

**Diplomarbeit**

**Präanalytische Probleme bei der Bestimmung von  
ionisiertem Calcium bei HämodialysepatientInnen mit  
citratgeblockten Kathetern**

eingereicht von

**Johannes Stefan Mischlinger**

geboren am 30.09.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin,**

**Klinische Abteilung für Nephrologie**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz. Dr. Peter Krisper**

**Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas**

**Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*



## Vorwort

Welches Thema wünscht man sich als Student für seine Diplomarbeit? Auf der einen Seite sollte es interessant und von wissenschaftlicher Relevanz sein und auf der anderen Seite bei möglichst geringem Aufwand durchführbar. Es hegte sich bei mir jedoch schon sehr bald rege Zweifel, ob diese Anforderungen auch wirklich alle erfüllbar wären. Als ich dann von Priv. Doz. Krisper das Angebot bekam, an einer prospektiven Studie mitzuwirken – man entnehme den Titel der Studie bitte dem Deckblatt – erkaufte ich mir auf jeden Fall ein überaus interessantes Thema, wenngleich ich dadurch mit dem Abschied vom Gedanken „nur geringen Aufwand betreiben zu müssen“, bezahlen musste. Ob meine Arbeit für die Nachwelt von wissenschaftlicher Relevanz sein wird, darüber mag und vermag ich nicht zu urteilen. Zweifellos bin ich über diese Arbeit aber sehr gut in das wissenschaftliche, klinische und statistische Arbeiten eingeführt worden, wofür ich sehr dankbar bin. Dafür hat sich der Aufwand immer gelohnt. Und als im Verlauf der vielen Monate die Arbeit gewachsen ist, so bin auch ich an ihr gewachsen. Eine anfängliche Verzweiflung ob eines Themas, dessen man zu bemächtigen – überhaupt bedingt durch einen großen Statistikteil – sich nicht groß genug fühlte, wurde schließlich abgelöst durch ein befriedigendes Gefühl, eine große Leistung vollbracht zu haben. Jedem der eine Diplomarbeit zu schreiben beginnt, würde ich raten, es wie mit einem hohen Berg zu handhaben, dessen Gipfel man erklimmen will: Den Blick eher auf den Weg gerichtet zu lassen, als auf das Endziel, das sich noch in weiter Ferne befindet. Dadurch spart man sich sicher das ein oder andere Stressmoment. Und wenn man dann letztendlich am Gipfel steht, lässt dies alle anderen Pflichtaufgaben, die das Curriculum für einen vorsieht, auf einmal harmlos klein erscheinen.

In diesem Sinne freue ich mich, dieses tolle Thema in einem mir lieb gewonnenen Fach – der Nephrologie – bearbeitet haben zu dürfen und möchte allen Beteiligten ein großes und herzliches Dankeschön aussprechen!

## Danksagungen

Wie ich bereits im Vorwort erwähnt habe, möchte ich allen Beteiligten ganz groß und herzlich Danke sagen. In erster Linie Priv. Doz. Dr. Peter Krisper dafür, dass er mich an diesem überaus interessanten Thema hat arbeiten lassen und Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas für die umfassende statistische Betreuung. Beide hatten – trotz ihres stressigen klinischen Alltags – immer ein offenes Ohr für etwaige Fragen und haben mich gut in der Ausführung meiner Arbeit betreut. Mein großer Dank gebührt auch dem pflegerischen Team der Dialysestation des LKH Graz, sowie den biomedizinischen Analytikerinnen des nephrologischen Labors, ohne deren Hilfe sich der Teil der Datenerhebung um einiges schwieriger herausgestellt hätte. Selbstverständlich sollen und müssen auch meine Familie und Freunde erwähnt werden, die mir in der Stunde der Verzweiflung die Hand gehalten und die nötige Motivation gegeben haben, um weiterzumachen. Abschließend möchte ich mich noch bei Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz für das finale Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

# Zusammenfassung

## Einleitung:

„Lock“-Lösungen für zentralvenöse Katheter (ZVK) können zur Verfälschung von labordiagnostisch relevanten Blutwerten führen. Eine häufig verwendete Locklösung ist Natriumcitrat 4%. Nach Aspiration können Rückstände von Natriumcitrat im ZVK verbleiben und insbesondere ionisiertes Calcium (iCa) falsch niedrig erscheinen lassen. Die Studie versucht diese Verfälschung zu quantifizieren und herauszufinden, wie genau man dieser durch Blutaspiration entgegenwirken kann.

## Methoden:

Als Basiswert wurde eine periphere venöse Blutprobe entnommen, die als Goldstandard für die folgenden Proben aus dem ZVK diente ( $P_{ref}$ ). Nach Aspirieren der Lock-Lösung (3 ml) wurde die erste Blutprobe (1 ml,  $P_1$ ), nach Aspiration von weiteren 20 ml Blut  $P_2$  entnommen. Nach Beginn der Dialyse (Blutfluss 100 ml/min) wurden nach jeweils einer, drei und fünf Minuten die Proben  $P_3$ ,  $P_4$ ,  $P_5$  aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems entnommen. Die Messwerte werden als Mittelwert  $\pm$  SD angegeben, Unterschiede zwischen den Abnahmezeitpunkten wurden mittels ANOVA beurteilt.

## Ergebnisse:

Es wurden 25 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Die Mittelwerte für iCa betragen für  $P_{ref}$  ( $1,10 \pm 0,10$  mmol/L),  $P_1$  ( $0,43 \pm 0,26$  mmol/L),  $P_2$  ( $1,09 \pm 0,09$  mmol/L),  $P_3$  ( $1,10 \pm 0,09$  mmol/L),  $P_4$  ( $1,10 \pm 0,09$  mmol/L) und  $P_5$  ( $1,10 \pm 0,09$  mmol/L). Ein Unterschied bestand – wie erwartet - zwischen  $P_1$  und den übrigen Messzeitpunkten. Es bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen dem peripheren venösen Wert  $P_{ref}$  und den Werten  $P_2$  bis  $P_5$ .

## Schlussfolgerung:

Die Aspiration von 20 ml Eigenblut reicht aus, um die Rückstände an Natriumcitrat 4% im Lumen eines ZVK zu beseitigen und eine Verfälschung von iCa hintanzuhalten.

# Abstract

## Introduction

Locking solutions of central venous catheters (CVC) can lead to falsified blood values. A locking solution frequently used is sodium citrate 4%. After its aspiration residues of sodium citrate 4% can remain inside the lumen of the CVC. Subsequently collected blood samples can therefore display falsely lowered values of ionized Calcium (iCa). The aim of the study was to quantify the calcium-lowering effect of remaining lock solution and to find out whether blood aspiration can reduce this effect.

## Methods

A blood sample collected from a peripheral vein was regarded as gold standard ( $P_{ref}$ ). After withdrawing 3 ml of locking solution directly from the CVC we took a blood sample (1 ml;  $P_1$ ) and after aspirating a further 20 ml another one was withdrawn (1 ml;  $P_2$ ). After starting hemodialysis (flow 100 ml/min) we took a sample each after one (1 ml;  $P_3$ ), three (1 ml;  $P_4$ ) and five minutes (1 ml;  $P_5$ ) from the arterial line of the dialysis system. The values are displayed as mean  $\pm$  SD and differences between the measurements were compared with ANOVA.

## Results

Twenty-five patients were included in the study. The reported means for iCa were  $P_{ref}$  (1,10  $\pm$  0,10 mmol/L),  $P_1$  (0,43  $\pm$  0,26 mmol/L),  $P_2$  (1,09  $\pm$  0,09 mmol/L),  $P_3$  (1,10  $\pm$  0,09 mmol/L),  $P_4$  (1,10  $\pm$  0,09 mmol/L) and  $P_5$  (1,10  $\pm$  0,09 mmol/L). A difference was found as expected between  $P_1$  and the other measurements. No significant differences were detectable between  $P_{ref}$  and the values  $P_2$  to  $P_5$ .

## Conclusion

The aspiration of 20 ml blood is sufficient to successfully eliminate residues of sodium citrate 4% in the lumen of a CVC and provide correct values of iCa.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen .....	iv
Zusammenfassung .....	v
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
1 .....	xii
1 Einleitung .....	1
2 Hintergrund.....	1
2.1 Dialyseverfahren.....	1
2.1.1 Hämodialyse .....	3
2.1.2 Hämofiltration .....	4
2.1.3 Hämodiafiltration .....	4
2.1.4 Peritonealdialyse.....	5
2.2 Gefäßzugänge bei Hämodialyse .....	5
2.2.1 Arteriovenöse Fistel.....	6
2.2.2 Kunststoffinterponat .....	8
2.2.3 Zentralvenöser Katheter .....	10
2.3 Lock-Solutions für zentralvenöse Katheter .....	14
2.3.1 Unfraktioniertes Heparin .....	16
2.3.2 Natriumcitrat.....	17
2.3.3 Antibiotika-Locks .....	23
3 Zielsetzung .....	23
4 PatientInnen Material und Methoden .....	24
4.1 PatientInnen .....	24
4.2 Material.....	24
4.2.1 Probengewinnung ( $P_{ref} - P_5$ ).....	24
4.2.2 Cobas b 221 .....	26
4.3 Methoden.....	26
4.3.1 Literaturrecherche.....	26
4.3.2 Fallzahlberechnung.....	26
4.3.3 Statistische Methoden.....	26
5 Ergebnisse.....	27

