

Aus der Klinik für Innere Medizin – Angiologie und Hämostaseologie
des Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss thrombophiler Faktoren auf die
primäre Funktionsdauer von arteriovenösen Fisteln für die
Hämodialyse: eine prospektive Evaluation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Theresa Simone Eger

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

1 Inhaltsverzeichnis

2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
3	ABSTRAKT (ZUSAMMENFASSUNG)	8
4	EINLEITUNG	12
4.1	Einführung: Thrombophilie und arteriovenöse (AV-) Fisteln	12
4.2	der Gefäßzugang für die Hämodialysetherapie	13
4.2.1	Arten von Gefäßzugängen	13
4.2.2	operative Anlage und Reifung der nativen AV-Fistel	13
4.2.3	allgemeine Komplikationen von nativen AV-Fisteln	14
4.2.4	Definition Fisteldysfunktion, Fistelverschluss, Fistelinsuffizienz	15
4.2.5	frühe und späte Fisteldysfunktionen	16
4.2.6	Ursachen von Fisteldysfunktionen	16
4.2.7	Funktionsdauer der nativen AV-Fistel	17
4.2.8	Einflussfaktoren auf die Funktionsdauer von nativen AV-Fisteln	18
4.2.8.1	Begleiterkrankungen	18
4.2.8.2	Operation und postoperatives Monitoring	18
4.2.8.3	medikamentöse Therapie	19
4.2.8.4	Thrombophilie als Einflussfaktor auf die Funktionsdauer von AV-Fisteln	19
4.3	Thrombophile Störungen	21
4.3.1	Definition Thrombophilie	21
4.3.2	angeborene thrombophile Hämostasestörungen	21
4.3.3	Überschuss an Gerinnungsfaktoren	22
4.3.4	Störungen der Fibrinolyse	23
4.3.5	Homocystein-Erhöhung	24
4.3.6	Antiphospholipid-Antikörper	25
4.3.7	erworbene thrombophile Faktoren unabhängig vom Gerinnungssystem	26
4.4	Ziel der Arbeit	27

5 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	28
5.1 Theoretische Planung und praktische Durchführung	28
5.1.1 Vorbereitung der Studie	28
5.1.2 Studiendesign	28
5.1.3 teilnehmende Einrichtungen.....	28
5.1.3.1 Labore.....	28
5.1.3.2 Gefäßchirurgie	28
5.1.3.3 Statistiker	28
5.1.3.4 Dialysezentren	28
5.1.4 Studiendauer.....	29
5.1.5 Patienten.....	29
5.1.5.1 Patientenauswahl	29
5.1.5.2 Einschlusskriterien.....	29
5.1.5.3 Ausschlusskriterien.....	29
5.1.6 Durchführung der Visiten	30
5.1.6.1 Visite 1: vor Fistelanlage.....	30
5.1.6.2 Visite 2: ein Monat nach Fistelanlage	31
5.1.6.3 Visite 3: drei Monate nach Beginn der Dialyse	31
5.1.6.4 weitere Visiten	32
5.1.6.5 Dokumentation bei Intervention der Fistel.....	33
5.1.6.6 Dokumentation bei akutem Verschluss der Fistel	33
5.1.7 Praxis der AV-Fistel	33
5.1.7.1 Vorbereitung und operative Anlage der AV-Fistel.....	33
5.1.7.2 Beobachtung der AV-Fistel.....	34
5.1.7.3 Intervention bei Fisteldysfunktion.....	34
5.1.7.4 Vorgehen bei akutem Fistelverschluss	34
5.2 Labormethodik	35
5.2.1 Basistests.....	36
5.2.2 Globaltests der plasmatischen Hämostase	37
5.2.3 physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase.....	38
5.2.4 molekulargenetische Untersuchungen	39
5.2.5 weitere Faktoren	40
5.2.6 Antiphospholipid-Antikörper	42

5.3	Auswertung	44
5.3.1	Definition der Thrombophilie	44
5.3.2	Definition Fisteldysfunktion	45
5.3.3	Definition der Endpunkte.....	45
5.3.4	statistisches Auswertungskonzept	46
5.3.5	Fahlzahlschätzung	47
6	ERGEBNISSE	48
6.1	Ergebnisse Teil 1: Deskriptive Statistik	48
6.1.1	Patientencharakteristika	48
6.1.1.1	Patientenzahlen, Patientenalter und Geschlechtsverteilung	48
6.1.1.2	Ursache der Niereninsuffizienz	48
6.1.1.3	Begleiterkrankungen und Risikofaktoren	49
6.1.1.4	antithrombotische Medikation und Begleitmedikation	49
6.1.2	Charakteristika von Gefäßzugängen für die Dialyse	51
6.1.2.1	Material und Lokalisation der Gefäßzugänge	51
6.1.2.2	Fistelarten	52
6.1.2.3	postoperative Komplikationen nach primärer Fistelanlage	53
6.1.2.4	Interventionen	53
6.1.2.5	Fisteldysfunktionen	54
6.1.2.6	primäre Funktionsdauer der Fisteln	55
6.1.2.7	assistierte primäre Funktionsdauer der Fisteln	56
6.1.2.8	Zusammenfassung Funktionsraten.....	57
6.1.3	Charakteristika der Dialysetherapie	58
6.1.3.1	Vorbereitung und Beginn der Dialysetherapie	58
6.1.3.2	Durchführung der Dialysetherapie	58
6.1.4	Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik	60
6.1.4.1	Prävalenz der Thrombophilie	60
6.1.4.2	Prävalenz der Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutation.....	61
6.1.4.3	Prävalenz der Inhibitorenmängel	61
6.1.4.4	Prävalenz eines erhöhten Faktor VIII.....	61
6.1.4.5	Prävalenz eines erhöhten Fibrinogens	62
6.1.4.6	Prävalenz der Störungen der Fibrinolyse – PAI-1 und Lp(a).....	62
6.1.4.7	Prävalenz eines erhöhten Homocysteins.....	63

6.1.4.8	Prävalenz der Antiphospholipid-AK zu Studienbeginn.....	63
6.1.4.9	Prävalenz von neuen Antiphospholipid-AK nach Dialysebeginn.....	64
6.2	Ergebnisse Teil 2: spezielle Statistik.....	66
6.2.1	Einfluss der Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion (Endpunkt 1)	67
6.2.1.1	Kaplan-Meier-Analyse.....	67
6.2.1.2	univariate Analyse	68
6.2.1.3	multivariate Analyse.....	69
6.2.2	Einfluss der Thrombophilie auf die assistierte primäre Fistelfunktion (Endpunkt 2)	71
6.2.2.1	Kaplan-Meier-Analyse.....	71
6.2.2.2	univariate Analyse	72
6.2.2.3	multivariate Analyse.....	72
7	DISKUSSION	74
7.1	Prävalenzen der Gerinnungsparameter	75
7.1.1	Prävalenz der Thrombophilie	75
7.1.2	Prävalenz der Inhibitorenmängel	77
7.1.3	Prävalenz der Mutationen von Faktor V und Prothrombin	77
7.1.4	Prävalenz einer Faktor-VIII- und Fibrinogenerhöhung	77
7.1.5	Prävalenz einer PAI-1- und Lp(a)-Erhöhung	78
7.1.6	Prävalenz eines erhöhten Homocysteins	79
7.1.7	Prävalenz der Antiphospholipid-Antikörper vor Dialysebeginn.....	79
7.1.8	Zusammenfassung Prävalenzen.....	81
7.2	Funktionsdauer der Fisteln und Einfluss einer Intervention.....	82
7.3	Einfluss der Thrombophilie auf die Fistelfunktion.....	84
7.3.1	Einfluss der Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion.....	84
7.3.2	Einfluss der Thrombophilie auf die assistierte primäre Fistelfunktion.....	85
7.3.3	Vergleich mit anderen Studien	85
7.4	Einfluss der Hämodialysetherapie auf die Fistelfunktion.....	93
7.5	Induktion von Antiphospholipid-AK durch die Dialysetherapie.....	95

7.6	Limitation der Studie	97
7.6.1	geringe Prävalenzen durch eine zu geringe Patientenzahl	97
7.6.1.1	hohe Mortalität der Studienteilnehmer	97
7.6.1.2	geringer Anteil an Hämodialysepatienten	97
7.6.2	Limitierung der statistischen Power durch eine zu geringe Dysfunktionsrate	98
7.6.2.1	Senkung der Dysfunktionsrate durch zu kurze Beobachtungszeiten	98
7.6.2.2	Senkung der Dysfunktionsrate durch Interventionen	99
7.6.2.3	Senkung der Dysfunktionsrate durch Awareness-Erhöhung.....	99
7.6.3	hohe Rate an Primärversagen bzw. Reifungsversagen der Fisteln	100
6.2	Stärken der Studie.....	102
6.2	Schlussfolgerung und Ausblick.....	103
8	LITERATURVERZEICHNIS	105
9	ANLAGEN	121
9.1	Prüfplan.....	121
9.2	Patientenaufklärung	134
9.3	Datenschutzerklärung.....	136
9.4	Einwilligungserklärung.....	137
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	139
11	LEBENS LAUF	141
12	DANKSAGUNG.....	143

2 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ACL-AK	Cardiolipin-Antikörper
AK	Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	arteriovenös
AT	Antithrombin
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
β2-GP1-AK	β2-Glykoprotein-1-Antikörper
CI	Konfidenzintervall
CRP	C reaktives Protein
ESF	Erythropoese stimulierende Faktoren
FVIII	Faktor VIII
FVL-Mutation	Faktor-V-(Leiden)-Mutation
HR	Hazard Ratios
INR	International Normalized Ratio
LA	Lupus-Antikoagulans
Lp(a)	Lipoprotein(a)
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n	Anzahl
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1
PC	Protein C

PH	Proportionale Hazard
PS	Protein S
PT-Mutation	Faktor-II-(Prothrombin)-Mutation
PTFE	Polytetraflourethylen
PTT	partielle Thromboplastinzeit

3 Abstrakt (Zusammenfassung)

Einleitung:

Eine chronische Hämodialysetherapie erfordert einen effizienten Gefäßzugang, wobei eine operativ angelegte arteriovenöse Fistel die erste Wahl darstellt. Es gibt Studien, die eine Thrombophilie als Risikofaktor für eine Fisteldysfunktion sehen (1 - 4). In der retrospektiven Klamroth-Studie von 2013 zeigten Patienten mit einer Thrombophilie eine verkürzte Funktionsdauer von Gefäßzugängen (1). Die vorliegende Arbeit soll prospektiv untersuchen, ob eine Thrombophilie die primäre Funktionsdauer einer nativen Dialysefistel beeinflusst.

Methodik:

Es wurden 105 präterminal niereninsuffiziente Patienten aus 12 Dialysezentren in Berlin eingeschlossen, die elektiv eine primäre native Fistel durch eine einzige ambulante Gefäßchirurgin erhielten. Die Grunderkrankungen umfassten vorrangig diabetische (49%), vaskuläre (29,5 %) und tubulo-interstitielle (11,4%) Nephropathien. Bei fast allen Patienten bestand ein arterieller Hypertonus, bei 56% ein Diabetes mellitus und bei 67% eine manifeste Arteriosklerose als Begleiterkrankung. Rund 37% hatten ein früheres thrombotisches Ereignis. 14 Studienteilnehmer waren dauerhaft oral antikoaguliert, 46 Patienten erhielten thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente. Das durchschnittliche Alter lag bei 67 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit sekundären Gefäßzugängen, akutem Nierenversagen oder Malignität.

Vor Fistelanlage wurden folgende thrombophile Parameter bestimmt: Antithrombin, Protein-C, Protein-S, Prothrombin-Mutation (G20210A), Faktor-V-Mutation (G1691A), Faktor VIII, Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1), Lipoprotein(a), Antiphospholipid-Antikörper: Lupus-Antikoagulans (LA), Cardiolipin-Antikörper (ACL-AK), Beta2-Glykoprotein1-Antikörper (β 2-GP1-AK). Die Antiphospholipid-Antikörper-Testung erfolgte wiederholt. Eine Homocysteinbestimmung fand nach Dialysebeginn statt. Das Thrombophilie-Screening wurde als positiv gewertet, wenn mindestens ein starker thrombophiler Faktor (ATIII-, Protein-C-, Protein-S-Mangel; Mutation; LA \geq 1,5 oder erhöhte ACL-AK oder β 2-GP1-AK vom Typ IgG) positiv war.

Die Nachbeobachtungszeit betrug zwei Jahre. Die Endpunkte waren das *Ende der primären Fistelfunktion* und das *Ende der assistierten primären Fistelfunktion*.

Die statistische Auswertung umfasste die Survival-Analyse mittels der Kaplan-und-Meier-Methode, eine univariate Analyse mittels des Proportional-Hazards-Regression-Models und die multivariate Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Models.

Ergebnisse:

Bei 21 von 105 Patienten (20%) konnte eine Thrombophilie nachgewiesen werden. Von den 105 Fisteln wurden 7 insuffizient, bei 10 kam es zu akuten thrombotischen Verschlüssen. Eine Intervention wurde bei 45,7% der Fisteln vorgenommen.

Nach den zwei Beobachtungsjahren waren 46% der Fisteln von Patienten *mit* Thrombophilie noch *primär funktionstüchtig*, bei Patienten *ohne* Thrombophilie nur 39%. Die Rate der *assistiert primär funktionstüchtigen* Fisteln lag bei Patienten *ohne* Thrombophilie bei 86% und bei Patienten *mit* Thrombophilie bei 74%.

In der multivariaten Analyse zeigten sich Trends, dass die Thrombophilie einen positiven Einfluss auf die *primäre Fistelfunktion* und einen negativen Einfluss auf die *assistierte primäre Fistelfunktion* haben könnte, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Schlussfolgerung:

Diese Arbeit konnte keinen Nachweis erbringen, dass die Thrombophilie einen Einfluss auf die primäre oder die assistierte primäre Funktion nativer Fisteln hat. Offen bleibt, ob erworbene thrombophile Faktoren, die durch eine langjährige Dialysetherapie gehäuft auftreten können, einen Einfluss haben.

Als Nebenaspekt zeigte sich, dass elektive Interventionen die Fisteldysfunktionsrate senkten.

3 Abstract

Background:

For long-term hemodialysis therapy, a surgically created arteriovenous fistula is the gold standard. There are investigations which determine thrombophilia as a risk factor for shortened AV-fistula function (1 - 4). In a retrospective study from 2013, Klamroth et al found a higher risk to lose vascular access function if thrombophilia was presented (1). The current inquiry is made for examine prospectively the influence of thrombophilia on the primary function of an AV-fistula.

Methods:

105 patients with end stage renal disease from 12 dialysis centers in Berlin/ Germany were enrolled. They electively received a primary native AV-fistula by a single ambulatory vascular surgeon. The underlying diseases included diabetic (49%), vascular (29.5%) and tubulo-interstitial (11.4%) nephropathies. Almost all patients had arterial hypertension, 56% had diabetes mellitus and 67% had manifest atherosclerosis. About 37% of the patients suffered an earlier thrombotic event. 14 study participants were permanently anticoagulated and 46 received antiplatelet drugs. The average age was 67 years. Patients with secondary vascular access, acute renal failure or malignancy were excluded.

Initially, thrombophilic factors were ascertained: antithrombin, protein C, protein S, prothrombin mutation (G20210A), factor V mutation (G1691A), factor VIII, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), lipoprotein(a), lupus anticoagulant, cardiolipin antibodies (ACA), beta2-Glykoprotein1 antibodies (anti-β2-GP1). The testing for antiphospholipid antibodies was repeated. The measurement for homocysteine was done after starting dialysis treatment.

Thrombophilia screening was considered positive if at least one strong thrombophilic factor (ATIII, protein C, protein S deficiency, mutation, LA ≥ 1.5 or increased ACA IgG or anti-β2-GP1 IgG) was positive.

The observation period was two years. The endpoints were the *end of primary function* and the *end of assisted primary function* of the AV-fistula.

The statistical analyzes included the Kaplan-Meier-analysis, the univariate analysis (proportional hazards regression model) and the multivariate analysis (Cox proportional hazards model).

Results:

Thrombophilia was diagnosed in 21 patients (20%). Of the 105 AV-fistulas observed 7 became insufficient and 10 thrombosed acutely. An elective intervention was done in 45,7% of cases to maintain function.

After two years, the *primary function rate for AV-fistulas* was 46% for patients *with* thrombophilia, but only 39% for patients *without* thrombophilia. The *assisted primary function rate* for patients without thrombophilia was 86% after two years. If thrombophilia was presented, it was only 74%.

The multivariate analysis suggested a tendency that thrombophilia influences the *primary AV-fistula function* positively and the *assisted primary AF-fistula function* negatively. Since there was no statistical significance given, no proof of this assumption could be provided.

Conclusion:

This study was not able to show an influence of thrombophilia on native AV-fistula primary or assisted primary function. It remains unclear if acquired thrombophilic factors, which could occur after starting dialysis therapy, have an effect on fistula function.

A side aspect of the study was the reduction of the AV fistula dysfunction rate through elective interventions.

4 Einleitung

4.1 Einführung: Thrombophilie und arteriovenöse (AV-) Fisteln

Seit den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts ist es möglich, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels Nierenersatztherapie zu behandeln. Dabei ist die Hämodialyse eine Option der Therapie. Voraussetzung ist ein effizienter Gefäßzugang, da die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen über das Medium Blut erfolgt. Erste Wahl ist eine arterialisierte Vene, die aus einer operativ angelegten arteriovenösen Fistel aus körpereigenen Gefäßen reift. In der reifen Fistelvene herrscht ein Blutfluss von mindestens 350 ml/min gegenüber dem normalen Venenfluss von 50-80 ml/min.

Die Fistel ist die sogenannte „Lebensader“ des chronischen Hämodialysepatienten. Eine Dysfunktion der Fistel kann viele Ursachen haben, wobei Stenosen und thrombotische Verschlüsse die Hauptrolle spielen. Es gibt Studien, die eine Hyperkoagulation im Sinne einer Thrombophilie als Risikofaktor für einen Fistelfunktionsverlust sehen (1 - 4). In einer retrospektiven Arbeit von Klamroth et al von 2013 erhöhte das Vorhandensein von thrombophilen Faktoren das Risiko eines Verschlusses des Gefäßzugangs um 90%. Bei rund 70% aller untersuchten Dialysepatienten war eine Thrombophilie nachweisbar (1). Ein Screening auf thrombophile Parameter vor Fistelanlage könnte unkompliziert durchgeführt werden, ist jedoch bisher nicht etabliert.

Diese prospektive Arbeit soll klären, ob thrombophile Faktoren die primäre Fistelfunktion beeinflussen und somit eine präventive Thrombophilie-Diagnostik zur Risikobeurteilung gerechtfertigt ist.

4.2 der Gefäßzugang für die Hämodialysetherapie

4.2.1 Arten von Gefäßzugängen

Nach nationalen („Gefäßzugänge für die Hämodialyse: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe“, GHIA), europäischen ("European Best Practice Guidelines", EBPG) und internationalen (K/DOQI, "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative") Leitlinien ist die native arteriovenöse Fistel aus körpereigenen Gefäßen die erste Wahl für einen dauerhaften Hämodialysezugang. Je nach Lage der Anastomose unterscheidet man zwischen der Arteria radialis-Vena cephalika-Fistel (auch Handgelenksfistel oder „Cimino-Fistel“) am Unterarm, der Arteria brachialis–Vena cephalika-Fistel in der Ellenbeuge und der Arteria brachialis-Vena basilika-Fistel am Oberarm. Auch die Anlage am Oberschenkel ist möglich.

Patienten, die keine geeigneten Gefäße haben, werden mit Prothesenshunts versorgt. Hierbei wird ein Kunststoffinterponat zwischen Arterie und Vene gelegt. Als Material dient vor allem Polytetrafluorethylen (PTFE) oder expandiertes PTFE (ePTFE), welches auch als Teflon oder Gore-Tex bekannt ist.

Externe Zugänge in Form von Kathetern, die entweder in einer zentralen Vene (Shaldon-Katheter) oder im rechten Vorhof (Demers-Katheter) liegen, sind heutzutage Mittel der Wahl bei akut indizierten Dialysetherapien oder bei fehlenden Gefäßanschlüssen.

Native arteriovenöse Fisteln weisen weniger Komplikationen und Infektionen als Prothesen- und externe Shunts auf (5, 6), haben eine höhere Langzeitfunktionsdauer (5, 7) und verlängern nachweislich das Patientenleben (8).

4.2.2 operative Anlage und Reifung der nativen AV-Fistel

Zur präoperativen Evaluation begutachtet der Operateur den Gefäßstatus zunächst klinisch. Daneben hat sich in den letzten Jahren die ergänzende Untersuchung mittels Duplexsonographie etabliert (9).

Während der operativen Anlage werden die vorgesehenen Gefäße freigelegt und präpariert. Um die gängige Seit-zu-End-Anastomose herzustellen, wird die Arterie längsarteriotomiert und mit der zuvor abgesetzten Vene verbunden.

Nach der operativen Fistelanlage kommt es auf Grund des erhöhten Blutflusses zu einer Anpassungsreaktion der zuführenden Arterie und der drainierenden Vene, welche als „Remodeling“ bezeichnet wird (10). Bei gesunden Arterien führen die erhöhten Wandscherkräfte über Mediatorausschüttung aus den Endothelzellen zur Gefäßdilataion, denn ein größerer Gefäßdurchmesser reduziert in Folge die Wandscherkräfte wieder. Das Venenremodeling ist etwas komplexer, denn hier spielt neben den flussabhängigen Wandscherkräften auch die druckabhängige Mediahypertrophie eine Rolle.

Es wird empfohlen, ca. 4 bis 6 Wochen nach operativer Anlage eine klinische Untersuchung der Fistel vorzunehmen, um Probleme bei der Reifung zu entdecken (11). Ergänzend kann die Duplexsonographie zur nicht-invasiven Flussmessung durchgeführt werden (12). Eine reife Fistel weist einen adäquaten Blutfluss zwischen 350 und 500 ml/min sowie gut punktierbare Gefäße mit einem ausreichenden Durchmesser von mindesten 0,4 cm auf (13).

4.2.3 allgemeine Komplikationen von nativen AV-Fisteln

Im Allgemeinen können folgenden Komplikationen auftreten (14):

- Thrombosen
- kompletter Verschluss (mit oder ohne Ursachenerkennung, mit oder ohne Thrombus)
- Insuffizienz (verminderter Einstrom, verminderter Abfluss, unpunktabel durch zu kleine oder zu tief liegende Gefäße)
- Stenosen der Anastomosenregion oder der Vene durch intimale Hyperplasie
- Venöse Hypertension durch Abflussprobleme unterschiedlicher Ursachen (venöse Stenosen, insuffiziente Klappen mit retrogradem Fluss, zentralvenöse Thrombosen)
- Blutungen (des Punktionsortes oder der Anastomosenregion)
- Pseudoaneurysmabildung (am Punktionsort oder in der Anastomosenregion)
- Infektionen

- nichtinfektiöse Flüssigkeitsansammlungen (Hämatom, Serom, Lymphozele)
- (arterielles) Stealsyndrom
- Herzversagen durch einen Hochvolumenshunt
- Neuropathien (bedingt durch die systemische Urämie oder eine mechanische Kompression)

4.2.4 Definition Fisteldysfunktion, Fistelverschluss und Fistelinsuffizienz

Der Begriff "Fistelverschluss" wird in der Literatur uneinheitlich verwendet, da verschiedene Methoden und unterschiedliche Aspekte eine „offene Fistel“ definieren.

In der klinischen Untersuchung kann anhand typischer palpatorischer und auskultativer Befunde eine offene und eine stenosierte Fistel erkannt werden (10, 11, 13). Zwischen einem stenotischen und einem thrombotischen Verschluss kann jedoch oft nicht unterschieden werden.

Duplexsonographisch gilt eine Fistel als „komplett verschlossen“, wenn kein Fluss mehr nachweisbar ist oder ein verschließender Thrombus gesehen wird. Durch die Duplexsonographie können zusätzlich „verschlussbedrohte Fisteln“ identifiziert werden, die zwar klinisch noch durchgängig sind, bei Nichtintervention aber zu verschließen drohen (15). Man hat festgestellt, dass ein niedriger Fluss unter 200 ml/min oft mit einem thrombotischen Verschluss in naher Zukunft vergesellschaftet ist (10). Mit diesem Wissen werden Fisteln mit derartigen Messauffälligkeiten als „insuffizient“ deklariert.

Für die Dialysetherapie wiederum ist eine Differenzierung zwischen „Verschluss“ und „Insuffizienz“ irrelevant. Wenn eine Flussrate von mindestens 350 ml/min gegeben ist und somit eine effektive Dialysebehandlung von mindestens 4 Stunden durchgeführt werden kann, gelten Fisteln als „funktionell offen“ (15). Eine Fistel, die dies nicht erfüllt, ist „dysfunktional“.

Schlussfolgernd ist es sinnvoll, von einer „Fisteldysfunktion“ zu sprechen als einem Begriff, der sowohl „verschlossene Fisteln“ als auch „insuffiziente Fisteln“ umfasst. Die Ursache spielt hierbei keine Rolle.

4.2.5 Frühe und späte Fisteldysfunktionen

In der Literatur wird oft zwischen frühen und späten Dysfunktionen bzw. Verschlüssen unterschieden (16).

Ist eine Fistel vor Nutzung für die Dialyse verschlossen, spricht man von Frühverschluss.

Eine Fistel, die während der Nutzung für die Dialyse verschließt oder aufgegeben werden muss, ist spätverschlossen.

4.2.6 Ursachen von Fisteldysfunktionen

Ursachen für Dysfunktionen der Fisteln sind multipel. Versagt die Fistelreifung, liegt ein sogenanntes Primärversagen vor. Es tritt unter anderem bei unzureichender Dilatation und Arterialisierung der Venen, bei zu kleinen Arterien auf Grund einer allgemeinen Arteriosklerose und bei akzessorischen Venen ein (16).

Eine weitere häufige Ursache von Dysfunktionen sind venöse Stenosen, zum Beispiel auf Grund von neointimalen Hyperplasien. Sie entwickeln sich häufig in der Anastomosenregion oder in der Fistelvene, da sich hier die hämodynamische Situation am stärksten ändert. Venöse Stenosen können jedoch auch Folge eines ungleichmäßigen Venenremodelings sein, wenn anstelle einer Venendilatation eine Konstriktion eintritt (14).

Die größte Rolle bei der Fisteldysfunktion spielen Thrombosen, entweder als Folge einer Stenose oder ohne ersichtliche Ursache. Eine klare Abgrenzung zwischen hochgradigen Stenosen und Thrombosen ist ohne Bildgebung häufig nicht möglich.

4.2.7 Funktionsdauer der nativen AV-Fisteln

Der Vergleich der absoluten Funktionsdauer von Fisteln aus unterschiedlichen Studien ist schwierig, da in der Vergangenheit verschiedene Definitionen diesbezüglich angewandt wurden. Erst durch die einheitliche Nomenklatur durch Sidawy (15) wird in neueren Studien die *Funktionsdauer* unterteilt in:

- *primär*
- *assistiert primär*
- *funktionell primär*
- *assistiert funktionell primär*
- *sekundär*

Die *primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und jeglicher Intervention oder die Zeit zwischen operativer Anlage und einer Dysfunktion beziehungsweise einem Verschluss. Ob die Fistel als Dialysezugang genutzt wird, ist irrelevant.

Die *assistierte primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und Verschluss oder einer Dysfunktion, die nicht mehr behoben werden kann. Vorherige Interventionen zur Erhaltung der Fistelfunktion gelten nicht als Endpunkt, sondern dienen als Assistenz zum Erhalt der Funktion. Ob die Fistel als Dialysezugang genutzt wird, ist irrelevant.

Die *funktionelle primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen erster Punktion und jeglicher Intervention einer für die Dialyse genutzten Fistel oder die Zeit zwischen erster Punktion und einem Verschluss einer für die Dialyse genutzten Fistel.

Die *assistierte funktionelle primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen erster Punktion und Verschluss einer für die Dialyse genutzten Fistel. Vorherige Interventionen zur Erhaltung der Fistelfunktion gelten nicht als Endpunkt.

Die *sekundäre Funktionsdauer* kann nur bei Fisteln gemessen werden, bei denen nach einem thrombotischen Verschluss eine Revaskularisation vorgenommen wurde. Wenn dann eine erneute Dysfunktion mit Aufgabe der Fistel eintritt, ist das Ende der sekundären Funktion erreicht. Die sekundäre Funktionsdauer beschreibt also die Zeit zwischen operativer Erstanlage und endgültiger Fistelaufgabe.

4.2.8 Einflussfaktoren auf die Funktionsdauer von nativen AV-Fisteln

Neben dem Aspekt, ob ein Zugang aus körpereigenen Gefäßen oder Kunststoffprothesen besteht, werden in der Literatur verschiedene Risikofaktoren genannt, die die Fistelfunktion beeinträchtigen.

4.2.8.1 Begleiterkrankungen

In einer Literaturanalyse von 2012 (17) galten folgende Patienteneigenschaften als Risikofaktoren für eine verkürzte Fistelfunktion:

- erhöhtes Lebensalter
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Hypotension
- Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) beziehungsweise einer allgemeinen Arteriosklerose
- geringer Gefäßdurchmesser, sowohl der verwendeten Venen als auch der Arterien

Das weibliche Geschlecht oder ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI >35 kg/m²) werden von vielen Autoren zwar als Risikofaktoren eingestuft, konnten in Metanalysen jedoch nicht belegt werden (17). Sicher ist jedoch die Punktion der Fistel bei adipösem Gewebe erschwert.

4.2.8.2 Operation und postoperatives Monitoring

Neben den anatomischen Bedingungen des Patienten scheinen auch Operationstechniken und die Fähigkeiten und Erfahrung des Chirurgen eine Rolle zu spielen (17 - 19). Um mögliche Cofaktoren diesbezüglich zu vermeiden, sollten die Ergebnisse eines Single-Operators mit möglichst immer wiederkehrender Operationstechnik verglichen werden (20).

Ein qualitatives postoperatives Monitoring kann zur Verbesserung der Fistelfunktion führen, wenn durch engmaschige Kontrollen Reifungsversagen und Dysfunktionen der Fistel frühzeitig entdeckt werden. Wird bei Bedarf eine elektive operative Anastomosenkorrektur vorgenommen, können insbesondere Frühverschlüsse vermindert werden (20).

4.2.8.3 medikamentöse Therapie

Um die Funktionsdauer des Dialysezugangs zu verlängern, steht auch eine medikamentöse Therapie zur Prophylaxe von Gefäßverschlüssen immer wieder zur Diskussion. Interessant sind vor allem gerinnungsbeeinflussende Medikamente wie eine antithrombotische Medikation (insbesondere ASS und Clopidogrel) oder eine orale Antikoagulation. Vergangene Untersuchungen zeigten sowohl unter Mono- (21 - 24) als auch unter Kombinationstherapien (25, 26) eine verlängerte Funktion der Gefäßzugänge, aber meist auch eine höhere Rate an Blutungskomplikationen (27 - 29).

In einigen Studien wurden zudem ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten als funktionsverbessernd eingestuft, die in der Regel zu der antihypertensiven Therapie von Dialysepatienten gehören (22, 30).

Auch der Einfluss des rekombinanten humanen Erythropoetins, welches fast alle Dialysepatienten auf Grund einer renalen Anämie erhalten, wurde in der Literatur beleuchtet. Vor allem bei höheren Ziel-Hämatokritwerten waren vermehrt Prothesen- und Fistelverschlüsse zu verzeichnen (31, 32).

4.2.8.4 Thrombophilie als Einflussfaktor auf die Funktionsdauer von AV-Fisteln

Neben den bereits genannten Ursachen scheint die Thrombophilie eine Rolle bei Funktionsproblemen mit dem Gefäßzugang zu spielen. Grundlage ist die Theorie von Rudolf Virchow, nach der zur Entstehung von thrombotischen Verschlüssen neben einer Gefäßwandverletzung und einem verminderten Blutfluss die Zusammensetzung des Blutes eine Rolle spielt (33).

Es gibt wissenschaftliche Arbeiten, die bei Patienten mit wiederkehrenden Fistel- und Shuntverschlüssen eine Hyperkoagulation im Sinne einer Thrombophilie feststellen konnten. In der Studie von **O'Shea et al** waren es vor allem Antiphospholipid-Antikörper, eine Faktor-VIII-Erhöhung und eine Homocysteinämie, die eine Hyperkoagulation hervorriefen (29). **LeSar et al** fanden bei Patienten mit PTFE-Shunt-Thrombosen erhöhte Prävalenzen von Antiphospholipid-Antikörpern und einen Mangel

an Gerinnungsinhibitoren (28). Eine prospektive Studie aus Tschechien, die 1994 von **Charvát et al** veröffentlicht wurde, detektierte eine signifikante Erhöhung des Plasminogenaktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1-Erhöhung) bei den Patienten, die einen Fistelverschluss erlitten (34).

In Folge wurde rezidivierend untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen thrombophilen Gerinnungsstörungen und einer verkürzten Funktionsdauer des Dialysezugangs gibt.

Ein Mangel an Gerinnungsinhibitoren wurde sowohl in einer retrospektiven Untersuchung von **Danis et al** (3) als auch in einer Studie von **Nampoory et al** (35) als Risikofaktor für späte Gefäßverschlüsse gewertet. In der Fall-Kontroll-Studie von **Knoll et al** (4) lag die Odds Ratio bei 2.42, bei vorliegender Thrombophilie einen späten Funktionsverlust des Gefäßzugangs zu erleiden.

In der ebenfalls retrospektiven Arbeit von **Klamroth et al** von 2013 (1) erhöhte sich das Risiko für Gefäßverschlüsse bei einer milden Thrombophilie um 43% und bei einer schweren Thrombophilie um 105%.

Die neuste Veröffentlichung stammt aus 2013 von **Salmela et al** (2). In der prospektiven Studie ging eine nachgewiesene Thrombophilie mit einer verkürzten Funktionsdauer von nativen Dialysefisteln einher. Eine Thrombophilie lag vor, wenn ein Mangel an Gerinnungsinhibitoren oder eine Mutation von Faktor-V oder Prothrombin nachgewiesen wurde.

4.3 Thrombophile Störungen

4.3.1 Definition der Thrombophilie

Die Thrombophilie ist eine angeborene oder erworbene erhöhte Neigung zur Bildung von Thrombosen. Sie ist meist auf eine Hämostasestörung zurückzuführen, in der die Balance zwischen Koagulation, Fibrinolyse, Thrombozytenaktivierung und Endothelfunktion gestört ist (36).

