., Kobrin, Sidney & Wasserstein, Alan. Hemodialysis Vascular Access Morbidity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996; 7: 523-535.
14. Forneris, Giacomo, Savio, Daniele, Quaretti, Pietro, Fiorina, Ilaria, Cecere, Pasqualina, Pozzato, Marco, Trogolo, Marco & Roccatello, Dario: Dealing with stuck hemodialysis catheter: state of the art and tips for the nephrologist. *Journal of Nephrology*. 2014; 27: 619-625.
15. Beaussart, Hélène, Décaudin, Bertrand, R esibois, Jean-Pierre, Odou, Pascal & Azar, Raymond. Etud e r etrosp ective monocentrique de la survie et des complications thrombotiques et infectieuses de deux cathéters veineux centraux d'hémodialyse. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012; 8: 101-105.
16. Bertoli, Silvio V., Ciurlino, Daniele, Musetti, Claudio, Mazzulo, Tiziana, Villa, Margarita, Traversi, Lara, Tedoldi, Silvia & Procaccio, Mirella. Experience of 70-cm-long femoral tunneled twin Tesio catheters for chronic haemodialysis; *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25: 1584-1588.
17. Ewing, Fiona, Patel, Dilip, Petherick, Anne, Winney, Robin & Mc Bride, Kieran. Radiological placement of the AshSplit haemodialysis catheter: a prospective analysis

of outcome and complications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17: 614-619.

18. Jean, Guillaume, Charra, Bernard, Chazot, Charles, Vanel, Thierry, Terrat, Jean-Claude & Hurot, Jean-Marc. Long-Term Outcome of Permanent Hemodialysis Catheters: A Controlled Study. *Blood Purification*. 2001; 19: 401-407.

19. Klouche, Kada, Amigues, Laurent, Deleuze, Sebastian, Beraud, Jean-Jaques & Canaud, Bernard. Complications, Effects on Dialysis Dose, and Survival of Tunneled Femoral Dialysis Catheters in Acute Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007; 49 (1): 99-108.

20. O'Dwyer, H., Fotheringham, T., O'Kelly, P., Doyle, S., Haslam, P., McGrath, F., Conlon, P. & Lee, M.J. A Prospective Comparison of Two Types of Tunneled Hemodialysis Catheters: The Ash Split Versus the PermCath. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2005; 28: 23-29.

21. Schwab, Steve J., Weiss, Mark A., Rushton, Fred, Ross, John P., Jackson, Jerry, Kapoian, Toros, Yegge, James, Rosenblatt, Melvin, Reese, Woody J., Soundararajan, Ramesh, Work, Jack, Ross, Jamie, Stainken, Brian, Pedan, Alexander & Moran, John A. Multicenter clinical trial results with the LifeSite hemodialysis access system. *Kidney International*. 2002; 62: 1026-1033.

22. Perini, Sean, LaBerge, Jeanne M., Pearl, Jeffrey M., Santiestiban, Hector L., Ives, Harlan E., Omachi, Rodney S., Graber, Martha, Wilson, Mark W., Marder, Shelley R., Don, Burl R., Kerlan, Robert K. Jr. & Gordon, Roy L. Tesio Catheter: Radiologically Guided Placement, Mechanical Performance and Adequacy of Delivered Dialysis. *Radiology*. 2000; 215: 129-137.