5.1	Variabilität der Messung .....	27
5.1.1	Ionisiertes Calcium .....	28
5.1.2	Ionisiertes Natrium .....	29
5.1.3	Ionisiertes Kalium .....	30
5.1.4	Ionisiertes Chlorid .....	31
5.1.5	Schlussfolgerung .....	32
5.2	PatientInnenbeschreibung .....	32
5.2.1	Beschreibung der zentralvenösen Katheter .....	35
5.3	Ergebnisse .....	38
5.3.1	Ionisiertes Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) .....	38
5.3.2	Ionisiertes Natrium ( $\text{Na}^+$ ) .....	40
5.3.3	Ionisiertes Kalium ( $\text{K}^+$ ) .....	42
5.3.4	pH-Wert .....	44
5.3.5	pCO <sub>2</sub> .....	46
6	Diskussion .....	48
6.1	Ionisiertes Calcium .....	48
6.2	Ionisiertes Natrium .....	49
6.3	Ionisiertes Kalium .....	49
6.4	pH-Wert .....	50
6.5	pCO <sub>2</sub> .....	50
6.6	Conclusio .....	50
7	Literaturverzeichnis .....	51
	Anhang – PatientInneninformation und Einwilligungserklärung .....	57
	Anhang – Case report form .....	61

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria/Arterie
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
CRB	„Catheter related bacteremia“ = Bakteriämie, die von einem Katheter ausgeht
CRBSI	„Catheter related bloodstream infections“ = Katheterassoziierte Blutbahninfektionen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
ERBP	European Renal Best Practice
HIA	Heparin-induzierte Antikörper
High-output-failure	Herzinsuffizienz, bedingt durch einen pathologisch gesteigerten Durchblutungsbedarf
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
i.v.	intra venös
iCa	ionisiertes Calcium
iK	ionisiertes Kalium
iNa	ionisiertes Natrium
INR	international normalized ratio
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (=NKF/DOQI)
Lock-Lösung	Substanz zur Verhinderung von Katheterokklusionen Synonyme: Blocklösung, Locking-Solution, Lock
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
P <sub>1</sub>	Blutprobe aus dem ZVK, kurz nach dem Entfernen der Blocklösung (ungespült)
P <sub>2,3,4,5</sub>	Weitere Blutproben, die im Verlauf der Studienchronologie aus dem ZVK entnommen wurden (gespült)
pCO <sub>2</sub>	Partialdruck von Kohlendioxid
P <sub>ref</sub>	Peripher venöse Blutprobe, die im Rahmen unseres Studiensettings als Referenz herangezogen wurde
Primäre Durchgängigkeitsrate	Die Durchgängigkeitsrate bis zum Auftreten eines Ereignisses (z.B. einer Katheterthrombose), die zur Okklusion des Gefäßzugangs führt

QT-Zeit	Die Zeit von der Erregung der Herzkammer, bis zur vollständigen Erregungsrückbildung der Herzkammern
RCT	„Randomized controlled trial“ = Randomisierte kontrollierte Studie
rt-PA	„recombinant tissue-type plasminogen activator“ (ein Thrombolytikum)
Sekundäre Durchgängigkeitsrate	Die Durchgängigkeitsrate, die auch Interventionen zur Beseitigung von Flussproblemen einschließt (beispielsweise der Einsatz von Thrombolytika bei einer Katheterthrombose). Sie gibt Aufschluss darüber wie gut Gefäßzugänge funktionstüchtig gehalten werden können.
Steal-Phänomen	Durchblutungsstörung, bei der ein Gefäßbereich zugunsten eines anderen minderdurchblutet wird
Systematic Review	Systematische Übersichtsarbeit
V.	Vena/Vene
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämodialyse.....	3
Abbildung 2: Peritonealdialyse .....	5
Abbildung 3: AV-Fistel.....	7
Abbildung 4: Kunststoffinterponat.....	9
Abbildung 5: Zentralvenöser Katheter (Schema).....	10
Abbildung 6: Strukturformel von Natriumcitrat.....	17
Abbildung 7: Chronologie der Probengewinnung.....	24
Abbildung 8: Messgenauigkeit für ionisiertes Calcium .....	28
Abbildung 9: Messgenauigkeit für ionisiertes Natrium .....	29
Abbildung 10: Messgenauigkeit für ionisiertes Kalium.....	30
Abbildung 11: Messgenauigkeit für Chlorid .....	31
Abbildung 12: Geschlechtsverteilung .....	33
Abbildung 13: Altersbereiche.....	33
Abbildung 14: Dialysejahre.....	34
Abbildung 15: Erhebbares renales Grundleiden.....	35
Abbildung 16: ZVK-Lage .....	36
Abbildung 17: Kathetermonate .....	37
Abbildung 18: Ergebnisse für ionisiertes Calcium.....	38
Abbildung 19: Ionisiertes Calcium (Differenz).....	39
Abbildung 20: Ergebnisse für ionisiertes Natrium.....	40
Abbildung 21: Ionisiertes Natrium (Differenz).....	41
Abbildung 22: Ergebnisse für ionisiertes Kalium .....	42
Abbildung 23: Ionisiertes Kalium (Differenz) .....	43
Abbildung 24: Ergebnisse für pH-Wert.....	44
Abbildung 25: pH-Wert (Differenz).....	45
Abbildung 26: Ergebnisse für pCO <sub>2</sub> .....	46
Abbildung 27: pCO <sub>2</sub> (Differenz) .....	47

Die Abbildungen 1 – 6 entstammen der Wikimedia Commons Datenbank

([http://commons.wikimedia.org/wiki/Main\\_Page](http://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page) Stand: August 2012) und sind unter folgendem Suchbegriff zu finden:

Abbildung 1: „Hemodialysis-en.svg“ (Attribution: YassineMrabet)

Abbildung 2: „Peritoneal dialysis.gif“ (Attribution: National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, USA)

Abbildung 3: „Radiocephalic fistula.svg“ (Attribution: Kbk at en.wikipedia)

Abbildung 4: „Arteriovenous graft (en).svg“ (Attribution: Kubiik)

Abbildung 5: „Catheter.gif“ (Attribution: nicht verfügbar)

Abbildung 6: „Trisodium citrate.png“ (Attribution: Edgar181)

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PatientIn 1.....	27
Tabelle 2: PatientIn 2.....	27
Tabelle 3: PatientIn 3.....	28
Tabelle 4: Messgenauigkeit für ionisiertes Calcium.....	29
Tabelle 5: Messgenauigkeit für ionisiertes Natrium.....	30
Tabelle 6: Messgenauigkeit für ionisiertes Kalium.....	31
Tabelle 7: Messgenauigkeit für Chlorid.....	32
Tabelle 8: ZVK Eigenschaften.....	35
Tabelle 9: ZVK Länge.....	36
Tabelle 10: Ergebnisse für ionisiertes Calcium.....	38
Tabelle 11: Ionisiertes Calcium (Differenz).....	39
Tabelle 12: Ergebnisse für ionisiertes Natrium.....	40
Tabelle 13: Ionisiertes Natrium (Differenz).....	41
Tabelle 14: Ergebnisse für ionisiertes Kalium.....	42
Tabelle 15: Ionisiertes Kalium (Differenz).....	43
Tabelle 16: Ergebnisse für pH-Wert.....	44
Tabelle 17: pH-Wert (Differenz).....	45
Tabelle 18: Ergebnisse für pCO <sub>2</sub> .....	46
Tabelle 19: pCO <sub>2</sub> (Differenz).....	47
Tabelle 20: Wartezeit bis zur Gewinnung einer unverfälschten Blutprobe in Abhängigkeit vom Blutfluss.....	49

## 1

# 1 Einleitung

Zentralvenöse Katheter werden in der Hämodialyse immer häufiger verwendet (1,2). Leider ist ihr Einsatz mit einer vergleichsweise hohen Komplikationsrate behaftet (3-7). Unter diesem Gesichtspunkt wurden in den letzten Jahren viele Anstrengungen unternommen, einerseits deren Einsatz zurückzudrängen und andererseits die Verträglichkeit von ZVK zu verbessern (5). Auch der Ruf nach einer Lock-Solution wurde laut, welche die Katheterdurchgängigkeit hoch hält und die Gefahr einer bakteriellen Besiedelung auf ein Minimum reduziert. Die Blocklösung mit einem momentan sehr günstigen Verhältnis aus Nutzen- und Risikoprofil ist Natriumcitrat 4% (8-12). Man wusste zwar schon von heparingeblockten Kathetern, dass sich Heparinrückstände im ZVK bei Blutabnahmen aus dem ZVK negativ auf die INR und aPTT auswirken (diese führen zu falsch hohen Werten für die INR und aPTT) (13,14). Jedoch wurden bisher noch keine Studien durchgeführt, welche die Auswirkungen von Citratrückständen bei solchen Blutabnahmen auf ionisiertes Calcium quantifizieren. Da Citrat die Fähigkeit hat Calciumionen zu binden, liegt der Rückschluss nahe, dass derart gewonnene Blutproben falsch niedrige Werte für iCa liefern. Auch die Erfahrung im klinischen Alltag auf der Dialysestation unseres Klinikums hat gezeigt, dass die Bestimmung von iCa im Rahmen der Hämodialyseelektrolytuntersuchungen hin und wieder niedrige Werte für iCa ergibt. Diese Umstände waren ausschlaggebend für uns, diese Studie in Angriff zu nehmen. Wir versuchten eine etwaige Verfälschung von iCa bedingt durch Citratrückstände im ZVK zu quantifizieren und bei Bestehen einer solchen zu prüfen, ob man ihr durch Blutaspiration entgegen wirken kann. Des Weiteren erhoben wir die Werte für iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub>, um zu sehen, ob auch diese durch Natriumcitrat 4% verfälscht werden können.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Dialyseverfahren