4.3.2 angeborene thrombophile Hämostasestörungen

1965 wurde der **Antithrombin-Mangel** (früher Antithrombin-III-Mangel) als erster angeborener thrombophiler Risikofaktor identifiziert (37). Es können reduzierte Plasmalevel (Typ-I-Mangel) oder qualitative Defizite (Typ-II-Mangel) auftreten. Mehrere ursächliche Mutationen konnten bereits identifiziert werden (38). Quantitative Mängel auf Grund von heterozygoten Mutationen kommen in der gesunden Population mit einer Häufigkeit von 1 von 5000 (0,02 %) vor (39). Nicht alle Patienten mit heterozygoten Mutationen bekommen venöse Thrombosen, aber das Risiko steigt um ca. das 8fache (40). Homozygote Mutationen sind extrem selten und führen bereits in frühesten Kindheit zu ausgeprägten Thrombembolien (41).

Als weitere hereditäre Ursachen für eine Thrombophilie sind seit den frühen 80er-Jahren der **Protein-C-Mangel** (42) und der **Protein-S-Mangel** (43, 44) bekannt. Ein Protein-C-Mangel auf Grund einer heterozygoten Mutation ist relativ häufig mit 1 von 200 bis 1 von 500 in der gesunden Bevölkerung (45, 46). Die Prävalenz eines Protein-S-Mangels beträgt 0,7 bis 2,3% in der Normalbevölkerung (47), wobei der heterozygot vererbte Mangel lediglich unter 1 % vorkommt (48). Das Risiko für eine venöse Thrombose bei Protein-C- oder Protein-S-Mangel ist um circa das 8fache erhöht (40). Homozygote Mutationen beider Proteine führen kurz nach der Geburt zu fulminant verlaufenden Thrombosen (42).

Neben den angeborenen Ursachen gibt es auch erworbene Mangelzustände der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S. Beispiele sind ein

Vitamin-K-Mangel, Lebersynthesestörungen, Malignome, ein Lupus erythematodes, ein Diabetes mellitus und die terminale Niereninsuffizienz (35, 47, 49).

Mehrere Autoren, die thrombophile Faktoren und deren Einfluss auf die Funktion von Gefäßzugängen für die Hämodialyse untersuchten, vermuten eine Korrelation zwischen einem Mangel an Gerinnungsinhibitoren und Dialysefisteldysfunktionen (2, 3, 35).

Als wichtigster genetischer Defekt gilt die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (**APC-Resistenz**). Hervorgerufen wird diese vor allem durch eine Mutation im Faktor-V-Gen, welche 1994 in der Stadt Leiden erstbeschrieben wurde (50). Die heterozygote **Faktor-V-Leiden-Mutation** weist eine Prävalenz von 4 - 7% in der Normalbevölkerung auf (51) und ist damit die häufigste hereditäre thrombophile Störung. Die homozygote Mutation ist wesentlich seltener: bei Gesunden < 1% (38, 47, 52). Heterozygote Mutationsträger haben ein ca. 7fach erhöhtes venöses Thromboserisiko (53), bei homozygoten Trägern erhöht es sich sogar auf das 80fache (52). Bezüglich der Dialysefistel gibt es mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen thrombotischen Verschlüssen und einer Faktor-V-Leiden-Mutation annehmen (4, 54, 55).

Eine weitere Mutation, welche zu venösen Thrombosen prädisponiert, ruft eine **Strukturveränderung von Prothrombin (Faktor II)** hervor. In den 90er-Jahren wurde herausgefunden, dass Patienten, bei denen an Position 20210 des Prothrombin Gens Guanin gegen Adenin ausgetauscht war, eine erhöhte Plasmakonzentration von Prothrombin aufwiesen (56). Je nach untersuchter Studienpopulation konnte für heterozygote Träger ein 3-7fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen aufgezeigt werden (56). Homozygote Träger sind sehr selten, sie entwickeln jedoch venöse Thrombosen bereits im frühen Lebensalter (57). Die Fall-Kontroll-Studien von Ataç et al (54) und Rios et al (58) konnten bei rezidivierenden Thrombosen nativer Dialysefisteln eine erhöhte Prävalenz von Prothrombin-Mutation nachweisen und vermuten diese daher als Ursache der Verschlüsse.

4.3.3 Überschuss an Gerinnungsfaktoren

Mitte der 90er-Jahre wurden Daten aus der Leiden-Thrombophilie-Studie veröffentlicht, in der eine große Population von gesunden Personen und Patienten mit erstmaliger

venöser Thrombose auf thrombophile Parameter untersucht wurde. Unter anderem war eine **Erhöhung von Faktor VIII** auf > 150 IU/dl (59) und eine **Fibrinogen-Erhöhung** mit Plasmakonzentrationen > 5g/l (60) mit einer erhöhten venösen Thromboseneigung vergesellschaftet.

Es gibt mehrere Studien, die eine Faktor-VIII-Erhöhung auch als unabhängigen Risikofaktor für eine Dysfunktion von Dialysezugängen sehen (4, 29, 61).

Erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen sind vor allem als Risikofaktor für arterielle Thrombosen bekannt (62, 63). Einen Kausalzusammenhang zwischen einer Fibrinogen-Erhöhung und Thrombosen sowohl des arteriellen als auch des venösen Systems wurde 2011 in einem Mausexperiment nachgewiesen (64). In der prospektiven Studie von Song et al gingen erhöhte Fibrinogen-Plasma-Level mit einer verminderten Funktionsdauer des Gefäßzugangs für die Hämodialyse einher (65).

4.3.4 Störungen der Fibrinolyse

Bereits in den 80er-Jahren wurde eine Thrombophilie durch eine **Erhöhung des Plasminogenaktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1)** postuliert (66, 67). PAI-1 ist Plasmabestandteil und hemmt sowohl den Gewebepasminogenaktivator (tPA), als auch die Urokinase (uPA). Dadurch wird weniger Plasmin gebildet. Im Folgenden wird die Fibrinolyse gehemmt (68). Es gibt Studien aus den 90er-Jahren, die eine PAI-1-Erhöhung mit einer verminderten funktionellen Fistelfunktion (69) und mit Frühverschlüssen von Fisteln (34) in Verbindung bringen. Auch in der Klamroth-Studie von 2013 wurde eine PAI-1-Erhöhung als unabhängiger Risikofaktor für einen Funktionsverlust von Gefäßzugängen identifiziert (1). Zudem gibt es eine experimentelle Studie, die eine erhöhte PAI-1-Expression in der Intimahyperplasie von stenosierten Fisteln nachweisen konnte (70).

Ein **erhöhtes Lipoprotein(a)**, kurz **Lp(a)**, gilt ebenfalls als thrombophiler Risikofaktor, da es durch seine Strukturähnlichkeit mit Plasminogen zur Störung der Fibrinolyse kommt (71). Lp(a) gehört zu den Low-Density-Lipoproteinen (LDL). Die physiologische Aufgabe von Lp(a) ist nicht vollends geklärt. Seit den 70er-Jahren ist bekannt, dass es

einen Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Serumkonzentrationen und der koronaren Herzerkrankung gibt (72). In den 90er-Jahren wurde auch die Thrombogenität von Lp(a) nachgewiesen (73). Vor allem Konzentrationen > 30 mg/dl gehen laut Meta-Analysen mit venösen Thrombembolien einher (74). Ob eine Lp(a)-Erhöhung auch einen Einfluss auf die Funktion von Gefäßzugängen für die Hämodialyse hat, ist bisher unklar (4, 75). In den Studien, in denen ausschließlich native Fisteln beobachtet wurden, konnte kein signifikanter Einfluss einer Lp(a)-Erhöhung auf die Funktion ermittelt werden (69, 76, 77).

4.3.5 Homocystein-Erhöhung

Auch eine **Hyperhomocysteinämie** fördert die Entstehung einer Thrombose (78), wobei sowohl das arterielle (79, 80) als auch das venöse System (81, 82) betroffen sein kann.

Homocystein ist eine Aminosäure, welche als Zwischenprodukt im Methionin-Metabolismus vieler Körperzellen entsteht. Erhöhte Plasmakonzentrationen führen zu Endothelverletzungen, zur Aktivierung der Blutplättchen und zur Beeinflussung der Hämostase (83).

Homocystein-Plasmalevel bis 12 $\mu\text{mol/l}$ gelten in der Normalbevölkerung als normwertig (84). Die Konzentration wird von mehreren Faktoren beeinflusst, unter anderem nutritiven (Vitamine), genetischen (MTHFR-Mutation, Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel), physiologischen (zunehmendes Lebensalter, männliches Geschlecht, Postmenopause) und Lifestyle-bedingten (Nikotinabusus). Auch Medikamente (vor allem Methotrexat, Levodopa) und Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Hypothyreose und bestimmte Karzinome, spielen eine Rolle (47, 83).

Die angeborene Homocysteinurie ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die mit extrem hohen Plasma-Level (> 100 mol/L) verbunden ist und zu einer Ausscheidung im Urin führt (79).

Bei der sogenannten milden/moderaten Homocysteinämie wird der Normwert ebenfalls überschritten, aber die Konzentrationen liegen nur bei 16 – 30 $\mu\text{mol/L}$ (85). Häufig sind

ein Vitaminmangel oder eine MTHFR-Mutation ursächlich. 5-15% der kaukasischen Bevölkerung sind betroffen (47).

Auch bei der Niereninsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen von Homocystein deutlich erhöht und liegen im Mittel bei 29 $\mu\text{mol/L}$ (84, 86, 87). Eine veränderte renale Clearance des Homocysteins und ein veränderter Metabolismus werden als Ursache diskutiert (86).

Ein Zusammenhang zwischen Homocystein-Erhöhungen und späten Dialysefisteldysfunktionen wurden sowohl in einer prospektiven Studie von Mallamaci et al (88) als auch in der großen Fall-Kontroll-Studie von Knoll et al diskutiert (4).

4.3.6 Antiphospholipid-Antikörper

Eine weitere Ursache für eine Thrombophilie ist das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern (89). Zu ihnen gehören die **Cardiolipin-Antikörper (ACL-AK)**, die **Beta2-Glykoprotein1-Antikörper ($\beta 2\text{-GP1-AK}$)** und das Antikoagulans vom Typ Lupus bzw. **Lupus-Antikoagulans (LA)**.

Diese heterogene Gruppe von Autoantikörpern richtet sich gegen Phospholipid-bindende Proteine, welche an anionische Membranen gebunden sind. Sie interagieren unter anderem mit Zellen, die in der Gerinnungskaskade wichtige Rollen spielen (90). Zusätzlich wird durch Komplexbildung die antikoagulatorische Wirkung von Protein C und Protein S gehemmt. Weitere Mechanismen der antikörpervermittelten Thrombogenität umfassen die Hemmung der Fibrinolyse (91) und die Aktivierung des Komplementsystems (90).

Antiphospholipid-AK können konstant nachweisbar sein oder lediglich vorübergehend, also transient, auftreten. Eine Assoziation besteht mit dem systemischen Lupus erythematoses und anderen Autoimmunerkrankungen, aber auch mit Infektionen, Neoplasien und bestimmten Medikamenten. Die Trias aus Antiphospholipid-Antikörper, Thrombosen und Fehlgeburten wird Antiphospholipid-Syndrom (APS) genannt (92).

Es gibt einige retrospektive Studien, die einen starken Zusammenhang zwischen Antiphospholipid-AK und einer verkürzten Funktionsdauer von Gefäßzugängen

vermuten, wobei vor allem die ACL-AK vom Typ IgG und das LA Einfluss zu haben scheinen (1, 35, 93 - 98). In der Klamroth-Studie von 2013 war nach der multivariaten Analyse der Nachweis von ACL-AK vom Typ IgG mit einem 255% erhöhtem Risiko für eine Shuntthrombose vergesellschaftet (1).

Fraglich ist, ob Antiphospholipid-AK eventuell ausschließlich für Prothesenshunts einen Risikofaktor darstellen oder auch für native Fisteln. Die wenigen Studien, die eine Auswertung exklusiv für native Fisteln vornahmen, konnten bisher keinen Zusammenhang feststellen (3, 32, 95, 99, 100, 101).

4.3.7 erworbene thrombophile Faktoren unabhängig vom Gerinnungssystem

Erworbene thrombophile Veränderungen sind sehr vielfältig und können sowohl dauerhaft als auch nur vorübergehend bestehen. Beispiele sind erhöhtes Lebensalter, Adipositas, Immobilisation, Traumata, Operationen, Tumorerkrankungen, schwere Infektionen und Hormonerhöhungen (zum Beispiel Glukokortikoide und Sexualhormone) (47, 52, 102).

Man hat zudem festgestellt, dass auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie der arterielle Hypertonus, ein Diabetes mellitus, die Hyperlipidämie und das Rauchen mit venösen Thrombosen assoziiert sind (103).

Eine fortschreitende Niereninsuffizienz ist per se ein Risikofaktor für venöse Thrombosen (104). Viele thrombophile Parameter sind durch die veränderte Clearance und Metabolisierung erhöht. Zudem wird die chronische Hämodialysetherapie in Verbindung mit einem Mangel an Gerinnungsinhibitoren (35; 105) und gehäuften Antiphospholipid-AK gebracht (95, 96, 101, 106 - 110), wodurch eine Hyperkoagulation induziert werden kann.

4.4 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit soll klären, ob bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit nachgewiesenen thrombophilen Störungen die Funktionsdauer einer primären nativen Dialysefistel kürzer ist als bei Patienten ohne thrombophile Störungen.

In einer vorangegangenen Untersuchung (Klamroth-Studie) an 199 Dialysepatienten ließen sich *retrospektiv* bei Patienten mit stattgehabten Dysfunktionen des Dialysezugangs vermehrt thrombophile Faktoren nachweisen (1). Es wurden sowohl native Fisteln als auch Prothesenshunts untersucht.

Mit dieser Arbeit soll jetzt *prospektiv* untersucht werden, ob eine Thrombophilie Einfluss auf die Funktionsdauer von Dialysefisteln hat und ob sich einzelne thrombophile Faktoren nachweisen lassen, die mit Fisteldysfunktionen besonders assoziiert sind.

Hauptfrage:

Ist bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit Thrombophilie die primäre Funktionsdauer einer nativen Dialysefistel kürzer als bei Patienten ohne Thrombophilie?

In der vorherigen Klamroth-Studie war zudem auffällig, dass bei langjährigen Hämodialysepatienten ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten (12%) von stark positivem LA gemessen wurde. Zugleich ging der Nachweis von ACL-AK vom Typ IgG mit einer Risikoverdopplung für Gefäßverschlüsse einher (1). Unklar ist, ob Antiphospholipid-AK durch den ausgeprägten Kontakt des Blutes mit einer Fremdoberfläche während der chronischen Hämodialysetherapie induziert werden. Zusätzlich sollte die neue Studie daher Verlaufsmessungen von Antiphospholipid-Antikörper bei Patienten mit Ersthämodialyse durchführen, um zu eruieren, ob neue Antikörper nach Dialysebeginn auftreten.

Nebenfrage:

Werden durch die chronische Hämodialyse bei Patienten Antiphospholipid-Antikörper induziert?

5 Patienten, Material und Methoden

5.1 Theoretische Planung und praktische Durchführung

5.1.1 Vorbereitung der Studie

Der Prüfplan, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung (siehe Anlage) wurden der zuständigen Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin zur Begutachtung vorgelegt und ein positives Votum eingeholt.

5.1.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, longitudinale Studie. Die teilnehmenden Dialysezentren sind unter dem Punkt „Teilnehmende Einrichtungen“ aufgeführt.

5.1.3 Teilnehmende Einrichtungen

5.1.3.1 Labore

- Labor 28, Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin
- Abteilung für Hämostaseologie, Vivantes Klinikum Friedrichshain, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin

5.1.3.2 Gefäßchirurgie

- Ambulante Gefäßchirurgie Dr. Seibt, Sana Gesundheitszentrum „Dr. Karl Kollwitz“, Prenzlauer Allee 90, 10409 Berlin

5.1.3.3 Statistiker

- Prof. Dr. K. Wegscheider, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

5.1.3.4 Dialysezentren

- Dialyse am Treptower Park, Puschkinallee 6a, 12435 Berlin
- Dialyse Friedrichshain-Kreuzberg, Rudolfstr. 9, 10245 Berlin
- Dialyse Prenzlauer Berg, Seelowerstr. 6, 10439 Berlin
- Dialyse Marzahn, Helene-Weigel-Platz 11, 12681 Berlin
- Dialyse Mahlsdorf, Thornerstr.1, 12623 Berlin

- Dialyse Weissensee, Schönstraße 90, 13086 Berlin
- Dialyse Nierenzentrum Frankfurter Allee, Frankfurter Allee 241, 10365 Berlin
- Dialyse Spandau, Hohenzollernring 160, 13585 Berlin
- Dialyse in der Charite, Luisenstraße 13, 10117 Berlin
- Dialyse Strausberg, Friedrich-Ebert-Str.1, 15344 Strausberg
- Dialyse Ludwigsfelde, Albert-Schweitzer-Str. 40-44, 14974 Ludwigsfelde
- KfH Reinickendorf, Am Nordgraben 5, 13509 Berlin

5.1.4 Studiendauer

Die Rekrutierungszeit lag zwischen August 2006 und Juni 2008. Alle Patienten wurden zwei Jahre nachbeobachtet.

5.1.5 Patienten

5.1.5.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von August 2006 bis Juni 2008 wurden 105 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und vor primärer Fistelanlage durch die niedergelassene Gefäßchirurgin Frau Dr. Seibt nach ausführlicher Aufklärung konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Eine Randomisierung fand nicht statt. Die Ergebnisse der Labordiagnostik inklusive des Thrombophilie-Status waren weder Frau Dr. Seibt noch den mitbehandelnden Nephrologen bekannt.

5.1.5.2 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten mit der Diagnose terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor primärer Fistelanlage eingeschlossen. Alle Patienten wurden von der Gefäßchirurgin Frau Dr. Seibt untersucht und operiert.

Weitere Voraussetzung war die Volljährigkeit sowie die schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

5.1.5.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorausgegangenem Gefäßzugang oder Dialyse über zentral venöse Katheter oder vorausgegangene Peritonealdialyse, die länger als

ein Monat durchgeführt wurde. Auch Patienten mit einer Lebenserwartung unter zwei Jahren konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da die Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren gewährleistet werden sollte. Patienten mit einer behandlungsbedürftigen malignen Erkrankung sowie Patienten mit Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabhängigkeit konnten nicht an der Studie teilnehmen. Zudem sollte keine Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage erfolgt sein.

5.1.6 Durchführung der Visiten

Die Patienten erhielten während einer Beobachtungszeit von 24 Monaten mehrere Visiten. Visite 1 erfolgte vor Fistelanlage im Rahmen der Operationsvorbereitungen. Visite 2 erfolgte einen Monat postoperativ im Rahmen der Verlaufsbeobachtung bei Frau Dr. Seibt. Die weiteren Visiten erfolgten in Kooperation mit den jeweiligen behandelnden Nephrologen im Rahmen einer ambulanten Konsultation oder während der Dialysebehandlung.

Im Folgenden werden die einzelnen Visiten näher beschrieben.

5.1.6.1 Visite 1: vor Fistelanlage

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden bei allen Patienten folgende Daten erfasst:

a) Anamnese

- Basisdaten (Ethnie, Geschlecht, Geburtsjahr)
- Ursache der Niereninsuffizienz
- Begleiterkrankungen
- Risikofaktoren (Nikotinabusus, positive Familienanamnese)
- aktuelle Medikation

b) Laboruntersuchungen

- Blutbild, CRP
- Quick/ INR, PTT, Fibrinogen, D-Dimere
- Antithrombin-(AT III)-Aktivität

- Protein-C-Aktivität
- Protein-S-Aktivität
- Prothrombin-Mutation (Faktor-II-Mutation G20210A)
- Faktor-V-Mutation (Typ Leiden G1691A)
- Faktor VIII
- Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1)
- Lipoprotein(a)
- Antiphospholipid-Antikörper
 - o Lupus-Antikoagulans
 - o Cardiolipin-Antikörper
 - o Beta2-Glykoprotein1-Antikörper

c) Untersuchung des Fistelarms

- klinische Untersuchung des Patienten und der Gefäßverhältnisse
- Messung der Gefäßkaliber mittels farbkodierter Duplex-Sonographie

5.1.6.2 Visite 2: ein Monat nach Fistelanlage

Einen Monat nach Fistelanlage (30 Tage \pm 5 Tage) wurden im Rahmen der Kontrolluntersuchung bei Frau Dr. Seibt folgende Daten erhoben:

a) Fisteldaten

- Material, Lokalisation und Art des Shunts
- postoperative Komplikationen

b) Laboruntersuchungen

- Quick/ INR, PTT, D-Dimere
- Antiphospholipid-AK

5.1.6.3 Visite 3: drei Monate nach Beginn der Dialyse

Da bei jedem Patienten ein individuelles zeitliches Intervall zwischen Fistelanlage und Dialysebeginn bestand, erfolgte die Visite 3 ca. drei Monate nach der ersten Dialysebehandlung des jeweiligen Patienten. Hintergrund war die Berücksichtigung der Fragestellung, ob Antiphospholipidantikörper bei Patienten mit chronischer

Hämodialyse induziert werden. Drei Monate erschienen für die Induktion von Antiphospholipid-Antikörpern ausreichend.

Laboruntersuchungen zur Visite 3:

- INR, PTT, D-Dimere
- Antiphospholipid-AK
- Homocystein

Weiterhin wurden bei den nun regulären Kontrolluntersuchungen festgehalten:

- Fistelfunktion
- Verlaufsdokumentation der antithrombotischen Medikation
- Dialysewochenstunden
- verwendete Dialysemembran
- Erythropoetingabe (Einheiten/Woche)
- thrombembolische Ereignisse jeglicher Art (Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie, übrige Thrombosen oder Embolien)

5.1.6.4 Weitere Visiten (Visite 4 bis 5)

Weitere Verlaufsbeobachtungen erfolgten ein Jahr nach Fistelanlage (Visite 4) und zwei Jahre nach Fistelanlage (Visite 5).

Bei Visite 4 und 5 erfolgte die Datenerhebung analog zur Visite 3.

Patienten, die ein Jahr nach Fistelanlage (Visite 4) keine Hämodialysebehandlung erhielten, wurden zwar weiter hinsichtlich des Fistelverlaufs beobachtet, erhielten aber keine Laboruntersuchungen.

Patienten, die den Studienendpunkt vorzeitig erreichten, erhielten keine weiteren Visiten. Daher haben nicht alle 105 Patienten jede Visite erhalten.

5.1.6.5 Dokumentation bei Intervention der Fistel

Bei einer Intervention der Fistel innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde folgendes dokumentiert:

- Grund für die Intervention
- Art der Intervention (radiologisch, chirurgisch)
- Komplikationen
- Veränderung der antithrombotischen Medikation
- Dialyse zum Zeitpunkt der Intervention ja/nein

Wenn eine Neuanlage eines zweiten (sekundären) Gefäßzugangs erfolgte, war der Studienendpunkt erreicht.

5.1.6.6 Dokumentation bei akutem Verschluss der Fistel

Bei akutem Verschluss innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde folgendes dokumentiert:

- wenn möglich die Ursache des Verschlusses
- Früh- oder Spätverschluss
- gegebenenfalls die Art der Intervention (Lyse, Thrombektomie)
- Art und Lokalisation des neu angelegten Dialysezugangs
- Veränderung der antithrombotischen Medikation
- Dialyse zum Zeitpunkt des Verschlusses ja/nein

5.1.7 Praxis der arteriovenösen nativen Fistel

5.1.7.1 Vorbereitung und operative Anlage der arteriovenösen Fistel

Die Indikation zur Anlage eines Gefäßzugangs für die Hämodialysetherapie wurde durch den behandelnden Nephrologen gestellt. Die Gefäßchirurgin Frau Dr. Seibt untersuchte alle Patienten vor Fistelanlage klinisch und mittels farbkodierter Duplex-Sonographie. Die Operation erfolgte in Lokalanästhesie. Jeder Studienpatient erhielt eine native arteriovenöse Fistel in Seit-zu-End Anastomose am Arm. Die Art der Fistel und die Lokalisation wurden abhängig vom Gefäßstatus des Patienten ausgewählt. Frau Dr. Seibt war während der gesamten Studiendauer alleinige Operateurin (Single-Operateur).

5.1.7.2 Beobachtung der arteriovenösen Fistel

Einen Tag postoperativ erfolgte eine klinische und ggf. duplexsonographische Kontrolle der Fistel. In der Regel erfolgte eine zweite Kontrolle nach 30 Tagen, bei Auffälligkeiten auch früher. Begleitend zur Studie wurden die Studienpatienten wenn möglich nach ein und zwei Jahr(en) wieder einbestellt, um eine duplexsonographische Beurteilung vorzunehmen. Dies war jedoch aus logistischen Gründen nicht bei allen Patienten durchführbar. Die regelmäßige klinische Kontrolle der Fistel (Palpation und Auskultation) erfolgte durch den behandelnden Nephrologen und ab dem Zeitpunkt der Dialysetherapie vor jeder Dialyse durch den Punkteur, in der Regel also durch die nephrologische Fachschwester.

5.1.7.3 Intervention bei Fisteldysfunktion

Waren klinische Auffälligkeiten, wiederholt Punktionsprobleme oder ineffektive Flüsse während der Dialyse, zu verzeichnen, wurden die Patienten bei Bedarf einer Intervention zugeführt. Eine radiologische Intervention erfolgte zumeist in Form einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA). Elektive chirurgische Interventionen fanden durch Frau Dr. Seibt statt. In akuten Fällen wurden die Patienten stationär durch den jeweiligen Gefäßchirurgen des Krankenhauses behandelt. Folgende operative Verfahren kamen zur Anwendung:

- Proximalverlagerung der Anastomose
- Venenpatchplastik mittels körpereigener Venen
- Protheseninterponat aus PTFE
- Neuanlage eines neuen Gefäßzugangs für die Hämodialyse

5.1.7.4 Vorgehen bei akutem Fistelverschluss

Die Diagnose eines Fistelverschlusses wurde klinisch bei palpatorisch und auskultatorisch fehlendem Fluss gestellt. Die Patienten wurden dann dem nächstmöglichen Gefäßchirurgen zugewiesen, teilweise auch zu Frau Dr. Seibt. Die Wahl des weiteren Vorgehens war von den örtlichen Gegebenheiten abhängig. Meist erfolgte eine radiologische Intervention oder eine chirurgische Thrombektomie. Überbrückend wurde bei einigen Patienten ein Dialysekatheter angelegt.

5.2 Labormethodik

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte bei den jeweiligen Visiten. Waren die Patienten noch nicht dialysepflichtig, wurde eine Venenpunktion außerhalb des Fistelgebiets durchgeführt. Bei Dialysepatienten wurde die Blutabnahme vor Beginn einer Dialysesitzung durchgeführt und die punktierte Fistel wurde hierbei als Zugang genutzt.

Die Proben wurden anschließend in das Labor 28 transportiert, wo die Analyse der Gerinnungsparameter stattfand. Von jedem Patienten wurde eine Plasma-, Serum-, und DNA-Probe tiefgefroren.

Zu Beginn der Studie erfolgte neben der Anfertigung eines kleinen Blutbilds auch die CRP-Bestimmung. Bei Auffälligkeiten bezüglich einer vermuteten akuten Entzündung wurde diese Untersuchung im Verlauf wiederholt. Einmalig wurden im Rahmen der ersten Visite die molekulargenetischen Untersuchungen hinsichtlich einer Prothrombin-(G20210A)-Mutation und einer Faktor-V-Leiden-(G1691A)-Mutation durchgeführt sowie eine Untersuchung der physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase (Antithrombin-Aktivität, Protein-C-Aktivität, Protein-S-Aktivität) und weiterer Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII, Fibrinogen, PAI-1, Lp(a)).

Homocystein wurde nur zur Visite 3 bestimmt, also drei Monate nach Dialysebeginn.

Fibrinspaltprodukte (D-Dimere), die Globaltests der plasmatischen Gerinnung (PTT, aPTT, INR) sowie die Antiphospholipid-AK (LA, β 2-GP1-AK IgG und IgM und ACL-AK IgG und IgM) wurden kontinuierlich zu jeder Visite bestimmt. Der Nachweis von Antiphospholipid-AK wurde nur dann als positiv gewertet, wenn diese auch mindestens einmalig im Verlauf nachzuweisen waren.

5.2.1 Basistests

Parameter: **kleines Blutbild**

Gerät: ADVIA

Hersteller: Firma Bayer

Methode: Leukozyten: Zählung der Messsignale des Zwei-Winkel-Laser-Streulichts; Erythrozyten und Thrombozyten: optische zytometrische Messung zur Zellzahlbestimmung und Messung des gestreuten Laserlichts zur Zellgrößenbestimmung;
Hämoglobin-Konzentration: Cyanmethämoglobin-Methode;
MCV: Streulichtmessung;
Hämatokrit, MCH und MCHC werden berechnet

Reagenzien: CBC Time Pack

Hersteller: Firma Bayer bis 2009

Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH ab 2009

Normwerte: Hämoglobin: männlich: 13,5 – 17,2 g/dl, weiblich: 12,0 - 15,4 g/dl

Hämatokrit: männlich: 39,5 – 50,5 %, weiblich: 35,5 – 45,0 %

Erythrozyten: männlich: 4,30 – 5,75 T/l, weiblich: 3,90 – 5,15 T/l

Thrombozyten: 150 – 370 G/l

Leukozyten: 3,6 – 10,2 G/l

Parameter: **C-reaktives Protein (CRP)**

Gerät: Modular DPPE

Hersteller: Firma Roche

Methode: Turbidimetrie (immunologischer Trübungstest latexverstärkt)

Reagenzien: Tina Quant CRP LX bis 2009

Hersteller: Firma Roche

Durchführung: Anti-CRP-Antikörper auf Latexpartikeln im Reagenz reagieren mit dem Antigen (CRP) aus der Patientenprobe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Dieser wird nach der Agglutination turbidimetrisch gemessen.

Normwert: < 5 mg/l

5.2.2 Globaltests der plasmatischen Hämostase

Als Standardtests der plasmatischen Hämostase wurden die Thromboplastinzeit (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bestimmt.

Parameter: **Thromboplastinzeit (Quick) und INR**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting test/ photooptische Messung
Reagenzien: Dade Innovin
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Durch Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst und anschließend die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels gemessen. Die Umrechnung in die INR erfolgt mit Hilfe der entsprechenden Kalibrationskurve.
Normwert: 0,86 – 1,17

Parameter: **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT)**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting test/ photooptische Messung
Reagenzien: Pathromtin SL
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Durch die Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator kommt es zur Aktivierung von Faktoren des endogenen Gerinnungssystems. Durch die Zugabe von Calciumionen wird nun der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Anschließend wird wieder die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen.
Normwert: 26 - 36 sec

5.2.3 physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase

Parameter: **Antithrombin-(AT III)-Aktivität**

Gerät : BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: kinetischer Farbttest

Reagenzien: Berichrom Antithrombin III (A) und Thrombin Reagenz

Hersteller: Firma Dade Behring/ Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Durchführung: Die Antithrombin-haltige Plasmaprobe wird mit einem Thrombin-haltigen Reagenz vermischt. Damit die Wirkung des Antithrombin der Probe schneller und stärker abläuft, wird Heparin hinzugegeben. Je nach Antithrombin-Gehalt wird Thrombin stärker oder schwächer gehemmt. Der restliche Thrombingehalt wird mittels kinetischen Farbttest bestimmt.

Normwert: 75 – 125 %

Parameter: **Protein-C-Aktivität**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: kinetischer Test

Reagenzien: Berichrom Protein C-Aktivator

Hersteller: Firma Dade Behring/ Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Durchführung: Protein C wird mit einer Protein-C-Aktivator Reagenz aktiviert. Anschließend wird der Anteil des aktivierten Protein C in einem kinetischen Test gemessen.

Normwert: 70 – 140 %

Parameter: **Protein-S-Aktivität**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: Clotting Test / photooptischer Methode

Reagenzien: Protein-S-Clotting Test: Protein-S-Mangelplasma, Factor Va, Protein Ca, Preciplot S path.

Hersteller: Firma Roche

Durchführung: Verdünntes Patientenplasma wird zusammen mit Protein-S-Mangelplasma, aktiviertem Protein C und aktiviertem Faktor V versetzt. Anschließend wird durch Zugabe von Calciumchlorid die Gerinnung ausgelöst. Die gemessene Gerinnungszeit ist dann ein Maß für die Protein S Aktivität, welche an einer Eichkurve abgelesen wird.

Normwert: männlich: 65 – 145 %, weiblich: 50 – 120 %

5.2.4 molekulargenetische Untersuchungen

Parameter: Prothrombin-(G20210A)-Mutation
Gerät: Light Cycler
Hersteller: Firma Roche Diagnostics
Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse
Reagenzien: Faktor II (Prothrombin) G20210A Mutation Detection Kit
Hersteller: Firma Roche Molecular Biochemicals
Durchführung: Nach der Isolierung der DNA aus der Patientenprobe wird ein 165 bp Fragment des Prothrombin-Gens mit spezifischen Primern im LightCycler amplifiziert. Das Amplikat wird anschließend durch 2 fluoreszenzmarkierte Hybridisierungs-Sonden detektiert. Die Hybridisierungs-Sonden bestehen aus zwei unterschiedlichen Oligonukleotiden, welche an eine innere Sequenz des Amplifikates während der PCR-Annealing-Phase hybridisieren.
Nach Beendigung der Amplifikation wird der Genotyp mittels Schmelzkurven-Analyse ermittelt. Hierfür werden 2 Hybridisierungssonden verwendet, die je nach vorliegender Mutation nur instabile Verbindungen mit der jeweiligen Zielsequenz bilden können und somit bei steigenden Temperaturen unterschiedlich schnell destabilisieren. Die aufgezeichneten Schmelzkurven erlauben nun eine Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypen (homozygot, heterozygot, Wildtyp).