23. Trerotola, Scott O. Hemodialysis Catheter Placement and Management. *Radiology*. 2000; 215: 615-658.

24. Maya, Ivan D. & Allon, Michael. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheters: Comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney International*. 2005; 68: 2886-2889.
25. Maya, Ivan D., Smith, Tamorie & Allon, Michael. Does the Heparin Lock Concentration Affect Hemodialysis Catheter Patency? *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2010; 5 (8): 1458-1462.
26. Renaud, Claude J., Lim, Eng Kuang, Tho, Samuel J. & Yeoh, Lee Ying. Effect of ultra-low dose and standard heparin locks on elderly tunneled dialysis catheter outcomes in low-risk dialysis patients. *Nephrology*. 2015; 20: 85-90.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen nach den §§ 136 und 137 Abs. 1 Nr.1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Anlage 4. 2006; Stand 15.10.2015.
28. Ong, Song, Barker-Finkel, Jill & Allon, Michael. Long-term Outcomes of Arteriovenous Thigh Grafts in Hemodialysis Patients: A Comparison with Tunneled Dialysis Catheters. *Clinical Journal American Society of Nephrology*. 2013; 8: 1-5.
29. Fry, Andrew C., Stratton, Jon, Farrington, Ken, Mahna, Kapil, Selvakumar, Sadasivam, Thompson, Hilary & Warwicker, Tom. Factors affecting long-term survival of tunnelled haemodialysis catheters – a prospective audit of 812 tunnelled catheters. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 23: 275-281.
30. Brosius, Felix. *SPSS für Dummies*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GgmbH & Co. KGaA; 2014: 21-429.
31. Kuhlmann, M. K., Riegel, W. Quantifizierung der Dialyседosis: Harnstoffreduktionsrate. In: Hörl, Walter H. & Wanner, Christoph. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003: 205-210.

32. Breuch, Gerd. Kt/V und Kollegen. Spektrum der Dialyse & Aphaese. 2013; 12: 6-12.
33. Breuch, Gerd. Kt/V- Klinische Grundlagen und technischer Fortschritt (Abstract). 2009: 1-8.
34. Geberth, Steffen & Nowack, Rainer. Praxis der Dialyse. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014: 122-127.
35. Daugirdas, John T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. Journal of the American Society of Nephrology. 1993; 4 (5): 1205-1213.
36. Lee, Timmy, Barker, Jill & Allon, Michael. Tunneled Catheters in Hemodialysis Patients: Reasons and Subsequent Outcomes. American Journal of Kidney Diseases. 2005; 46 (3): 201- 508.
37. Leivaditis, Konstantinos, Panagoutsos, Stelios, Roumeliotis, Athanasios, Liakopoulos, Vassilios & Vargemezis, Vassilis. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring. International Urology and Nephrology. 2013. doi: 10.1007/s11255-013-0564-2.
38. Little, Mark A., Conlon, Peter J. & Walshe, Joseph J. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. American Journal of Kidney Diseases. 2000; 36 (6): 1135-1139.
39. Engelmann, Lutz, Meyer, Lothar & Pews-Hocke, Christa. Formeln und Tabellen für die Sekundarstufen I und II. 6. Auflage. Berlin. ©paetec Gesellschaft für Bildung und Technik mbH; 1996: 76.
40. Nowack, Rainer, Birck, Rainer & Weinreich, Thomas, Hrsg. Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal. 3. Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag; 2009: 103.