In der Medizin bezeichnet der Begriff Dialyse (griechisch διάλυσις *dialysis* „Auflösung“) den künstlichen Vorgang, der für den Entzug von Elektrolyten (vor allem Natrium, Kalium und Phosphat), harnpflichtigen Substanzen (z.B. Harnstoff, Harnsäure) und giftigen Nephrotoxinen aus dem Blut von PatientInnen verantwortlich ist. Auch hilft sie dem Körper überschüssige Flüssigkeit zu entziehen und den pH-Wert des Blutes zu normalisieren. Meist wird die Dialyse im Rahmen von Erkrankungen der Nieren notwendig, wenn diese ihre Funktion nicht mehr in ausreichendem Maße erfüllen können. Für den Stoffaustausch sind drei physikalische Phänomene verantwortlich (15):

**Diffusion:**

Dieser Vorgang bezeichnet die zufällige Verteilung von Molekülen in alle Raumrichtungen. Dies findet statt in Lösungen oder Gasen und unterliegt der Brownschen Molekularbewegung. Beim Vorhandensein eines Konzentrationsgradienten bewegen sich die Teilchen vom Ort der hohen Konzentration zu weniger konzentrierten Bereichen – sie streben nach einem Konzentrationsausgleich. Findet Diffusion über eine semipermeable Membran statt, können nur Substanzen passieren, deren Molekülgröße die Porengröße der Membran nicht überschreitet (=selektive Diffusion).

**Ultrafiltration:**

Hier erfolgt ein Austausch von Stoffen und Lösung aufgrund einer Druckdifferenz (osmotisch oder hydraulisch) entlang einer semipermeablen Membran.

**Konvektion:**

Bei der Konvektion werden gelöste Substanzen mit dem Lösungsmittel während der Ultrafiltration mittransportiert.

Man unterscheidet zwischen extrakorporalen- und nicht-extrakorporalen Formen. Zu ersteren zählen die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Hämodiafiltration und zu letzteren die Peritonealdialyse.

## 2.1.1 Hämodialyse

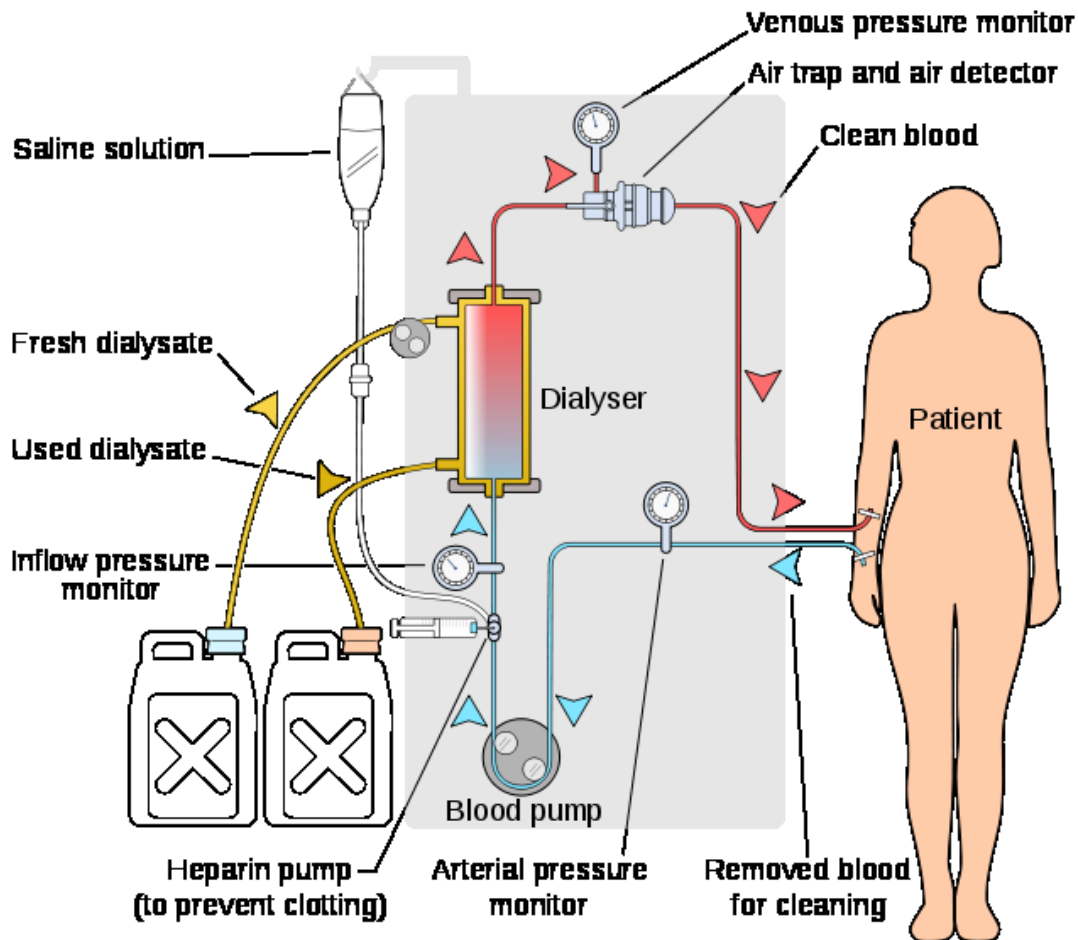


Abbildung 1: Hämodialyse

In der Hämodialyse wird Blut aus der PatientIn über einen arteriellen Schenkel in einen Dialysator (=Ort des Stoffaustauschs) geleitet und danach in gereinigter Form über einen venösen Schenkel wieder in den Körperkreislauf zurückgeführt. Im arteriellen Schenkel sitzt eine Blutpumpe die für die Erzeugung eines Blutflusses verantwortlich ist ( $\approx 200 - 300 \text{ ml/min}$ ), sowie zwei Geräte zur Messung des extrakorporalen Blutdrucks. Im Dialysator findet der Stoffaustausch über eine semipermeable Membran statt, welche zwei Räume („Seiten“) voneinander trennt (15). Auf der einen Seite (=Blutseite) befindet sich das Blut und auf der anderen Seite (=Dialysatseite) das so genannte Dialysat, welches eine isoosmolare Elektrolytlösung darstellt. Kommt nun „verunreinigtes“ Blut in den Dialysator, diffundieren die zu eliminierenden Stoffe entlang eines Konzentrationsgradienten über die semipermeable Membran in das Dialysat. Somit wird das Blut umso reiner, je weiter es im Dialysator vorankommt und das Dialysat gegenläufig umso „unreiner“. Auch ereignet sich ein Flüssigkeitsentzug, basierend auf dem Prinzip der Ultrafiltration. Nachdem das Blut gereinigt wurde kommt es in den venösen Schenkel, passiert einen Druckmesser, sowie einen Luftblasenfänger (verhindert Luftembolien) und

mündet schließlich wieder in die PatientIn. Die Abbildung 1 liefert einen optischen Eindruck dieses Vorganges.

Es ist üblich dreimal pro Woche eine Hämodialysesitzung für zumindest vier Stunden abzuhalten (15).

### **2.1.2 Hämofiltration**

Bei dieser Form der Dialyse wird kein Dialysat verwendet und Diffusion spielt beim Stoffaustausch keine Rolle. Anfänglich wird Blut über einen arteriellen Schenkel in einen so genannten Hämofilter geführt. Mittels einer Pumpe wird dort über der semipermeablen Membran ein Druckgradient erzeugt (=Transmembrandruck), wodurch Plasmaflüssigkeit ultrafiltriert wird und zu eliminierende Stoffe konvektiv mitgezogen werden (15). Auf diese Weise ist es möglich innerhalb kurzer Zeit große Volumenänderungen im Körper der PatientIn herbeizuführen. Das Ultrafiltrat wird bilanziert und durch Substitutionslösung ersetzt. Diese Substitutionslösung stößt im venösen Schenkel auf das „gereinigte“ Blut und erreicht zusammen mit diesem den systemischen Kreislauf der PatientIn. Die Hämofiltration ist besonders wirksam in der Entfernung größerer Moleküle und kleinerer Proteine (500 – 15000 Da), die in erster Linie mit dem Auftreten von Urämiesymptomen in Verbindung gebracht werden (15).

### **2.1.3 Hämodiafiltration**

Bei der Hämodiafiltration (=HDF) werden die positiven Eigenschaften von Hämodialyse und Hämofiltration miteinander kombiniert (15). So können sowohl kleinmolekulare (<500 Da), als auch mittelmolekulare (500 – 15000 Da) Substanzen effektiv entfernt werden. Es gibt die klassische HDF, die High-Flux-Dialyse und die On-line-HDF.