Parameter: Faktor-V-Leiden-(G1691A)-Mutation
Gerät: Light Cycler
Hersteller: Firma Roche Diagnostics
Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse
Reagenzien: Factor V Leiden Mutation Detection Kit
Hersteller: Firma Roche Molecular Biochemicals
Durchführung: Nach der Isolierung der DNA aus der Patientenprobe wird ein 222 bp Fragment des Faktor-V-Gens mit spezifischen Primern im LightCycler amplifiziert. Das Amplikat wird anschließend durch zwei fluoreszenzmarkierte Hybridisierungs-Sonden detektiert. Die Hybridisierungs-Sonden bestehen aus zwei unterschiedlichen Oligonukleotiden, welche an eine innere Sequenz des Amplifikates während der PCR Annealing Phase hybridisieren.
Nach Beendigung der Amplifikation wird der Genotyp mittels Schmelzkurven-Analyse ermittelt. Hierfür werden zwei Hybridisierungssonden verwendet, die je nach vorliegender Mutation nur instabile Verbindungen mit der jeweiligen Zielsequenz bilden können und somit bei steigenden Temperaturen unterschiedlich schnell destabilisieren. Die aufgezeichneten Schmelzkurven erlauben nun eine

Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypen (homozygot, heterozygot, Wildtyp).

5.2.5 weitere Faktoren

Parameter: **Faktor VIII** (Chromogener Test)
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: photometrische Bestimmung
Reagenzien: Faktor VIII Chromogen
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Aktivierter Faktor VIII beschleunigt in Gegenwart von aktiviertem Faktor IX (Faktor IXa), Phospholipiden und Calciumionen die Umwandlung von Faktor X zu F. Xa. Die Faktor-Xa-Aktivität wird durch Hydrolyse eines F. Xa-spezifischen p-Nitroanilid-Substrates gemessen. Indirekt kann somit die Faktor-VIII-Aktivität bestimmt werden.
Normwert: 70 – 150 %

Parameter: **Fibrinogen**
Gerät: Sysmex CA 7000
Hersteller: Firma Dade Behring/ Siemens AG
Methode: Clotting Test/ photooptische Messung nach Clauss
Reagenzien: Dade Thrombin Reagenz und Dade CA System Puffer
Hersteller: Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Durchführung: Plasma wird mit einem Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt dabei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.
Normwert: 190 – 390 mg/dl

Parameter: **Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1)**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: kinetische Farbmessung
Reagenzien: Berichrom PAI
Hersteller: Firma Dade Behring/ Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Durchführung: PAI-1 inaktiviert die zur Patientenprobe hinzugegebene Urokinase. Die Restaktivität der Urokinase wird über die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bestimmt. Das entstandene Plasmin wird über die Spaltung eines chromogenen Substrats bei 405 nm gemessen.
Normwert: < 4,6 U/ml

Parameter: **Lipoprotein (a)**
Gerät: Behring Nephelometer BN II
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: partikelverstärkte Nephelometrie
Reagenzien: N Latex LP(a) Reagenz, N-Diluens, N Lpa Standard SY
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Mit Antikörpern markierte Polystyrolpartikel agglutinieren bei Vorhandensein des Analyten. An den Agglutinaten wird eingestrahlt Licht gestreut und die Intensität ist abhängig von der Konzentration des Analytgehalts in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.
Normwert: < 30 mg/dl

Parameter: **Homocystein**
Gerät: HPLC-Anlagen mit Fluoreszenzdetektor
Hersteller: Chromeleon
Methode: HPLC (Hochdruck-flüssig-Chromatographie)
Reagenzien: Homocystein
Hersteller: Chromsystem
Durchführung: Durch einen Reduktionsschritt wird Homocystein aus einer Proteinbindung freigesetzt und gespalten, um es der Messung zugänglich zu machen. In einem Fällungsschritt erfolgt die Abtrennung hochmolekularer Substanzen. In der nachfolgenden Derivatisierungsreaktion erfolgt die Umwandlung in ein fluoreszierendes Produkt. Die Trennung mittels HPLC erfolgt in einem isokratischen Verfahren bei 30 °C auf einer Reversed-Phase-Säule. Die Aufnahme der Chromatogramme erfolgt über den Fluoreszenzdetektor.
Normwert: 12 µmol/l

Parameter: **Fibrinspaltprodukte D-Dimer**
Gerät : BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methodik: turbidimetrische Messung
Reagenzien: D-Dimer-Plus Testkit20
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Polystyrolpartikel, die kovalent mit einem monoklonalen Antikörper (8D3) gegen die quervernetzten Fibrinspaltprodukte (D-Dimere) beladen sind, aggregieren, wenn sie mit D-Dimer enthaltenden Proben gemischt werden. Die Aggregationsreaktion kann dann über eine Trübungszunahme turbidimetrisch detektiert werden.
Normwert: < 180 µg/l

5.2.6 Antiphospholipid-Antikörper

Parameter:	Lupus-Antikoagulans
Gerät:	BCS
Hersteller:	Firma Dade Behring
Methode:	Clotting Test/ photooptischem Test
Reagenzien:	LA 1 Screeningreagenz LA 2 Bestätigungsreagenz
Hersteller:	Firma Dade Behring/ Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH oder Firma Gradipore Vertrieb über Hämochrom (ab 2009 alternativ zu Siemens bei Lieferschwierigkeiten, beide Firmen beziehen das Reagenz über den gleichen Hersteller)
Durchführung:	Ein im Reagenz enthaltenes Enzym aus dem Gift der Russel's Viper, Phospholipide und Calcium aktivieren Faktor X und Faktor V direkt, wodurch der weitere gemeinsame Teil des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsweges ausgelöst wird. Eventuell in der Probe enthaltenes Lupus-Antikoagulans führt zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit, da die hierzu notwendigen Phospholipide blockiert werden. Liegt die Gerinnungszeit oberhalb des Referenzbereichs, wird LA 2 als Bestätigungstest genutzt, der einen Überschuss an Phospholipiden zur Neutralisierung des Lupus-Antikoagulans enthält. Um Faktorenmängel (Faktor II, Faktor V, Faktor X) auszuschließen, wird bei Bedarf zusätzlich ein Plasmatauschversuch durchgeführt. Hierbei werden Normalplasma und Patientenplasma gemischt und somit die fehlenden Faktoren im Patientenplasma ersetzt. Bleibt hierbei die Gerinnungszeit weiterhin verlängert, ist dies ein Hinweis auf das tatsächliche Vorhandensein von Lupus-Antikoagulans als Inhibitor im Patientenplasma.
Normwert:	LA1/LA2 Ratio $\leq 1,3$; 1,2-1,3 grenzwertiger Befund; 1,3 - 1,5 schwach positiv; $\geq 1,5$ stark positiv

Parameter:	Cardiolipin-Antikörper IgG und IgM
Gerät:	BEP III
Hersteller:	Firma Siemens
Methodik:	Enzymimmunoassay (ELISA)
Reagenzien:	Cardiolipin beschichtete Mikrotiterstreifen
Hersteller:	Firma Human (Imtec) Immundiagnostika GmbH
Durchführung:	Die Mikrotiterplatte ist mit aufgereinigtem Cardiolipin und humanem Beta2-Glykoprotein1 (Anti-Cardiolipin-Cofaktor) beschichtet. Im Patienten-Serum vorhandene Antikörper können an diese immobilisierten Antigene binden. In einem zweiten Schritt erfolgt der

Nachweis der gebundenen Antikörper durch eine Reaktion mit einem enzymmarkierten zweiten Antikörper, der gegen humanes IgG bzw. IgM gerichtet und mit dem Enzym Peroxidase gekoppelt ist. Nach Zugabe einer Substratlösung entwickelt sich ein Farbstoff, dessen Farbintensität proportional der Konzentration und/oder der Avidität der Antikörper ist.

Normwert: Anti-Cardiolipin-IgG: < 48 U/ml
Anti-Cardiolipin-IgM: < 44 U/ml

Parameter: **Beta2-Glykoprotein-1-Antikörper IgG und IgM**

Gerät: BEP III

Hersteller: Firma Siemens

Methodik: Enzymimmunoassay (ELISA)

Reagenzien: Anti-Beta2-Glykoprotein1-AK IgG, Anti-Beta2-Glykoprotein1-AK IgM

Hersteller: Firma Human (Imtec) Immundiagnostika GmbH

Durchführung: Vorhandene Antikörper aus dem Patienten-Serum reagieren mit dem Beta2-Glykoprotein1 auf beschichteten Mikrotiterstreifen. In einem zweiten Schritt erfolgt der Nachweis gebundener Antikörper durch eine Reaktion mit einem enzymmarkierten zweiten Antikörper, der gegen humanes IgG bzw. IgM gerichtet und mit dem Enzym Peroxidase gekoppelt ist. Nach Zugabe einer Substratlösung entwickelt sich ein Farbstoff, dessen Farbintensität proportional der Konzentration und/oder der Avidität der Antikörper ist.

Normwert: Beta2-Glykoprotein1 IgG und IgM < 7 U/ml

5.3 Auswertung

5.3.1 Definition der Thrombophilie

Da sich Dialysepatienten aufgrund ihrer Grunderkrankung und der regelmäßigen Therapie im Zustand einer chronischen Entzündung befinden, sind thrombophile Störungen häufig. Zum Beispiel haben viele Patienten eine Faktor-VIII-Erhöhung (111, 112). Dementsprechend wurde der Cut-off auf 200% angepasst.

Auch findet sich bei fast allen Patienten eine milde Hyperhomocysteinämie von im Mittel 29 $\mu\text{mol/L}$ (84 - 88), sodass nur Werte ab 30 $\mu\text{mol/l}$ als pathologisch gesehen werden. Bei Lp(a) wurde der Cut-off bei 50 mg/dl festgelegt. Antiphospholipid-AK wurden nach den internationalen Guidelines nur dann als vorhanden gewertet, wenn ein positives Testergebnis bei einer zweiten Messung nach mindestens 12 Wochen bestätigt wurde (92, 113).

Die thrombophilen Parameter wurden in starke und schwache Faktoren eingeteilt. Das Thrombophilie-Screening wurde als *positiv* gewertet, wenn *mindestens ein starker* thrombophiler Faktor positiv war. Patienten, bei denen keine oder nur schwache thrombophile Faktoren nachweisbar waren, werden als *nicht-thrombophil* eingestuft, da dies der klinischen Arbeitsweise entspricht.

starke thrombophile Faktoren:

- Antithrombin-(ATIII)-Mangel ($\leq 70\%$)
- Protein-C-Mangel ($\leq 70\%$)
- Protein-S-Mangel (bei Männer $\leq 60\%$, bei Frauen $\leq 50\%$)
- Faktor-V-Leiden-(G1691A)-Mutation
- Prothrombin-(G20210A)-Mutation
- positives LA $\geq 1,5$ (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)
- erhöhte ACL-AK vom Typ IgG (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)
- erhöhte $\beta 2$ -GP1-AK vom Typ IgG (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)

schwache thrombophile Faktoren:

- erhöhte Faktor-VIII-Aktivität $\geq 200\%$ (bei normalem CRP < 5 mg/l)
- erhöhtes Fibrinogen > 390 mg/dl
- erhöhter PAI-1 $\geq 4,6$ U/ml
- erhöhtes Lp(a) ≥ 50 mg/dl
- erhöhtes Homocystein ≥ 30 μ mol/l
- positives LA $\geq 1,3 < 1,5$ (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)
- erhöhte ACL-AK vom Typ IgM (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)
- erhöhte β 2-GP1-AK vom Typ IgM (positiv zu Studienbeginn und 1x im Verlauf)

5.3.2 Definition Fisteldysfunktion

In der vorliegenden Studie galten für die *Fisteldysfunktion* nach der Vorlage von Knoll et al (4) folgende Kriterien:

- *Fistelverschluss*: In der klinischen oder duplexsonografischen Untersuchung lag ein kompletter Verschluss vor.

oder

- *insuffiziente Fisteln mit erforderlicher Fistelneuanlage*: Fisteln, die aufgegeben wurden, da eine effektive Dialyse nicht hätte durchgeführt werden können.

5.3.3 Definition der Endpunkte

Als **Endpunkt 1** wurde das ***Ende der primären Funktion*** einer Fistel festgelegt. Dieses wurde erreicht, wenn eine Intervention erforderlich war oder wenn die Fistel dysfunktional war.

(Endpunkt 1 – Fistelverschluss oder Fistelinsuffizienz oder Intervention)

Endpunkt 2 war das ***Ende der assistierten primären Funktion*** einer Fistel. Dieses trat ein, wenn die Fistel final dysfunktional war. Eine elektive Intervention zum Erhalt der Fistelfunktion galt nicht als Ende, sondern als Assistenz.

(Endpunkt 2 – Fistelverschluss trotz/vor Intervention oder Fistelinsuffizienz trotz/vor Intervention)

5.3.4 statistisches Auswertungskonzept

Die statistische Analyse erfolgte bezogen auf die folgende klinische Fragestellung:

Ist bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit Thrombophilie die Funktionsdauer einer primären, nativen arteriovenösen Fistel kürzer als bei Patienten ohne Thrombophilie?

Die **Nullhypothese** lautet: Die Thrombophilie ist nicht assoziiert mit der Funktionsdauer einer primären, nativen arteriovenösen Fistel bei terminal niereninsuffizienten Patienten.

Dementsprechend ist die **Alternativhypothese**: Die Thrombophilie ist assoziiert mit der Funktionsdauer einer primären, nativen arteriovenösen Fistel bei terminal niereninsuffizienten Patienten.

Die Endpunkte waren das *Ende der primären Funktion* und das *Ende der assistierten primären Funktion*.

Nicht alle Fisteln konnten bis zum Ende ihrer tatsächlichen Funktionsdauer beobachtet werden. Beispiele hierfür sind Fisteln von Patienten, die durch ein Loss-to-follow-up nicht durch die Studienärzte nachbeobachtet werden konnten oder Fisteln von Patienten, die während der Studie verstarben. Die Daten dieser Fisteln werden in der Statistik „zensierte Daten“ genannt. Ebenfalls wurden nach 2-jähriger Beobachtung alle Daten zensiert, da der zuvor festgelegte Studienzeitraum beendet war (sogenannte administrative Zensur).

Einer Zensur folgt, dass alle Ereignisse, die zeitlich nach dem letzten Beobachtungszeitpunkt stattfinden, nicht in die statistische Auswertung mit einfließen.

Die *primäre Funktionsdauer* und die *assistierte primäre Funktionsdauer* wurden für Patienten mit Thrombophilie und ohne Thrombophilie getrennt mittels der **Kaplan-und-Meier-Methode (Survival Analyse)** kalkuliert.

Zur Schätzung des Einflusses der Thrombophilie auf die Fistelfunktionsdauer wurde zunächst eine **univariate Analyse** mittels des **Proportional-Hazards-Regression-Models (Breslow Methode)** angewandt. Die Proportionale-Hazards-Annahme wurde anschließend mit dem PH-Test überprüft. Wenn sich daraus keine Bedenken gegen diese Annahme ergaben, wurde ein **Cox-Proportional-Hazards-Model** zur

multivariaten statistischen Modelbildung an die Daten angepasst, was die Möglichkeit zur statistischen Kontrolle anderer Faktoren und Kovariaten (sogenannte Adjustierung) eröffnete. Zunächst wurden alle in Frage kommenden Kovariaten in ein Globalmodell aufgenommen und dann durch schrittweise Rückwärtselimination reduziert. Statistische Signifikanz war nur bei einem 2-seitigen $p < 0.05$ ($\alpha = 0,05$; Konfidenzintervall = 0,95) gegeben. Erreichte eine Kovariate eine statistische Signifikanz von $p < 0.05$, wurde sie im Modell belassen und nicht eliminiert. Die Resultate wurden als Hazard Ratios (HR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) präsentiert.

Die statistischen Analysen wurden durch Prof. Dr. K. Wegscheider mit dem Statistikprogramm Stata (Version 12.0) durchgeführt.

5.3.5 Fallzahlschätzung

Auf Basis der vorausgegangenen Klamroth-Studie von 2013 wurde angenommen, dass bei erwarteten rund 20% thrombotischen Verschlüssen ein Stichprobenumfang von 100 genügt, um bei einem zweiseitigen Alpha von 5% eine Verkürzung der Fistelfunktionsdauer bei Vorliegen einer Thrombophilie um 50% mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% (Power der Studie) statistisch nachzuweisen. Daher sollten ca. 100 Patienten untersucht werden.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse Teil 1: Deskriptive Statistik

6.1.1 Patientencharakteristika

6.1.1.1 Patientenzahlen, Patientenalter und Geschlechtsverteilung

Die Daten von 105 eingeschlossenen Patienten konnten ausgewertet werden.

Das durchschnittliche Alter bei Studienbeginn lag bei 67 Jahren, wobei eine Spanne von 24 bis 86 Jahren zu verzeichnen war. 14 Patienten verstarben während der Beobachtungszeit, das entspricht 13,3%.

	% von gesamt	n	gesamt n
Männer	61	64	105
Frauen	39	41	105
verstorbene Patienten	13,3	14	105

6.1.1.2 Ursachen der Niereninsuffizienz

Alle Patienten waren zu Beginn der Studie terminal niereninsuffizient, das heißt, dass die Indikation zur Anlage eines Dialysezugangs gegeben war. Die Ursachen der Niereninsuffizienz waren folgendermaßen verteilt:

Ursache der Niereninsuffizienz

	% von gesamt	n	gesamt n
diabetische Nephropathie	40,0	42	105
vaskuläre Nephropathie	29,5	31	105
chronisch tubulo-interstitielle Nephropathie	11,4	12	105
primäre und sekundäre Gomerulonephritiden	7,6	8	105
polyzystische Nierendegeneration	7,6	8	105
andere Ursachen	3,8	4	105

6.1.1.3 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Bei nahezu allen Patienten bestand ein arterieller Hypertonus. Bei über 70% der Patienten lag zudem eine Hyperlipidämie vor. Als hyperlipäm wurden alle Patienten gewertet, die eine Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten erhielten.

Bei 89 Patienten konnte zuverlässig ein Body-Mass-Index (BMI) ermittelt werden, wobei als Gewichtsangabe das Idealgewicht während der Dialyse oder ein konstantes Gewicht bei nicht-dialysepflichtigen Patienten zur Berechnung diente. Der BMI betrug durchschnittlich 28,2 kg/m² und 33 Patienten waren adipös (35,9%), das heißt, sie hatten einen BMI von mindestens 30 kg/m².

Eine manifeste Arteriosklerose, das heißt, eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) war bei 70 Patienten (66,7%) vorhanden. 39 von 105 Patienten, also 37,1 %, hatten anamnestisch ein früheres thrombotisches Ereignis, das heißt eine tiefe Beinvenenthrombose, eine Lungenarterienembolie, einen akuten Myokardinfarkt, einen ischämischen zerebralen Insult oder einen Verschluss eines anderen Gefäßes.

Kein Patient hatte eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT).

Weitere Risikofaktoren wie beispielsweise eine positive Familienanamnese hinsichtlich thrombotischer Ereignisse, frühere Fehlgeburten und Nikotinabusus konnten nur unvollständig ermittelt werden und sind daher nicht aufgelistet.

Begleiterkrankungen

	% von gesamt	n	gesamt n
arterieller Hypertonus	98,1	103	105
Diabetes mellitus	56,2	59	105
Hyperlipidämie	71,4	75	105
KHK oder Myokardinfarkt	52,4	55	105
ischämischer zerebraler Insult	12,4	13	105
pAVK	33,3	35	105
Adipositas	35,9	33	92

6.1.1.4 antithrombotische Medikation und Begleitmedikation

14 Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie auf Grund unterschiedlicher Indikationen auf orale Antikoagulantien eingestellt. Eine Woche vor der Dialysefistel-Operation wurde diese pausiert, um Blutungskomplikationen zu minimieren. Meist

wurde Heparin subkutan als Ersatztherapie gewählt. Ein Patient erhielt zu Beginn der Studie bereits eine Dauertherapie mit niedermolekularem Heparin.

Die thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente (ASS und Clopidogrel) wurden in der Regel eine Woche vor der Operation abgesetzt. 15 von 46 Patienten erhielten auch unter der Operation weiterhin ASS und einer von 6 Patienten weiterhin Clopidogrel.

Im Laufe der Studie wechselten einige Patienten ihre Medikation, deshalb ist im Folgenden die Dauermedikation, wie sie zu Studienbeginn vorlag, tabellarisch aufgelistet.

antithrombotische Dauertherapie zu Studienbeginn

	% von gesamt	n	gesamt n
Acetylsalicylsäure (ASS)	43,8	46	105
Clopidogrel	5,7	6	105
Phenprocoumon	13,3	14	105
Heparin	0,9	1	105
keine antithrombotische Therapie	36,2	38	105

Zur Antikoagulation während Dialysebehandlung der 77 dialysepflichtigen Patienten wurde größtenteils unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Nur wenige Patienten erhielten niedermolekulares Heparin. Zwei Patienten wurden mit Citrat dialysiert. Durchschnittlich wurden rund 5500 IE Heparin pro Dialyseeinheit gegeben.

Weitere Begleitmedikamente stellten neben den für die Niereninsuffizienz spezifischen Präparaten wie Erythropoetin, Eisen, Phosphatsenker, Antacida, Vitamin D und Vitamin-B-Komplexe vor allem Präparate zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankungen dar. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der einzelnen Substanzgruppen.

Begleitmedikation

	% von gesamt	n	gesamt n
β-Blocker	75,2	79	105
Calcium-Antagonisten	61,5	65	105
ACE-Hemmer	72,4	76	105
AT1-Blocker	53,3	56	105
weder ACE Hemmer noch AT1 Blocker	8,6	9	105
andere Antihypertonika	24,8	26	105

Diuretika	96,2	101	105
Statine	56,2	59	105
andere Lipidsenker	3,8	4	105
Insulin	40	42	105
L-Thyroxin	12,4	13	105
Erythropoetin (ESF)	76,2	80	105
Eisen	77,1	81	105
Vitamin D	80	84	105
Vitamin B12	40	42	105
Folsäure	47,6	50	105
Kalium- und Phosphatsenker	53,3	56	105
Antacida	36,2	38	105
Protonenpumpenhemmer	42,8	45	105
Allopurinol	45,7	48	105
Nitroglycerin	22,8	24	105
Digitalis-Präparate	8,6	9	105

80 Patienten erhielten eine Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF), die bei ca. 1/3 der Patienten bereits zu Beginn der Studie eingesetzt wurde. Bei Dialysepflichtigkeit bekamen 90% der Patienten ESF. Am häufigsten wurden Darbepoetin alpha (Aranesp, Nespo) und Epoetin beta (Mircera, Neorecormon) verwendet, jedoch wechselten die Präparate häufig, sodass im Studienverlauf vermehrt Epoetin alpha (Abseamed, Erypo, Eprex, Binocrit) und selten auch Epoetin delta (Dynepo) oder Epoetin zeta (Silapo) eingesetzt wurden. Im Mittel wurden 6426,5 IE pro Woche verabreicht.

ESF-Präparat zu Studienbeginn

	% von gesamt	n	gesamt n
keine ESF Therapie	64,8	68	105
Darbepoetin alpha	20,0	21	105
Epoetin alpha	1,9	2	105
Epoetin beta	13,3	14	105
andere Präparate	0	0	105
unbekanntes Präparat	0	0	105

6.1.2 Charakteristika von Gefäßzugängen für die Dialyse

6.1.2.1 Material und Lokalisation der Gefäßzugänge

Jeder Studienpatient erhielt eine native arteriovenöse Fistel am Unter- oder Oberarm als primären Gefäßzugang für die Hämodialysetherapie. Kein Studienpatient war voroperiert. Bei 98 von 105 Patienten erfolgte die Anlage am linken Arm, bei nur 7 Patienten am rechten Arm. Der Unterarm konnte bei ca. 2/3 der Patienten genutzt werden.

Material

	n	% von gesamt	gesamt
nativ	105	100 %	105
PTFE	0	0 %	105

Fistelarm

	n	% von gesamt	gesamt
rechts	7	6,7 %	105
links	98	93,3 %	105

Fistellokalisierung am Arm

	n	% von gesamt	gesamt
Unterarm	76	72,4 %	105
Oberarm	29	27,6 %	105

6.1.2.2 Fistelarten

Am häufigsten wurde eine Ciminofistel zwischen A. radialis und V. cephalika antebrachii am Unterarm proximal des Handgelenks angelegt, klassischerweise ohne Vorverlagerung. Die Vene verlief jedoch bei 4 Patienten ungünstig tief für die Punktion, sodass eine Vorverlagerung der Fistelvene stattfinden musste. Die Vorverlagerung wurde entweder primär während der ersten Operation durchgeführt (ein Patient) oder sekundär nach 8 Wochen (drei Patienten).

1/3 der Patienten erhielt eine Cephalikafistel zwischen A. brachialis und V. cephalika in der Ellenbeuge, wobei bei drei Patienten eine primäre Vorverlagerung der Vene vorgenommen werden musste. Die Anastomose zwischen Arterie und Vene wurde stets Seit-zu-End in fortlaufender Nahttechnik mit Prolene 7x0 gebildet.

Fistelart

	n	% von gesamt	gesamt
Ciminofistel ohne Vorverlagerung	72	68,6 %	105
Ciminofistel mit Vorverlagerung	4	3,8 %	105
Cephalicafistel ohne Vorverlagerung	26	24,8 %	105
Cephalicafistel mit primärer Vorverlagerung	3	2,9 %	105

Anastomosentyp

	n	% von gesamt	gesamt
Seit-zu-End	105	100 %	105
Seit-zu-Seit	0	0 %	105

6.1.2.3 postoperative Komplikationen nach primärer Fistelanlage

Eine postoperative Komplikation stellte der Frühverschluss der Fistel innerhalb von 30 Tagen nach operativer Anlage dar. Des Weiteren traten bei drei Patienten Nachblutungen auf und bei 5 Patienten bildete sich ein Hämatom. Eine Fistelinfektion trat dreimal auf. Bei zwei Patienten war ein Lymphödem zu verzeichnen.

Komplikationen nach primärer Fistelanlage

	n	% von gesamt	gesamt
Frühverschluss	5	4,8 %	105
Nachblutung	3	2,9 %	105
Hämatom	5	4,8 %	105
Infektion	3	2,9 %	105
Lymphödem	2	1,9 %	105

6.1.2.4 Interventionen

45,7% der primären Fisteln mussten während des Beobachtungszeitraums operativ oder radiologisch revidiert werden, meist auf Grund einer zunehmenden Stenose der Fistelvene. 25 dieser Fisteln wurden zum Zeitpunkt der Intervention für die Hämodialyse genutzt, die restlichen 23 Fisteln waren noch nicht erstpunktiert, weil noch keine Dialysepflichtigkeit vorlag.

Die radiologischen oder chirurgischen Interventionen wurden elektiv durchgeführt und umfassten die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) (ein Patient), chirurgische Proximalverlagerung der Anastomose (32 Patienten), Einnähen einer autologen Venenpatchplastik (8 Patienten), Interposition einer PTFE-Prothese (5 Patienten) oder Kombinationen (eine Patientin erhielt eine Proximalverlagerung der Anastomose und eine Venenpatchplastik). Bei einem Patienten wurde die Anastomose neu angelegt, nachdem eine Blutungskomplikation auftrat. Bei 6 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum sogar zwei Revisionen vorgenommen.

elektive Intervention

	n	% von gesamt	gesamt
elektive Intervention	48	45,7 %	105
- radiologisch	1	2,1 %	48
- chirurgisch, autolog	42	87,5 %	48
- chirurgisch, Fremdmaterial	5	10,4 %	48

6.1.2.5 Fisteldysfunktionen

7 insuffiziente Fisteln mussten aufgegeben werden, 3 Fisteln aufgrund von Stenosen und 4 wegen einer arteriellen Insuffizienz. Es erfolgte anschließend die operative Anlage eines neuen Gefäßzugangs (sekundärer Gefäßzugang), wodurch der Beobachtungsendpunkt erreicht war.

Akute thrombotische Verschlüsse waren bei 10 Studienpatienten zu verzeichnen, die Hälfte davon innerhalb der ersten 30 Tage nach operativer Anlage (sogenannte Frühverschlüsse). Die anderen 50 % ereigneten sich später, wobei drei nach vorheriger elektiver Intervention (Proximalverlagerung der Anastomose) stattfanden.

Dysfunktion der Gefäßzugänge

	n	% von gesamt	gesamt
Fistelinsuffizienz mit Neuanlage	7	6,7 %	105
- auf Grund von Stenosen	3	42,8 %	7
- auf Grund von art. Insuffizienz	4	57,2 %	7
Fistelverschluss	10	9,5 %	105
- Frühverschluss	5	50 %	10
- Spätverschluss mit vorheriger selektiver Intervention	3	30 %	10
- Spätverschluss ohne vorheriger selektiver Intervention	2	20 %	10

Die durchschnittliche Zeit bis zur Intervention betrug 145 Tage, also circa 5 Monate. Zwischen primärer Anlage und einem Verschluss und/oder einer sekundären Anlage vergingen durchschnittlich rund 4 Monate.

Zeit zwischen operativer Fistelanlage und Ereignis

	Tage	Monate	Anzahl
Durchschnittliche Zeit bis zum Verschluss	118,9 ± 201	3,9	10
Durchschnittliche Zeit bis zur Neuanlage bei Insuffizienz	120,2 ± 176,9	3,9	7
Zeit bis zur Intervention	145 ± 118,2	4,75	49

Nur 4 Fisteln wurden zum Zeitpunkt des Verschlusses als Hämodialysezugang genutzt, die anderen 6 waren noch nicht erstpunktiert.

Nutzung der Fistel zum Zeitpunkt der Intervention/ des Verschlusses

	n	% von gesamt	gesamt
zum Interventionszeitpunkt	25	52,1 %	48
zum Verschlusszeitpunkt	4	40 %	10

Fisteln, die auf Grund fehlender Reifung oder eines Frühverschlusses nie für die Dialyse hätten genutzt werden können, weisen ein sogenanntes „Primärversagen“ auf. Der Anteil lag bei circa 30% aller Fisteln.

Primärversagen

	n	% von gesamt	gesamt
Primärversagen	31	29,5 %	105
- fehlende Reifung	26	83,9 %	31
- Frühverschluss	5	16,1 %	31

6.1.2.6 primäre Funktionsdauer der Fisteln

Die *primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und jeglicher Intervention oder die Zeit zwischen operativer Anlage und einer Dysfunktion beziehungsweise einem Verschluss. Ob die Fistel als Dialysezugang genutzt wird, ist irrelevant.

Die *primäre Funktionsdauer* betrug im Mittel ca. 11 Monate und somit nicht ganz ein Jahr. Sie reichte von wenigen Stunden bis zu zwei Jahren. Die Funktion der Fisteln über die zweijährige Studiendauer hinaus wurde nicht erfasst.

Der Median zeigt, dass circa 8 Monate nach operativer Fistelanlage noch 50% aller Fisteln *primär funktionstüchtig* waren.

Nach einem Jahr (12 Monate) waren noch 44% der Fisteln *primär funktionstüchtig*. Die *primäre-1-Jahres-Funktionsrate* betrug somit 44%.

Nach zwei Jahren (24 Monate) waren nur noch 39% aller Fisteln *primär funktionstüchtig*. Das heißt, die *primäre-2-Jahres-Funktionsrate* betrug 39%.

primäre Funktionsdauer aller Fisteln

	Mittelwert	STD	Min.	Q25	Median	Q75	max.	n
primäre Funktionsdauer in Tagen	345,9	292,6	0	63	235	731	731	105
primäre Funktionsdauer in Monaten	11,3	9,61	0	2,1	7,7	24	24	105

Betrachtet man die Patienten *mit* einer Thrombophilie, so sind schon nach rund 6 Monaten 50% der Fisteln nicht mehr funktionstüchtig (Median 5,8 Monate). Bei Patienten *ohne* Thrombophilie waren erst nach circa 8 Monaten 50% der Fisteln dysfunktional (Median 8,1 Monate).

Bei Patienten *ohne* Thrombophilie betrug die *primäre 1-Jahres-Funktionsrate* 45% und die *primäre 2-Jahres-Funktionsrate* nur 39%.

Die *primäre 1-Jahres-Funktionsrate* bei Patienten *mit* Thrombophilie betrug 46%, also ähnlich wie bei Patienten *ohne* Thrombophilie.

Die *primäre 2-Jahres-Funktionsrate* bei Patienten *mit* Thrombophilie betrug ebenfalls 46%. Das heißt, dass alle Fisteln, die nach dem ersten Jahr funktionstüchtig waren, auch nach zwei Jahren noch funktionstüchtig waren.

primäre Funktionsdauer der Fisteln mit/ohne Thrombophilie

	Mittelwert	STD	Min.	Q25	Median	Q75	max.	n
primäre Funktionsdauer ohne Thrombophilie in Monaten	11,2	9,4	0	2,3	8,1	24	24	84
primäre Funktionsdauer mit Thrombophilie in Monaten	12	10,7	0	2,1	5,8	24	24	21

6.1.2.7 assistierte primäre Funktionsdauer der Fisteln

Die *assistierte primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und Verschluss oder einer Dysfunktion, die nicht mehr behoben werden kann. Vorherige Interventionen zur Erhaltung der Fistelfunktion gelten nicht als Endpunkt, sondern dienen als Assistenz zum Erhalt der Funktion. Ob die Fistel als Dialysezugang genutzt wird, ist irrelevant.

Die *assistierte primäre 1-Jahres-Funktionsrate* aller Fisteln betrug 87% und die *assistierte primäre 2-Jahres-Funktionsrate* lag bei 84%.

assistierte primäre Funktionsdauer der Fisteln

	Mittelwert	STD	min.	Q25	Median	Q 75	max.	n
assistierte primäre Funktionsdauer in Tagen	566,7	252,7	0	388	731	731	731	105
assistierte primäre Funktionsdauer in Monaten	18,6	8,3	0	12,7	24	24	24	105

Bei Patienten *ohne* Thrombophilie waren nach einem Jahr 90% der Fisteln *assistiert primär* funktionstüchtig und nach 2 Jahren noch 86%.