41. Pannu, Neesh, Jhangri, Gian S. & Tonelli, Marcello. Optimizing Dialysis Delivery in Tunneled Dialysis Catheters. *American Society of Artificial Internal Organs Journal*. 2006; 52: 157-162.
42. Fram, Dayan, Okuno, Meiry F. P., Taminato, Monica, Ponzio, Vinicius, Manfredi, Silvia R., Grothe, Cibele, Belasco, Angelica, Sesso, Ricardo & Barbosa, Dulce. Risk factors for bloodstream infection in patients at a Brazilian hemodialysis center: a case-control study. *BioMedCentral Infectious diseases*. 2015; 15 (158): 1- 9.
43. Saad, Theodore F. Central Venous Dialysis Catheters: Catheter-Associated Infection. *Seminars in Dialysis*. 2001; 14 (6): 446-451.
44. Safdar, Nasia & Maki, Dennis G. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection With Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Journal of American College of Chest Physicians*. 2005; 128 (2): 489-495.
45. Souweine, Bertrand, Traore, Ousmane, Aublet-Cuvelier, Bruno, Badrikian, Laurence, Bret, Laurent, Sirot, Jacques, Gazuy, Nicole, Laveran, Henri & Deteix, Patrice. Dialysis and Central venous catheter infections in critically ill patients: Results of a prospective study. *Critical Care Medicine*. 1999; 27: 2394- 2398.
46. Donati, Gabriele, Cianciolo, Guiseppe, Mauro, Raffaele, Rucci, Paola, Scrivo, Anna, Marchetti, Antonio, Giampalma, Emanuela, Golfieri, Rita, Panicali, Laura, Iorio, Mario, Stella, Andrea, La Manna, Gaetano & Stefoni, Sergio. PTFE Grafts Versus Tunneled Cuffed Catheters for Hemodialysis: Which Is the Second Choice When Arteriovenous Fistula Is Not Feasible? *Artificial Organs*. 2015; 39 (2): 134-141.
47. Allon, Micheal, Daugirdas, John, Depner, Thomas A., Greene, Tom, Ornt, Daniel & Schwab, Steve J. Effect of Vascular Access on Patient Mortality in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; 47 (3): 469-477.
48. Brueck, Martin, Waeger, S., Braig, G. & Kramer, W. Permanent-implantierte subkutane Vorhofkatheter bei terminaler Niereninsuffizienz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2004; 129: 2529-2534.

49. Senécal, Lynne, Saint-Sauveur, Elaine & Leblanc, Martine. Blood Flow and Recirculation Rates in Tunneled Hemodialysis Catheters. *American Society of Artificial Internal Organs Journal*. 2004; 50: 94-105.

50. Banerjee, Satyaki. Dialysis Catheters and Their Common Complications: An Update. *The Scientific World Journal*. 2009; 9: 1294-1299.

51. Hwang, Hyeon Seok, Kang, Seok Hui, Choi, Sun Ryoung, Sun, In O, Park, Hoon Suk & Kim, Yongsoo. Comparison of the Palindrome vs. Step-Tip Tunneled Hemodialysis Catheter: A Prospective Randomized Trial. *Seminars in Dialysis*. 2012; 25 (5): 587-591.

Danksagung

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. U. Teichgräber für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit in der ersten Phase ihrer Entstehung. Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. med. M. de Bucourt für die freundliche Übernahme der Betreuung dieser Arbeit und die wertvollen Hinweise während ihrer Entstehung meinen besten Dank sagen.

Herrn Dr. med. T. Slowinski fühle ich mich für die Unterstützung und die Hinweise zu statistischen Fragestellungen und zur Datenaufbereitung zu Dank verpflichtet. Frau Dr. med. I. Lieker und die MitarbeiterInnen der Medizinischen Klinik für Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte unterstützten mich bei der Datengewinnung zum Zeitpunkt der ersten Dialyse; ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit leisteten die nephrologischen Praxen im Raum Berlin und Brandenburg, die als Studienzentren in die Nachbetreuung der StudienpatientInnen involviert waren und mir die Erhebung von Follow-Up-Daten ermöglichten.

Meinen lieben Freunden gilt mein Dank für ihren motivationalen Beistand und ihre Hilfe beim Korrekturlesen dieser Arbeit. Ebenso fühle ich mich allen ungenannt Gebliebenen, die einen Betrag zu diesem Projekt leisteten, verbunden.