### 2.1.4 Peritonealdialyse

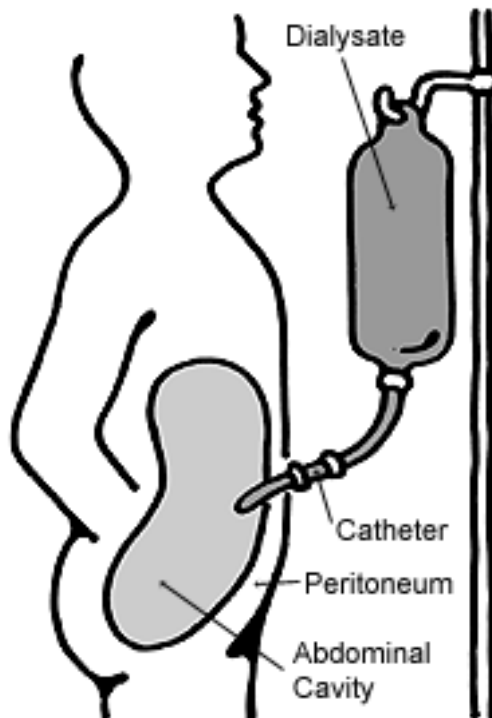


Abbildung 2: Peritonealdialyse

In der Peritonealdialyse wird über einen implantierten Katheter hyperosmolare Dialysatlösung in die Cavitas peritonei eingeführt. Die peritonealen Kapillaren können hier als semipermeable Membran angesehen werden, welche zwischen Blut und Dialysat zu liegen kommen. Phänomene wie Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion kommen zum Einsatz, wobei der osmotische Druck der Dialysatlösung für das Zustandekommen der Ultrafiltration verantwortlich ist. Üblicherweise werden hochprozentige Glucoselösungen verwendet um den erforderlichen osmotischen Druck aufzubauen. Täglich wird 1,5 – 2,5 L Dialysat eingebracht und alle 5 – 8 Stunden gewechselt (15).

Diese Art der Dialyse begünstigt den Erhalt der Nierenrestfunktion und erlaubt im Vergleich mit der Hämodialyse einen höheren Grad an PatientInnenautonomie, da sie von der PatientIn selbst durchgeführt werden kann. Grundsätzlich sind Peritoneal- und Hämodialyse als gleichwertige Verfahren anzusehen, allerdings können medizinische Gründe (oder auch PatientInnenwunsch) eine der beiden Formen notwendig machen.

### 2.2 Gefäßzugänge bei Hämodialyse

Inhaltlich hält sich dieser Abschnitt streng an die aktuellen Richtlinien der European Renal Best Practice (ERBP) on vascular access (Stand 2007) (3). Aussagen aus dieser Quelle werden daher nicht extra referenziert. Davon abweichende oder ergänzende Passagen sind entsprechend ausgewiesen.

## **2.2.1 Arteriovenöse Fistel**

Am 31.12.2010 wurden laut einer Punktprävalenzstudie des österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters (ÖDTR) 65,4% aller Hämodialysen in Österreich über Arteriovenöse-Fisteln (=AV-Fisteln) durchgeführt (16). Es handelt sich um eine chirurgisch hergestellte Verbindung einer Vene mit einer Arterie.

Intra operationem werden eine Vene und eine Arterie dargestellt und freipräpariert.

Nachdem die Vene distal abgeklemmt und abgesetzt wurde, wird auch die Arterie abgeklemmt. Danach wird die Vene in Form einer End-zu-Seit-Anastomose auf die Arterie genäht. Durch die sich ändernden Druckverhältnisse (vor allem eine erhöhte Scherspannung) wird ein Reifungsprozess in der Venenwand induziert, der letztendlich in die Dilatation des Venengefäßes mündet (15). Auch der Blutfluss ist in einer solchen AV-Fistel erhöht.

Sie ist der Zugang der Wahl und es gibt folgende Anlagemöglichkeiten:

### **2.2.1.1 AV-Fistel zwischen der A. radialis und V. cephalica**

Sie wird auch als Cimino-Brescia-Fistel bezeichnet und ist die bevorzugte Variante der AV-Fisteln. Sie sollte so distal wie möglich platziert werden, um Hypoperfusionen zu vermeiden. Der größte Nachteil zeigt sich im hohen Prozentsatz, in dem solche AV-Fisteln manchmal nicht ausreifen und sich Frühthrombosen ausbilden, wobei diese Risiken von PatientInnenfaktoren wie z.B. Alter beeinflusst werden. Ist die Fistel aber erst ausgereift, gibt es eine geringe Inzidenz von Thrombosen (0,2 Ereignisse pro PatientIn/Jahr) und Infektionen (2%).

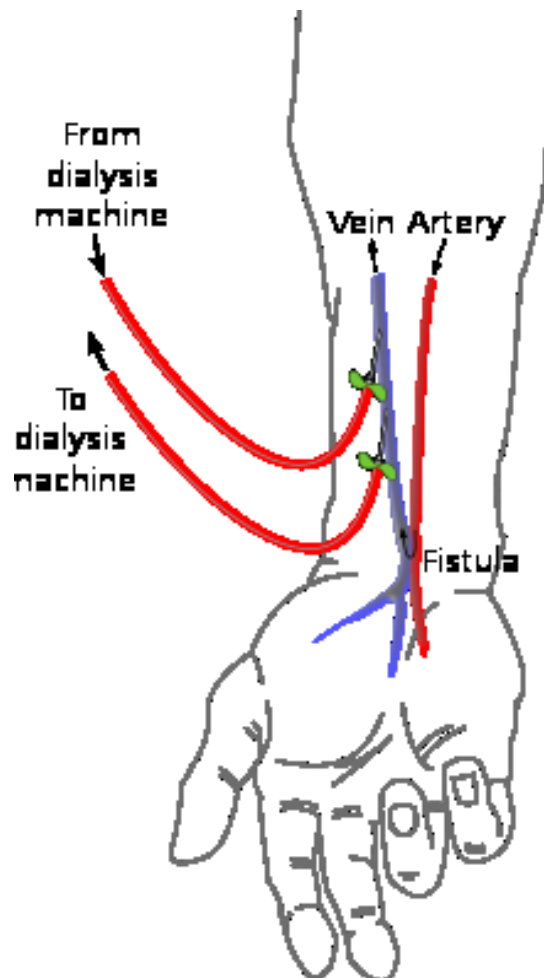


Abbildung 3: AV-Fistel

### 2.2.1.2 AV-Fistel zwischen der A. radialis und V. basilica, V. cubitalis oder V. cephalica

Sollte sich aus irgendeinem Grund die Gefäßsituation am distalen Unterarm der PatientIn als nicht optimal erweisen, kann man auch auf proximale Gefäße ausweichen. Ein Vorteil dieser Fistel ist, dass sie erlaubt einen hohen Blutfluss zu generieren. Die Inzidenz von Thrombosen und Infektionen ist gering. Der größte Nachteil jedoch liegt im Risiko einer distalen Minderperfusion, die zu Handischämien führen kann, sowie eines High-output-failures des Herzens.

### 2.2.1.3 AV-Fisteln an der unteren Extremität

Derartige Fisteln unterliegen prinzipiell einer sehr strengen Indikationsstellung. Indikationen wären beispielsweise zentralvenöse Einflusstauungen, die den Abfluss des Blutes aus einer AV-Fistel der oberen Extremität behindern würden. Sie gehen mit einem hohen Risiko für Ischämie einher.

#### **2.2.1.4 Beeinflussende Faktoren**

Verschiedene Studien haben Faktoren ausföndig gemacht, welche die Erfolgsrate von AV-Fisteln beeinflussen.

Alter, speziell die Kombination von Alter mit Diabetes mellitus ist verantwortlich für eine signifikant erhöhte Versagensrate (28,6%).

Während der vergangenen Dekade haben sich Diabetes mellitus und Arteriosklerose als Hauptursachen für terminales Nierenversagen etabliert. PatientInnen mit einem solchen Grundleiden weisen eine schlechte Gefäßsituation mit Verkalkungen und Obstruktionen auf. Dies erschwert die Anlage eines Gefäßzugangs und erhöht das Risiko einer symptomatischen Ischämie distal des Zugangs aufgrund des Steal-Phänomens, das durch diesen induziert wird.

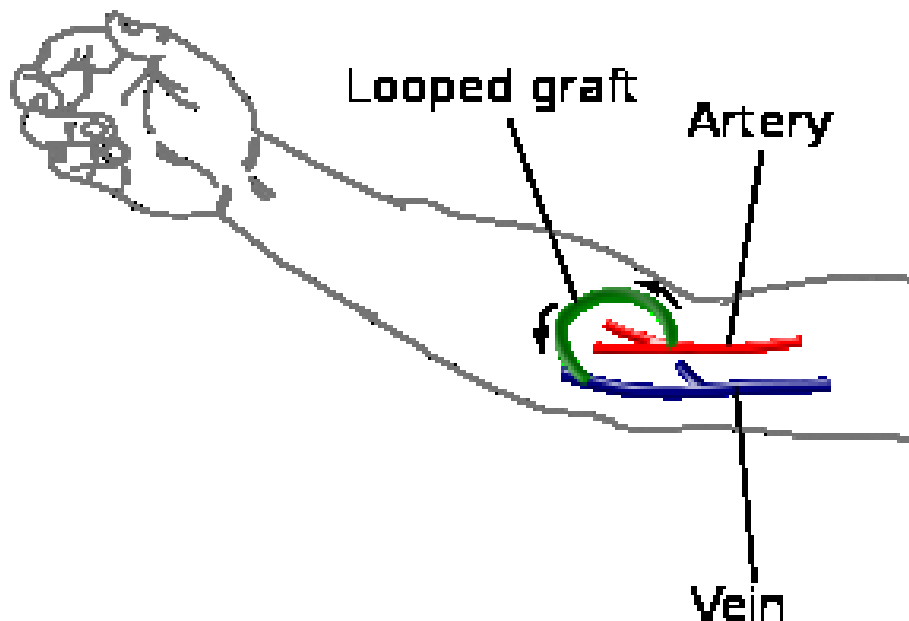
Die Behandlung mit Calcium Kanal Blockern, Aspirin und ACE-Inhibitoren wirken sich positiv auf die Haltbarkeit der AV-Fistel aus.