Bei Patienten *mit* Thrombophilie lagen die *assistierte primäre 1-Jahres-Funktionsrate* bei 80% und die *assistierte primäre 2-Jahres-Funktionsrate* bei 74%.

assistierte primäre Funktionsdauer der Fisteln mit/ohne Thrombophilie

	Mittelwert	STD	min.	Q25	Median	Q 75	max.	n
assistierte primäre Funktionsdauer mit Thrombophilie in Monaten	17,9	9,3	0	12,2	24	24	24	21
assistierte primäre Funktionsdauer ohne Thrombophilie in Monaten	18,8	8,1	0	13,9	24	24	24	84

6.1.2.8. Zusammenfassung Funktionsraten

Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Funktionsraten aufgelistet:

<i>primäre Funktionsrate</i>	aller Fisteln	nach 1 Jahr	44%
<i>primäre Funktionsrate</i>	aller Fisteln	nach 2 Jahren	39%
<i>primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>ohne</i> Thrombophilie	nach 1 Jahr	45%
<i>primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>mit</i> Thrombophilie	nach 1 Jahr	46%
<i>primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>ohne</i> Thrombophilie	nach 2 Jahren	39%
<i>primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>mit</i> Thrombophilie	nach 2 Jahren	46%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	aller Fisteln	nach 1 Jahr	87%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	aller Fisteln	nach 2 Jahren	84%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>ohne</i> Thrombophilie	nach 1 Jahr	90%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>mit</i> Thrombophilie	nach 1 Jahr	80%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>ohne</i> Thrombophilie	nach 2 Jahren	86%
<i>assistierte primäre Funktionsrate</i>	Patienten <i>mit</i> Thrombophilie	nach 2 Jahren	74%

6.1.3 Charakteristika der Dialysetherapie

6.1.3.1 Vorbereitung und Beginn der Dialysetherapie

Bei allen Studienpatienten bestand eine terminale Niereninsuffizienz mit der Indikation zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie in Form der Hämodialyse und somit zu einer operativen Anlage eines geeigneten Zugangs (siehe Einschlusskriterien). Nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Gefäßzugänge für die Hämodialyse: Interdisziplinären Arbeitsgruppe – GHIA“ sollte eine frühzeitige Vorstellung beim Gefäßchirurgen erfolgen, ca. drei Monate vor geplanter Hämodialysetherapie. Die durchschnittliche Zeit zwischen Fistel-OP und Beginn der Dialyse lag in der Studie bei ca. 5 Monaten, wobei die Spanne zwischen einigen Tagen und mehr als zwei Jahren variierte.

	Tage	Monate
Zeit zwischen Fistel-OP und Dialysebeginn	147 ± 161,8	4,8

Zur Visite 2, also ein Monat nach Fistelanlage, wurden nur 19 % der 105 Studienpatienten dialysiert. Die Visite 3, drei Monate nach Dialysebeginn, konnte bei ca. 2/3 der Studienpatienten stattfinden, das heißt, rund 1/3 der Patienten erhielt während der Beobachtungsdauer keine Dialysetherapie. Gründe hierfür waren zum einen die Fortführung der konservativen Therapie und zum anderen das vorzeitige Erreichen des Beobachtungsendes.

Dialyse zur Visite

	% von gesamt	n	gesamt n
Dialyse zur Visite 2 (1 Monat nach Fistelanlage)	19,0 %	20	105
Dialyse zur Visite 3 (3 Monate nach Dialysebeginn)	73,3 %	77	105
Dialyse zur Visite 4 (1 Jahr nach Fistelanlage)	59,0 %	62	105
Dialyse zur Visite 5 (2 Jahre nach Fistelanlage)	61,9 %	65	105

6.1.3.2 Durchführung der Dialysetherapie

Die Dialysepatienten wurden typischerweise dreimal pro Woche in den ambulanten Dialysezentren mit einer durchschnittlichen Wochenstundenzahl von 12,6 Stunden

therapiert. Es kam eine Vielzahl von Dialysatoren zum Einsatz, wobei überwiegend synthetische Membranen (Polysulfone, Polyamide, Polyethersulfone und PEPA) verwendet wurden. Die Verteilung zu den jeweiligen Visiten ist im Folgenden aufgelistet:

Art der Dialyse Membran Visite 2

	% von gesamt	n	gesamt n
Cellulose Membran	20,0 %	4	20
Synthetische Membran	75,0 %	15	20
Membran unbekannt	5,0 %	1	20

Art der Dialyse Membran Visite 3

	% von gesamt	n	gesamt n
Cellulose Membran	33,3 %	25	75
Synthetische Membran	56,0 %	42	75
Membran unbekannt	10,6 %	8	75

Art der Dialyse Membran Visite 4

	% von gesamt	n	gesamt n
Cellulose Membran	27,4 %	17	62
Synthetische Membran	62,9 %	39	62
Membran unbekannt	9,7 %	6	62

Art der Dialyse Membran Visite 5

	% von gesamt	n	gesamt n
Cellulose Membran	15,4 %	10	65
Synthetische Membran	73,8 %	48	65
Membran unbekannt	10,8 %	7	65

Zur Antikoagulation während der Hämodialysetherapie siehe „Patientencharakteristika / Antithrombotische Medikation“.

6.1.4 Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik

6.1.4.1 Prävalenz der Thrombophilie

Entsprechend der Definition, nach der eine Thrombophilie besteht, wenn mindestens ein starker thrombophiler Faktor vorliegt, zeigte sich in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 21 von 105 Patienten (20%) eine Thrombophilie.

Prävalenz der Thrombophilie in der vorliegenden Studie

	n	% von gesamt	gesamt n
Thrombophilie ja	21	20 %	105
Thrombophilie nein	84	80 %	105

Von den 17 Patienten, deren Fistel eine finale Dysfunktion zeigte, hatten 5 Patienten eine Thrombophilie, das entspricht rund 30%.

Prävalenz der Thrombophilie bei finaler Dysfunktion

	n	% von gesamt	gesamt
Fisteldysfunktion	17	16,2 %	105
- Thrombophilie ja	5	29,4 %	17
- Thrombophilie nein	12	70,6 %	17

Bei 15% der Patienten, deren Fistel einer Intervention zugeführt wurde, lag zu Studienbeginn eine Thrombophilie vor.

elektive Intervention mit/ohne Thrombophilie

	n	% von gesamt	gesamt
elektive Intervention	48	45,7 %	105
- mit Thrombophilie	7	14,6 %	48
- ohne Thrombophilie	41	85,4 %	48

Bei 5 von 31 Patienten mit einem primären Fistelversagen konnten starke thrombophile Faktoren nachgewiesen werden.

Primärversagen mit/ohne Thrombophilie

	n	% von gesamt	gesamt
Primärversagen	31	29,5 %	105
- mit Thrombophilie	5	16,1%	31
- ohne Thrombophilie	26	83,9 %	31

6.1.4.2 Prävalenz der Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutationen

Es konnte von 104 Patienten die Faktor-V-Leiden-Mutation bestimmt werden, wobei vier heterozygote und eine homozygote Mutation festzustellen waren. Des Weiteren wurden 103 Patienten auf eine Prothrombin-Mutation getestet. Es war eine heterozygote und keine homozygote Mutation nachweisbar.

Prävalenz der Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutationen

		nicht vorhanden	vorhanden	gesamt
Faktor V-Mutation G1691A	N	99	5	104
	% von gesamt	95,2 %	4,8 %	100 %
Prothrombin-Mutation G2010A	n	102	1	103
	% von gesamt	99 %	1 %	100 %

6.1.4.3 Prävalenz der Inhibitorenmängel

Da Protein C und S Vitamin-K-abhängig synthetisiert werden, kann deren Aktivität unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten nicht untersucht werden. Weil 14 Patienten dauerhaft oral antikoaguliert waren, konnten Protein C und Protein S nur bei 91 Patienten bestimmt werden. Eine Antithrombin-Aktivitätsminderung ≤ 70 % wurde als pathologisch gewertet.

Prävalenz der Inhibitorenmängel

		nicht pathologisch	pathologisch	gültig	gesamt
Antithrombin	n	104	1	105	105
	% von gesamt	99,0 %	1,0 %	100 %	100 %
	% von gültig	99,0 %	1,0 %		
Protein C	n	90	1	91	105
	% von gesamt	85,7 %	1,0 %	86,7 %	100 %
	% von gültig	98,9 %	1,1 %		
Protein S	n	91	0	91	105
	% von gesamt	86,7 %	0 %	86,7 %	100 %
	% von gültig	100 %	0 %		

6.1.4.4 Prävalenz eines erhöhten Faktor VIII

Bei der Beurteilung einer erhöhten Faktor-VIII-Aktivität muss berücksichtigt werden, dass dieser Faktor zu den Akute-Phase-Proteinen gehört und somit unspezifisch bei Entzündungsprozessen erhöht ist (114, 115). Bei der Gesamtauswertung wurde somit

nur ein erhöhter Faktor VIII bei CRP < 5 mg/l als pathologisch gewertet. Der Cut-off wurde bei 200% Aktivität festgelegt.

Prävalenz eines erhöhten Faktor VIII

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
Faktor VIII	n	49	56	105
	% von gesamt	46,7 %	53,3 %	100 %
Faktor VIII bei normalem CRP	n	75	30	105
	% von gesamt	71,4 %	28,6 %	100 %

6.1.4.5 Prävalenz eines erhöhten Fibrinogens

Eine Fibrinogenerhöhung > 390 mg/dl wurde nur bei normalen CRP-Werten (<5 mg/l) als pathologisch gewertet, da auch Fibrinogen ein Akute-Phase-Protein ist.

Prävalenz einer Fibrinogen Erhöhung

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
Fibrinogen	n	47	57	104
	% von gesamt	45,2 %	54,8 %	100 %

6.1.4.6 Prävalenz der Störung der Fibrinolyse – PAI-1 und Lp(a)

Von einem Patienten konnte kein Lp(a) und auch kein PAI-1 bestimmt werden, da die Probe nicht auswertbar war. Bei 39 von 104 Patienten fand sich ein erhöhtes Lp(a) \geq 50 mg/dl und bei 14 Patienten ein pathologischer PAI-1 Wert \geq 4,6 U/ml.

Prävalenz der Störung der Fibrinolyse PAI-1 und Lp(a)

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
PAI-1	n	90	14	104
	% von gesamt	86,5 %	13,5 %	100 %
Lp(a)	n	78	26	104
	% von gesamt	75,0 %	25,0 %	100 %

6.1.4.7 Prävalenz eines erhöhten Homocysteins

Die Bestimmung von Homocystein fand einmalig zur Visite 3 statt, also drei Monate nach Dialysebeginn. Es konnte von 74 Patienten Homocystein bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurden Werte über 30 µmol/l als pathologisch eingestuft. Die mittlere Homocysteinkonzentration im Plasma lag bei 27,4 +/- 9,8 µmol/l.

Prävalenz eines erhöhten Homocysteins

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
Homocystein	n	52	22	74
	% von gesamt	70,3 %	29,7 %	100 %

6.1.4.8 Prävalenz der Antiphospholipid-Antikörper zu Studienbeginn

Alle Antiphospholipid-AK wurden zu Studienbeginn und kontinuierlich im Verlauf, also zu jeder Visite, bestimmt. Gemäß den Richtlinien der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ wurde der Nachweis von AK als positiv gewertet, wenn diese zweimal im Abstand von zwölf Wochen erhöht gemessen wurden. Nicht bei allen 105 Patienten konnten alle AK getestet werden. Bei einem Patienten waren die ACL-AK vom Typ IgG nicht zu testen und von drei Patienten fehlen die β2-GP1-AK-Bestimmungen. Da 11 Studienteilnehmer mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert waren, konnten nicht alle Werte für das LA als gültig gewertet werden.

Die folgenden Tabellen zeigen Pathologien zu Studienbeginn, also vor Beginn einer Dialysetherapie:

Prävalenz des Lupus-Antikoagulans zu Studienbeginn

		nicht pathologisch	pathologisch	gültig	gesamt
LA > 1,5	n	92	8	100	105
	% von gesamt	87,6 %	7,6 %	95,2 %	100 %
	% von gültig	92 %	8 %		
LA > 1,3 < 1,5	n	88	9	97	103
	% von gesamt	85,4 %	8,7 %	94,2 %	100 %
	% von gültig	90,7 %	9,2 %		

Prävalenz der Cardiolipin-Antikörper zu Studienbeginn

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
ACL-AK IgG	n	101	3	104
	% von gesamt	97,1 %	2,9 %	100 %
ACL-AK IgM	n	103	2	105
	% von gesamt	98,1 %	1,9 %	100 %

Prävalenz der β 2-Glykoprotein1-Antikörper zu Studienbeginn

		nicht pathologisch	pathologisch	gesamt
β 2-GP1-AK IgG	n	97	5	102
	% von gesamt	95,1 %	4,9 %	100 %
β 2-GP1-AK IgM	n	98	4	102
	% von gesamt	96,1 %	3,9 %	100 %

6.1.4.9 Prävalenz von neuen Antiphospholipid-Antikörpern nach Dialysebeginn

Eine Nebenfrage der Arbeit war, ob Antiphospholipid-AK durch die Dialysetherapie induziert werden können. Die Antikörper wurden bei jeder Visite und einmalig 3 Monate nach Beginn der Hämodialyse (so genannte Visite 3) bestimmt. Drei Monate erschienen für die Induktion von Antiphospholipid-AK ausreichend. Gemäß den Richtlinien der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ wurde der Nachweis von Antikörpern als positiv gewertet, wenn diese zweimal im Abstand von zwölf Wochen erhöht gemessen wurden.

Von den 77 Patienten, die während des Beobachtungszeitraums eine Dialysetherapie erhielten, konnte bei 74 Patienten eine LA-Bestimmung ausgewertet werden. Bei drei Patienten konnte keine Auswertung erfolgen, da sie eine orale Antikoagulation erhielten, die das Ergebnis verfälschen. Bei 6 Dialysepatienten war bereits vor Dialysebeginn ein positives LA $> 1,5$ nachweisbar und bei 7 Patienten ein LA $> 1,3 < 1,5$.

Nach Einleitung der Dialysetherapie trat bei 6 Patienten ein grenzwertig positives LA mit einer Ratio von $> 1,3 < 1,5$ neu auf. Bei drei Patienten war ein deutliches LA mit einer Ratio $> 1,5$ neu nachweisbar. Ein Patient war vor Studienbeginn schwach positiv mit LA $> 1,3 < 1,5$ und nach Dialysebeginn deutlich positiv mit LA $> 1,5$.

neu nachweisbares Lupus-Antikoagulans nach Dialysebeginn

		nicht pathologisch	Neu pathologisch	gültig	gesamt
LA > 1,5	n	64	4	68	77
	% von gesamt	83,1%	5,2%	88,3%	100 %
	% von gültig	94,1%	5,9%		
LA > 1,3 < 1,5	n	61	6	67	77
	% von gesamt	79,2%	7,8%	87%	100 %
	% von gültig	91%	9%		

Die ACL-AK und β 2-GP1-Ak konnten bei 77 Patienten bestimmt und ausgewertet werden. Bei insgesamt 5 Dialysepatienten wurden bereits vor Dialysetherapie ACL-AK oder β 2-GP1-AK nachgewiesen. Nur bei einem Dialysepatienten traten nach Beginn der Dialyse neue AK auf.

Prävalenz der Cardiolipin-Antikörper bei Dialysepatienten

		nicht pathologisch	Insgesamt pathologisch	Neu Pathologisch	gesamt
ACL-AK IgG	n	72	4	1	77
	% von gesamt	93,5%	5,2%	1,3%	100 %
ACL-AK IgM	n	76	1	0	77
	% von gesamt	98,7%	1,3%	0%	100 %

Prävalenz der Cardiolipin-Antikörper bei Dialysepatienten

		nicht pathologisch	Insgesamt pathologisch	Neu Pathologisch	gesamt
β 2-GP1-AK IgG	n	73	4	0	77
	% von gesamt	94,8%	5,2%	0%	100 %
β 2-GP1-AK IgM	n	76	1	0	77
	% von gesamt	98,7%	1,3%	0%	100 %

6.2 Ergebnisse Teil 2: spezielle Statistik

Die Patientengruppen mit und ohne Endpunkte waren hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen und Fistel-Charakteristika miteinander vergleichbar.

Die *primäre Funktionsdauer* einer Fistel (Endpunkt 1) und die *assistierte primäre Funktionsdauer* einer Fistel (Endpunkt 2) wurden mit Hilfe der **Kaplan-Meier-Methode** für Thrombophilie und Nicht-Thrombophilie kalkuliert.

In dieser Analyse wurden die Daten aller bis dahin ereignisfreien Patienten spätestens nach zwei Jahren Follow-up nach Fistelanlage zensiert, da dann die Studienzeit beendet war. Daten von Patienten, die während der Studie verstarben oder nicht nachbeobachtet werden konnten (loss-to-follow-up), wurden ebenfalls zensiert, entweder am Todestag oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt.

Um den Einfluss der Thrombophilie auf eine verkürzte Fistelfunktionsdauer zu ermitteln, wurde zunächst eine **univariate Analyse** mittels des **Proportional-Hazards-Regression-Models (Breslow Methode)** angewandt. Die Proportional-Hazards-Annahme wurde anschließend mit dem PH-Test überprüft.

Im Folgenden war eine Adjustierung für die jeweils identifizierten Einflussfaktoren erforderlich, da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelte. Durch ein **Cox-Proportional-Hazards-Model** wurde eine **multivariate statistische Modelbildung** realisiert. Es wurden mögliche Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, BMI, Begleiterkrankungen, antithrombotische Medikamente sowie einzelne Laborparameter analysiert. Nur Faktoren, die einen p-Wert von $< 0,05$ aufwiesen, wurden als unabhängige Risikofaktoren berücksichtigt. Im ersten Schritt wurde der Einfluss der Thrombophilie allein ins Model eingeschlossen (unadjustierte Analyse), im zweiten weitere potentielle Einflussfaktoren (adjustierte Analyse).

6.2.1 Einfluss der Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion (Endpunkt1)

Als Endpunkt 1 galt das *Ende der primären Fistelfunktion*. Dieser war erreicht, wenn eine Fisteldysfunktion auftrat, also entweder ein thrombotischer Verschluss oder eine Insuffizienz. Fand eine Intervention statt, war der Endpunkt ebenfalls erreicht.

Die Follow-up-Zeit von Fistelanlage bis zum Endpunkt oder bis zum Loss-to-follow-up-Zeitpunkt betrug durchschnittlich 11 Monate pro Patient. Insgesamt lagen somit 1197 Beobachtungsmonate vor, was 100 Patienten-Jahren entspricht.

6.2.1.1 Kaplan-Meier-Analyse

Bis zu 200 Tagen nach operativer Fistelanlage sind in der Kaplan-Meier-Analyse keine Unterschiede in der primären Funktionsdauer von Fisteln bei Patienten *mit* Thrombophilie und der primären Funktionsdauer von Fisteln bei Patienten *ohne* Thrombophilie feststellbar. Bei Patienten *mit* Thrombophilie waren noch 46% der Fisteln funktionstüchtig, folglich 54% dysfunktional. Bei Patienten *ohne* Thrombophilie funktionierten 45% und 55% nicht (Abbildung 1).

In der folgenden Beobachtungszeit (> ein Jahr nach operativer Anlage) hatten Patienten *mit* Thrombophilie insgesamt weniger Fisteldysfunktionen. Alle Fisteln von Patienten *mit* Thrombophilie, die nach einem Jahr funktionstüchtig waren, waren auch nach zwei Jahren noch funktionstüchtig. Die *primäre-2-Jahres-Funktionsrate* bei Patienten *mit* Thrombophilie betrug demzufolge auch 46%.

Die *primäre-2-Jahres-Funktionsrate* bei Patienten *ohne* Thrombophilie lag jedoch nur bei 39%, das heißt 61% der Fisteln hatten den Endpunkt 1 innerhalb von zwei Jahren erreicht (Abbildung 1).

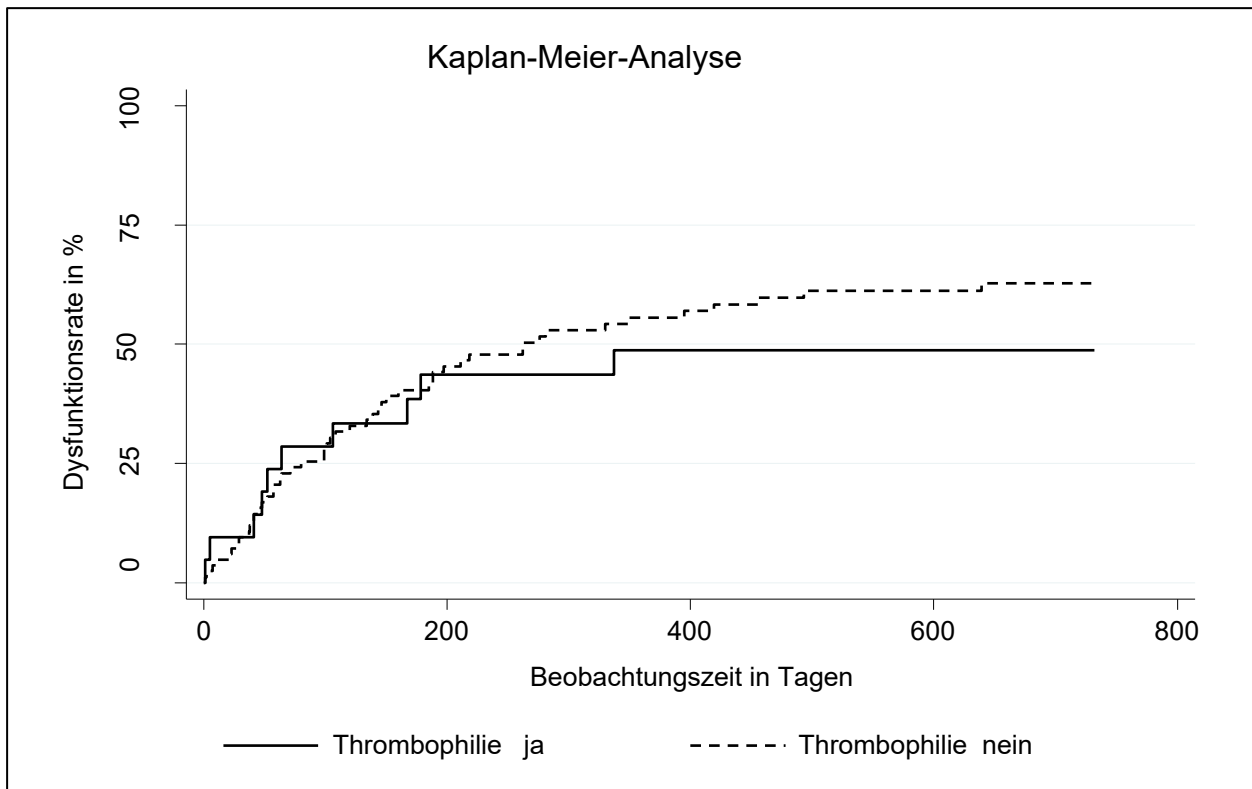


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse primäre Fisteldysfunktionsrate bei Thrombophilie ja/nein

6.2.1.2 univariate Analyse

Die univariate Analyse mittels des Proportional-Hazards-Regression-Modells (Breslow Methode) diente zur Schätzung des Einflusses des Faktors „Thrombophilie“ auf die *primäre Fistelfunktion*. Die Hazard Ratio von 0.75 scheint zunächst einen protektiven Effekt einer Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion zu zeigen. Da das 95%-Konfidenzintervall jedoch von 0,38 – 1,49 reicht und der p-Wert > 0,05 ist, kann keine Aussage zum Einfluss einer Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion getroffen werden.

Parameter	Haz Ratio	Standard Abweichung	z	p > [z]	[95 % Confidenz Interval]	
Thrombophilie	0.7573972	0.2626272	-0.80	0.423	.3838574	1.494437

Die Signifikanz der Proportional-Hazards-Annahme wurde mit dem PH-Test überprüft. Dieser zeigte sich nicht signifikant, sodass keine Bedenken gegen die Annahme des univariaten Tests bestehen.

PH-Test

Parameter	rho	chi ²	df	prob > chi ²
Thrombophilie	-0,17007	1,75	1	0,1863
globaler Test		1,75	1	0,1863

6.2.1.3 multivariate Analyse

Zur Adjustierung anderer Risikofaktoren wurde eine Cox-Regression-Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells durchgeführt.

Es wurden folgende Parameter in die multivariate Analyse einbezogen, um deren Einfluss zu überprüfen:

- Thrombophilie ja/nein
- einzelne thrombophile Parameter:
 - o Faktor-V-Leiden-Mutation ja/nein
 - o Faktor-VIII-Erhöhung stetig
 - o Faktor-VIII-Erhöhung ja/nein
 - o Lp(a) stetig
 - o Lp(a)-Erhöhung ja/nein
 - o PAI-1-Erhöhung ja/nein
 - o Fibrinogen-Erhöhung ja/nein
 - o LA Ratio > 1,5 ja/nein
 - o β 2-GP1-AK Typ IgG ja/nein
 - o β 2-GP1-AK Typ IgM ja/nein
 - o ACL-AK Typ IgG ja/nein
- Risikofaktoren
 - o Geschlecht männlich/ weiblich
 - o Alter stetig
 - o Body-Mass-Index (BMI) stetig
- Begleiterkrankungen
 - o Diabetes mellitus ja/nein
 - o Manifeste Arteriosklerose ja/nein
- Medikation
 - o Calcium-Antagonisten ja/nein
 - o ASS ja/nein
 - o Clopidogrel ja/nein
 - o orale Antikoagulation ja/nein
- Dialysetherapie ja/nein

Die Dialysetherapie ging als zeitabhängige Kovariate in das Model ein, da sie erst im Verlauf begonnen wurde und somit nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum Einfluss nehmen konnte.

Folgenden Faktoren konnten auf Grund der zu geringen Prävalenz nicht mit in die multivariate Analyse eingeschlossen werden: Prothrombin-Mutation, Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Protein-C-Mangel und erhöhte ACL-AK vom Typ IgM. Es gab auch Faktoren, die eine zu hohe Prävalenz aufwiesen und nicht eingeschlossen

wurden, wie zum Beispiel ein arterieller Hypertonus, der bei 98% der Patienten vorhanden war, und eine Hyperlipidämie, die bei 75% vorkam.

Der Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese auf Thrombosen und eine Homocystein-Erhöhung flossen ebenfalls nicht in die Auswertung, da diese Daten nicht von allen Patienten erfasst wurden. Eine Homocystein-Messung zum Beispiel erhielten nur 74 Patienten.

Nach dem schrittweisen Ausschluss der aufgelisteten Variablen aus dem Cox-Model zeigte sich, dass nur die beiden Parameter „Thrombophilie“ und „Dialysetherapie“ als eigenständige bzw. unabhängige Risikofaktoren für die *primäre Fistelfunktion* in Frage kamen.

Mit einer Hazard Ratio von 0.73 wäre die „Thrombophilie“ ein protektiver Faktor für die *primäre Fistelfunktion* gewesen. Eine statistische Signifikanz lag jedoch nicht vor, denn der p-Wert lag bei 0,371. Zudem reichte das 95%-Konfidenzintervall von 0,73 bis 1,45.

Auch die Kovariate „Dialysetherapie“ erreichte keine statistische Signifikanz. Bei einer Hazard Ratio von 1.48 hätte die „Dialysetherapie“ ein 48% erhöhtes Risiko hervorgerufen eine Fistelfunktionsverkürzung zu erleiden. Eine valide Aussage zum tatsächlichen Einfluss der beiden Parameter ist nicht möglich.

Parameter	Haz Ratio	Standard Abweichung	z	p > [z]	95 % Konfidenz-Intervall	
Thrombophilie	.7326602	.2546473	-0.90	0.371	.7307273	1.447941
Dialyse	1.487829	.4292398	1.38	0.168	.8452418	2.618939

Die Proportional-Hazards-Annahmen wurden mittels PH-Test überprüft und bestätigt.

PH-Test

Parameter	rho	chi ²	df	prob > chi ²
Thrombophilie	- 0.17958	1.96	1	0.1618
Dialyse	0.21375	2.37	1	0.1239
globaler Test		4.04	2	0.1326

6.2.2 Einfluss der Thrombophilie auf die assistierte primäre Fistelfunktion (Endpunkt 2)

Endpunkt 2 war das *Ende der assistierten primären Fistelfunktion* und wurde bei einer Fisteldysfunktion erreicht. Eine Intervention galt nicht als Endpunkt, sondern diente der assistierten Verlängerung der Fistelfunktion.

Die Follow-up-time von Fisteloperation bis zum Endpunkt 2 oder bis zum Loss-to-follow-up betrug durchschnittlich 18 Monate pro Patient und insgesamt somit 163 Patienten-Jahre.

6.2.2.1 Kaplan-Meier-Analyse

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass Fisteln von Patienten *mit* Thrombophilie eine kürzere *assistierte primäre Funktionsdauer* hatten als Fisteln von Patienten *ohne* Thrombophilie (Abbildung 2). Nach einem Jahr waren 20% und nach zwei Jahren 26% der Fisteln von Patienten *mit* Thrombophilie dysfunktional. Bei Patienten *ohne* Thrombophilie waren nach einem Jahr nur 10% und nach zwei Jahren lediglich 14% der Fisteln nicht mehr funktionstüchtig.

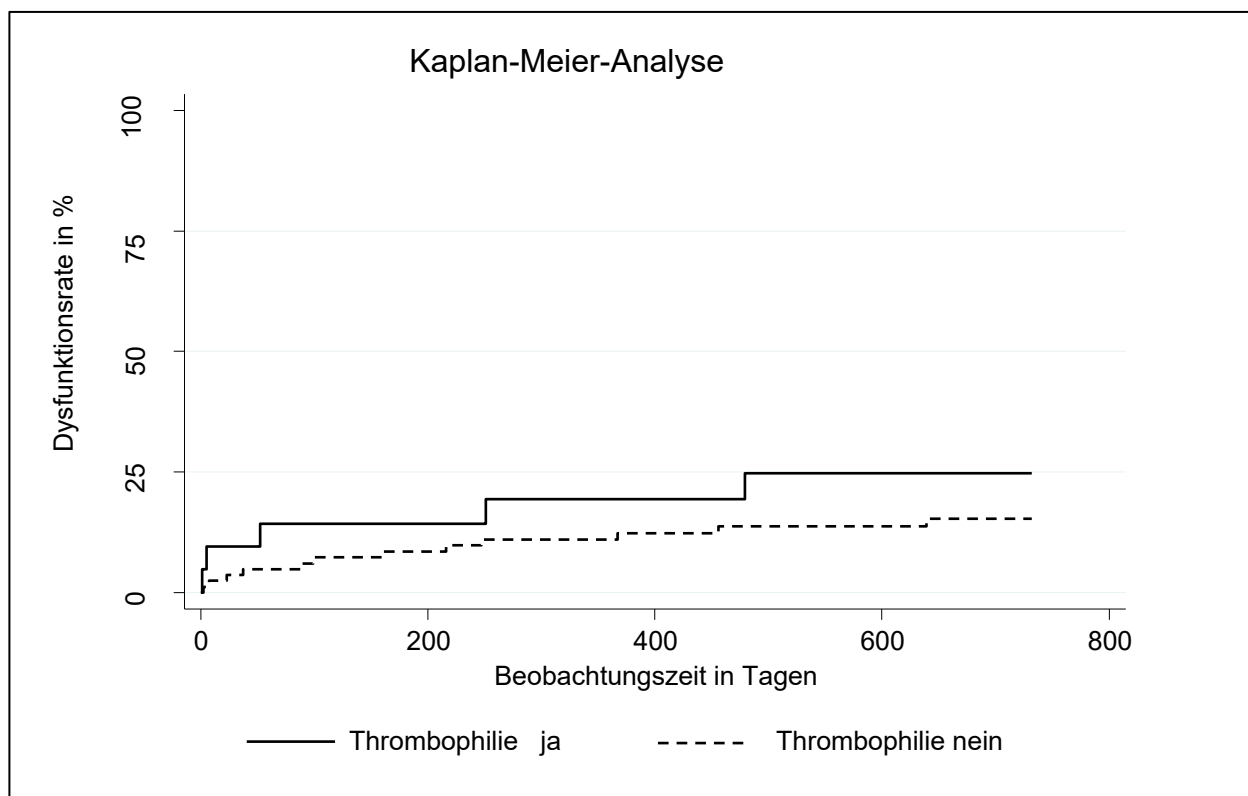


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse: assistierte primäre Fisteldysfunktionsrate bei Thrombophilie ja/nein

6.2.2.2 univariate Analyse

In der univariate Analyse mittels des Proportional-Hazards-Regression-Modells (Breslow Methode) wurde eine Hazard Ratio von 1.73 für den Faktor „Thrombophilie“ auf die *assistierte primäre Fistelfunktion* ermittelt. Dies könnte auf ein um 73% gesteigertes Risiko für eine Fisteldysfunktion bei Vorhandensein einer Thrombophilie hindeuten. Auf Grund des 95%-Konfidenzintervalls zwischen 0,61 und 4,93 und einem p-Wert von 0,299 kann jedoch keine Risikobewertung der Thrombophilie erfolgen.

Parameter	Haz Ratio	Standard Abweichung	Z	p > [z]	95 % Konfidenz-Intervall	
Thrombophilie	1.737425	.9248819	1,04	0.299	.61205	4.932027

Die Überprüfung der Proportional-Hazards-Annahme mittels PH-Test ergab keine Einwände.

PH-Test

Parameter	rho	chi ² (Unabhängigkeitstest)	Df (Freiheitsgrade)	prob > chi ²
Thrombophilie	- 0.13680	0.31	1	0.5753
globaler Test		0.31	2	0.5753

6.2.2.3 multivariate Analyse

Analog zum Endpunkt 1 wurde auch für Endpunkt 2 die multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression durchgeführt.

Von den analysierten Parametern zeigten sich zunächst drei Kovariaten als unabhängige Faktoren: die „Thrombophilie“, die „Dialysetherapie“ und die „Intervention“. Ein eindeutiger Risikofaktor konnte jedoch nicht ermittelt werden, da keine Vermutung eine statistische Signifikanz erreichte.

Für das Vorhandensein einer Thrombophilie wurde eine Hazard Ratio von 1.88 vermutet. Dies hätte bedeutet, dass sich bei vorhandener Thrombophilie die *assistierte*

primäre Fistelfunktion verkürzt. Da das 95%-Konfidenzintervall jedoch zwischen 0,6 und 5,4 liegt, konnte weiterhin keine eindeutige Risikozuordnung stattfinden.

Die Parameter „Dialysetherapie“ und „Intervention“ sind zeitabhängige Kovariaten, da sie erst im Verlauf eintraten.

Für die „Dialysetherapie“ wurde eine Hazard Ratio von 0.78 errechnet. Hätte das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht umfasst und wäre das Ergebnis statistisch signifikant gewesen, hätte die „Dialysetherapie“ einen protektiven Effekt auf die *assistierte primäre Fistelfunktion*. Das Konfidenzintervall reichte jedoch von 0,22 – 2,74 und der p-Wert lag bei 0,7.