Last but not least möchte ich Herrn M. Meyer für seinen Glauben an mich und die Fertigstellung dieser Dissertation, seinen finanziellen Einsatz dafür, seine liebevolle Ermutigung in schweren Stunden, sein Interesse für besondere Herausforderungen und für all die klugen Anmerkungen von ganzem Herzen danken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Esther Apt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Monozentrische randomisiert-kontrollierte Studie
zum Vergleich von 14 French und 16 French getunnelten Kathetern

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anhang 1: Dokumentationsbögen zur Implantation des Katheters

RCT Hämodialysekatheter – Dokumentationsbogen zur Anlage des 14 French Katheters

Stammdaten Patient	
Nachname, Vorname	geb. am (TT/MM/JJJJ)
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Körpergröße in m	Gewicht in kg

1) Ultraschall-Kontrolle vor Implantation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
1.1) Vene kompressibel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
1.2) Durchmesser der Vene in mm	_____	<input type="checkbox"/> n.d.
2) Anlage [14 French Katheter] erfolgreich	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2.1) Stich – Naht – Zeit	_____ min	
2.2) Schleuse verwendet	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2.3) Datum der Anlage (TT/MM/JJJJ)	_____	
2.4) Lokalisation		
<input type="checkbox"/> RIJV	<input type="checkbox"/> LIJV	<input type="checkbox"/> andere - welche? _____
2.5) Indikation der Katheteranlage		
<input type="checkbox"/> akut	<input type="checkbox"/> präemptiv	<input type="checkbox"/> Shuntanlage <input type="checkbox"/> weitere - welche? _____
2.6) Komplikation bei der Anlage		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
2.7) Operateur		
<input type="checkbox"/> Radiologe	<input type="checkbox"/> Chirurg	<input type="checkbox"/> Gefäßchirurg <input type="checkbox"/> sonstige - welche? _____
3) Art der Nierenerkrankung		

4) Nebenerkrankungen (wenn ja, bitte unten ankreuzen)		
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> andere – welche? _____
5) Koagulopathien?		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
6) Frühere zentrale venöse Katheter		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
7) Bekannte Stenosen/ Verschlüsse		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
8) Antikoagulation mit		
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Phenprocoumon <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> sonstige - welche? _____
9) Art der Blockung		
<input type="checkbox"/> Citrat	<input type="checkbox"/> andere – welche? _____	

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------

RCT Hämodialysekatheter – Dokumentationsbogen zur Anlage des 16 French Katheters

Stammdaten Patient	
Nachname, Vorname	geb. am (TT/MM/JJJJ)
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Körpergröße in m	Gewicht in kg

1) Ultraschall-Kontrolle vor Implantation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
1.1) Vene kompressibel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
1.2) Durchmesser der Vene in mm	_____	<input type="checkbox"/> n.d.
2) Anlage [16 French Katheter] erfolgreich	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2.1) Stich – Naht – Zeit	_____ min	
2.2) Schleuse verwendet	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2.3) Datum der Anlage (TT/MM/JJJJ)	_____	
2.4) Lokalisation		
<input type="checkbox"/> RIJV	<input type="checkbox"/> LIJV	<input type="checkbox"/> andere - welche? _____
2.5) Indikation der Katheteranlage		
<input type="checkbox"/> akut	<input type="checkbox"/> präemptiv	<input type="checkbox"/> Shuntanlage <input type="checkbox"/> weitere - welche? _____
2.6) Komplikation bei der Anlage		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
2.7) Operateur		
<input type="checkbox"/> Radiologe	<input type="checkbox"/> Chirurg	<input type="checkbox"/> Gefäßchirurg <input type="checkbox"/> sonstige - welche? _____
3) Art der Nierenerkrankung		

4) Nebenerkrankungen (wenn ja, bitte unten ankreuzen)		
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> andere – welche? _____
5) Koagulopathien?		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
6) Frühere zentrale venöse Katheter		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
7) Bekannte Stenosen/ Verschlüsse		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
8) Antikoagulation mit		
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Phenprocoumon <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> sonstige - welche? _____
9) Art der Blockung		
<input type="checkbox"/> Citrat	<input type="checkbox"/> andere – welche? _____	

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------

Anhang 2: Dokumentationsbogen zur ersten Dialyse

RCT Hämodialysekatheter – Dokumentationsbogen erste Dialyse

Stammdaten Patient	
Nachname, Vorname	geb. am (TT/MM/JJJJ)
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Körpergröße in m	Gewicht in kg