Eine verzögerte Überweisung der PatientIn an eine nephrologische Station zur Hämodialyse wirkt sich nachteilig auf die erfolgreiche Anlage einer AV-Fistel aus. Ein weiterer Nachteil auf das Outcome ergibt sich, wenn die Dialyse mit einem zentralvenösen Katheter begonnen wird.

Auch die Erfahrung der ÄrztIn, welche die Operation durchführt, hat entscheidenden Einfluss auf die spätere Durchgängigkeitsrate der AV-Fistel hat.

#### **2.2.2 Kunststoffinterponat**

Die oben genannte österreichische Punktprävalenzstudie von 2010 ergab, dass 8,4% aller HämodialysepatientInnen über Kunststoffinterponate dialysiert wurden (16). Chirurgisch wird es zwischen eine Arterie und Vene geschaltet und kommt zum Einsatz, wenn die Anlage einer AV-Fistel unmöglich ist, oder der Versuch selbige zu implantieren gescheitert ist. Die obere Extremität sollte als Ort für die Implantation gewählt werden, da ein solches Vorgehen an der unteren Extremität mit einem hohen Risiko für Infektionen und Septikämie einhergeht.



**Abbildung 4: Kunststoffinterponat**

Sie bestehen entweder aus Polyurethan (Vectra<sup>®</sup>), Poly-Ester (Dacron<sup>®</sup>) oder Poly-Tetrafluoroethylen (Goretex<sup>®</sup>; Impra<sup>®</sup>). Auf kurze Zeit erzielen sie gute Ergebnisse im Bezug auf ihre Durchgängigkeitsrate. Jedoch treten schon bald nach der Implantation Stenosen auf (vorwiegend am venösen Ende), was spätestens nach 12 bis 24 Monaten zur thrombotischen Okklusion des Interponats führt. Die Hauptursache für die Stenosierung und Thrombosierung liegt an einer Hyperplasie der Intima mit Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen, sowie Produktion von extrazellulärer Matrix. Die Ätiologie der Intimahyperplasie ist noch unbekannt, jedoch trägt die hohe Scherspannung Teile des Endothels ab, was die Gerinnungskaskade aktiviert, welche nachfolgend ihrerseits die glatten Muskelzellen zu Proliferation und Migration stimuliert.

Die primäre Durchgängigkeitsrate von Kunststoffinterponaten schwankt zwischen 60% bis 80% im ersten und 30% bis 40% im zweiten Jahr des follow-up. Die sekundäre Durchgängigkeitsrate jedoch variiert zwischen 70% bis 90% im ersten und 50% bis 70% im zweiten Jahr.

Kunststoffinterponate liefern gute Ergebnisse bei alten PatientInnen, im Speziellen bei sehr alten, da bei solchen nicht immer eine funktionstüchtige AV-Fistel angelegt werden kann.

### 2.2.3 Zentralvenöser Katheter

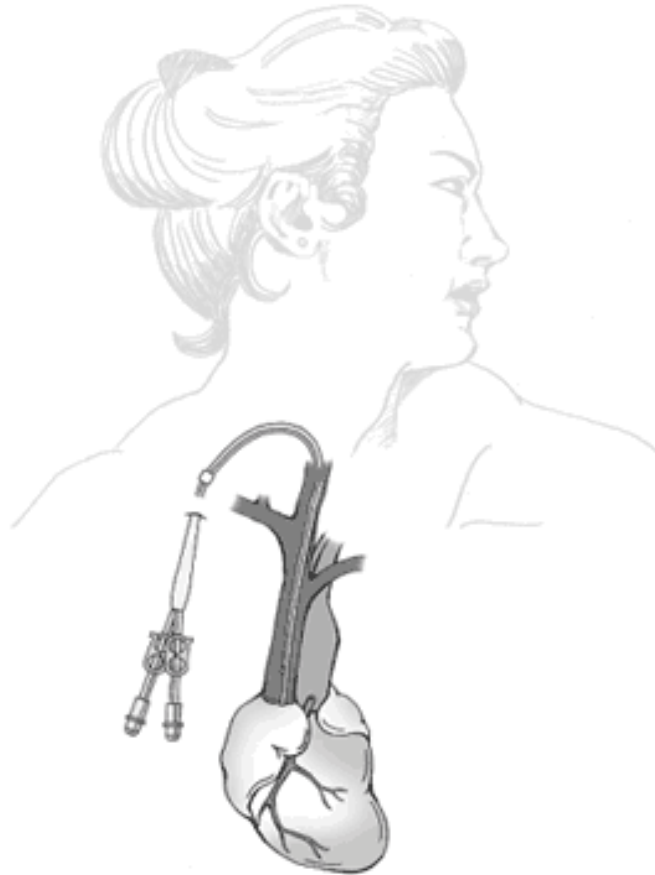


Abbildung 5: Zentralvenöser Katheter (Schema)

Bei der Anlage eines ZVK wird ein Katheter über eine große Vene bis in die klappenfreie Vena cava vorgeschoben, sodass er in unmittelbarer Nähe zum rechten Vorhof zu liegen kommt (17). Jeder Dialysekatheter hat einen arteriellen Schenkel, welcher Blut in die Dialysemaschine leitet und einen venösen Schenkel, der das gereinigte Blut wieder in die PatientIn zurückführt. Laut ERBP Guidelines wird bei HämodialysepatientInnen die V. jugularis interna bevorzugt, weil sie das geringste Risiko für Komplikationen aufweist. Aber auch ein Zugang über eine andere große Vene (z.B. V. subclavia oder V. femoralis) ist möglich (siehe Kapitel „Anlageorte für zentralvenöse Katheter“). Das äußere (aus der PatientIn herauschauende) Ende des Katheters wird oft tunneliert. Das bedeutet, dass er einen langen subkutanen Verlauf hat, was die Infektionsgefahr reduziert. Manche Autoren sprechen davon, dass sich tunnelierte ZVK im Vergleich zu nicht-tunnelierten positiv auf die Lebensqualität von PatientInnen auswirken (5). Nicht-tunnelierte ZVK werden auch als temporäre ZVK bezeichnet (Liegedauer Tage bis Wochen). Ebenso können die Bezeichnungen tunnelierte ZVK und permanente ZVK synonym verwendet werden (Liegedauer Monate bis Jahre) (15).

Trotz aller Präventionsmaßnahmen ist die Verwendung von Dialysekathetern assoziiert mit einer hohen Morbidität, Mortalität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem aufgrund der aufwendig zu handhabbaren Komplikationen (siehe Kapitel „Komplikationen von zentralvenösen Kathetern“). Gegenüber AV-Fisteln hat die Dialyse über einen ZVK ein 10fach erhöhtes relatives Risiko für Infektionen (6,7).

Daher empfehlen die europäischen ERBP Richtlinien den ZVK als letztmögliche Wahl für einen Gefäßzugang und auch die amerikanischen KDOQI Richtlinien postulieren, dass in einem Dialyseinstitut nicht mehr als 10% aller chronischen HämodialysepatientInnen einen solchen Zugang haben sollten (3,4).

Doch entgegen dieser Empfehlungen zeichnet sich der ZVK als immer häufiger eingesetzte Variante des Gefäßzuges ab (2).

Die oben erwähnte Punktprävalenzstudie des österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters von 2010, zeigt den wichtigen Stellenwert den ZVK auch in österreichischen Dialyseinstituten einnehmen (25,7% HämodialysepatientInnen wurden 2010 über einen ZVK dialysiert) (16). Zu guter Letzt zeigt die Abbildung 17 auch an unserer Studienpopulation, dass ZVK durchaus lange Zeit in der PatientIn verweilen können.

Klare Indikationen für einen ZVK als dauerhaften Dialysezugang sind nur die schwere Herzinsuffizienz und schwere Ischämien der oberen Extremität, die entweder vorbestehen oder durch eine AV-Fistel bzw. ein Kunststoffinterponat verursacht wurden.

### **2.2.3.1 Komplikationen von zentralvenösen Kathetern**

Da über die Anlage eines ZVK eine potentielle Eintrittspforte für Keime geschaffen wird, muss auf die Infektionsgefahr, die mit dieser Art des Gefäßzuges einhergeht, eingegangen werden. Solche katheterassoziierten Infektionen können eingeteilt werden in Infektionen der ZVK-Austrittsstelle und katheterassoziierte Blutbahninfektionen („CRBSI“ von engl. „catheter related bloodstream infections“), wobei letztere die gefährlichere Art von beiden darstellt, da hierbei über den sich in unmittelbarer Nähe zum rechten Herzen befindlichen Katheter eine Assoziation mit dem systemischen Kreislauf geschaffen wird. Wegen der Gefährlichkeit von CRBSI wurde 2002 von O’Grady et al. eine standardisierte Definition für CRBSI entworfen (18). Dieser Definition nach handelt es sich bei CRBSI um eine Bakteriämie, oder Fungiämie bei einer PatientIn, die einen intravaskulären Katheter hat, wobei keine offensichtliche Ursache für die Blutbahninfektion außer dem Katheter besteht. Zusätzlich müssen drei Bedingungen erfüllt sein:

- Es muss mindestens eine positive Blutkultur aus einer peripher venösen Blutabnahme resultieren.