Als dritter unabhängiger Parameter wurde die Kovariate „Intervention“ eruiert, jedoch gab es nach adjustierter Analyse keine signifikanten Wechselwirkungen mit der *Fistelfunktion*.

Parameter	Haz Ratio	Standard Abweichung	z	p > [z]	95 % Konfidenz-Intervall	
Thrombophilie	1.887983	1.014366	1.18	0.237	.6586712	5.41162
Dialyse	.7839796	.5012655	- 0.38	0.703	.2239023	2.745055
Intervention	2.212762	1.368047	1.28	0.199	.6586833	7.433491

Erneut wurde der PH-Test durchgeführt, um die Annahmen der proportionalen Hazards zu überprüfen. Es ergaben sich keine Beanstandungen.

PH-Test

Parameter	rho	chi ² (Unabhängigkeitstest)	Df (Freiheitsgrade)	prob > chi ²
Thrombophilie	- 0.13504	0.32	1	0.5701
Dialyse	0.32485	1.23	1	0.2676
Intervention	- 0.08331	0.12	1	0.7255
globaler Test		1.47	3	0.6883

7 Diskussion

Da der Dialysezugang für die Dialysetherapie essentiell ist und Probleme mit diesem eine Hauptursache für Krankenhausaufenthalte bei Dialysepatienten darstellen, ist ein funktionstüchtiger Zugang sowohl medizinisch als auch ökonomisch von großer Bedeutung. Zugleich können terminal niereninsuffiziente Patienten durch die fortschrittliche Therapie über viele Jahre mit der Hämodialyse behandelt werden. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung und zusätzlicher demografischer Entwicklungen ist mit stetig steigenden Patientenzahlen zu rechnen.

Die native arteriovenöse Fistel ist Mittel der Wahl als dauerhafter Dialysezugang. Durch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wird es für den Chirurgen zukünftig zur Herausforderung, geeignete Gefäße zu finden. Der Funktionserhalt eines angelegten Gefäßzugangs hat somit höchste Priorität. Alle Einflussfaktoren, die eine Verkürzung der Fistelfunktion hervorrufen, sollten möglichst minimiert werden.

Neben anatomisch und hämodynamisch bedingten Dysfunktionen sollten hyperkoaguable Gerinnungsstörungen als Ursache für einen Fistelverlust in Betracht gezogen werden. Es ist bekannt, dass die Zusammensetzung des Blutes zu thrombotischen Verschlüssen führen kann. Eine Thrombophilie lässt sich mit Standardantikoagulantien (Heparin, orale Antikoagulantien) effektiv therapieren. Somit sollte es möglich sein, die Lebensdauer einer nativen arteriovenösen Fistel beim Vorliegen einer Thrombophilie medikamentös positiv zu beeinflussen.

Auf dem Gebiet der Hämostaseologie gab es in den letzten Jahrzehnten enormen Wissenszuwachs. Da der Begriff Thrombophilie eine Vielzahl von größtenteils selten vorkommenden Störungen umfasst, muss zur Diagnostik ein breites Screening vorgenommen werden.

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Studien veröffentlicht, die den Einfluss thrombophiler Faktoren auf die Funktionsdauer von Gefäßzugängen für die Hämodialyse untersuchten. Die Studien sind jedoch sehr heterogen und die Ergebnisse teilweise widersprüchlich.

7.1 Prävalenzen der Gerinnungsparameter

7.1.1 Prävalenz der Thrombophilie

Entsprechend der Definition, nach der eine Thrombophilie besteht, wenn mindestens ein starker thrombophiler Faktor vorliegt, zeigen in dem untersuchten Patientenkollektiv 21 von 105 Patienten (20%) eine Thrombophilie. 59, also 56,2% der Patienten, waren zudem positiv für mindestens einen schwachen thrombophilen Faktor, ohne dass bei ihnen zusätzlich ein starker Faktor nachgewiesen wurde.

In der Vorarbeit zu der vorliegenden Studie, der **Klamroth-Studie** von 2013, zeigten 40,7% eine so genannte „schwere Thrombophilie“ (1). Diese war definiert als der Nachweis mindestens eines Mangels an Gerinnungsinhibitoren (AT, PC oder PS) oder einer FVL-Mutation oder einer PT-Mutation oder eines LA > 1,5 oder positiver ACL-AK vom Typ IgG. 29,1 % der Patienten hatten eine so genannte „milde Thrombophilie“ (FVIII-Erhöhung, PAI-1-Erhöhung, Lp(a)-Erhöhung, Homocystein-Erhöhung, ACL-AK vom Typ IgM). β 2-GP1-AK wurden nicht bestimmt.

Dass die Prävalenz der Thrombophilie in der Studie von Klamroth et al doppelt so hoch war als in der vorliegenden Arbeit, kann mehrere Ursachen haben.

Vermutlich waren in der Studie von 2013 vermehrt thrombophile Faktoren nachweisbar, die durch die Hämodialysetherapie induziert wurden. Beispiele sind der hohe Mangel an Gerinnungsinhibitoren und die häufige Homocystein-Erhöhung. Eventuell ist auch das Vorkommen der Lupus-Antikoagulanzen durch die Dialyse gesteigert worden. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns konnte auf eine längere Beobachtungszeit zurückgegriffen werden. Zwischen operativer Gefäßanlage und Labormessung lagen bis zu 21 Jahren. Dementsprechend war auch die Dialysetherapie bei den beobachteten Patienten bereits über mehrere Jahre durchgeführt worden, infolge derer ein Induktion stattgefunden haben könnte.

Eine weitere Begründung, warum die Prävalenz der thrombophilen Faktoren größer war als in der vorliegenden Arbeit, könnte der Fakt sein, dass die Messung der

Antiphospholipid-AK in der Klamroth Studie nur einmalig stattgefunden hat und somit auch die sporadisch auftretenden AK erfasst wurden. In der vorliegenden Studie wurden jedoch nur die Fälle als positiv gewertet, die sich in einer zweiten Messung im Mindestabstand von 12 Wochen bestätigten. Dadurch wurden ausschließlich die dauerhaft erhöhten AK-Titer berücksichtigt.

Des Weiteren wurden die Blutuntersuchungen in der Studie von 2013 immer nach dem Funktionsverlust eines Dialysezugangs vorgenommen. Da unter anderem thrombotische Verschlüsse stattfanden, könnte dieser postthrombotische Zustand die Gerinnungsparameter beeinflusst haben.

In der finnischen **Salmela-Studie**, ebenfalls von 2013, ließ sich bei 20% der Patienten mindestens ein starker Faktor nachweisen, was mit der vorliegenden Untersuchung konform geht (2). Eine „Thrombophilie“ war laut dieser Studie definiert als das Vorkommen eines Mangels an Inhibitoren oder einer FVL-Mutation oder einer PT-Mutation und lag bei 9% der Patienten vor. 11% der Patienten waren zusätzlich positiv für Antiphospholipid-AK. Schwache thrombophile Faktoren wie FVIII-Erhöhung, Fibrinogen-Erhöhung, D-Dimer-Erhöhung, Homocystein-Erhöhung und Antiphospholipid-AK wurden in der Salmela Studie bei 77% der Patienten nachgewiesen. Eine PAI-1-Bestimmung und eine Lp(a)-Messung fanden nicht statt.

In der kanadischen **Knoll-Studie**, die 2005 veröffentlicht wurde, zeigten 43,2% der Patienten mindesten einen thrombophilen Faktor (FVL-Mutation, PT-Mutation, Antiphospholipid-AK, FVIII-Erhöhung, Homocystein-Erhöhung, Lp(a)-Erhöhung) (4). Es wurde nicht zwischen starken und schwachen Faktoren unterschieden und die Prävalenzen der einzelnen Faktoren wurden nicht veröffentlicht, so dass ein direkter Vergleich nicht erfolgen kann. Zudem wurden die Inhibitoren der Gerinnung und PAI-1 nicht untersucht.

Bei Betrachtung der Studienergebnisse von Thrombophilie-Studien ist auffällig, dass unterschiedliche Faktoren in die Definition „Thrombophilie ja/nein“ einfließen. Ein direkter Vergleich ist daher nicht möglich, sodass eine differenzierte Betrachtung stattfinden muss.

7.1.2 Prävalenz der Inhibitorenmängel

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein AT-Mangel und ein PC-Defizit bei 1% der Patienten festgestellt werden. Ein PS-Mangel war bei keinem Patienten nachweisbar. Diese Messungen scheinen zunächst plausibel, da die Prävalenz der hereditären Inhibitorenmängel in der Normalbevölkerung bei unter 1% liegt (45, 46).

In einigen anderen Studien waren die Prävalenzen größer (1, 2, 35). Höchstwahrscheinlich waren in diesen Studien auch die sekundär erworbenen Mängel mit inbegriffen, die zum Beispiel durch die Einnahme von oralen Antikoagulantien hervorgerufen werden können. Auch könnten die Inhibitorenmängel in Zusammenhang mit einer langjährigen Dialysetherapie stehen (35, 109).

7.1.3 Prävalenz der Mutationen von Faktor V (FVL) und Prothrombin (PT)

In der vorliegenden Studie wurden vier heterozygote und eine homozygote **FVL-Mutationen** festgestellt. Die Prävalenzen stimmen mit anderen Beobachtungen bei Kaukasiern überein (51, 73, 116).

Homozygote **PT-Mutations-Träger** sind extrem rar und waren auch in der vorliegenden Studie nicht vorhanden. Eine heterozygote PT-Mutation konnte nur bei einem Patienten nachgewiesen werden, was unter der Prävalenz für Europa liegt. Im Durchschnitt sind 2% der Bevölkerung für eine heterozygote PT-Mutation positiv, wobei ein Nord-Süd-Anstieg zu verzeichnen ist (117). Andere Studien mit Dialysepatienten konnten bei 2,5 % bis 3,5 % der Patienten eine Mutation nachweisen (1, 3, 73).

7.1.4 Prävalenz einer Faktor-VIII- und Fibrinogen-Erhöhung

Bei 28,6% der Patienten konnte eine **erhöhte FVIII-Aktivität** festgestellt werden. Dies ist im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung sehr hoch. In der Leiden-Thrombophilie-Studie von Koster et al waren es lediglich 11% (59).

Die Aktivität von FVIII kann durch viele Parameter beeinflusst werden. Vor allem die terminale Niereninsuffizienz (111, 112), Begleiterkrankungen wie der Diabetes mellitus und eine Hypertriglyceridämie (118) und das fortgeschrittene Lebensalter der teilnehmenden Studienpatienten (das durchschnittliche Alter lag bei 67 Jahren) können die konstante FVIII-Erhöhung hervorrufen haben (118, 119).

Die Prävalenz einer **Fibrinogen-Erhöhung** > 390 mg/dl lag bei rund 55%. Dies ist höher als in den anderen Thrombophilie-Studien. Salmela et al zum Beispiel errechneten eine Prävalenz von nur 23%, wählten aber auch einen höheren Cut-off von 590 mg/dl (2). In der Studie von Song et al, in der Fibrinogen als Risikofaktor von Komplikationen von Prothesenshunts gesehen wurde, betrug der Cut-off 460 mg/dl und wurde von 43% der Patienten überschritten (65).

Eine Erhöhung von funktionstüchtigem Fibrinogen ist meist erworben, unter anderem durch die Niereninsuffizienz (69, 120). Des Weiteren ist eine permanente Hyperfibrinogenämie oft mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert wie arterieller Hypertonus, Cholesterinerhöhung, Nikotinabusus und Diabetes mellitus (121, 122). Die vorliegende Patientenklientel der Studie wies zum großen Teil diese Risikofaktoren auf.

7.1.5 Prävalenzen einer PAI-1- und Lp(a)-Erhöhung

In der vorliegenden Studie wurde die Aktivität des freien, aktiven **PAI-1** mittels kinetischer Farbmessung durchgeführt. Werte $\geq 4,6$ U/ml galten als erhöht. Dies traf bei 13,5% der Patienten zu.

Prävalenzen bezüglich einer erhöhten PAI-1-Aktivität sind jedoch in der Literatur selten genannt, da vorwiegend die Antigenmenge bestimmt wird (61, 69). Zum Vergleich der Prävalenz dient somit lediglich die vorrangegangene Klamroth Studie von 2013. Hier zeigten bei gleicher Labormethodik 37,5% der Patienten eine erhöhte Aktivität, also fast dreimal so viele (1).

Wie auch andere Gerinnungsfaktoren wird die PAI-1-Aktivität von zahlreichen Parametern beeinflusst. Unter anderem sind Entzündungsprozesse, eine Adipositas mit vermehrter PAI-1 Bildung im Fettgewebe, eine Hypertriglyceridämie, eine Hyperlipidämie und eine Insulinresistenz für eine PAI-1-Aktivitätssteigerung verantwortlich (123). Ob PAI-1 auch durch die Nierenfunktion beeinflusst wird, ist derzeit unklar. Einige Arbeiten konnten auch eine erhöhte Aktivität bei Urämie (120) und bei Hämodialysetherapie (112) messen.

Bei **Lp(a)** ist bereits bekannt, dass bei terminaler Niereninsuffizienz und insbesondere bei Hämodialysepatienten doppelt so hohe Werte gegenüber Gesunden auftreten können (124). Daher wurden in der vorliegenden Studie nur Konzentrationen ≥ 50 mg/dl als pathologisch eingestuft. 25% der Patienten überschritten diesen Cut-off. In der Untersuchung von Klamroth et al lag die Anzahl bei 20% (1). In gesunden Patientenkollektiven wurden erhöhte Plasmalevel von > 30 mg/dl zu 13% eruiert (125). Im Gegensatz zu den anderen Blutfetten ist der Lp(a)-Plasmaspiegel nicht vom Lifestyle abhängig, sondern vor allem genetisch determiniert (126).

7.1.6 Prävalenz eines erhöhten Homocysteins

Ein Nüchtern-Homocystein-Spiegel von > 27 $\mu\text{mol/l}$ gilt bei Niereninsuffizienten als erhöht (84, 87). In der vorliegenden Studie waren bei rund 30% der untersuchten Dialysepatienten Homocysteinwerte über 30 $\mu\text{mol/L}$ nachweisbar. Dieses Ergebnis korreliert gut mit anderen Studien mit Dialysepatienten (84).

7.1.7 Prävalenz der Antiphospholipid-Antikörper vor Dialysebeginn

Zu Studienbeginn wiesen 8% der Patienten ein **LA** $> 1,5$ auf. Rund 9% zeigten ein schwächeres Ergebnis zwischen 1,3 und 1,5. In der Normalbevölkerung lassen sich jedoch nur bei 0 bis rund 4% ein positives LA nachweisen (127- 129).

Vermutlich sind die zum Teil erhöhten Titer durch die Niereninsuffizienz begründet, die ein gesteigertes Vorkommen der AK hervorrufen können. Je nach Typ sind bei niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Nierengesunden drei- bis viermal erhöhte Titer nachweisbar (96, 108).

Problematisch beim Vergleich von Studien mit Bestimmung von LA ist, dass in der Vergangenheit eine Standardisierung der Messmethoden fehlte (130). Derzeit werden von dem Scientific-Standardization-Committee (SSC) der Internationalen-Society-on-Thrombosis-and-Haemostasis (ISTH) zwei Tests zum Nachweis von LA empfohlen: aPTT (aktivierte partielle Thromoplastin Zeit) und dRVVT (dilute Russell's viper venom time) (113). Die neusten Guidelines empfehlen, beide Tests zu verwenden. Ein LA gilt dann als nachgewiesen, wenn einer der beiden Tests positiv ist und sich diese Positivität bei einer zweiten Messung nach mindestens 12 Wochen bestätigt (92, 113). In der vorliegenden Studie wurden demzufolge beide Testverfahren eingesetzt und die Messungen wiederholt. Da jedoch die aPTT-Messung durch die Einnahme von oralen Antikoagulantien und von Heparinen beeinflusst wird, ist sie in Studien mit Dialysepatienten, die häufig Heparin erhalten, nur eingeschränkt geeignet. Auch eine Akute-Phase-Reaktion mit erhöhtem FVIII beeinflusst den Test (113). Der dRVVT ist hochspezifisch und wird weder durch Heparine noch durch FVIII beeinflusst (130).

Für die Messung von ACL-AK und β 2-GP1-AK werden standardisierte Enzym-linked Immunosorbent Assays (ELISA) verwendet, sodass hier ein direkter Vergleich mit anderen Studien besser möglich ist.

ACL-AK vom Typ IgG waren bei 2,9% und vom Typ IgM bei 1,9% der Patienten der vorliegenden Studie konstant nachweisbar. Dies korreliert mit Angaben aus der gesunden Bevölkerung (127- 129, 131).

β 2-GP1-AK zeigte sich bei 4,9% (Typ IgG) beziehungsweise bei 3,9% (Typ IgM) der Patienten der vorliegenden Studie dauerhaft positiv. Bei gesunden Personen wird eine Prävalenz von 2,7% angegeben (100).

7.1.8 Zusammenfassung Prävalenzen

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Prävalenzen der hereditären thrombophilen Faktoren, wie die FVL-Mutation, die PT-Mutation und die Inhibitorenmängel, mit denen der Normalbevölkerung annähernd übereinstimmen. Auch die Antiphospholipid-AK wurden vor Beginn der Dialysetherapie ähnlich hoch wie in anderen Studien gemessen, obwohl hier ein Vergleich mit älteren Studien auf Grund der fehlenden Messstandardisierung erschwert ist.

Die anderen untersuchten Faktoren sind vielen Störungen unterlegen, wobei die chronische Niereninsuffizienz bei vorliegender Patientenklientel den größten Einfluss ausübt. Daher ist es plausibel, dass eine Erhöhung von FVIII, PAI-1, Lp(a) und Homocystein weit häufiger vorkommt als bei gesunden Patienten. Die sehr hohe Prävalenz der Hyperfibrinogenämie kann zudem Folge eines zu niedrig gewählten Cut-off sein. Problematisch ist, dass Faktoren, die nicht oder nur selten nachweisbar sind oder die bei fast allen Patienten vorkommen, keine adäquate Analyse zur Risikobewertung bezüglich der Fistelfunktion zulassen.

7.2 Funktionsdauer der Fisteln und Einfluss einer Intervention

In der vorliegenden Studie wurden nach der Nomenklatur von Sidawy (15), das Ende der *primären Fistelfunktion* und das Ende der *assistierten primären Fistelfunktion* als Endpunkte festgelegt.

Die *primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und jeglicher Intervention oder die Zeit zwischen operativer Anlage und einer Dysfunktion beziehungsweise einem Verschluss.

Die *assistierte primäre Funktionsdauer* ist die Zeit zwischen operativer Anlage und Verschluss oder einer Dysfunktion, die nicht mehr behoben werden kann. Vorherige Interventionen zur Erhaltung der Fistelfunktion gelten nicht als Endpunkt, sondern dienen als Assistenz zum Erhalt der Funktion.

Die jeweiligen Endpunkte wurden auch erreicht, wenn die 2-jährige Beobachtungszeit endete. Wie lange diese Fisteln nach Studienende noch funktionstüchtig waren, war nicht Gegenstand dieser Studie.

In der vorliegenden Studie betrug die Rate an *primär funktionsfähigen* Fisteln nach einem Jahr 44%. Nach zwei Jahren waren noch 39% aller Fisteln *primär funktionsfähig*.

In der Literatur liegen die Angaben für die *primäre Funktionsrate* von nativen Fisteln nach einem Jahr zwischen 43 und 90% (132). Die große Spannweite kann unter anderem damit erklärt werden, dass einige Studien in ihren Funktionsanalysen Fisteln ausschließen, die ein Primärversagen durch fehlende Reifung oder Frühverschlüsse zeigen. Dadurch werden bessere Funktionsraten erzielt (2, 132). Eine Arbeit, bei der Fistelfunktionsraten nach der Definition von Sidawy in *primär* und *assistiert primär* unterschieden wurden, ist die Studie von Field et al (133). In der Field-Studie lag die *primäre Funktionsrate* für Unterarmfisteln nach einem Jahr bei 41% und nach zwei Jahren bei 34%. Für die Ellenbogenfisteln betrug sie nach einem Jahr 51% und nach zwei Jahren 38%. Die Raten der vorliegenden Studie gehen mit der Field-Studie konform. Eine Ursache der anscheinend schlechten *primären Fistelfunktion* ist die

Tatsache, dass eine Intervention immer einen Endpunkt darstellt. Rund 46% der Fisteln wurden in der vorliegenden Arbeit operativ oder radiologisch revidiert um einen Verlust zu verhindern. Durch diese sogenannte Assistenz konnte die *assistierte primäre Funktion* von 87% der Fisteln nach einem Jahr und 84% nach zwei Jahren erhalten bleiben.

Der große Unterschied zwischen *primärer Funktionsrate* und *assistierter primärer Funktionsrate* zeigt den Erfolg der Interventionen. Ein Beleg für einen positiven Einfluss des Parameters „Intervention“ konnte jedoch durch die statistische Analyse in der vorliegenden Arbeit nicht erzielt werden.

Dass elektive Interventionen zu einer Verringerung der Thromboserate und einer verlängerten primären Funktionsdauer führen können, wurde bereits in den 90er-Jahren festgestellt (134) und in einer Metaanalyse von 2008 bestätigt (135). In einer prospektiven Studie von Golledge et al ließ sich die 2-Jahres-Funktionsrate von Unterarmfisteln durch die Zuhilfenahme von Interventionen von 56% (*primäre Funktionsrate*) auf 63% (*assistierte primäre Funktionsrate*) steigern (136). Eine neuere prospektive Studie von 2008 sah durch funktionserhaltende Interventionen eine Steigerung der *primären 1-Jahres-Funktionsrate* von nativen Fisteln von 49% auf 64% (137).

Da in vielen Studien nicht genau zwischen *primärer* und *assistierter primärer Funktionsdauer* unterschieden wird, konzentriert sich die Diskussion dieser Arbeit hauptsächlich auf die Faktoren, die Einfluss auf die Fistelfunktion nehmen.

Des Weiteren wurde die *funktionelle Funktionsdauer*, also die Funktionsdauer ab dem Zeitpunkt der Hämodialyse, nicht ermittelt, da 38% der Fisteln nach 730 Tagen Beobachtungszeit noch nicht für die Hämodialyse genutzt wurden.

7.3 Einfluss der Thrombophilie auf die Fistelfunktion

Es wurden 105 Patienten mit einer primären, nativen Fistel untersucht, deren Funktionsdauer über maximal zwei Jahre nach operativer Anlage beobachtet wurde. Bei allen Patienten wurde im Vorfeld ein umfangreiches Thrombophilie-Screening vorgenommen. Die Operation und die präoperative Evaluation erfolgten durch eine einzige Gefäßchirurgin. Das postoperative Monitoring wurde ebenfalls größtenteils von dieser Gefäßchirurgin durchgeführt oder von den Dialyseeinrichtungen übernommen. Wenn nötig, fanden elektive Interventionen zum Erhalt der primären Fistelfunktion statt.

Die Frage, die durch diese Arbeit geklärt werden sollte, lautete: Ist bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit nachgewiesenen thrombophilen Störungen die Funktionsdauer einer primären, nativen arteriovenösen Dialysefistel kürzer als bei Patienten ohne thrombophile Störungen?

7.3.1 Einfluss der Thrombophilie auf die primäre Fistelfunktion

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass bis zu einem Jahr nach operativer Fistelanlage kein Unterschied in der *primären Funktionsdauer* von Fisteln bei Patienten *mit* Thrombophilie und bei Patienten *ohne* Thrombophilie festzustellen war. Paradoxerweise hatten die Patienten *mit* Thrombophilie aber im folgenden Beobachtungszeitraum weniger Fisteldysfunktionen.

In der multivariaten Analyse lag die Hazard Ratio für die Thrombophilie bei 0.73. Somit hätten Patienten *mit* Thrombophilie ein geringeres Risiko, eine Fisteldysfunktion zu bekommen, gegenüber Patienten *ohne* Thrombophilie. Da aber keine statistische Signifikanz für diese Annahme besteht, wird am ehesten ein Zufall vorliegen. Zudem reichte das 95%-Konfidenzintervall von 0,73 bis 1,45, sodass die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte. Diese lautet: Die Thrombophilie ist nicht assoziiert mit der Funktionsdauer einer primären, nativen arteriovenösen Fistel bei terminal niereninsuffizienten Patienten

Durch die vorliegende Studie kann keine Aussage zum tatsächlichen Risiko einer Thrombophilie auf die *primäre Fistelfunktion* getroffen werden.

7.3.2 Einfluss der Thrombophilie auf die assistierte primäre Fistelfunktion

Betrachtete man die *assistierte primäre Fistelfunktion* in der Kaplan-Meier-Analyse, so scheint diese bei Patienten *mit* Thrombophilie deutlich verkürzt gegenüber Patienten *ohne* Thrombophilie.

In der multivariaten Analyse ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Da das Konfidenzintervall und die Hazard Ratio jedoch einen Trend zeigen > 1 zu liegen (HR = 1.88; CI: 0.65 – 5.41 im 95%-Konfidenzintervall), könnte dies auf einen negativen Einfluss der Thrombophilie auf die assistierte primäre Fistelfunktion hindeuteten.

Letztendlich konnte mit Hilfe der vorliegenden Studie **kein Zusammenhang** zwischen thrombophilen Störungen und einer verkürzten *primären* oder *assistierten primären Funktionsdauer* einer primären nativen Dialysefistel festgestellt werden.

7.3.3 Vergleich mit anderen Studien

Es gibt mehreren Studien, die den Zusammenhang einer Thrombophilie als eine wesentliche Rolle bei Patienten mit Fisteldysfunktionen, vor allem bei thrombotischen Fistelverschlüssen, zeigten (1 - 4).

In der retrospektiven **Klamroth-Studie** von 2013, die dieser Arbeit vorangestellt war, hatten Patienten mit einer Thrombophilie eine verkürzte Funktionsdauer von Gefäßzugängen (1). Das Risiko war um 43% (bei einer milden Thrombophilie) beziehungsweise 105% (bei einer schweren Thrombophilie) erhöht. Eine milde Thrombophilie lag vor, wenn mindestens ein schwacher thrombophiler Faktor (FVIII-Erhöhung, PAI-1-Erhöhung, Lp(a)-Erhöhung, Homocystein-Erhöhung $> 30 \mu\text{mol/l}$, positive ACL-AK vom Typ IgM) nachweisbar war. Eine schwere Thrombophilie war definiert als das Vorliegen einer der folgenden Faktoren: Mangel eines Gerinnungsinhibitors, FVL-Mutation, PT-Mutation, LA $> 1,5$ oder positive ACL-AK vom Typ IgG.

In der vorliegenden Studie wurde in der univariaten Analyse nur der Einfluss einer „deutlichen Thrombophilie“ untersucht, die in ihrer Definition der „schweren Thrombophilie“ der Klamroth Studie entspricht. Schwache thrombophile Faktoren wurden nicht zusammengefasst, sondern nur als Einzelfaktoren auf ihren Einfluss hin getestet. Wie bereits erörtert, waren in der vorliegenden Studie nur halb so viele Patienten von einer deutlichen bzw. schweren Thrombophilie betroffen als in der Klamroth-Studie. Diese Differenz entstand vor allem durch den häufigen Nachweis eines AT-, PC- und PS-Mangels in der Klamroth-Studie. Eventuell wurde der Mangel an Gerinnungsinhibitoren in der Klamroth-Studie sekundär durch die langjährige Dialysetherapie hervorgerufen. Im Gegensatz zur Klamroth-Studie untersuchte die vorliegende Studie jedoch ausschließlich den Einfluss der thrombophilen Faktoren, die bereits vor Beginn der Dialysetherapie nachweisbar waren. Es kann angenommen werden, dass sekundär erworbene thrombophile Faktoren im Laufe der Dialysejahre die Funktion der Gefäßzugänge beeinflussen, was jedoch nicht Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit war.

In der Klamroth-Studie von 2013 wurden neben nativen Fisteln (62,3%) auch Prothesenshunts (37,7%) beobachtet. Es wurde ein stratifiziertes Cox-Modell zur multivariaten Analyse angewandt, da ein künstlicher Shunt per se einen Risikofaktor für eine verkürzte Funktion darstellt. Dies wurde in der vorliegenden Studie umgangen, indem nur native Fisteln beobachtet wurden. Nachteil dieser Selektion war die niedrigere Patientenzahl mit 105 gegenüber 199 in der Klamroth-Studie.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit nur die primären Fisteln beobachtet und nicht wie zuvor mehrere Dialysezugänge pro Patient. Somit reduzierte sich die Zahl der beobachteten Zugänge auf ebenfalls 105, während in der Klamroth-Studie 499 Zugänge ausgewertet wurden.

Eine weitere große Studie zum Thema Thrombophilie und Gefäßzugänge ist die **Fall-Kontroll-Studie von Knoll et al** aus Kanada (4). Hier wurden 419 Patienten und deren Dialysezugänge eingeschlossen, von denen 91% Fisteln und nur 9 % Prothesenshunts waren. Endpunkt stellte ein thrombotischer Verschluss dar, jedoch nicht eine Intervention. Es wurden nur funktionierende Zugänge analysiert, die definiert waren

durch eine erfolgreiche Punktierbarkeit und einen ausreichenden Fluss an der Dialyse. Das heißt, Zugänge die vor der Nutzung für die Dialysetherapie eine Dysfunktion aufwiesen (insgesamt 345) oder gar nicht für die Dialysetherapie nutzbar waren (insgesamt 21), wurden nicht beobachtet. Durch diese Selektion wurde der Einfluss der Thrombophilie auf die *assistierte funktionelle primäre Funktionsdauer* untersucht, nicht jedoch auf die *(assistierte) primäre Funktionsdauer*.

Ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Studie ist die retrospektive Durchführung des Thrombophilie-Screenings in der Knoll-Studie. Patienten waren zuvor teilweise bis zu 4,5 Jahre lang mittels der Hämodialyse therapiert worden. Somit wurde, ähnlich wie bei der Klamroth-Studie, keine Trennung zwischen primär vorhandenen Faktoren und eventuell sekundär erworbenen Faktoren vorgenommen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch nur die primär vor Dialysetherapie vorhandenen Faktoren in die Analyse einbezogen.

In der Knoll-Studie stellte sich in der multivariaten Analyse nach Adjustierung eine Odds Ratio von 2.42 mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 1.47 - 3.99 für einen Funktionsverlust des Gefäßzugangs für Patienten mit Thrombophilie dar. Die Definition „Thrombophilie“ umfasste den Nachweis mindesten einer der folgenden Faktoren: FVL-Mutation, PT-Mutation, FVIII-Erhöhung > 237 IU/dl, Homocystein-Erhöhung > 28,9 µmol/L, Lp(a)-Erhöhung > 46 mg/dl, Nachweis eines LA oder ACL-AK vom Typ IgG oder IgM. Eine wiederholte Messung der Antiphospholipid-AK fand nicht statt, sodass auch sporadisch vorkommende AK in die Risikobewertung eingeflossen sind. β2-GP1-AK und die Inhibitoren AT, PC und PS wurden in der Knoll-Studie nicht bestimmt. Es kann also kein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie erfolgen, da eine andere Definition der „Thrombophilie“ benutzt wurde.

Als Einzelparameter wurde in der Knoll-Studie der Nachweis einer heterozygoten FVL-Mutation (Odds Ratio 3.9), eine FVIII-Erhöhung > 237 IU/dl (Odds Ratio 2.4), Lp(a) > 46 mg/dL und eine Homocystein-Erhöhung (Odds Ratio 2,43) für einen späten thrombotischen Verschluss identifiziert. Die Prävalenzen der einzelnen Parameter wurden nicht veröffentlicht.

Molino et al veröffentlichten 2004 und 2005 Studiendaten von 70 Dialysepatienten mit nativen Fisteln aus Italien (61, 112). Es wurde ein umfangreiches Thrombophilie-Screening durchgeführt, das unter anderem FVL-Mutation, PT-Mutation, AT-Mangel, PC-Mangel, PS-Mangel, Fibrinogen, PAI-1, FVIII, Homocystein und Antiphospholipid-AK umfasste. Der Begriff „Thrombophilie“ wurde in den Molino-Studien nicht klar definiert. Des Weiteren kam keine multivariate Analyse zur Durchführung. Es wurde lediglich eruiert, ob zwischen Patienten mit thrombotischen Ereignissen (unter anderem der Fistel) und thrombosefreien Patienten ein Unterschied bezüglich der Prävalenzen der Gerinnungsfaktoren besteht. Bei Patienten mit Fistelthrombosen traten eine PAI-1-Erhöpfung, eine FVIII-Erhöpfung und einer Homocystein-Erhöpfung signifikant häufiger auf. Des Weiteren waren auch folgende Antiphospholipid-AK häufiger nachweisbar: ACL-AK vom Typ IgM, Anti-Prothrombin-Antikörper vom Typ IgM und IgG, Anti-Protein-C-Antikörper und Anti-Protein-S-Antikörper. Die Labormessungen der Antiphospholipid-AK erfolgten jedoch auch in dieser Studie jeweils nur einmalig, sodass passagere Erhöhungen nicht ausgeschlossen wurden. Zudem sind die Bestimmungen nach stattgehabtem Ereignis durchgeführt worden, sodass zwischen Ursache und Folge einer Fistelkomplikation nicht differenziert werden kann. Ferner fand auch bei diesen Studien zum Messzeitpunkt bereits eine mehrmonatige Dialysebehandlung statt, die die Prävalenzen der Gerinnungsfaktoren beeinflusst haben könnte.

2009 wurde von **Danis et al** eine Arbeit aus der Türkei veröffentlicht, die die Funktion von 189 Fisteln retrospektiv begutachtete (3). Es wurden folgende thrombophile Parameter untersucht: Albumingehalt, Lipide, Folsäure, Vitamin-B12-Mangel < 240 pg/ml, Homocystein-Erhöpfung >26 µmol/l, PC-Mangel < 72%, PS-Mangel < 64,4%, AT-Mangel < 102%, FVIII-Erhöpfung > 150%, Fibrinogen-Erhöpfung > 488, ACL-AK (IgG und IgM), FVL-Mutation, PT-Mutation, MTHFR-(C677T)-Mutation.