1) Größe des Katheters	<input type="checkbox"/> 14 F	<input type="checkbox"/> 16 F
2) Datum der Katheteranlage (TT/MM/JJJJ):	_____	
3) Lokalisation		
<input type="checkbox"/> RIJV	<input type="checkbox"/> LIJV	<input type="checkbox"/> andere - welche? _____
4) Art der Nierenerkrankung		

5) Nebenerkrankungen		
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Wenn ja, bitte unten ankreuzen		
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> andere – welche? _____
6) Koagulopathien		
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____	
7) Antikoagulation mit		
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Phenprocoumon <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> sonstige - welche? _____
8) Blutdruck		
vor Dialyse:	_____ / _____	nach Dialyse: _____ / _____
9) Puls		
vor Dialyse:	_____	nach Dialyse: _____
10) Ergebnis Rezirkulationstest		

11) Ergebnis kt/V		

12) Dialyseparameter		
Bitte Flussdruckkurve beifügen!	Fluss- Raten in ml/min	_____
	Druck venös in mmHg	_____
	Druck arteriell in mmHg	_____
13) Dialysezeit in Minuten		

14) Komplikationen		
Infektionen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – welche? _____	
mechanical failure	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – welche? _____	
<input type="checkbox"/> Thrombose	<input type="checkbox"/> Hämatom	<input type="checkbox"/> Pneumothorax/Hämatothorax
<input type="checkbox"/> sonstige, welche _____		
15) Art der Blockung		
<input type="checkbox"/> Citrat	<input type="checkbox"/> andere – welche? _____	
16) ambulantes Dialysezentrum		

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------

Anhang 3: Dokumentationsbogen zum Follow-Up

RCT Hämodialysekatheter – Follow up - Dokumentationsbogen

Ambulantes Dialysezentrum	Visite <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Bitte per Fax an 030/ 450 527 968 senden!
----------------------------------	---

Stammdaten Patient	
Nachname, Vorname	geb. am (TT/MM/JJJJ)
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Körpergröße in m	Gewicht in kg

1) Größe des Katheters	<input type="checkbox"/> 14 F	<input type="checkbox"/> 16 F																														
2) Datum der Katheteranlage (TT/MM/JJJJ):	_____																															
3) Art der Nierenerkrankung	_____																															
4) Nebenerkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																														
Wenn ja, bitte unten ankreuzen																																
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus																														
<input type="checkbox"/> andere – welche? _____																																
5) Blutdruck	vor Dialyse: _____ / _____	nach Dialyse: _____ / _____																														
6) Puls	vor Dialyse: _____	nach Dialyse: _____																														
7) Dialyseparameter	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Fluss- Raten in ml/min</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Druck venös in mmHg</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Druck arteriell in mmHg</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		Fluss- Raten in ml/min										Druck venös in mmHg										Druck arteriell in mmHg									
Fluss- Raten in ml/min																																
Druck venös in mmHg																																
Druck arteriell in mmHg																																
Bitte Dialyseprotokoll beifügen!																																
Bitte per Fax an: 030/ 450 527 968																																
8) Ergebnis kt/V	_____																															
9) Dialysezeit in Minuten	_____																															
10) Komplikationen																																
Infektionen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja – welche? _____																														
mechanical failure	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja – welche? _____																														
<input type="checkbox"/> Thrombose	<input type="checkbox"/> Hämatom	<input type="checkbox"/> Pneumothorax/Hämatothorax																														
<input type="checkbox"/> sonstige, welche _____																																
11) Freitextfeld für Anmerkungen zu besonderen Vorkommnissen	_____																															
12) Bekannte Stenosen/ Verschlüsse																																
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja - welche? _____																															
13) Art der Blockung																																
<input type="checkbox"/> Citrat	<input type="checkbox"/> andere – welche? _____																															

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------