- Klinische Manifestationen einer Infektion (Fieber, Schüttelfrost und/oder Blutdruckabfall).
- Der gleiche Keim, der im peripher venösen Blut bestimmt wurde, muss auch im Katheter nachgewiesen werden können.

In einem Review von Michiel G.H. Betjes wird detailliert über solche CRBSI und deren Prävention bei HämodialysepatientInnen gesprochen (5). CRBSI gehen von bakteriellen Niederlassungen aus, die sich in so genanntem Biofilm verstecken. Unter einem Biofilm versteht man eine strukturierte bakterielle Gemeinschaft, die sich in einer selbstproduzierten Matrix organisiert, welche wiederum stark am Katheter anhaftet (entweder an der Innen- oder Außenseite). In dieser Matrix können die Bakterien auch in einer feindlichen Umgebung überleben, was sich in der dramatisch herabgesetzten Empfindlichkeit der Bakterien gegen Antibiotika widerspiegelt (10-100fach herabgesetzt). Die ersten zwei Wochen nach Anlage eines ZVK sind von besonderer Bedeutung für die Besiedelung durch Bakterien und die nachfolgende Bildung von Biofilm. Die äußeren Öffnungen des Katheters - die Katheteransatzstücke – an denen das Dialyseschlauchsystem regelmäßig konnektiert und diskonnektiert wird, sind hierbei die häufigste Route für bakterielle Migrationsbewegungen in das Innere des ZVK. Anhand einer Studie von Raad, I. et al. konnte gezeigt werden, dass nach mehreren Wochen fast alle ZVK einen intraluminalen Biofilm zu verzeichnen haben (19). Erstaunlicherweise bedeutet dieser Umstand aber nicht automatisch, dass sich eine CRBSI entwickeln muss – vielmehr kann der ZVK mehrere Jahre in der PatientIn verbleiben, ohne, dass eine CRBSI auftritt. Eine Studie von Bach, A. et al. (20) hat den Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedelung der Katheteraustrittsstelle (wo der Katheter die Haut penetriert), der Besiedelung der Katheteransatzstücke und dem Auftreten von CRBSI festgestellt. Dies zeigt die Bedeutung einer besonders hygienischen Handhabung dieser beiden Elemente auf. Anleitungen zu besonders hygienischer Handhabung wird von Betjes über ein so genanntes „ZVK-care protocol“ vermittelt. Das Einhalten strikt aseptischer Richtlinien beim Setzen/Entfernen des ZVK und sorgfältig ausgeführte pflegerische Tätigkeiten sind laut dieses Protokolls sehr wichtige Werkzeuge im Kampf gegen CRBSI, die es ermöglichen, eine CRBSI-Rate von unter einer Episode pro 1000 Kathetertagen zu erreichen (5).

Weitere Komplikationen, der Dialyse über einen ZVK, außer der schon oben angemerkten katheterassoziierten Infektionen (Infektionen der ZVK-Austrittsstelle, CRBSI, Phlebitis etc.) sind venöse Thrombosen, venöse Stenosen, sowie Katheterokklusionen. Auch

mechanische Komplikationen sind möglich (z.B. arterielle Punktion, Hämatombildung, Fehlplatzierung der Katheterspitze etc.).

### **2.2.3.2 Anlageorte für zentralvenöse Katheter**

Die Auswahl der ZVK-Insertionsstelle hat ebenfalls Auswirkungen auf das Outcome. Die ERBP Guidelines stellen dem Zugang über die rechte V. jugularis interna den Vorzug aus, gefolgt von der linken V. jugularis interna. Für Kurzzeitkatheterisierung (<1 Woche) empfehlen sie die Anlage in der V. femoralis, wegen der geringen Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer venösen Stenose. Dieser Zugangsweg wird auch bei akuten PatientInnen empfohlen (z.B. bei Lungenödem oder Hyperkaliämie). Von einer Platzierung in der V. subclavia wird abgeraten, wegen des hohen Risikos des Auftretens einer zentralvenösen Stenose (3).

Betjes et al. haben im Jahr 2011 ein Review publiziert, in dem sie zu folgendem Ergebnis kommen: Hier wird empfohlen den ZVK in der rechten V. jugularis interna zu positionieren, da diese das geringste Risiko für die Entwicklung von Thrombosen und Stenosen hat. Die V. subclavia wird mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer venösen Stenose ausgewiesen und die V. femoralis hat ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen und Infektionen (5).

Die eben genannten Empfehlungen stützen sich auf Studien, die speziell mit Dialysekathetern durchgeführt wurden (3,5).

Diese Empfehlungen für Dialysekatheter gelten jedoch nicht für alle Arten von ZVK, wie dies eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration von 2012 zeigt. Hier wurden PatientInnen eingeschlossen, die unabhängig von ihrer Grundkrankheit eine kontinuierliche, intravenöse Therapie über einen ZVK bekamen. Die ZVK-Insertionsorte von V. jugularis interna, V. subclavia und V. femoralis wurden hinsichtlich verschiedener Faktoren miteinander verglichen. Diese Faktoren beschreiben das Auftreten von katheterassozierten Komplikationen thrombotischer, stenotischer, infektiöser, sowie mechanischer Natur (21). Die Autoren unterschieden zwischen Langzeit- (>1 Monat) und Kurzzeitkatheterisierung (<1 Monat). Anzumerken ist, dass keine der von ihnen analysierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) alle drei ZVK-Zugangswegen miteinander vergleicht. Auch das Auftreten venöser Stenosen wird in keiner RCT erwähnt. Diese Umstände mindern die Aussagekraft dieser Metaanalyse.

Die Ergebnisse zeigen folgendes:

- 1) Bei Langzeitkatheterisierung birgt der Zugang über die V. subclavia ein ähnliches Risiko für katheterassoziierte Komplikationen, wie die Anlage über die V. jugularis interna (Studie wurde an KrebspatientInnen durchgeführt).
- 2) Bei Kurzzeitkatheterisierung zeigt die V. femoralis verglichen mit der V. subclavia ein erhöhtes Risiko für Kolonisierung durch Mikroorganismen und thrombotische Komplikationen.
- 3) Bei Kurzzeitkatheterisierung der V. jugularis interna ergibt sich ein ähnliches Risiko wie bei einem Katheter in der V. femoralis. Einziger Unterschied: Katheter in der V. jugularis interna waren assoziiert mit einem erhöhten Risiko für mechanische Komplikationen (z.B. arterielle Punktion, Hämatombildung etc.).

### **2.3 Lock-Solutions für zentralvenöse Katheter**

Wird über einen zentralvenösen Katheter dialysiert, wird dieser unmittelbar nach dem Dialysevorgang mit einer Lock-Solution (auch Lock-Lösung oder Blocklösung genannt) gefüllt (=geblockt). Dies wird gemacht, damit kein Blut im ZVK verbleibt, denn dieses würde vor Ort koagulieren, den ZVK verstopfen und somit unbenutzbar machen. Die Lock-Lösung verbleibt dann im Katheter bis zur nächsten Dialysesitzung (üblicherweise 48 bis 72 Stunden) und wird kurz vor Beginn derselben aspiriert und verworfen.

Das Volumen an Blocklösung, das in den ZVK gegeben wird, entspricht für gewöhnlich dem Füllvolumen des Katheters (8). Nichtsdestotrotz verzeichnet man auch bei sich entsprechenden Volumina einen Verlust von 15 – 25 % der Block-Lösung über Leckage derselben aus dem ZVK in den systemischen Kreislauf (22-25). Hat der Katheter an seiner Spitze Seitenlöcher, läuft noch mehr Lock-Lösung aus (26). Dies kommt durch folgendes Phänomen zustande: Die in einen ZVK injizierte Blocklösung fließt laminar, wobei die Fließgeschwindigkeit im Zentrum des Katheters größer ist, als jene am Rande. Nach distal hin ergibt sich dadurch ein parabolisches Flussprofil (27). Der Spitzenkonus dieser Flussverteilung liegt jedoch außerhalb des ZVK (im Blutstrom), was somit den besagten Verlust von Blocklösung in den Körperkreislauf bedingt. Eine weitere Konsequenz dieser Leckage ist, dass die Konzentration der Lock-Lösung an der Spitze des ZVK auf ungefähr 50% sinkt (22). Eine Studie von Murat Sungur et al. ergab, dass selbst wenn man den ZVK mit um 20% weniger Blockvolumen füllt, immer noch ein Aussickern festzustellen ist (26). Anzumerken ist auch, dass eine Verlangsamung der Injektionsgeschwindigkeit keinerlei Einfluss, im Sinne einer Verringerung der Leckage, hat (27).