Keiner der untersuchten Faktoren konnte als Risikofaktor für ein *Primärversagen* identifiziert werden. Ein *primäres Fistelversagen* lag vor, wenn die Fistel nie hätte für die Dialyse genutzt werden können.

Ein Funktionsverlust nach Dialysebeginn, ein so genanntes Spätversagen, beziehungsweise die *funktionelle primäre Fistelfunktionsdauer* wurde signifikant durch einen Albumin-, AT- und PS-Mangel beeinflusst.

Die AT-Aktivität galt in der vorliegenden Studie erst ab $< 70\%$ als zu niedrig. Nur ein Patient wies nach dieser Definition in der vorliegenden Studie einen Mangel auf. Durch diese geringe Prävalenz konnte statistisch kein Unterschied zwischen Patienten mit Fisteldysfunktion und Patienten ohne Fisteldysfunktion gezeigt werden. In der Danis-Studie wies auch nur ein Patient eine Antithrombin-Aktivität unter 75% auf. Daher erhöhten Danis et al den Cut-off auf 102% , was der 25sten Perzentile entsprach. In die statistische Analyse konnten dadurch 29 Patientendaten einbezogen werden. Hierdurch wurde in der Danis-Studie ein Unterschied der *funktionellen primären Fistelfunktionsdauer* bei Antithrombin-Mangel sichtbar.

Bei der PS-Aktivität decken sich die Cut-off-Werte beider Studien besser: In der Danis-Studie betrug er $64,4\%$ und in der vorliegenden Studie 50% für Frauen bzw. 65% für Männer. In der vorliegenden Studie wurden die Cut-offs jedoch von keinem Patienten unterschritten, sodass das Risiko für eine Fisteldysfunktion bei PS-Mangel in der vorliegenden Untersuchung nicht ermittelt werden konnte.

Nachteile der Danis-Studie sind neben der fehlenden Bestimmung von LA, β_2 -GP1-AK, PAI-1 und Lp(a), die retrospektive Datenerhebung und die fehlende multivariate Analyse. Der Einfluss mehrerer als „Thrombophilie“ zusammengefasste Parameter wurde nicht analysiert.

Eine prospektive Studie aus Tschechien, die 1994 von **Charvát et al** veröffentlicht wurde, untersuchte 81 Patienten, die vor nativer Fistelanlage ein Thrombophilie-Screening erhielten (34). Bei den 18 Patienten, bei denen Fistelverschlüssen innerhalb von 6 Monaten nach operativer Anlage auftraten, wurde eine signifikante PAI-1-Erhöpfung festgestellt (3.3 ± 0.6 i.u. gegenüber 2.6 ± 0.8 i.u.). Durch das prospektive Studiendesign und den Ausschluss von Prothesenshunts müsste die Charvát-Studie mit der aktuellen Studie gut vergleichbar sein. Eine PAI-1-Erhöpfung wurde in der vorliegenden Studie nicht als Risikofaktor identifiziert. Ein Zusammenhang zwischen der *primären Fisteldysfunktion* und dem AT-Level, der PC-Konzentration oder einer Fibrinogenerhöhung konnte sowohl in Charvát-Studie als auch in der aktuellen Studie nicht gezeigt werden, sodass hier eine Übereinstimmung vorliegt.

2003 untersuchten **Nampoory et al** in einer Studie aus Kuwait (35) den Einfluss von thrombophilen Faktoren auf späte Gefäßverschlüsse beziehungsweise auf die *assistierte funktionelle primäre Funktion*. Der Einfluss auf die *primäre Funktion* wurde nicht untersucht. Neben 58 nativen Fisteln wurden 19 Prothesen-Shunts und 5 zentralvenöse Zugänge untersucht, die bereits mindestens 6 Monate für die Dialyse genutzt wurden. Eine getrennte Auswertung für die einzelnen Gefäßzugangarten fand nicht statt. Das Studiendesign war eine Kombination zwischen retro- und prospektiv. Demzufolge wurden Gefäßverschlüsse, die bis zu einem Jahr vor der Blutentnahme oder bis zu 18 Monaten nach der Blutentnahme stattfanden, als Ereignis gezählt.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz für einen PC-Mangel ab 66% Aktivität als Risikofaktor. Auch ein PS-Mangel mit einer Aktivität unter 56% kam bei Patienten mit späten Gefäßverschlüssen häufiger vor als bei Patienten ohne Gefäßverschluss.

Ein Mangel von PC (Prävalenz 24%) und PS (Prävalenz 32%) traten in der Nampoory-Studie deutlich häufiger auf als in der vorliegenden Studie. Die Prävalenzen scheinen sehr hoch. Durch Messungen in einer Kontrollgruppe, die 104 gesunde Personen umfasste, wurde ein ethnisch bedingter Mangel ausgeschlossen. Es kann sein, dass erworbene Mängel durch einen iatrogenen Vitamin-K-Mangel inkludiert wurden. Des Weiteren waren eventuell auch sekundäre Mängel durch eine langjährige Dialysetherapie aufgetreten, denn fast alle Patienten wurden bereits ein Jahr und 40% der Patienten sogar länger als 3 Jahre dialysiert.

Die Studie, die die umfangreichste Laboruntersuchung aufweist, kommt von **Hadhri et al** aus Tunesien (105). Bis auf Lp(a) wurden alle thrombophilen Parameter die auch in der vorliegenden Studie diskutiert werden, bestimmt. Zusätzlich wurden noch Faktor II, VII, IX, X, XI, XII, von-Willebrand-Faktor, D-Dimere und HPA- (Human-Platelet-Antigen)-Genotypen bestimmt. Weitere Gemeinsamkeit ist der Umfang von 101 Dialysepatienten und der Fakt, dass ausschließlich native Fisteln beobachtet wurden. Auch wurden in beiden Studien die Fisteln durch nur einen Operateur angelegt, um technisch bedingte Einflüsse bezüglich der Funktionsdauer zu minimieren.

Unterschiede sind das retrospektive Studiendesign der Hadhri-Studie und die Tatsache, dass nur Fisteln beobachtet wurden, die bereits für die Dialyse genutzt wurden. 37 Patienten erlitten einen thrombotischen Verschluss ihrer Fistel. In der multivariaten Analyse der Hadhri-Studie konnten unter anderem β 2-GP1-AK vom Typ IgA als signifikante Risikofaktoren ermittelt werden. Die Odds Ratio lag bei 3.4 (1.21 – 9.55; 95%-Konfidenzintervall; $p = 0.02$). LA, ACL-AK (IgG und IgM und IgA) sowie β 2-GP1-AK vom Typ IgG und IgM zeigten keinen Einfluss. In der vorliegenden Arbeit wurden Antikörper vom Typ IgA nicht bestimmt.

In der Hadhri-Studie korreliert die AT-Aktivität negativ mit der Zeit der Dialysepflichtigkeit, das heißt, je länger ein Patient durch die Hämodialysetherapie behandelt wurde, desto geringer war die gemessene AT-Aktivität (105). Es wurde die Theorie aufgestellt, dass AT durch den wiederholten Einsatz von Heparin während der Dialysetherapie vermindert wurde.

Alle anderen Laborparameter zeigten in der Hadhri-Studie weder als Einzelparameter noch in Kombination einen Einfluss. Der Begriff „kombinierte Thrombophilie“ beschrieb den Nachweis mindestens zweier Parameter. Dies traf auf 99% der Patienten zu, da, wie bereits erwähnt, ein sehr umfangreiches Screening vorgenommen wurde. Bei einem Patienten waren insgesamt 10 Parameter nachweisbar. Eine Gewichtung der Faktoren fand nicht statt.

Eine Studie aus Finnland, die von der Methodik mit der vorliegenden Studie sehr gut vergleichbar ist, wurde 2013 von **Salmela et al** veröffentlicht (2). Es wurden prospektiv 219 Patienten mit ausschließlich nativen, arteriovenösen Fisteln untersucht und der Einfluss thrombophiler Parameter auf deren *primäre Funktion* und auf die *funktionelle primäre Funktion* nach Definition von Sidawy eruiert (15).

Das Thrombophilie-Screening umfasste die Aktivitäten der Gerinnungsinhibitoren AT, PC und PS, die FVL-Mutation, die PT-Mutation, FVIII-Erhöhung, Fibrinogen-Erhöhung, D-Dimer-Erhöhung, Homocystein-Erhöhung und Antiphospholipid-AK. Nur eine PAI-1-Bestimmung und die Lp(a)-Messung, die in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden, fanden nicht statt.

Eine „Thrombophilie“, die definiert wurde durch den Nachweis eines Mangels an einem der Gerinnungsinhibitoren oder einer der beiden Mutationen, stellte in der multivariaten Analyse der Salmela-Studie einen signifikanten Risikofaktor für eine verkürzte *primäre Fistelfunktion* da. Die Hazard Ratio lag bei 2.2 (1.2 - 4.2; 95% Konfidenzintervall). Ebenso war der Nachweis einer Mutation oder eines AT-Mangels mit einer verkürzten *funktionellen primären Fistelfunktion* vergesellschaftet. Hier betrug die Hazard Ratio sogar 3.8 (1.5 - 9.9; 95%-Konfidenzintervall).

Der größte Unterschied zwischen der Salmela-Studie und der vorliegenden Arbeit ist die Prävalenz eines Mangels an Gerinnungsinhibitoren. In der Salmela-Studie konnte eine verminderte PS-Aktivität bei 4%, eine verminderte PC-Aktivität bei 3% und eine verminderte AT-Aktivität bei 2% festgestellt werden. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein AT-Mangel und ein PC-Defizit jeweils nur bei 1% der Patienten und ein PS-Mangel bei keinem Patienten festgestellt werden. Da die Prävalenz eines hereditären Inhibitoren Mangels in der Normalbevölkerung bei unter 1% liegt (45 - 47), scheinen in der Studie von Salmela et al auch erworbene Mängel erfasst worden zu sein. Ursache könnte unter anderem eine orale Antikoagulation sein, denn 11% der Studienpatienten erhielten Warfarin. Ein Mangel durch den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten wurde in der vorliegenden Studie nicht in die Prävalenz miteinbezogen. Des Weiteren könnte eine dauerhafte Hämodialysetherapie, die in der Salmela-Studie bei 32% der Patienten bereits über mindestens 3 Monate durchgeführt wurde, Mängel initiiert haben.

Eine weitere gravierende Differenz zwischen der Salmela-Studie und der aktuellen Untersuchung ist der Fakt, dass bei 13% der Patienten der Salmela-Studie ein malignes Geschehen vorlag. Dies beeinflusst zwar nicht die Gerinnungsinhibitoren, aber alle Akute-Phase-Proteine. Malignität war daher in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium.

7.4 Einfluss der Hämodialysetherapie auf die Fistelfunktion

In der multivariaten Analyse schien zunächst eine Assoziation zwischen der Dialysetherapie und der *assistierten primären Funktion* von Dialysefisteln zu bestehen, die sich jedoch nicht bestätigte. Wäre die Hazard Ratio von 0.78 statistisch signifikant gewesen, würde das heißen, dass die Dialysetherapie die Fistelfunktion verbessert. Höchstwahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen statistischen Zufall. Im klinischen Alltag entsteht eher der Eindruck, dass durch multiple Punktionen der Gefäßwand, Blutströmungsveränderungen durch die liegenden Dialyseudeln und den Kontakt mit Fremdmaterial während der Hämodialyse häufig Fisteldysfunktionen hervorgerufen werden.

Es gibt zwei retrospektive Studien, die die Dialysetherapie als negativen Risikofaktor bekräftigen. In der **Hadhri-Studie** zeigte in der multivariaten Analyse eine Dialysetherapie, die bereits seit mehr als 69 Monaten durchgeführt wurde, ein 10fach erhöhtes Risiko für eine Fistelthrombose (OR = 10.12; 95%-Konfidenzintervall: 2,53 bis 40,52; $p = 0,001$) (105). Als Ursachen wurden ein anhaltendes Gefäßremodeling mit Stenosebildung und eine Hyperkoagulabilität durch die Dialysetherapie diskutiert. In einer anderen Studie wurden durch **Nampoory et al** mittels Regressionsanalyse die Dauer der Hämodialysetherapie als Risikofaktor für thrombotische Spätverschlüsse von Gefäßzugängen identifiziert (35). Spätverschlüsse lagen vor, wenn ein Zugang zuvor mindestens 6 Monate für die Hämodialysetherapie genutzt wurde. Eine Nutzung über drei Jahre hinaus zeigte mit der größten Signifikanz ein 5fach erhöhtes Risiko. Es wurden aber neben den nativen Fisteln auch 23% Prothesenshunts und 6% zentralvenöse Zugänge untersucht. Eine getrennte Auswertung für die unterschiedlichen Dialysezugänge fand nicht statt. Somit ist ein Vergleich zur vorliegenden Studie erschwert, da die Langzeitfunktion von der Art des Dialysezugangs abhängig ist und native Fisteln die beste Prognose haben (5, 7).

In den beiden genannten retrospektiven Studien war aufgefallen, dass unter der Dialysetherapie ein erworbener Mangel an Gerinnungsinhibitoren zu verzeichnen war. Dabei korrelierte in der Studie von Hadhri et al die AT-Menge negativ mit der Zeit der

Dialysepflichtigkeit, das heißt, ein AT-Mangel nahm durch die Hämodialysetherapie zu. In der Studie von Nampoory et al konnte ein Mangel an Gerinnungsinhibitoren bei Hämodialysepatienten festgestellt werden. In der Studie wurde zudem beobachtet, dass dieser Mangel nach einer erfolgreichen Nierentransplantation behoben war, also reversibel erscheint. Diese Beobachtung konnte auch eine Studie von Ghisdal et al aus dem Jahr 2011 bestätigen, in der thrombophile Faktoren bei Hämodialysepatienten vor und nach Nierentransplantation gemessen wurden. Die Inhibitorenmängel und auch Antiphospholipid-AK zeigten nach erfolgreicher Transplantation eine niedrigere Prävalenz als unter Hämodialysetherapie (109).

Es lässt sich vermuten, dass eine langjährige Dialysetherapie zur Bildung von thrombophilen Faktoren führt, die dann wiederum im Verlauf die Fistelfunktion beeinflussen könnten. Somit könnte die Dauer der Dialysetherapie als indirekter Risikofaktor für eine Fisteldysfunktion fungieren.

7.5 Induktion von Antiphospholipid-Antikörper durch die Dialysetherapie

Eine Nebenfrage der vorliegenden Arbeit war, ob Antiphospholipid-AK durch die Dialysetherapie initiiert werden. Hintergrund ist, dass in der Klamroth-Studie von 2013 ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten (12%) von stark positivem LA bei langjährigen Hämodialysepatienten gemessen wurde (1).

In der Vergangenheit stellten bereits andere Studien fest, dass die Prävalenz der Antiphospholipid-AK bei Patienten, die eine Hämodialysetherapie erhalten gegenüber konservativ geführten niereninsuffizienten Patienten erhöht ist (95, 96, 101, 106- 110). Es gibt auch Studien, in denen bei ehemaligen Hämodialysepatienten ein Rückgang der Prävalenz der Antiphospholipid-AK nach erfolgreicher Nierentransplantation verzeichnet wurde (109, 138). Dies würde die Hypothese bestärken, dass thrombophile Faktoren sekundär durch die Hämodialysetherapie induziert werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten bei 74 Patienten verwertbare Antiphospholipid-AK vor und nach Beginn der Hämodialysetherapie bestimmt werden. 5% der Hämodialysepatienten zeigten erst nach Hämodialysetherapiebeginn ein konstant positives LA $> 1,5$. Bei rund 8% war ein schwaches LA ($> 1,3 < 1,5$) neu nachweisbar. Neue ACL-AK vom Typ IgG nach Hämodialysetherapiebeginn konnten nur bei einem Patienten dauerhaft nachweisbar waren. Neu aufgetretende ACL-AK vom Typ IgM und β 2-GP1-AK wurden nicht nachgewiesen.

Die Ursache für erhöhte Antiphospholipid-AK bei chronischen Hämodialysepatienten ist unklar. Es gibt Arbeiten, die vermuten, dass die Kombination aus einem Urämiebedingten Immundefizit und dem stetigen Kontakt des Blutes mit Fremdmaterialien die Autoantikörper auslösen können. Unter anderem werden das Kunststoffmaterial der PTFE Shunts (94) und bioinkompatible Dialysemembranen als exogene Trigger diskutiert (106, 108). Bereits nachgewiesen ist, dass die auf Zellulose basierenden Dialyse-Membranen bei Blutkontakt verschiedene Entzündungsmediatoren aktivieren, wie zum Beispiel das Komplementsystem (139) und Zellen der Immunabwehr (104).

In der vorliegenden Studie wurden überwiegend vollsynthetische Membranen verwendet, die eine bessere Biokompatibilität besitzen sollen. Einen Einfluss der

Dialysemembranart auf die Antikörperbildung konnte nicht untersucht werden, da die Membranart bei den jeweiligen Patienten nicht konstant verwendet wurden. Vor allem zu Beginn der Dialysetherapie wurde die Membranart oft gewechselt.

Auch der Einfluss von PTFE-Shunts auf die Antikörperbildung konnte nicht eruiert werden, da in der vorliegenden Studie nur native Fisteln beobachtet wurden.

7.6 Limitation der Studie

7.6.1 geringe Prävalenzen durch eine zu geringe Patientenzahl

Wie bereits im Kapitel „Prävalenzen“ diskutiert, wurden einige thrombophile Faktoren nur bei sehr wenigen oder gar keinem Patienten nachgewiesen. Da vor allem die angeborenen thrombophilen Störungen selten sind, können diese nur durch eine große Anzahl an Patienten ausreichend detektiert werden. In der vorliegenden Studie reduzierte sich die Population im Verlauf, da eine hohe Sterberate und vermehrtes Loss-to-follow-up auftraten. Durch die geringe Patientenzahl wurden eventuell thrombophile Störungen unterschätzt.

7.6.1.1 hohe Mortalität der Studienpopulation

13,3 % der Studienteilnehmer verstarben innerhalb der zweijährigen Beobachtungszeit. Dialysepatienten weisen im Allgemeinen eine hohe Mortalität auf. Nach einem Jahr liegt diese bei rund 10 - 20% (133, 141) und nach zwei Jahren um 25% (133, 142). In der DOOPS Studie (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) wurden unter anderem das fortgeschrittene Lebensalter und das hohe kardiovaskuläre Risiko als Ursachen der hohen Sterberate bei dieser Klientel ermittelt (141).

7.6.1.2 geringer Anteil an Hämodialysepatienten

Es erhielten nur 74% der Studienpatienten während der Beobachtungszeit eine Hämodialyse mit dem beobachteten Gefäßzugang. 28 Patienten (26,7%) wurden entweder mit einem sekundär angelegten Gefäßzugang oder gar nicht dialysiert. Dadurch konnten der Einfluss einer Homocystein-Erhöhung und sekundär erworbener Antiphospholipid-Antikörper nicht mit in die multivariate Analyse einbezogen werden.

Auch in einer Studie von Weale et al wurden 14,3% der Studienpatienten nach zwei Jahren nicht dialysiert (143). Untersucht wurden 658 Patienten und ihre primären

Fisteln. Vor allem die Weiterführung der konservativen Therapie war ein Grund, warum Patienten trotz vorhandenem Gefäßzugang keine Hämodialyse erhielten.

Es besteht also in der Praxis das Problem, den richtigen Zeitpunkt für die operative Fistelanlage zu wählen. Nach den Empfehlungen der deutschen Arbeitsgruppe „Gefäßzugänge für die Hämodialyse: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe – GHIA“ sollte eine frühzeitige Vorstellung beim Gefäßchirurgen erfolgen, also ca. drei Monate vor geplanter Hämodialysetherapie. In der vorliegenden Studie betrug die Zeit zwischen Fistelanlage und erstmaliger Hämodialyse durchschnittlich 5 Monate (147 Tage). In der Denis-Studie aus der Türkei waren es durchschnittlich nur 1,8 Monate (3). Mit dem Ziel, möglichst viele native Fisteln anzulegen, und dem Wissen, dass eine Reifungszeit und eventuelle Revisionen nötig sind, bevor eine Hämodialysetherapie über eine native Fistel erfolgen kann, entschieden sich die Nephrologen aus der vorliegenden Studie wahrscheinlich frühzeitig zur operativen Fistelanlage.

7.6.2 Limitierung der statistischen Power durch eine zu geringe Dysfunktionsrate

Bezogen auf ein Patientenjahr lagen die *primäre Dysfunktionsrate* bei 0,6 und die *assistierte primäre Dysfunktionsrate* bei 0,1. Eine Ursache dieser minimalen Fisteldysfunktionsraten ist die geringe Anzahl an akuten thrombotischen Fistelverschlüssen. Nur 10 Fisteln waren komplett thrombotisch verschlossen. In der vorausgegangen Klamroth-Studie waren rund dreimal so viel thrombotische Gefäßverschlüsse zu verzeichnen. Um einen Unterschied zwischen Patienten mit Fisteldysfunktionen und Patienten ohne Fisteldysfunktionen in Bezug auf thrombophile Störungen darzustellen, hätte es mehr thrombotischer Verschlüsse bedarf. Die statistische Power der vorliegenden Studie ist somit limitiert.

7.6.2.1 Senkung der Dysfunktionsrate durch zu kurze Beobachtungszeiten

Eine höhere Dysfunktionsrate wäre eventuell durch eine längere Beobachtungszeit (längere Time at Risk) erreicht worden. Auf Grund des hohen logistischen Aufwandes von prospektiven Studien lag die Beobachtungszeit jedoch nur bei einem Fünftel der Beobachtungszeit der retrospektiven Klamroth-Studie von 2013. Damals hatte sich

gezeigt, dass nach einem Jahr 50% aller Dialysezugänge bereits eine Dysfunktion aufwiesen, 13,4% sogar innerhalb des ersten Monats (1). Die Anfangszeit eines Zugangs schien also die sensibelste Zeit, daher wurde der Fokus in der aktuellen Studie auf die ersten zwei Jahre nach operativer Anlage gelegt.

7.6.2.2 Senkung der Dysfunktionsrate durch elektive Interventionen

Die niedrige Rate an Thrombosen in der vorliegenden Studie erklärt sich teilweise auch durch die elektiven operativen Korrekturen bei drohender Dysfunktion. Vor allem Stenosen, die im fortgeschrittenen Stadium Ursache für thrombotische Fistelverschlüsse sein können, wurden durch postoperatives Monitoring und frühzeitige prophylaktische Beseitigung vermindert. Dieses Verfahren hatte bereits in anderen Studien (134, 136, 137) zu niedrigen Verschlussraten und somit zu längerer Nutzung der Fisteln geführt.

7.6.2.3 Senkung der Dysfunktionsrate durch Awareness-Erhöhung

Durch die regelmäßige Duplexsonographie, einen Monat nach Fisteloperation, unterlagen Studienpatienten eventuell einem besseren Monitoring als Nicht-Studienpatienten. Auch wenn bei einem größtmöglichen Teil der Patienten zwischen Fistelanlage und Dialysebeginn eine Duplexsonographie des Gefäßzugangs durchgeführt wird, so ist dies kein Standard. Die routinemäßige Fistelprüfung besteht zumeist aus einer klinischen Untersuchung. Da im Rahmen der Studie alle Patienten jedoch elektiv einen Monat nach Fistelanlage zur Blutabnahme und Duplexsonographie einbestellt wurden, konnten schon kleinere Veränderungen im Flussprofil der Gefäße dokumentiert werden. Diese wären eventuell in der rein klinischen Untersuchung nicht bemerkt worden. Die Indikation zur elektiven Revision wurde bei Studienpatienten eventuell schneller gestellt. Dieses Phänomen wird „Awareness-Erhöhung“ genannt, also die „höhere Aufmerksamkeit“ von medizinischem Personal bei Studienpatienten.

7.6.3 Hohe Rate an Primärversagen bzw. Reifungsversagen der Fisteln

Der Anteil an Fisteln, die nie für die Dialyse hätten genutzt werden können, lag bei rund 30%. Er wurde gebildet aus den Fisteln, die vor Nutzung thrombosierten (5 Patienten), den Fisteln, die vor Nutzung aufgegeben wurden, da eine Insuffizienz vorlag (4 Patienten), und den Fisteln, die erst durch eine elektive Intervention nutzbar gemacht wurden (22 Patienten).

In der Literatur variieren die Primärversagerraten je nach Definition und Fistelart (144). Einige Autoren zählen die thrombotischen Frühverschlüsse dazu, andere nicht. Exkludiert man die frühen thrombotischen Verschlüsse, zeigte sich bei 26, also bei rund $\frac{1}{4}$ aller Patienten der vorliegenden Studie, eine fehlende Fistelreifung. Diese Rate an Reifungsversagen scheint sehr hoch.

Laut einer Metaanalyse von 2004 liegt für native Unterarmfisteln (Arteria radialis-Vena cephalika-Fisteln) eine Primärversagerrate von durchschnittlich 15% vor. In den ausgewerteten Publikationen variierte diese zwischen 6-34% (144).

Neben Unterarmfistel erhielten in der vorliegenden Studie jedoch auch 1/3 der Patienten eine Ellenbogenfistel. Ältere Studien geben für diese Fistelart Primärversagerraten von 41% an (145). In zwei neueren retrospektiven Studien zeigten 22% der Ellenbogenfisteln ein Primärversagen (146, 147).

Betrachtet man beide Fistelarten zusammen, zeigen Studien Primärversagerraten bis zu rund 54% (9, 143, 145, 148).

Studien, die thrombotische Frühverschlüsse exkludierten, zeigten Reifungsversagerraten für Unterarm- und Oberarmfisteln zwischen 29% (149) und 46,6% (148).

In der Vergangenheit versuchten Arbeitsgruppen bestimmte Risikofaktoren für ein Reifungsversagen zu identifizieren. Diskutiert wurden zum Beispiel höheres Lebensalter und das weibliche Geschlecht (136, 145, 148 - 150). In der vorliegenden Studie waren

nur rund 40% der Studienteilnehmer weiblich, aber der Altersdurchschnitt lag sehr hoch bei 67 Jahren, wobei der älteste Patient 86 Jahre alt war.

Des Weiteren wird der manifeste Diabetes mellitus als Risikofaktor für ein Primärversagen vermutet, vor allem für Unterarmfisteln (136, 145). Ursache ist unter anderem der schlechte Gefäßstatus bei Diabetikern. Über die Hälfte der Studienpatienten der vorliegenden Studie wiesen einen Diabetes auf.

Mehrere Studien belegten, dass geringe Gefäßgrößen ein Primärversagen begünstigten (147, 151, 152). Vor allem Diameter unter 2 mm scheinen laut einer Metaanalyse von 2009 problematisch zu sein (153). In der vorliegenden Studie wurde bei allen Studienpatienten eine präoperative Duplexsonographie der potentiellen Fistelgefäße durchgeführt, um den Gefäßstatus zu eruieren. Bei 32,4% wiesen die A. radialis und die V. cephalica antibrachii Gefäßdurchmesser < 2 mm auf. Auch war bei 6 Patienten die A. radialis primär verschlossen.

Dem Anspruch, bei der vorliegenden Patienten Klientel trotzdem einen nativen Zugang anzulegen, folgte die hohe Primärversagerrate. Diese ist jedoch nicht höher als in anderen Studien.

7.7 Stärken der Studie

Die Studie wurde mit einem prospektiven Studiendesign geführt, sodass die zeitliche Abfolge zwischen untersuchten Risikofaktoren und deren Einfluss gesichert ist.

Potentielle weitere Einflussfaktoren wurden möglichst eliminiert. Es wurden zum Beispiel nur arteriovenöse Fisteln aus körpereigenen Gefäßen inkludiert, da Kunststoff per se einen Risikofaktor für eine Thrombose darstellt (5, 6). Zudem arbeitete nur ein Operateur (Single-Operateur), um vergleichbare Ergebnisse bei wiederkehrender Operationstechnik zu erhalten (20).

Trotz der Ausschlusskriterien reflektieren die eingeschlossenen Patienten gut die durchschnittliche Klientel in der Praxis, sodass die Ergebnisse auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Loss-to-follow-up und Mortalität waren zwar hoch, jedoch nicht höher als in anderen Studien mit Dialysepatienten. Ein Selektionsbias wie in retrospektiven Studien lag nicht vor.

Eine besondere Stärke stellt zudem das statistische Auswertungskonzept dar, welches ein geeignetes Modell zur multivariaten Analyse umfasst.

7.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Arbeit konnte keinen Nachweis erbringen, dass thrombophile Faktoren einen Einfluss auf die *primäre* oder *die assistierte primäre Funktion* nativer arteriovenöser Dialysefisteln haben.

Die Studie war underpowered, da zu wenige Fisteldysfunktionen auftraten. Ursachen dafür waren unter anderem eine zu kurze Nachbeobachtungszeit und präventive Interventionen zum Fistelfunktionserhalt. Im Umkehrschluss konnte als Nebenaspekt der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass durch kontinuierliches Monitoring und elektive Interventionen die Fistelverschlussrate gesenkt werden kann.

Offen bleibt, ob erworbene thrombophile Faktoren, die durch eine langjährige Hämodialyse gehäuft auftreten können, einen Einfluss auf die Fistelfunktion haben. In der vorliegenden Studie ließen sich bei einigen Patienten nach Beginn der Dialysetherapie neue Antiphospholipid-Antikörper, speziell Lupus-Antikoagulans, nachweisen. Ob kausale Zusammenhänge vorliegen, sollte weiterhin Forschungsgegenstand von prospektiven Studien sein.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Klamroth, Robert; Orlovic, Marija; Fritsche, Ilona; Seibt, Simone; Seibt, Frank; Wegscheider, Karl; Landgraf, Helmut (2013): The influence of thrombophilic risk factors on vascular access survival in chronic dialysis patients in a retrospective evaluation. In: *VASA* 42 (1), S. 32–39. DOI: 10.1024/0301-1526/a000245.
- (2) Salmela, Birgitta; Hartman, Jari; Peltonen, Seija; Albäck, Anders; Lassila, Riitta (2013): Thrombophilia and arteriovenous fistula survival in ESRD. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 8 (6), S. 962–968. DOI: 10.2215/CJN.03860412.
- (3) Danis, Ramazan; Ozmen, Sehmus; Akin, Davut; Batun, Sabri; Kahvecioglu, Serdar; Altintas, Abdullah; Yilmaz, Mehmet E.; Polat, Adil (2009): Thrombophilias and arteriovenous fistula dysfunction in maintenance hemodialysis. In: *J Thromb Thrombolysis* 27 (3), S. 307–315. DOI: 10.1007/s11239-008-0216-z.
- (4) Knoll, Greg A.; Wells, Philip S.; Young, Darlene; Perkins, Sherry L.; Pilkey, Rachel M.; Clinch, Jennifer J.; Rodger, Marc A. (2005): Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 16 (4), S. 1108–1114. DOI: 10.1681/ASN.2004110999.
- (5) Young, Eric W.; Dykstra, Dawn M.; Goodkin, David A.; Mapes, Donna L.; Wolfe, Robert A.; Held, Philip J. (2002): Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). In: *Kidney Int.* 61 (6), S. 2266–2271. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00387.x.
- (6) Murad, M. Hassan; Elamin, Mohamed B.; Sidawy, Anton N.; Malaga, German; Rizvi, Adnan Z.; Flynn, David N.; Casey, Edward T.; McCausland, Finnian R.; McGrath, Martina M.; Vo, Danny H.; El-Zoghby, Ziad; Duncan, Audra A.; Tracz, Michal J.; Erwin, Patricia J.; Montori, Victor M (2008): Autogenous versus prosthetic vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of vascular surgery* 48 (5 Suppl), S. 34S-47S. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.044.
- (7) Huber, Thomas S.; Carter, Jeffrey W.; Carter, Randy L.; Seeger, James M. (2003): Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: a systematic review. NEWQ. In: *J. Vasc. Surg.* 38 (5), S. 1005–1011. DOI: 10.1016/S0741.
- (8) Dhingra, R. K.; Young, E. W.; Hulbert-Shearon, T. E.; Leavey, S. F.; Port, F. K. (2001): Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 60 (4), S. 1443–1451. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00947.x.
- (9) Allon, M.; Lockhart, M. E.; Lilly, R. Z.; Gallichio, M. H.; Young, C. J.; Barker, J.; Deierhoi, M. H.; Robbin, M. L. (2001): Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 60 (5), S. 2013–2020. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00031.x.

- (10) Konner, Klaus; Nonnast-Daniel, Barbara; Ritz, Eberhard (2003): The arteriovenous fistula. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 (6), S. 1669–1680. DOI: 10.1097/01.ASN.0000069219.88168.39.
- (11) Salman, Loay; Beathard, Gerald (2013): Interventional nephrology: physical examination as a tool for surveillance for the hemodialysis arteriovenous access. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 8 (7), S. 1220–1227. DOI: 10.2215/CJN.00740113.
- (12) Kim, Y. O.; Yang, C. W.; Yoon, S. A.; Chun, K. A.; Kim, N. I.; Park, J. S.; Kim, B. S.; Kim, Y. S.; Chang, Y. S.; Bang, B. K. (2001): Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. In: *Am. J. Nephrol.* 21 (3), S. 221–225. DOI: 10.1159/000046251
- (13) Robbin, Michelle L.; Chamberlain, Nathan E.; Lockhart, Mark E.; Gallichio, Michael H.; Young, Carlton J.; Deierhoi, Mark H.; Allon, Michael (2002): Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. In: *Radiology* 225 (1), S. 59–64. DOI: 10.1148/radiol.2251011367.
- (14) van Tricht, Ilse; Wachter, Dirk de; Tordoir, Jan; Verdonck, Pascal (2005): Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: a review. In: *Ann Biomed Eng* 33 (9), S. 1142–1157. DOI: 10.1007/s10439-005-5367-X.
- (15) Sidawy, Anton N.; Gray, Richard; Besarab, Anatole; Henry, Mitchell; Ascher, Enrico; Silva, Michael; Miller, Arnold; Scher, Larry; Trerotola, Scott; Gregory, Roger T.; Rutherford, Robert B.; Kent, K. Craig (2002): Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. In: *J. Vasc. Surg.* 35 (3), S. 603–610. DOI: 10.1067/mva.2002.122025
- (16) Beathard, G. A. (2000): Strategy for maximizing the use of arteriovenous fistulae. In: *Semin Dial* 13 (5), S. 291–296. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2000.00079.x
- (17) Smith, George E.; Gohil, Risha; Chetter, Ian C. (2012): Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access. In: *J. Vasc. Surg.* 55 (3), S. 849–855. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.095.
- (18) Fassiadis, Nicholas; Morsy, Mohamed; Siva, Mayoora; Marsh, James E.; Mankanjuola, A. David; Chemla, Eric S. (2007): Does the surgeon's experience impact on radiocephalic fistula patency rates? In: *Semin Dial* 20 (5), S. 455–457. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00310.x.
- (19) Hernandez, T.; Saudan, P.; Berney, T.; Merminod, T.; Bednarkiewicz, M.; Martin, P-Y (2005): Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. In: *Nephron Clin Pract* 101 (1), S. c39-44. DOI: 10.1159/000085710.
- (20) Konner, Klaus; Hulbert-Shearon, Tempie E.; Roys, Erik C.; Port, Friedrich K. (2002): Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. In: *Kidney Int.* 62 (1), S. 329–338. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00436.x.