Des Weiteren gibt es einen Verlust von Lock-Lösung in den Blutkreislauf, der sich auf Dichteunterschiede zwischen Blocklösung und Blut zurückführen lässt (27). Vollblut besitzt eine Flüssigkeitsdichte von ungefähr  $1,050 \text{ g/cm}^3$ . Ist die Dichte der Blocklösung nun größer als die von Blut, gelangt ein Anteil der Lock-Solution in den systemischen Kreislauf, welcher danach durch Blut ersetzt wird. Das auf diese Weise in den ZVK gelangte Blut kann dort gerinnen und zur Katheterdysfunktion führen. Beträgt der Dichteunterschied  $0,0094$  (0,9%) oder mehr, hat dies den Verlust der gesamten Blocklösung innerhalb von 60 Minuten oder weniger zur Folge. Das heißt, dass dieser Effekt bei einer angenommenen Dichte von Vollblut bei einer leicht anämischen DialysepatientIn ( $1,040 \text{ g/cm}^3$ ) bereits bei einer Blocklösendichte von  $1,050 \text{ g/cm}^3$  eintreten würde. Dieses Phänomen erklärt sich dadurch, dass dichtere Medien stärker von der Gravitationskraft angezogen werden. Der Versuch diesen Effekt über eine Viskositätserhöhung der Lock-Lösung zu beeinflussen hat gezeigt, dass lediglich die Zeit des Aussickerns (minimal) erhöht wird (27). Auch die Lage des ZVK beeinflusst dieses Aussickern. Ist der äußere Teil des ZVK relativ höher gelegen, als die Katheterspitze, sickert Blocklösung in den Blutstrom (bei  $\rho_{\text{Blocklösung}} > \rho_{\text{Blut}}$ ). Dieser Fall ist anzunehmen bei einer aufrecht sitzenden PatientIn, deren Katheter in einer stammnahen Vene platziert wurde (z.B. V. jugularis interna) (28).

Steven Ash stellt in einer seiner Publikationen (29) eine Reihe verschiedener Anforderungen an eine ideale Block-Lösung. Diese sind folgende:

- Antikoagulationspotential vergleichbar mit Heparin
- Die zu applizierenden Komponenten der Lock-Lösung müssen für den i.v.-Gebrauch zugelassen sein und als sicher erachtet werden
- Keine bzw. geringe kaustische Effekte, sowie keine Proteindenaturation durch die Lösung
- Systemische Verträglichkeit, selbst wenn die Blocklösung beider Lumina des Dialysekatheters (arterieller- und venöser Schenkel) in den Blutkreislauf injiziert wird
- Die Fähigkeit Bakterien und Pilze innerhalb von 60 Minuten abzutöten
- Das Potential selbst Bakterien in einem Biofilm zu erreichen und zu töten
- Keine bekannte bakterielle Resistenz gegen einen der Inhaltsstoffe
- Kein Antibiotikumszusatz
- Eine Flüssigkeitsdichte von  $1,040 \text{ g/cm}^3$  (entspricht der Dichte von Blut in einer mild anämischen PatientIn)

- Vorzugsweise sollte es eine Farbe aufweisen, sodass es sofort gesehen werden kann, wenn der ZVK gefüllt ist.

In den folgenden Unterkapiteln wird auf verschiedene Blocklösungen genauer eingegangen. Es sei hier angemerkt, dass die momentanen ERBP Richtlinien Natriumcitrat 4% als Lock-Lösung mit dem günstigsten Nutzen-Risikoprofil ausweisen (12).

### 2.3.1 Unfraktioniertes Heparin

Lange Zeit wurde auf unfraktioniertes Heparin als Blocklösung zurückgegriffen. Je nach Zentrum variiert die eingesetzte Konzentration zwischen 1000 und 10000 IU/ml (8). Seine antikoagulierende Wirkung basiert auf der Aktivierung von Antithrombin III, sowie einer direkten Hemmung von Thrombin. Es ist mittlerweile bekannt, dass ein Teil der Lock-Lösung nach der Injektion in den ZVK in den systemischen Kreislauf eindringt (ca. 20%; siehe oberes Kapitel „Lock-Solutions“), was sich im Falle von Heparin auf eine Erhöhung von aPTT und INR, sowie ein erhöhtes Blutungsrisiko auswirkt (14,22,23,30,31).

Thomson et al. versuchten diesen Sachverhalt näher zu ergründen mit folgendem Ergebnis: Wurden 5000 IU/ml verwendet erhöhte sich 10 Minuten später die aPTT signifikant (Median +373,7%) und bei 1000 IU/ml erhöhte sich der Median um +22,2%. Sie verglichen die beiden Heparinkonzentrationen auch hinsichtlich des Auftretens von Infektionen und Blutflussproblemen im ZVK und es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede erheben (25). Ewing et al. bestätigen ein geringeres Blutungsrisiko von 1000 IU/ml gegenüber höheren Konzentrationen (32). Jedoch zeigt eine andere Studie, dass bei Konzentrationen von 1000 IU/ml vermehrt Thrombolytika (z.B. rt-PA) eingesetzt werden mussten (33). Was die Inzidenz von CRBSI angeht ist Heparin anderen Lock-Lösungen unterlegen (siehe Kapitel Natriumcitrat). Manche Studien belegen, dass in Anwesenheit von Heparin-Blocklösungen die Bildung von Biofilm sogar induziert wird (bei hohen Konzentrationen von Heparin schneller, als bei niedrigen) (34,35). Nicht zu vernachlässigen ist auch das Problem der Heparin-induzierten-Antikörper (HIA), welche in manchen PatientInnen mit Heparin-Locklösungen vorkommen können (36). Diese Antikörper können eine Heparin-induzierte-Thrombozytopenie (HIT) verursachen, die ihrerseits mit thrombembolischen Komplikationen einhergehen kann (37). Überdies konnte festgestellt werden, dass HIA einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität darstellen (38,39).

Aufgrund der besprochenen Sachverhalte empfehlen bestimmte Autoren bei Verwendung von Heparin-Locks den Einsatz von 1000 IU/ml (25) (8). Ein Autor fordert, dass Heparin-Locklösungen in Zukunft nicht mehr verwendet werden sollen (40).

## 2.3.2 Natriumcitrat

Citrat wirkt als Antikoagulans über eine Chelatbindung mit dem sich im Blut befindlichen ionisierten Calcium (=biologisch aktives Calcium). Für mehr Einblick in die Wirkung von Citrat und seine Folgen auf den Calciumhaushalt siehe Unterkapitel Citrat bzw. Calcium. Als Blocklösung wird es immer häufiger eingesetzt (41) und es ist in verschiedenen Konzentrationen verfügbar, welche in den kommenden Unterkapiteln besprochen werden. Was das Wirkungs- und Risikoprofil dieser verschiedenen Konzentrationen angeht, bestehen durchaus Unterschiede. Alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studien, welche die Wirksamkeit von Natriumcitrat untersuchten, hatten Heparin in der Kontrollgruppe. Des Weiteren spielt Natriumcitrat eine wichtige Rolle als Zusatzstoff in anderen Blocklösungen, von denen im Folgenden zwei beschrieben werden.

### 2.3.2.1 Citrat

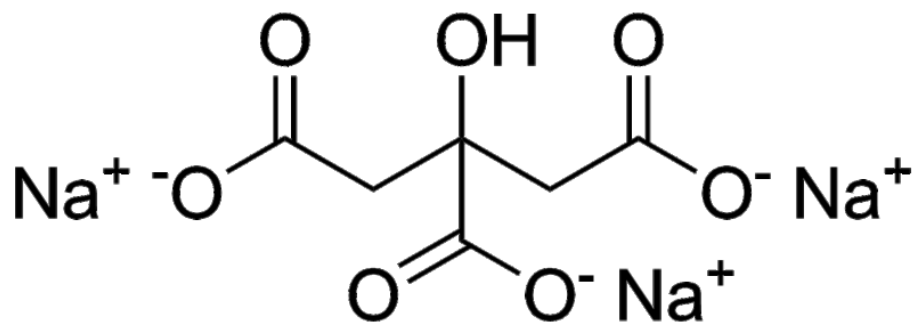


Abbildung 6: Strukturformel von Natriumcitrat

Citrat ist ein kleines, negativ geladenes Molekül mit einem Molekulargewicht von 191 Dalton. Im menschlichen Körper kommt es als Zwischenprodukt im Krebs-Zyklus in den Mitochondrien vor. Außerhalb der Mitochondrien dient es im Cytoplasma zur Generierung von Acetyl-Coenzym A, welches in der Fettsäuresynthese von Nutzen ist. Citrat hat die Eigenschaft ionisiertes Calcium chemisch zu binden (Calcium-Citrat Komplex), weshalb es extrakorporal gerne als Antikoagulans verwendet wird (42). Bei einer Konzentration von 4 bis 6 mmol/L im Blut wird die Konzentration von ionisiertem Calcium auf unter 0,2 mmol/L gesenkt, auf welcher weder die Gerinnungskaskaden ablaufen, noch die Blutplättchen ihre Aktivität entfalten können (43). Gelangt Natriumcitrat künstlich in den Körper (z.B. durch Aussickern eines mit Natriumcitrat geblockten ZVK; siehe Kapitel Lock-Solutions), führt es zur Bildung von Natriumbikarbonat. Die hierbei entstehende Zitronensäure wird unter Anhäufung von ATP zu Wasser und Kohlendioxid verstoffwechselt. Dies passiert hauptsächlich in den Mitochondrien der Leber, der Skelettmuskeln, sowie der Nieren. In Anwesenheit von ionisiertem Calcium (wie dies im Blut der Fall ist) entstehen Calcium-Citrat Komplexe. Diese werden auf oben

beschriebene Weise in Bikarbonat überführt und das gebundene Calcium wird wieder freigesetzt und biologisch aktiv (=ionisiertes Calcium) (44). Citrat hat eine Halbwertszeit von ungefähr 5 Minuten.

### 2.3.2.2 Calcium

Calcium ist ein Element, das im Körper in einer Menge von ungefähr 1 kg vorkommt. Somit ist es der am häufigsten vorkommende Mineralstoff in uns. 99% ist in Knochen und Zähnen eingelagert und dient dort vorwiegend der Strukturgebung. Der Knochen ist ein Speicher für Calcium, aus dem es bei Bedarf mobilisiert werden kann. Das restliche 1% spielt eine wichtige Rolle in anderen Bereichen, wie in der Exozytose (z.B.