- (21) Andrassy, K.; Malluche, H.; Bornefeld, H.; Comberg, M.; Ritz, E.; Jesdinsky, H.; Möhring, K. (1974): Prevention of p.o. clotting of av. cimino fistulae with acetylsalicyl acid. Results of a prospective double blind study. In: *Klin. Wochenschr.* 52 (7), S. 348–349. DOI: 10.1007/BF01468835
- (22) Saran, Rajiv; Dykstra, Dawn M.; Wolfe, Robert A.; Gillespie, Brenda; Held, Philip J.; Young, Eric W. (2002): Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). In: *Am. J. Kidney Dis.* 40 (6), S. 1255–1263. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36895.
- (23) Dember, Laura M.; Beck, Gerald J.; Allon, Michael; Delmez, James A.; Dixon, Bradley S.; Greenberg, Arthur; Himmelfarb, Jonathan; Vazquez, Miguel A.; Gassman, Jennifer J.; Greene, Tom; Radeva, Milena K.; Braden, Gregory L.; Ikizler, T. Alp; Rocco, Michael V.; Davidson, Ingemar J.; Kaufman, James S.; Meyers, Catherine M.; Kusek, John W.; Feldman, Harold I. (2008): Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 299 (18), S. 2164–2171. DOI: 10.1001/jama.299.18.2164.
- (24) Ghorbani, A.; Aalamshah, M.; Shahbazian, H.; Ehsanpour, A.; Aref, A. (2009): Randomized controlled trial of clopidogrel to prevent primary arteriovenous fistula failure in hemodialysis patients. In: *Indian journal of nephrology* 19 (2), S. 57–61. DOI: 10.4103/0971-4065.53323.
- (25) Sreedhara, R.; Himmelfarb, J.; Lazarus, J. M.; Hakim, R. M. (1994): Anti-platelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized, double-blind study. In: *Kidney Int.* 45 (5), S. 1477–1483. DOI: 10.1038/ki.1994.192
- (26) Dixon, Bradley S.; Beck, Gerald J.; Vazquez, Miguel A.; Greenberg, Arthur; Delmez, James A.; Allon, Michael; Dember, Laura M.; Himmelfarb, Jonathan; Gassman, Jennifer J.; Greene, Tom; Radeva, Milena K.; Davidson, Ingemar J.; Ikizler, T. Alp; Braden, Gregory L.; Fenves, Andrew Z.; Kaufman, James S.; Cotton, James R.; Martin, Kevin J.; McNeil, James W.; Rahman, Asif; Lawson, Jeffery H.; Whiting, James F.; Hu, Bo; Meyers, Catherine M.; Kusek, John W.; Feldman, Harold I. (2009): Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. In: *N. Engl. J. Med.* 360 (21), S. 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa0805840.
- (27) Kaufman, James S.; O'Connor, Theresa Z.; Zhang, Jane Hongyuan; Cronin, Robert E.; Fiore, Louis D.; Ganz, Michael B.; Goldfarb, David S.; Peduzzi, Peter N. (2003): Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. In: *J Am Soc Nephrol* 14 (9), S. 2313–2321. DOI: 10.1097/01.ASN.0000081661.10246.33
- (28) LeSar, C. J.; Merrick, H. W.; Smith, M. R. (1999): Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. In: *J. Am. Coll. Surg.* 189 (1), S. 73-9; discussion 79-81. DOI: 10.1016/S1072-7515(99)00086-1

- (29) O'shea, Susan I.; Lawson, Jeffrey H.; Reddan, Donal; Murphy, Michael; Ortel, Thomas L. (2003): Hypercoagulable states and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis. In: *J. Vasc. Surg.* 38 (3), S. 541–548. DOI: 10.1016/S0741-5214(03)00321-5
- (30) Gradzki, R.; Dhingra, R. K.; Port, F. K.; Roys, E.; Weitzel, W. F.; Messana, J. M. (2001): Use of ACE inhibitors is associated with prolonged survival of arteriovenous grafts. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 38 (6), S. 1240–1244. DOI: 10.1053/ajkd.2001.29220.
- (31) Palmer, Suetonia C.; Navaneethan, Sankar D.; Craig, Jonathan C.; Johnson, David W.; Tonelli, Marcello; Garg, Amit X.; Pellegrini, Fabio; Ravani, Pietro; Jardine, Meg; Perkovic, Vlado; Graziano, Giusi; McGee, Richard; Nicolucci, Antonio; Tognoni, Gianni; Strippoli, Giovanni F. M. (2010): Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. In: *Annals of internal medicine* 153 (1), S. 23–33. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
- (32) Jamshid, Roozbeh; Reza, Serati Ali; Abbas, Ghaderi; Raha, Afshariani (2003): Incidence of arteriovenous thrombosis and the role of anticardiolipin antibodies in hemodialysis patients. In: *Int Urol Nephrol* 35 (2), S. 275–282. DOI: 10.1023/B:UROL.0000020354.61227.40
- (33) Virchow R. (Hg.) (1856): Thrombosis and Embolie: (1846-1856). Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn (Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin).
- (34) Charvát, J.; Kestlerová, M.; Jarosová, H.; Mlejnková, M. (1994): [Relation between the blood coagulation status in hemodialyzed patients and arteriovenous fistula thrombosis--prospective study]. Vztah mezi hemokoagulačním stavem hemodialyzovaných pacientů a trombózami arteriovenózní píštěle--prospektivní studie. In: *Cas. Lek. Cesk.* 133 (8), S. 242–244.
- (35) Nampoory, Mangalathillam R. N.; Das, Kshitish C.; Johny, Kaivilayil V.; Al-Hilali, Nabieh; Abraham, Mini; Easow, Sicy; Saed, Tarek; Al-Muzeirei, Ibrahim A.; Sugathan, Thattaruparampil N.; Al Mousawi, Musthafa (2003): Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its correction after kidney transplantation. In: *Am J Kidney Dis* 42 (4), S. 797–805. DOI: 10.1016/S0272-6386(03)00860-6
- (36) The British Committee for Standards in Haematology (1990): Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. In: *J. Clin. Pathol.* 43 (9), S. 703–709. DOI: 10.1136/jcp.43.9.703
- (37) Egeberg, O. (1965): THROMBOPHILIA CAUSED BY INHERITABLE DEFICIENCY OF BLOOD ANTITHROMBIN. In: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 17, S. 92. DOI: 10.3109/00365516509077290

- (38) Lane, D. A.; Mannucci, P. M.; Bauer, K. A.; Bertina, R. M.; Bochkov, N. P.; Boulyjenkov, V.; Chandy, M.; Dahlbäck, B.; Ginter, E. K.; Miletich, J. P.; Rosendaal, F. R.; Seligsohn, U. (1996): Inherited thrombophilia: Part 1. In: *Thromb. Haemost.* 76 (5), S. 651–662. DOI: 10.1055/s-0038-1650638
- (39) Tait, R. C.; Walker, I. D.; Perry, D. J.; Islam, S. I.; Daly, M. E.; McCall, F.; Conkie, J. A.; Carrell, R. W. (1994): Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. In: *Br. J. Haematol.* 87 (1), S. 106–112. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04878.x
- (40) Martinelli, I.; Mannucci, P. M.; Stefano, V. de; Taioli, E.; Rossi, V.; Crosti, F.; Paciaroni, K.; Leone, G.; Faioni, E. M. (1998): Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. In: *Blood* 92 (7), S. 2353–2358.
- (41) Kauffman, H. M., JR; Ekblom, G. A.; Adams, M. B.; Hussey, C. V. (1979): Hypercoagulability: a cause of vascular access failure. In: *Proceedings of the Clinical Dialysis and Transplant Forum* 9, S. 28–31.
- (42) Griffin, J. H.; Evatt, B.; Zimmerman, T. S.; Kleiss, A. J.; Wideman, C. (1981): Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. In: *J. Clin. Invest.* 68 (5), S. 1370–1373. DOI: 10.1172/JCI110385
- (43) Comp, P. C.; Esmon, C. T. (1984): Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. In: *N. Engl. J. Med.* 311 (24), S. 1525–1528. DOI: 10.1056/NEJM198412133112401.
- (44) Comp, P. C.; Nixon, R. R.; Cooper, M. R.; Esmon, C. T. (1984): Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. In: *J. Clin. Invest.* 74 (6), S. 2082–2088. DOI: 10.1172/JCI111632.
- (45) Miletich, J.; Sherman, L.; Broze, G., JR (1987): Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. In: *N Engl J Med* 317 (16), S. 991–996. DOI: 10.1056/NEJM198710153171604.
- (46) Tait, R. C.; Walker, I. D.; Reitsma, P. H.; Islam, S. I.; McCall, F.; Poort, S. R. et al. (1995): Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. In: *Thromb. Haemost.* 73 (1), S. 87–93. DOI: 10.1055/s-0038-1653730
- (47) Lindhoff-Last, E.; Luxembourg, B.; Pabinger, I. (2008): Update thrombophilia. In: *Hamostaseologie* 28 (5), S. 365–375. DOI: 10.1055/s-0037-1617184
- (48) Dykes, A. C.; Walker, I. D.; McMahon, A. D.; Islam, S. I.; Tait, R. C. (2001): A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. In: *Br. J. Haematol.* 113 (3), S. 636–641. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x

- (49) Lai, K. N.; Yin, J. A.; Yuen, P. M.; Li, P. K. (1991): Effect of hemodialysis on protein C, protein S, and antithrombin III levels. In: *Am. J. Kidney Dis.* 17 (1), S. 38–42. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80248-4
- (50) Bertina, R. M.; Koeleman, B. P.; Koster, T.; Rosendaal, F. R.; Dirven, R. J.; Ronde, H. de; van der Velden, P. A.; Reitsma, P. H. (1994): Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. In: *Nature* 369 (6475), S. 64–67. DOI: 10.1038/369064a0.
- (51) Rees, D. C.; Cox, M.; Clegg, J. B. (1995): World distribution of factor V Leiden mutation. In: *Lancet* 346 (8983), S. 1133–1134.
- (52) Rosendaal, F. R.; Koster, T.; Vandenbroucke, J. P.; Reitsma, P. H. (1995): High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). In: *Blood* 85 (6), S. 1504–1508.
- (53) Koster, T.; Rosendaal, F. R.; Ronde, H. de; Briët, E.; Vandenbroucke, J. P.; Bertina, R. M. (1993): Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. In: *Lancet* 342 (8886-8887), S. 1503–1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)80081-9
- (54) Ataç, B.; Yakupoğlu, U.; Ozbek, N.; Ozdemir, F. N.; Bilgin, N. (2002): Role of genetic mutations in vascular access thrombosis among hemodialysis patients waiting for renal transplantation. In: *Transplant. Proc.* 34 (6), S. 2030–2032. DOI: 10.1016/S0041-1345(02)02840-3
- (55) Bremer, C.; Schaefer, R. M. (1997): Heterozygosity for factor V Leiden in a haemodialysis patient with recurrent shunt thrombosis. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 12 (8), S. 1775–1776. DOI: 10.1093/ndt/12.8.1775
- (56) Poort, S. R.; Rosendaal, F. R.; Reitsma, P. H.; Bertina, R. M. (1996): A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. In: *Blood* 88 (10), S. 3698–3703.
- (57) Vicente, V.; González-Conejero, R.; Rivera, J.; Corral, J. (1999): The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism. In: *Haematologica* 84 (4), S. 356–362. DOI: <http://www.haematologica.org/content/84/4/356>
- (58) Rios, Danyelle R. A.; Fernandes, Ana P.; Carvalho, Maria G.; Figueiredo, Roberta C.; Guimarães, Daniela A. M.; Reis, Daniberg R.; Simões e Silva, Ana C.; Gomes, Karina B.; Dusse, Luci M. S. (2011): Hemodialysis vascular access thrombosis: The role of factor V Leiden, prothrombin gene mutation and ABO blood groups. In: *Clin. Chim. Acta* 412 (5-6), S. 425–429. DOI: 10.1016/j.cca.2010.11.002.
- (59) Koster, T.; Blann, A. D.; Briët, E.; Vandenbroucke, J. P.; Rosendaal, F. R. (1995): Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. In: *Lancet* 345 (8943), S. 152–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90166-3

- (60) Koster, T.; Rosendaal, F. R.; Reitsma, P. H.; van der Velden, P. A.; Briët, E.; Vandenbroucke, J. P. (1994): Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). In: *Thromb. Haemost.* 71 (6), S. 719–722. DOI: 10.1055/s-0038-1642511
- (61) Molino, Daniela; Lucia, Domenico de; Marotta, Rosa; Perna, Alessandra; Lombardi, Cinzia; Cirillo, Massimo; Santo, Natale Gaspare de (2005): In uremia, plasma levels of anti-protein C and anti-protein S antibodies are associated with thrombosis. In: *Kidney international* 68 (3), S. 1223-1229. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00515.x
- (62) Meade, T. W.; Mellows, S.; Brozovic, M.; Miller, G. J.; Chakrabarti, R. R.; North, W. R.; Haines, A. P.; Stirling, Y.; Imeson, J. D.; Thompson, S. G. (1986): Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. In: *Lancet* 2 (8506), S. 533–537. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90111-X
- (63) Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh, John; Lewington, Sarah; Thompson, Simon G.; Lowe, Gordon D. O.; Collins, Rory; Kostis, J. B.; Wilson, A. C.; Folsom, A. R.; Wu, K.; Benderly, M.; Goldbourt, U.; Willeit, J.; Kiechl, S.; Yarnell, J. W. G.; Sweetnam, P. M.; Elwood, P. C.; Cushman, M.; Psaty, B. M.; Tracy, R. P.; Tybjaerg-Hansen, A.; Haverkate, F.; Maat, M. P. M. de; Fowkes, F. G. R.; Lee, A. J.; Smith, F. B.; Salomaa, V.; Harald, K.; Rasi, R.; Vahtera, E.; Jousilahti, P.; Pekkanen, J.; D'Agostino, R.; Kannel, W. B.; Wilson, P. W. F.; Tofler, G.; Arocha-Piñango, C. L.; Rodriguez-Larralde, A.; Nagy, E.; Mijares, M.; Espinosa, R.; Rodriguez-Roa, E.; Ryder, E.; Diez-Ewald, M. P.; Campos, G.; Fernandez, V.; Torres, E.; Marchioli, R.; Valagussa, F.; Rosengren, A.; Wilhelmsen, L.; Lappas, G.; Eriksson, H.; Cremer, P.; Nagel, D.; Curb, J. D.; Rodriguez, B.; Yano, K.; Salonen, J. T.; Nyyssönen, K.; Tuomainen, T-P; Hedblad, B.; Lind, P.; Loewel, H.; Koenig, W.; Meade, T. W.; Cooper, J. A.; Stavola, B. de; Knottenbelt, C.; Miller, G. J.; Bauer, K. A.; Rosenberg, R. D.; Sato, S.; Kitamura, A.; Naito, Y.; Palosuo, T.; Ducimetiere, P.; Amouyel, P.; Arveiler, D.; Evans, A. E.; Ferrieres, J.; Juhan-Vague, I.; Bingham, A.; Schulte, H.; Assmann, G.; Cantin, B.; Lamarche, B.; Després, J-P; Dagenais, G. R.; Tunstall-Pedoe, H.; Woodward, M.; Ben-Shlomo, Y.; Davey Smith, G.; Palmieri, V.; Yeh, J. L.; Rudnicka, A.; Ridker, P.; Rodeghiero, F.; Tosoletto, A.; Shepherd, J.; Ford, I.; Robertson, M.; Brunner, E.; Shipley, M.; Feskens, E. J. M.; Kromhout, D.; Dickinson, A.; Ireland, B.; Juzwishin, K.; Kaptoge, S.; Lewington, S.; Memon, A.; Sarwar, N.; Walker, M.; Wheeler, J.; White, I.; Wood, A. (2005): Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. In: *JAMA* 294 (14), S. 1799–1809. DOI: 10.1001/jama.294.14.1799.
- (64) Machlus, Kellie R.; Cardenas, Jessica C.; Church, Frank C.; Wolberg, Alisa S. (2011): Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. In: *Blood* 117 (18), S. 4953–4963. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316885.
- (65) Song, I. S.; Yang, W. S.; Kim, S. B.; Lee, J. H.; Kwon, T. W.; Park, J. S. (1999): Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in

- hemodialysis patients. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 14 (1), S. 137–141. DOI: 10.1093/ndt/14.1.137
- (66) Nilsson, I. M.; Ljungnér, H.; Tengborn, L. (1985): Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. In: *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (6480), S. 1453–1456. DOI: 10.1016/0741-5214(86)90334-4
- (67) Juhan-Vague, I.; Valadier, J.; Alessi, M. C.; Aillaud, M. F.; Ansaldi, J.; Philip-Joet, C.; Holvoet, P.; Serradimigni, A.; Collen, D. (1987): Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis. In: *Thromb. Haemost.* 57 (1), S. 67–72. DOI: 10.1016/0741-5214(88)90462-4
- (68) Schleef, R. R.; Higgins, D. L.; Pillemer, E.; Levitt, L. J. (1989): Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. In: *J. Clin. Invest.* 83 (5), S. 1747–1752. DOI: 10.1172/JCI114076
- (69) Marchi, S. de; Falletti, E.; Giacomello, R.; Stel, G.; Cecchin, E.; Sepiacci, G.; Bortolotti, N.; Zanello, F.; Gonano, F.; Bartoli, E. (1996): Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 7 (8), S. 1169–1177.
- (70) Ikegaya, N.; Yamamoto, T.; Takeshita, A.; Watanabe, T.; Yonemura, K.; Miyaji, T.; Ohishi, K.; Furuhashi, M.; Maruyama, Y.; Hishida, A. (2000): Elevated erythropoietin receptor and transforming growth factor-beta1 expression in stenotic arteriovenous fistulae used for hemodialysis. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 11 (5), S. 928–935.
- (71) McGill, J. B.; Schneider, D. J.; Arfken, C. L.; Lucore, C. L.; Sobel, B. E. (1987): cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. In: *Nature* 330 (6144), S. 132–137. DOI: 10.1038/330132a0.
- (72) Berg, K.; Dahlén, G.; Børresen, A. L. (1979): Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. In: *Clin. Genet.* 16 (5), S. 347–352. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1979.tb01014.x
- (73) Depka, M. von; Nowak-Göttl, U.; Eisert, R.; Dieterich, C.; Barthels, M.; Scharrer, I.; Ganser, A.; Ehrenforth, S. (2000): Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. In: *Blood* 96 (10), S. 3364–3368.
- (74) Sofi, Francesco; Marcucci, Rossella; Abbate, Rosanna; Gensini, Gian Franco; Prisco, Domenico (2007): Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. In: *Am. J. Med.* 120 (8), S. 728–733. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.01.029
- (75) Astor, Brad C.; Eustace, Joseph A.; Klag, Michael J.; Powe, Neil R.; Longenecker, J. Craig; Fink, Nancy E.; Marcovina, Santica M.; Coresh, Josef (2002): Race-

- specific association of lipoprotein(a) with vascular access interventions in hemodialysis patients: the CHOICE Study. In: *Kidney Int.* 61 (3), S. 1115–1123. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00194.x.
- (76) Hernández, E.; Praga, M.; Alamo, C.; Araque, A.; Morales, J. M.; Alcazar, J. M.; Ruilope, L. M.; Rodicio, J. L. (1996): Lipoprotein(a) and vascular access survival in patients on chronic hemodialysis. In: *Nephron* 72 (2), S. 145–149. DOI: 10.1159/000188832
- (77) Hojs, R.; Ekart, R.; Dvorsak, B.; Gorenjak, M. (2000): Hemodialysis vascular access thrombosis and lipoprotein(a). In: *J Vasc Access* 1 (3), S. 84–87. DOI: 10.1177/112972980000100303
- (78) den Heijer, M.; Koster, T.; Blom, H. J.; Bos, G. M.; Briet, E.; Reitsma, P. H.; Vandenbroucke, J. P.; Rosendaal, F. R. (1996): Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. In: *N Engl J Med* 334 (12), S. 759–762. DOI: 10.1056/NEJM199603213341203.
- (79) McCully, K. S. (1969): Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. In: *Am. J. Pathol.* 56 (1), S. 111–128.
- (80) Homocysteine Studies Collaboration (2002): Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. In: *JAMA* 288 (16), S. 2015–2022. DOI 10.1001/jama.288.16.2015
- (81) Falcon, C. R.; Cattaneo, M.; Panzeri, D.; Martinelli, I.; Mannucci, P. M. (1994): High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. In: *Arterioscler. Thromb.* 14 (7), S. 1080–1083. DOI: 10.1161/01.ATV.14.7.1080
- (82) den Heijer, M.; Lewington, S.; Clarke, R. (2005): Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. In: *J Thromb Haemost* 3 (2), S. 292–299. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x.
- (83) Welch, G. N.; Loscalzo, J. (1998): Homocysteine and atherothrombosis. In: *N Engl J Med* 338 (15), S. 1042–1050. DOI: 10.1056/NEJM199804093381507.
- (84) Manns, B. J.; Burgess, E. D.; Parsons, H. G.; Schaefer, J. P.; Hyndman, M. E.; Scott-Douglas, N. W. (1999): Hyperhomocysteinemia, anticardiolipin antibody status, and risk for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 55 (1), S. 315–320. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00258.x.
- (85) van Guldener, Coen (2006): Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (5), S. 1161–1166. DOI: 10.1093/ndt/gfl044.
- (86) Hultberg, B.; Andersson, A.; Sterner, G. (1993): Plasma homocysteine in renal failure. In: *Clin. Nephrol.* 40 (4), S. 230–235.

- (87) Födinger, M.; Mannhalter, C.; Wöfl, G.; Pabinger, I.; Müller, E.; Schmid, R.; Hörl, W. H.; Sunder-Plassmann, G. (1997): Mutation (677 C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 52 (2), S. 517–523. DOI: 10.1038/ki.1997.362
- (88) Mallamaci, Francesca; Bonanno, Grazia; Seminara, Giuseppe; Rapisarda, Francesco; Fatuzzo, Pasquale; Candela, Vincenzo; Scudo, Paolo; Spoto, Belinda; Testa, Alessandra; Tripepi, Giovanni; Tech, Stat; Zoccali, Carmine (2005): Hyperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. In: *Am. J. Kidney Dis.* 45 (4), S. 702–707. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.004
- (89) Pierangeli, S. S.; Harris, E. N. (1994): Antiphospholipid antibodies in an in vivo thrombosis model in mice. In: *Lupus* 3 (4), S. 247–251. DOI: 10.1177/096120339400300408
- (90) Pierangeli, Silvia S.; Chen, Pojen P.; Raschi, Elena; Scurati, Silvia; Grossi, Claudia; Borghi, Maria Orietta; Palomo, Ivan; Harris, E. Nigel; Meroni, Pier Luigi (2008): Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 34 (3), S. 236–250. DOI: 10.1055/s-0028-1082267.
- (91) Krone, Katie A.; Allen, Kristi L.; McCrae, Keith R. (2010): Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. In: *Current rheumatology reports* 12 (1), S. 53–57. DOI: 10.1007/s11926-009-0075-4.
- (92) Miyakis, S.; Lockshin, M. D.; Atsumi, T.; Branch, D. W.; Brey, R. L.; Cervera, R.; Derksen, R. H. W. M.; Groot, P. G. de; Koike, T.; Meroni, P. L.; Reber, G.; Shoenfeld, Y.; Tincani, A.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Krilis, S. A. (2006): International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). In: *J. Thromb. Haemost.* 4 (2), S. 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- (93) Brunet, P.; Aillaud, M. F.; San Marco, M.; Philip-Joet, C.; Dussol, B.; Bernard, D.; Juhan-Vague, I.; Berland, Y. (1995): Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. In: *Kidney Int.* 48 (3), S. 794–800. DOI: 10.1038/ki.1995.352
- (94) Prakash, R.; Miller, C. C.; Suki, W. N. (1995): Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. In: *Am. J. Kidney Dis.* 26 (2), S. 347–352. DOI: 10.1016/0272-6386(95)90656-8
- (95) Valeri, A.; Joseph, R.; Radhakrishnan, J. (1999): A large prospective survey of anti-cardiolipin antibodies in chronic hemodialysis patients. In: *Clin. Nephrol.* 51 (2), S. 116–121.

- (96) Haviv, Y. S. (2000): Association of anticardiolipin antibodies with vascular access occlusion in hemodialysis patients: cause or effect? In: *Nephron* 86 (4), S. 447–454. DOI: 10.1159/000045833
- (97) Sands, J. J.; Nudo, S. A.; Moore, K. D.; Ortel, T. L. (2001): Antibodies to prothrombin, factor V, and beta2-glycoprotein I and vascular access thrombosis. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 47 (5), S. 507–510.
- (98) Bataille, Stanislas; Burtey, Stéphane; Decourt, Alexandre; Frère, Corinne; Henneuse, Agathe; Aillaud, Marie-Françoise; Morange, Pierre; Bardin, Nathalie; Duval, Ariane; Sallée, Marion; Jourde-Chiche, Noémie; Gondouin, Bertrand; Samson, Laurent; Cohen, Julien; Berland, Yvon; Brunet, Philippe (2014): Anticorps antiphospholipides et hémodialyse : une association fréquente corrélée à la thrombose de l'abord vasculaire. In: *Nephrol. Ther.* DOI: 10.1016/j.nephro.2014.08.005.
- (99) Chew, S. L.; Lins, R. L.; Daelemans, R.; Zachee, P.; Clerck, L. S. de; Vermylen, J. (1992): Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (12), S. 1194–1198. DOI: 10.1093/ndt/7.12.1194
- (100) Palomo, Ivan; Pereira, Jaime; Alarcon, Marcelo; Vasquez, Marcela; Pierangeli, Silvia (2002): Vascular access thrombosis is not related to presence of antiphospholipid antibodies in patients on chronic hemodialysis. In: *Nephron* 92 (4), S. 957–958. DOI: 10.1159/000065580
- (101) Gültekin, Füsün; Alagözlü, Hakan; Candan, Ferhan; Nadir, Işilay; Bakici, Mustafa Zahir; Sezer, Hafize (2005): The relationship between anticardiolipin antibodies and vascular access occlusion in patients on hemodialysis. In: *ASAIO J.* 51 (2), S. 162–164. DOI: 10.1097/01.MAT.0000154691.85595.9D
- (102) Rosendaal, F. R. (1997): Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. In: *Thromb Haemost* 78 (1), S. 1–6. DOI: 10.1055/s-0038-1657492
- (103) Ageno, Walter; Becattini, Cecilia; Brighton, Timothy; Selby, Rita; Kamphuisen, Pieter W. (2008): Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. In: *Circulation* 117 (1), S. 93–102. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204
- (104) Mahmoodi, B. K.; Gansevoort, R. T.; Naess, I. A.; Lutsey, P. L.; Braekkan, S. K.; Veeger, N. J. G. M.; Brodin, E. E.; Meijer, K.; Sang, Y.; Matsushita, K.; Hallan, S. I.; Hammerstrom, J.; Cannegieter, S. C.; Astor, B. C.; Coresh, J.; Folsom, A. R.; Hansen, J.-B.; Cushman, M. (2012): Association of Mild to Moderate Chronic Kidney Disease With Venous Thromboembolism. Pooled Analysis of Five Prospective General Population Cohorts. In: *Circulation* 126 (16), S. 1964–1971. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113944.
- (105) Hadhri, Samira; Rejeb, Mohamed Ben; Belarbia, Anis; Achour, Abdellatif; Skouri, Hadeif (2013): Hemodialysis duration, human platelet antigen HPA-3 and IgA

- isotype of anti- β 2glycoprotein I antibodies are associated with native arteriovenous fistula failure in Tunisian hemodialysis patients. In: *Thromb. Res.* 131 (5), S. e202-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.003.
- (106)García-Martín, F.; Arriba, G. de; Carrascosa, T.; Moldenhauer, F.; Martin-Escobar, E.; Val, J.; Saiz, F. (1991): Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 6 (8), S. 543–547. DOI: 10.1093/ndt/6.8.543
- (107)Quereda, C.; Pardo, A.; Lamas, S.; Orofino, L.; Carcía-Avello, A.; Marcén, R.; Teruel, J. L.; Ortuño, J. (1988): Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. In: *Nephron* 49 (1), S. 39–44. DOI: 10.1159/000184984
- (108)Matsuda, J.; Saitoh, N.; Gohchi, K.; Tsukamoto, M.; Nakamura, K.; Kinoshita, T. (1993): beta 2-Glycoprotein I-dependent and-independent anticardiolipin antibody in patients with end-stage renal disease. In: *Thromb. Res.* 72 (2), S. 109–117. DOI: 10.1016/0049-3848(93)90212-7
- (109)Ghisdal, Lidia; Broeders, Nilufer; Wissing, Karl Martin; Mena, Joseph Mbaba; Lemy, Anne; Wijns, Walter; Pradier, Olivier; Donckier, Vincent; Racape, Judith; Vereerstraeten, Pierre; Abramowicz, Daniel (2011): Thrombophilic factors in Stage V chronic kidney disease patients are largely corrected by renal transplantation. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26 (8), S. 2700–2705. DOI: 10.1093/ndt/gfq791.
- (110)Grönhagen-Riska, C.; Teppo, A. M.; Helanterä, A.; Honkanen, E.; Julkunen, H. (1990): Raised concentrations of antibodies to cardiolipin in patients receiving dialysis. In: *BMJ* 300 (6741), S. 1696–1697. DOI: 10.1136/bmj.300.6741.1696
- (111)Wegmuller, E.; Gruninger, U.; Furlan, M.; Beck, E. A.; Hodler, J.; Reubi, F. C. (1981): Factor VIII activity in chronic renal disease. In: *Nephron* 28 (4), S. 157–162. DOI: 10.1159/000182161
- (112)Molino, Daniela; Santo, Natale G. de; Marotta, Rosa; Anastasio, Pietro; Mosavat, Mahrokh; Lucia, Domenico de (2004): Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, factor VIII, prothrombin activation fragment 1+2, anticardiolipin, and antiprothrombin antibodies are risk factors for thrombosis in hemodialysis patients. In: *Semin. Nephrol. (Seminars in nephrology)* 24. S.495-501. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.004
- (113)Pengo, V.; Tripodi, A.; Reber, G.; Rand, J. H.; Ortel, T. L.; Galli, M.; Groot, P. G. de (2009): Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 7 (10), S. 1737–1740. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.

- (114)Richardson, S. G.; Matthews, K. B.; Cruickshank, J. K.; Geddes, A. M.; Stuart, J. (1979): Coagulation activation and hyperviscosity in infection. In: *Br. J. Haematol.* 42 (3), S. 469–480. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1979.tb01155.x
- (115)Noe, D. A.; Murphy, P. A.; Bell, W. R.; Siegel, J. N. (1989): Acute-phase behavior of factor VIII procoagulant and other acute-phase reactants in rabbits. In: *Am. J. Physiol.* 257 (1 Pt 2), S. R49-56. DOI: 10.1152/ajpregu.1989.257.1.R49
- (116)Födinger, M.; Mannhalter, C.; Pabinger, I.; Koizar, D.; Rintelen, C.; Hörl, W. H.; Sunder-Plassmann, G. (1996): Resistance to activated protein C (APC): mutation at Arg506 of coagulation factor V and vascular access thrombosis in haemodialysis patients. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 11 (4), S. 668–672.
- (117)Rosendaal, F. R.; Doggen, C. J.; Zivelin, A.; Arruda, V. R.; Aiach, M.; Siscovick, D. S.; Hillarp, A.; Watzke, H. H.; Bernardi, F.; Cumming, A. M.; Preston, F. E.; Reitsma, P. H. (1998): Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. In: *Thromb. Haemost.* 79 (4), S. 706–708.
- (118)Conlan, M. G.; Folsom, A. R.; Finch, A.; Davis, C. E.; Sorlie, P.; Marcucci, G.; Wu, K. K. (1993): Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. In: *Thromb. Haemost.* 70 (3), S. 380–385. DOI: www2.csc.unc.edu/aric/node/1044
- (119)Jenkins, P. Vince; Rawley, Orla; Smith, Owen P.; O'Donnell, James S. (2012): Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. In: *Br. J. Haematol.* 157 (6), S. 653–663. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x.
- (120)Gris, J. C.; Branger, B.; Vécina, F.; al Sabadani, B.; Fourcade, J.; Schved, J. F. (1994): Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. In: *Kidney Int.* 46 (3), S. 807–813. DOI: 10.1038/ki.1994.336
- (121)Kienast, J.; Leppelmann M.; van de Loo, J. (1991): Hämostasefaktoren und koronare Herzkrankheit. Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogenaktivator-Inhibitor. In: *Hamostaseologie* (11), S. 172–188. DOI: 10.1055/s-0038-1660301
- (122)Woodward, M.; Lowe, G. D.; Rumley, A.; Tunstall-Pedoe, H.; Philippou, H.; Lane, D. A.; Morrison, C. E. (1997): Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. In: *British journal of haematology* 97 (4), S. 785–797. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1232935.x
- (123)Hoekstra, Tiny; Geleijnse, Johanna M.; Schouten, Evert G.; Kluft, Cees (2004): Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. In: *Thromb. Haemost.* 91 (5), S. 861–872. DOI: 10.1160/TH03-08-0546.

- (124)Kronenberg, F.; Steinmetz, A.; Kostner, G. M.; Dieplinger, H. (1996): Lipoprotein(a) in health and disease. In: *Crit Rev Clin Lab Sci* 33 (6), S. 495–543. DOI: 10.3109/10408369609080056.
- (125)Marcucci, Rossella; Liotta, Agatina Alessandrello; Cellai, Anna Paola; Rogolino, Angela; Gori, Anna Maria; Giusti, Betti; Poli, Daniela; Fedi, Sandra; Abbate, Rosanna; Prisco, Domenico (2003): Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. In: *Am. J. Med.* 115 (8), S. 601–605. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.06.005.
- (126)Utermann, G.; Menzel, H. J.; Kraft, H. G.; Duba, H. C.; Kemmler, H. G.; Seitz, C. (1987): Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. In: *J. Clin. Invest.* 80 (2), S. 458–465. DOI: 10.1172/JCI113093.
- (127)Vila, P.; Hernández, M. C.; López-Fernández, M. F.; Batlle, J. (1994): Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. In: *Thromb. Haemost.* 72 (2), S. 209–213. DOI: 10.1055/s-0038-1648840
- (128)Shi, W.; Krilis, S. A.; Chong, B. H.; Gordon, S.; Chesterman, C. N. (1990): Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. In: *Aust N Z J Med* 20 (3), S. 231–236. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1990.tb01025.x
- (129)Petri, Michelle (2000): Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: *Journal of Autoimmunity* 15 (2), S. 145–151. DOI: 10.1006/jaut.2000.0409.
- (130)Exner, T.; Papadopoulos, G.; Koutts, J. (1990): Use of a simplified dilute Russell's viper venom time (DRVVT) confirms heterogeneity among 'lupus anticoagulants'. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1 (3), S. 259–266.
- (131)el-Roeiy, A.; Gleicher, N. (1988): Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. In: *Obstet Gynecol* 72 (4), S. 596–602. DOI: 10.1016/0020-7292(89)90738-8
- (132)Allon, Michael; Robbin, Michelle L. (2002): Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. In: *Kidney Int.* 62 (4), S. 1109–1124. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid551.x.
- (133)Field, M.; MacNamara, K.; Bailey, G.; Jaipersad, A.; Morgan, R. H.; Pherwani, A. D. (2008): Primary patency rates of AV fistulas and the effect of patient variables. In: *J Vasc Access* 9 (1), S. 45–50. DOI: 10.1177/112972980800900108
- (134)Sands, J. J.; Miranda, C. L. (1995): Prolongation of hemodialysis access survival with elective revision. In: *Clin. Nephrol.* 44 (5), S. 329–333
- (135)Casey, Edward T.; Murad, M. Hassan; Rizvi, Adnan Z.; Sidawy, Anton N.; McGrath, Martina M.; Elamin, Mohamed B.; Flynn, David N.; McCausland, Finnian R.; Vo, Danny H.; El-Zoghby, Ziad; Duncan, Audra A.; Tracz, Michal J.; Erwin, Patricia J.; Montori, Victor M. (2008): Surveillance of arteriovenous hemodialysis

- access: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of vascular surgery* 48 (5 Suppl), S. 48S-54S. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.043.
- (136)Golledge, J.; Smith, C. J.; Emery, J.; Farrington, K.; Thompson, H. H. (1999): Outcome of primary radiocephalic fistula for haemodialysis. In: *Br J Surg* 86 (2), S. 211–216. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01007.x.
- (137)Huijbregts, Henricus J. T.; Bots, Michiel L.; Wittens, Cees H. A.; Schrama, Yvonne C.; Moll, Frans L.; Blankestijn, Peter J. (2008): Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: results of a prospective, multicenter initiative. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (3), S. 714–719. DOI: 10.2215/CJN.02950707.
- (138)Ducloux, D.; Pellet, E.; Fournier, V.; Rebibou, J. M.; Bresson-Vautrin, C.; Racadot, E.; Fellmann, D.; Chalopin, J. M. (1999): Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. In: *Transplantation* 67 (1), S. 90–93. DOI: 10.1016/S0041-1345(97)00419-3
- (139)Hakim, R. M.; Breillatt, J.; Lazarus, J. M.; Port, F. K. (1984): Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. In: *The New England journal of medicine* 311 (14), S. 878–882. DOI: 10.1056/NEJM198410043111403.
- (140)Wu, Chia-Chao; Chen, Jin-Shuen; Wu, Wen-Mein; Liao, Tung-Nan; Chu, Pauling; Lin, Shih-Hua; Chuang, Chien-Huei; Lin, Yuh-Feng (2005): Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (6), S. 1134–1139. DOI: 10.1093/ndt/gfh764.
- (141)Rayner, Hugh C.; Pisoni, Ronald L.; Bommer, Juergen; Canaud, Bernard; Hecking, Erwin; Locatelli, Francesco; Piera, Luis; Bragg-Gresham, Jennifer L.; Feldman, Harold I.; Goodkin, David A.; Gillespie, Brenda; Wolfe, Robert A.; Held, Philip J.; Port, Friedrich K. (2004): Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 19 (1), S. 108–120. DOI: 10.1093/ndt/gfg483.
- (142)Weyde, W.; Letachowicz, W.; Kuzstal, M.; Porazko, T.; Krajewska, M.; Klinger, M. (2006): Outcome of autogenous fistula construction in hemodialyzed patients over 75 years of age. In: *Blood Purif.* 24 (2), S. 190–195. DOI: 10.1159/000090518.
- (143)Weale, Andy R.; Bevis, Paul; Neary, William D.; Boyes, Simon; Morgan, Justin D.; Lear, Paul A.; Mitchell, David C. (2008): Radiocephalic and brachiocephalic arteriovenous fistula outcomes in the elderly. In: *J. Vasc. Surg.* 47 (1), S. 144–150. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.09.046.
- (144)Rooijens, P. P. G. M.; Tordoir, J. H. M.; Stijnen, T.; Burgmans, J. P. J.; Smet de, A. A. E. A.; Yo, T. I. (2004): Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for

- hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28 (6), S. 583–589. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.08.014.
- (145) Miller, P. E.; Tolwani, A.; Luscyc, C. P.; Deierhoi, M. H.; Bailey, R.; Redden, D. T.; Allon, M. (1999): Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 56 (1), S. 275–280. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00515.x.
- (146) Revanur, V. K.; Jardine, A. G.; Hamilton, D. H.; Jindal, R. M. (2000): Outcome for arterio-venous fistula at the elbow for haemodialysis. In: *Clin Transplant* 14 (4 Pt 1), S. 318–322. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140407.x.
- (147) Lauvao, Lannery S.; Ihnat, Daniel M.; Goshima, Kaoru R.; Chavez, LeAnn; Gruessner, Angelika C.; Mills, Joseph L. (2009): Vein diameter is the major predictor of fistula maturation. In: *J. Vasc. Surg.* 49 (6), S. 1499–1504. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.02.018.
- (148) Lok, Charmaine E.; Allon, Michael; Moist, Louise; Oliver, Matthew J.; Shah, Hemal; Zimmerman, Deborah (2006): Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 17 (11), S. 3204–3212. DOI: 10.1681/ASN.2006030190.
- (149) Miller, Christopher D.; Robbin, Michelle L.; Allon, Michael (2003): Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 63 (1), S. 346–352. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00740.x.
- (150) Lazarides, M. K.; Iatrou, C. E.; Karanikas, I. D.; Kaperonis, N. M.; Petras, D. I.; Ziropiannis, P. N.; Dayantas, J. N. (1996): Factors affecting the lifespan of autologous and synthetic arteriovenous access routes for haemodialysis. In: *Eur J Surg* 162 (4), S. 297–301.
- (151) Wong, V.; Ward, R.; Taylor, J.; Selvakumar, S.; How, T. V.; Bakran, A. (1996): Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 12 (2), S. 207–213. DOI: 10.1016/S1078-5884(96)80108-0.
- (152) Malovrh, M. (1998): Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 13 (1), S. 125–129. DOI: 10.1093/ndt/13.1.125.
- (153) Glass, Carolyn; Johansson, Marcia; DiGragio, William; Illig, Karl A. (2009): A Meta-analysis of Preoperative Duplex Ultrasound Vessel Diameters for Successful Radiocephalic Fistula Placement. In: *journal of vascular Ultrasound* 33 (2), S. 65–68. DOI: 10.1177/154431670903300201.

9 Anlagen

9.1 Prüfplan

Prüfplan

Einfluss thrombophiler Faktoren auf die Funktionsdauer von nativen Dialysehunts

Studiennummer 1-2006

Klinik für Innere Medizin-Angiologie
Funktionsbereich Hämostaseologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Tel.: 030/4221-1623

Fax: 030/4221-1313

Inhaltsverzeichnis Prüfplan

- 1 Anschriften und Verantwortlichkeiten
- 2 Grundlagen
 - 2.1 Einleitung
 - 2.2 Fragestellung
 - 2.3 Zusammenfassende Beschreibung des Studienablaufes
 - 2.4 Ziele der Studie
 - 2.5 Studiendesign
 - 2.6 Studiendauer
- 3 Patienten
 - 3.1 Fallzahlschätzung
 - 3.2 Randomisierung
- 4 Patientenauswahl
 - 4.1 Einschlusskriterien
 - 4.2 Ausschlusskriterien
 - 4.3 Nicht zulässige Begleittherapie
- 5 Methoden
 - 5.1 Labormethodik
 - 5.2 Experimentelle Durchführung
 - 5.2.1 Vor Shuntanlage
 - 5.2.2 Nachbeobachtung
 - 5.3 Erfassung der Sicherheit
 - 5.3.1 Klinische Parameter
 - 5.3.2 Nebenwirkungen
 - 5.4 Vorzeitige Beendigung der Studie
- 6 Statistische Auswertung
- 7 Ethische Belange
 - 7.1 Änderungen im Prüfplan
- 8 Aufbewahrung der Daten
- 9 Kosten
- 10 Literaturverzeichnis
- 11 Anhang
 - 11.1 Patientenaufklärung
 - 11.2 Einverständniserklärung
 - 11.3 Datenschutzerklärung

1 Anschriften und Verantwortlichkeiten

Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Robert Klamroth

Oberarzt der Klinik für Innere Medizin-
Angiologie, Funktionsbereich Hämostaseologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
Tel.: 030/4221-1623
Fax: 030/4221-1313

Weitere Prüfarzte/Prüfeschwestern:

Dr. I. Fritsche (Ärztin in Weiterbildung/wissenschaftliche Mitarbeiterin)

A.M.Orlovic (Ärztin in Weiterbildung/wissenschaftliche Mitarbeiterin)
Beatrice Rothe (study nurse)

Prüfzentren:

Klinik für Innere Medizin/Angiologie
Funktionsbereich Hämostaseologie

Direktor Prof. Dr. Helmut Landgraf
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
Tel.: 030/4221-1623
Fax: 030/4221-1313

Dr. S. Seibt
FÄ für Gefäßchirurgie
Prenzlauer Allee 90
10409 Berlin

Labor

Labor 28
Mecklenburgische Strasse 28
14197 Berlin

Statistiker

Prof. Wegscheider
Barstr.9
10713 Berlin

2 Grundlagen

2.1 Einführung

In Deutschland leben ca. 75 000 Patienten, die terminal niereninsuffizient sind (Frei et al., Jahresbericht „Qausi-Niere“2003). Für die chronische Dialyse muß ein Gefäßzugang in Form eines Shunts geschaffen werden.

Eine Hauptursache für Krankenhausaufenthalte von Dialysepatienten sind Verschlüsse des Dialyseshunt.

Neben anderen Ursachen scheint die Thrombophilie eine wesentliche Rolle bei Patienten mit Shuntverschlüssen zu spielen (Manns et al.1999, O’Shea et al. 2003).

Die Thrombophilie ist eine angeborene oder erworbene erhöhte Neigung zur Bildung von Thrombosen. Sie ist meist auf eine Hämostasestörung zurückzuführen, wobei die Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren durch das Fehlen der entsprechenden Inhibitoren unterbleibt. Es können die Inhibitoren Antithrombin, Protein S und Protein C von einem Mangel betroffen sein. Aber auch die Gerinnungsfaktoren selbst können Strukturveränderungen aufweisen, die Resistenz gegenüber den entsprechenden Inhibitoren bedingt, wie z. B. die aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation) oder die Faktor-II-Leiden-Mutation. Die APC-Resistenz ist mit einer Prävalenz von 4-7% der wichtigste genetische Defekt, der zu einer Thrombose prädisponiert. Auch ein Überschuss an Gerinnungsfaktoren, wie z. B. Faktor VIII oder Fibrinogen, können eine Thrombose begünstigen. Das Fibrinolyse-System kann ebenfalls von Störungen betroffen sein. So führt eine Erhöhung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI) zu einer Hemmung der Fibrinolyse und damit zu einer erhöhten Thromboseneigung. Auch die Hyperhomozysteinämie fördert die Entstehung einer Thrombose.

Eine weitere Ursache für eine Thrombophilie, die nicht direkt mit dem Hämostasesystem assoziiert ist, ist das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern, die die Proteine S und C komplexieren können und somit zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führen. Man unterscheidet hauptsächlich Anti-Kardiolipin-Antikörper und Lupus-Antikoagulantien. Die Entstehungsursache der Antiphospholipid-Antikörper ist noch weitestgehend unbekannt. Sie treten bevorzugt nach Infektionen und nach Autoimmunerkrankungen auf.

In einer eigenen Untersuchung von 2005 an 199 Patienten ließen sich bei Patienten mit Shuntverschlüssen vermehrt thrombophile Faktoren nachweisen. Wir möchten mit

dieser Studie jetzt prospektiv untersuchen, ob Thrombophilie Einfluß auf die Funktionsdauer von Dialyseshunt hat und ob sich einzelne thrombophile Faktoren nachweisen lassen, die mit Shuntverschlüssen besonders assoziiert sind.

Außerdem möchten mit diesem Projekt klären, ob bei der chronischen Dialyse Antiphospholipid-Antikörper durch den ausgeprägten Kontakt mit einer Fremdoberfläche während der Dialyse induziert werden und damit auch die Funktionsdauer eines Dialyseshutes verkürzt wird.

Eine Thrombophilie lässt sich mit Standardantikoagulantien (Heparin, Marcumar) effektiv therapieren.

Somit sollte es möglich sein, die Lebensdauer eines Dialyseshunts beim Vorliegen einer Thrombophilie medikamentös positiv zu beeinflussen.

Zunächst soll aber überprüft werden, ob Patienten mit Thrombophilie tatsächlich eine verkürzte Offenheitsrate des Shutes haben.

2.2 Fragestellung

Ist bei Dialysepatienten mit Thrombophilie die Funktionsdauer des Dialyseshutes kürzer als bei Patienten ohne Thrombophilie?

Werden Antiphospholipidantikörper im Sinne einer Thrombophilie bei Patienten mit chronischer Hämodialyse induziert?

2.3 Zusammenfassende Beschreibung des Studienablaufes

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die bisher noch nicht dialysiert wurden, wird vor einer operativen Fistelanlage eine Bestimmung thrombophiler Faktoren durchgeführt. Danach werden die Patienten mindestens 2 Jahre nachbeobachtet.

Kontrolliert werden in diesem Zeitraum die Shuntfunktion, thrombophile Faktoren im Verlauf sowie die antithrombotische Medikation im Verlauf.

Nach dem Beobachtungszeitraum wird geprüft, ob bei Patienten, bei denen vor Fistel- bzw. Shuntanlage bereits thrombophile Faktoren nachweisbar waren, die Funktionsdauer des Dialyseshutes verkürzt ist.

2.4 Ziele der Studie

Hauptziel der Studie ist es festzustellen, ob eine Hyperkoagulabilität tatsächlich mit einer geringeren Funktionsdauer des Dialyseseshuntes vergesellschaftet ist.

Nebenziel ist zu untersuchen, ob im Verlauf der Dialysebehandlung Antiphospholipid-Antikörper induziert werden.

Folgende Zielvariablen werden festgesetzt:

- erhöhtes Lipoprotein (a)
- erhöhter Plasminogenaktivatorinhibitor
- erhöhtes Homocystein (ggf. MTHFR-Mutation)
- ein erhöhter Faktor VIII
- erniedrigtes Protein C
- erniedrigtes Protein S
- Faktor V-Mutation
- Faktor II-Mutation
- erniedrigtes Antithrombin
- positives Lupusantikoagulans
- erhöhte Anticardiolipin-Antikörper

2.5 Studien-Design

prospektive Longitudinalstudie, multizentrisch

2.6 Studiendauer

Rekrutierung 12 Monate, Nachbeobachtung 2 Jahre

Voraussichtlicher Beginn 05/2006, voraussichtliche Dauer bis 05/2009

3 Patienten

3.1 Fallzahlschätzung

Es sollen ca. 100 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit geplanter Hämodialysetherapie untersucht werden.

3.2 Randomisierung

Nein

4 Patientenauswahl

4.1 Einschlusskriterien

- männliche oder weibliche Patienten zwischen 18 und 80 Jahren ambulant oder stationär mit der Diagnose terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor Shuntanlage
- schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie

4.2 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabhängigkeit
- Unfähigkeit, die Erfordernisse der klinischen Prüfung zu erfüllen (z.B. schwere Erkrankung mit Lebenserwartung < 1 Jahr)
- maligne Erkrankung, die behandlungsbedürftig ist
- vorausgegangene Dialyse über Sheldonkatheter oder vorausgegangene Peritonealdialyse, die länger als 1 Monat durchgeführt wurde

4.3 nicht zulässige Begleittherapie

- keine

5 Methoden

5.1 Labormethodik

Die Bestimmung der Laborparameter wird folgendermaßen durchgeführt:

Parameter: **Lupusantikoagulans**

Gerät: BCS- Gerät

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: Clotting Test/photooptischem Test

Reagenzien: LA1 Screening Reagenz (Russels Viper Venom)

LA 2 Bestätigungsreagenz (Russels ViperVenom)

Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **Anti-Cardiolipin-IgG und IgM,**

Methodik: Enzymimmunoessays,

Hersteller Fa. Imtec Immundiagnostika GmbH

Parameter: **Lipoprotein (a)**
Gerät: BN II
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: partikelverstärkte Nephelometrie
Reagenzien: N Latex LP(a) Reagenz,
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **Plasminogenaktivatorinhibitor**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring mittels kinetischer Farbmessung
Reagenzien: Berichrom PAI
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **Homocystein**
Gerät: HPLC-Anlagen mit Fluoreszenzdetektor
Hersteller: Chromeleon
Methode: HPLC (Hochdruck-flüsig-Chromatographie)
Reagenzien: Homocystein
Hersteller: Chromsystem

Parameter: **Faktor VIII**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting Test/photooptischer Messung
Reagenzien: Gerinnungsfaktor VIII Mangelplasma
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **Protein C-Aktivität**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: kinetischer Test
Reagenzien: Berichrom Protein C -Aktivator,
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **Protein S-Aktivität**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting Test /photooptischer Methode
Reagenzien: Protein S Mangelplasma, Factor Va
Hersteller: Firma Roche

Parameter: **Faktor V-Mutation**
Gerät: Light Cycler
Hersteller: Firma Roche Diagnostics
Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse
Reagenzien: Light Cycler Factor V Leiden Mutation Detection Kit
Hersteller: Molecular Biochemicals

Parameter: **Faktor II-Mutation**
Gerät: Light Cycler

Hersteller: Firma Roche Diagnostics
Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse
Reagenzien: Light Cycler Prothrombin Mutation Detection Kit
Hersteller: Firma Roche Molecular Biochemicals

Parameter: **Fibrinogen**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting Test/photooptischer Messung nach Clauss
Reagenzien: Multifbrin U Testkit
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **AT III-Aktivität**
Gerät : BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: kinetischer Farbttest
Reagenzien: Berichrom Antithrombin III (A) und Thrombin Reagenz
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **CRP**
Gerät: Modular
Hersteller: Firma Roche
Methode: Turbidimetrie (immunologischer Trübungstest)
Reagenzien: Tina Quant CRP LX
Hersteller: Firma Roche

Parameter: **Thromboplastinzeit , INR**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting test/photooptische Messung
Reagenzien: Dade Innovin
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **aktivierte partielle Thromboplastinzeit**
Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting test/photooptische Messung
Reagenzien: Pathromtin SL
Hersteller: Firma Dade Behring

Parameter: **kleines BB**
Gerät: ADVIA
Hersteller: Firma Bayer
Methode: Zellzählung, Messung des MCV mittels Streulichtmethode u. des Hb mittels Cyanmethhämoglobin
Reagenzien: CBC Time Pack
Hersteller: Firma Bayer

5.2 Experimentelle Durchführung

5.2.1 Vor Shuntanlage (Visit 1)

Nach Aufklärung der Patienten und schriftlicher Einwilligung werden bei allen Patienten vor Anlage des Dialyseshunts folgende Daten erfasst:

Anamnese:

- Basisdaten (Patientennummer, Geschlecht, Geburtsjahr,)
- Ursache der Niereninsuffizienz
- Begleiterkrankungen (art. Hypertonus, KHK, pAVK, Stroke, Diabetes, früheres thrombotisches Ereignis, Sonstiges)
- Risikofaktoren (Nicotin), Familienanamnese
- aktuelle Medikation, antithrombotische Medikation (ASS, Clopidogrel, orale Antikoagulation)

Außerdem wird noch Blut für folgende Laboruntersuchungen abgenommen.

Laboruntersuchungen :

- BB, CRP
- Quick, PTT, Fibrinogen, AT , D-Dimere
- Faktor VIII, Protein C, Protein S, Faktor II-Mutation, Faktor V-Mutation
- Plasminogenaktivatorinhibitor
- Homocystein
- Lipoprotein (a)
- Lupusantikoagulans, Anticardiolipin-AK

Von jedem Pat. wird eine Plasma-, Serum-, und DNA-Probe tiefgefroren.

5.2.2. Nachbeobachtung

Alle Patienten werden 24 Monate beobachtet.

Nach Shuntanlage (Visit 2)

Einen Monat nach Shuntanlage (30d ± 5d) werden folgende Daten erhoben:

- Lokalisation und Art des Shunts (nativ, PTFE)
- postoperative Komplikationen
- Frühverschlüsse (d.h. innerhalb 30 d nach OP)

weitere Verlaufsbeobachtung: (Visit 3-5)

Nach Shuntanlage erfolgt bei den Verlaufsbeobachtungen nach 3, 12 und 24 Monaten eine Kontrolle:

- des Shuntes (klinisch)
- der Gerinnungsparameter u. Thrombophiliefaktoren (Quick, PTT, D-Dimere, Faktor VIII, Homocystein, PAI, Lupusantikoagulans, Anticardiolipin- AK)

Weiterhin werden bei den regulären Kontrolluntersuchungen festgehalten:

- Verlaufsdocumentation der antithrombotischen Medikation
- Dialysewochenstunden
- die verwendete Dialysemembran
- Erythropoetingabe (Einheiten/Woche)
- thrombembolische Ereignisse jeglicher Art (Beinvenenthrombose, Lungenembolie,
- Myocardinfarkt, cerebrale Ischämie, übrige Thrombosen o. Embolien)

Bei akutem Shuntverschluß innerhalb des Beobachtungszeitraumes wird dokumentiert:

(„zusätzliche Visits“)

- wenn möglich die Ursache des Verschlusses
- ggf. die Art der Intervention (Lyse, Thrombectomie)
- Art und Lokalisation des neu angelegten Shunts
- postoperative Komplikationen
- Frühverschlüsse (d.h. innerhalb 30 d nach OP)
- Veränderung der antithrombotischen Medikation
- erneute Bestimmung der Gerinnungsparameter u. Thrombophiliefaktoren (Quick, PTT, D-Dimere, Faktor VIII, Homocystein, PAI, Lupusanitkoagulans, Anticardiolipin- AK)

Die Diagnose eines Shuntverschlusses wird klinisch bei palpatorisch und auskultatorisch fehlendem Fluss gestellt.

5.3 Erfassung der Sicherheit

5.3.1 Klinische Parameter und Laborparameter

Entfällt

5.3.2 Nebenwirkungen

Blutung bei Venenpunktion.

5.4 Vorzeitige Beendigung der Studie

Jeder Patient kann jederzeit ohne Angeben von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Prüfung beim einzelnen Patienten wie auch die gesamte Prüfung kann vom Leiter

der klinischen Prüfung jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden.

Eine Nierentransplantation im Beobachtungszeitraum führt zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie

6 Statistische Auswertung

Getestet werden sollen folgende Hypothesen:

- Hyperkoagulabilität ist assoziiert mit einer geringeren Überlebensdauer von Dialyseshunts.
- Antiphospholipidantikörper werden durch chronische Dialyse induziert.
- Antiphospholipidantikörper führen zu mehr Shuntverschlüssen.

Zur Auswertung wird eine Überlebenszeitanalyse des Shunts mit Einflussgrößen unter Einbeziehung der Shuntcharakteristika und der Variablen, die den Thrombophiliestatus des Patienten charakterisieren, durchgeführt.

7 Ethische Belange

Der Leiter der klinischen Prüfung legt den Prüfplan, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung seiner zuständigen Ethik-Kommission zur Begutachtung vor. Ebenso werden Amendments zum Prüfplan der Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt oder zur Kenntnis gegeben.

7.1 Änderungen des Prüfplanes

Erforderliche Änderungen des Prüfplanes, die sich während des Studienablaufes ergeben, werden als Amendments formeller Bestandteil des Prüfplanes. Dieses Amendment ist vom Leiter der Prüfung zu unterzeichnen.

Amendments zum Prüfplan werden der Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt oder zur Kenntnis gegeben

8 Aufbewahrung der Daten

Nach Abschluß der Studie müssen vom Prüfarzt eine Liste der Studienpatienten, die Gutachten der Ethikkommission zum Prüfplan und allen Amendments, Kopien der CRF's, die Einverständniserklärungen der Patienten mindestens 15 Jahre aufbewahrt werden.

9 Kosten

Das Forschungsprojekt wird von der Firma Baxter finanziell unterstützt.

10 Literatur

Frei, U., Schober-Halstenberg, H.-J.: Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht 2002/2003, Berlin, Deutschland

O'shea, Susan I.; Lawson, Jeffrey H.; Reddan, Donal; Murphy, Michael; Ortel, Thomas L. (2003): Hypercoagulable states and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis. In: *J. Vasc. Surg.* 38 (3), S. 541–548. DOI: 10.1016/S0741-5214(03)00321-5

Manns, B. J.; Burgess, E. D.; Parsons, H. G.; Schaefer, J. P.; Hyndman, M. E.; Scott-Douglas, N. W. (1999): Hyperhomocysteinemia, anticardiolipin antibody status, and risk for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. In: *Kidney Int.* 55 (1), S. 315–320. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00258.x.

Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA. (2003): Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev.* CD002786. Review.

Klamroth, Robert; Orlovic, Marija; Fritsche, Ilona; Seibt, Simone; Seibt, Frank; Wegscheider, Karl; Landgraf, Helmut (2013): The influence of thrombophilic risk factors on vascular access survival in chronic dialysis patients in a retrospective evaluation. In: *VASA* 42 (1), S. 32–39. DOI: 10.1024/0301-1526/a000245.

11 Anhang

- Patientenaufklärung
- Datenschutzerklärung
- Einverständniserklärung

9.2 Patientenaufklärung

Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Angiologie, Funktionsbereich Hämostaseologie
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
Tel.: 030/4221-1623
Fax: 030/4221-1313

Leiter der klinischen Prüfung
Dr. med. Robert Klamroth
Oberarzt der Klinik für Innere Medizin- Angiologie und Hämostaseologie

Patientenaufklärung

zur Studie Einfluß thrombophiler Faktoren auf die Funktionsdauer von Dialysehunts

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit dieser Patienteninformation möchten wir Sie, über die o.g. Studie informieren. Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch, für Fragen stehen wir natürlich jederzeit zur Verfügung.

Hintergrund und Zweck der Studie:

Bei der Hämodialyse, der künstlichen Blutwäsche im Rahmen eines akuten oder chronischen Nierenversagens, muss das Blut des Patienten von Stoffwechselprodukten und Wasser gereinigt werden. Dazu wird es über ein Schlauchsystem in den Dialysator (=Blutfilter) geleitet und dort über Filtrations- und Austauschprozesse gewaschen. Anschließend gelangt es wieder in den Körper des Patienten zurück.

Damit regelmäßig dauerhafte (=chronische) Hämodialyse durchgeführt werden kann, muss operativ ein spezieller Gefäßzugang geschaffen werden, ein so genannter Shunt (engl.: Nebenschluss, Parallelleitung).

Dieser Shunt sollte eine Lebensdauer von mehreren Jahren haben. Unterschiedliche Gründe können dazu führen, dass es bereits nach kürzerer Zeit zu einem Shuntverschluss im Sinne einer Thrombose kommt. Der Begriff Thrombose bezeichnet die Bildung eines Blutgerinnsels, welches ein Gefäß völlig oder teilweise verschließt. Das Gerinnsel entsteht durch die Verklumpung von Blutplättchen und Bluteiweiß (Fibrin). Es haftet an der Gefäßwand und kann die Blutzirkulation behindern oder den Blutfluss sogar ganz zum Erliegen bringen.

(Version 13.03.2006)

Es gibt Hinweise darauf, dass bei einigen Menschen Störungen der Blutgerinnung dazu führen, dass es eher zu einem Verschluss des Dialyseshunts kommt.

Wir möchten mit diesem Projekt untersuchen, ob angeborene oder erworbene Veränderungen der Blutgerinnung dazu beitragen, dass es zum Shuntverschluss kommt. Sollte dieses der Fall sein, ließen sich einige Shuntverschlüsse in Zukunft durch die gezielte Verwendung von gerinnungshemmenden Medikamenten verhindern.

Ablauf der Untersuchung:

Vor der Shuntanlage wird ein ausführliches Gespräch mit Ihnen geführt und dabei wird Ihre Krankengeschichte festgehalten und eine Blutabnahme (ca. 30 ml) zur Bestimmung der Gerinnungsfunktion und weiterer Risikofaktoren gemacht. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würden wir für spätere Untersuchungen von Gerinnungsstörungen ca. 15 ml Blut einfrieren.

Die Dauer der Studie ist für 2 Jahre angesetzt.

Geplant ist, dass wir Sie 1, 3, 12 und 24 Monate nach der Shuntanlage nochmals untersuchen. Diese Untersuchung beinhaltet die Dokumentation der Krankengeschichte sowie eine erneute Blutabnahme zur Kontrolle der Gerinnungsfunktion.

Die Laborkontrollen nach der Shuntanlage würden in der Regel im Rahmen der Dialyse stattfinden.

Sollte es zu einem Shuntverschluss kommen, würden wir in diesem Falle nochmals eine zusätzliche Blutabnahme zur Bestimmung der Gerinnungsfunktion machen. Die gesamte Blutentnahmemenge von Beginn bis Ende der Studie beträgt ca. 90 ml.

An der Therapie durch Ihren behandelnden Arzt ändert sich durch Teilnahme an dieser Studie nichts.

Die Krankenkassen werden durch diese Studie finanziell nicht belastet. Die Kosten für die Laboruntersuchungen trägt ein pharmazeutisches Unternehmen (Firma Baxter).

Risiken und mögliche Nebenwirkung:

Außer einem Hämatom (blauer Fleck) an der Einstichstelle der Blutentnahme sind keine weiteren Nebenwirkungen zu erwarten.

Freiwilligkeit:

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dadurch entstehen Ihnen keine Nachteile für Ihre weitere ärztliche Behandlung.

(Version 13.03.2006)

9.3 Datenschutzerklärung

Hinweis zum Datenschutz

für die Studie

Einfluss thrombophiler Faktoren auf die Funktionsdauer von Dialyseseshunts

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach deutschen gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie eine freiwillige Einwilligung voraus.

Die wissenschaftliche Einrichtung, Klinikum im Friedrichshain, Klinische Hämostaseologie, erhebt und verarbeitet personenbezogene Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten im Rahmen und zum Zweck des Forschungsvorhabens.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) aufgezeichnet und an die Studienzentrale weitergegeben, d.h. durch Angabe einer Patientennummer, Geburtsjahr und Geschlecht, also ohne Namen und Adresse.

Der zuständigen Überwachungsbehörde und Bundesoberbehörde wird zu Prüfzwecken stichprobenartig Einsicht in die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Krankheitsdaten, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, gewährt.

Der behandelnde Hausarzt des Patienten kann durch den/die Studienarzt/Studienärztin über die Teilnahme des Patienten an der Studie informiert werden.

Im Rahmen der vorstehend beschriebenen Weitergabe von Daten und Einsichtnahmegewährung in die den Patienten betreffenden Aufzeichnungen wird der/die behandelnden Arzt/Ärztin und der/die Studienarzt/Studienärztin von seiner/ihrer ärztlichen Schweigepflicht entbunden.

9.4 Einwilligungserklärung

Zentrum für Gefäßmedizin
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
Tel.: 030/4221-1623
Fax: 030/4221-1313

Leiter der klinischen Prüfung
Dr. med. Robert Klamroth
Oberarzt der Klinik für Innere Medizin- Angiologie und Hämostaseologie

Einwilligungserklärung

Zur Studie : Einfluß thrombophiler Faktoren auf die Funktionsdauer von Dialyseshuntsv und zum Datenschutz

Hiermit erkläre ich,
Vorname, Name:
Adresse:
Geburtsdatum:

dass ich durch Herrn/Frau Dr. Seibt mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Prüfarzt/in zu klären.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass der Prüfleiter oder -arzt sich mit meinem/r behandelndem/n Arzt/Ärztin im Rahmen dieser Studie in Verbindung setzt.

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. das Labor 28 einverstanden. Ich bin auch damit einverstanden, dass meine Blutproben aufbewahrt werden, um in Zukunft Untersuchungen von Risikofaktoren bezüglich der Blutgerinnung durchführen zu können.

Ich habe insbesondere die mir ausgehändigte Patienteninformation vom 13.03.2006 und den Hinweis zum Datenschutz verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise zur Studiendurchführung und zum Datenschutz bin ich einverstanden.

Berlin, den.....
.....
Unterschrift des/der Patienten/tin

Berlin, den.....
.....
Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Theresa Eger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss thrombophiler Faktoren auf die primäre Funktionsdauer von arteriovenösen Fisteln für die Hämodialyse: eine prospektive Evaluation“ 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) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bisher wurden keine Teile aus der vorliegenden Monographie publiziert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11 LEBENSLAUF

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

12 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Landgraf danke ich für die Überlassung des Themas und die kompetente wissenschaftliche Beratung.

Herrn Prof. Wegscheider und seinem Team danke ich sehr für die intensive statistische Begleitung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Klamroth für die fachliche Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Orlovic für ihre Unterstützung bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei der Gefäßchirurgin Frau Dr. Seibt, dem Labor28, dem Team der Gerinnungssprechstunde im Vivantes Klinikum Friedrichshain und allen teilnehmenden Dialysepraxen für die gute Zusammenarbeit.