Neurotransmitter), bei der Muskelkontraktion und in der Erregbarkeit der Zellen (45). Im Herzen wirkt es mit am Erregungsleitungssystem (Entstehung eines Aktionspotentials) und in den Myozyten ist es unter anderem für die Plateauphase verantwortlich. In der Blutgerinnung nimmt Calcium als „Faktor IV“ eine wichtige Stellung ein.

Im Blut kommt es zu 50% vor als ionisiertes Calcium (=biologisch aktiv), zu ≈45% ist es proteingebunden (hauptsächlich an Albumin) und zu ≈5% komplexgebunden (z.B. an Bikarbonat, Laktat, Citrat, oder Phosphat) (46). Alle drei Fraktionen zusammen ergeben das so genannte Gesamt-Calcium (Referenzwert unterschiedlich nach Messmethode ≈ 2,20 – 2,55 mmol/L). Es ist leicht bestimmbar, jedoch wird seine Serumkonzentration stark durch Albumin beeinflusst. Ein Abfall von Albumin von 1g/dl verursacht eine Absenkung des Gesamt-Calciums um 0,25 mmol/L. Daher greift man gern auf die Bestimmung von ionisiertem Calcium (Referenzwert ≈1,12 – 1,32 mmol/L) zurück, auch wenn diese aufwändiger ist. Dieses ist zwar sensitiver auf Störungen im Calciumhaushalt, dafür aber wiederum vom pH-Wert abhängig. Eine Änderung des pH-Werts um 0,1 Einheiten bewirkt eine gegensinnige Veränderung von iCa um 0,05 mmol/L (46). Calcium wird vor allem über die Hormone Calcitriol, Parathormon und Calcitonin reguliert (47).

Gelangt Natriumcitrat exogen (z.B. über einen ZVK) in den Blutkreislauf, kann dies zu Hypocalcämien führen. Sinkt die Konzentration von iCa unter 1,0 mmol/L stehen neurologische Symptome (circumorale und akrale Parästhesien) im Vordergrund. Auch tetanische Krämpfe können auftreten. Beim Abfallen auf unter 0,6 mmol/L sind ernst zu nehmende kardiale Symptome wahrscheinlich (48). Namentlich sind dies Arrhythmien, sowie QT-Zeit-Verlängerungen im EKG, welche im schlimmsten Fall in eine Asystolie übergehen können (49).

Da Hypocalcämien bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz häufig sind, ist die korrekte Bestimmung von ionisiertem Calcium auf Dialysestationen wichtig.

### 2.3.2.3 Hoch konzentriertes Natriumcitrat ( $\geq 30\%$ )

Unter hoch konzentrierten (=hypertonen) Natriumcitratlösungen finden sich vor allem **Natriumcitrat 30%** und **Natriumcitrat 46,7%**.

Hoch konzentriertes Natriumcitrat zeichnet sich aus durch eine hervorragende Antikoagulationspotenz, sowie gute antimikrobielle Wirkung. Es ist durch Studien bewiesen, dass es die Bildung von bakteriellem Biofilm, die prokaryotische Zellteilung, sowie das Anhaften von Bakterien am Katheterlumen hemmt (34,50,51). Es besitzt die Fähigkeit die bakterielle Zellwand zu beschädigen und die meisten Organismen zu töten, welche für eine katheter-assoziierte Bakteriämie (CRB) verantwortlich sind (inklusive Staphylokokken).

Im Folgenden vergleichen drei Studien das Outcome von Natriumcitrat ( $\geq 30\%$ ) mit dem von Heparin. Weijmer et al. (Natriumcitrat 30%) (52) und Winnett et. al. (Natriumcitrat 46,7%) (7) befürworten den Einsatz von Natriumcitrat ( $\geq 30\%$ ) als Blocklösung, wogegen sich Power et al. (Natriumcitrat 46,7%) (53) nicht für eine Bevorzugung von Natriumcitrat gegenüber Heparin aussprechen können.

Weijmer et al. (52) und Winnett et al. (7) zeigen, dass Natriumcitrat die CRB- und CRBSI-Rate signifikant senken konnte. Power et al. (53) hingegen, konnten hier keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Bei Weijmer et al. (52) ist das Auftreten von Blutungen bei Citrat-Locks signifikant seltener, als bei solchen mit Heparinfüllung. Power et al. (53) konnten dies nicht nachweisen. Winnett et. al. (7) erhoben diesen Endpunkt nicht.

Was die Auftrittswahrscheinlichkeit von Katheterthrombosen anbelangt (gemessen am Einsatz von Thrombolytika) zeigt sich in zwei Studien, dass Natriumcitrat besser als bzw. gleich gut wie Heparin abschneidet (7,52). Power et. al. zeigen in ihrer Studie, dass Katheterthrombosen in der Citratgruppe signifikant häufiger waren (53). Sie mutmaßen jedoch, dass dies die Folge einer Reduzierung der verabreichten Menge an Blocklösung sein kann, da das Citrat-Blockvolumen nach dem häufigen Auftreten von Nebenwirkungen (metallischer Geschmack und/oder Parästhesien) verringert wurde. In der Weijmer-Studie (52), sowie in der Winnett-Studie (7) wurden keine ernsten Nebenwirkungen genannt.

Polaschegg et al. (54,55) warnen jedoch vor einem falschen Sicherheitsempfinden gegenüber Natriumcitrat ( $\geq 30\%$ ), indem sie bestimmte Risiken der Blocklösung aufzählen:

In vitro-Experimente zeigen, dass die Injektion von 1ml Natriumcitrat 46,7% iCa-Blutwerte von unter 0,25 mmol/L bedingen würde (54), was mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit den Herzstillstand der PatientIn nach sich ziehen würde. Dies könnte passieren, indem versehentlich zweimal derselbe ZVK-Schenkel geblockt wird, oder ein Teil der Blocklösung unabsichtlich in den Kreislauf injiziert wird. Außerdem gelangen zwischen 15 und 25% der Lock-Lösung in den Körperkreislauf, auch wenn das Blockvolumen exakt dem Kathetervolumen entspricht (22-24). Dieser Effekt wird zusätzlich noch durch ein gravitationsbedingtes Aussickern von Blocklösung verstärkt, da die Flüssigkeitsdichte von hoch konzentriertem Natriumcitrat höher als die von Blut ist (27). Eine spezielle Risikogruppe stellen kardial beeinträchtigte PatientInnen dar. Auf die Schlussfolgerungen von Winnet et al., dass Natriumcitrat 46,7% eine sichere Lock-Lösung ist, merken Polaschegg et al. an, dass ein Beobachtungszeitraum von 18423-Tagen ein viel zu kurzer Zeitraum ist, um von Sicherheit sprechen zu können. Ein akzeptables Risiko für einen ernstzunehmenden Zwischenfall (=engl. „serious event“) in der Dialyse, wäre ihnen zufolge 1 solches „serious event“ auf 1-100 Millionen Behandlungen. Auch die Studien von Weijmer et al. und Power et al. liefern zu kurze Beobachtungszeiträume. Überdies sind in der Literatur schon Berichte über schwerwiegende Komplikationen in Verbindung mit hoch konzentriertem Natriumcitrat bekannt: Ein Todesfall in Amerika im Jahre 2000, nachdem einer PatientIn 10ml Natriumcitrat 46,7% verabreicht wurden und ein Herzstillstand einer PatientIn nach Instillation von Natriumcitrat 30%, der von Punt et al. berichtet wurde (56). Ersterer Zwischenfall sorgte für ein Verbot von Natriumcitrat 46,7% in den USA durch die FDA (=US Food and Drug Administration) (57,57).

Schilcher et al. weisen in einer kürzlich publizierten Studie auf die Bildung von Proteinpräzipitaten hin, wenn Natriumcitrat-Locks eine Konzentration von 12% oder mehr aufweisen (28). Dieses Phänomen kann bei DialysepatientInnen auftreten, wenn Natriumcitrat aus dem ZVK mit dem Blut der PatientIn in Berührung kommt und kann Lungenembolien verursachen. Ein Auftreten von Lungenembolien bei HämodialysepatientInnen, deren ZVK mit hypertonem Natriumcitrat geblockt war, wurde von Willicombe et al. berichtet (58).

Aufgrund dieses Risikoprofils von hoch konzentriertem Natriumcitrat (30% und 46,7%) fordern viele Autoren den Einsatz von Natriumcitrat 4% (8,12,41).

#### **2.3.2.4 Niedrig konzentriertes Natriumcitrat (4%)**

Bei niedrig konzentriertem Natriumcitrat wird vor allem das vierprozentige gerne eingesetzt. Konzentrationsmäßig entspricht es ungefähr einem Zehntel von

Natriumcitrat 4,7%, was seinen Sicherheitsrahmen gegenüber dem anderen stark erweitert. Ein in vitro-Experiment zeigte, dass bei Verabreichung von 1 ml an Natriumcitrat 5% die iCa-Blutwerte von PatientInnen auf ca. 0,7 mmol/L abfallen würden. Dies würde zwar milde Symptome verursachen, aber keine lebensbedrohlichen Komplikationen (54). Deshalb wird Natriumcitrat 4% als sicher eingestuft (9-11,54). Auch die Präzipitation von Blutproteinen ist unwahrscheinlich (28).

Natriumcitrat 4% hat eine geringere Flüssigkeitsdichte als Blut. Bedingt durch diesen Umstand kann ein Teil der Blocklösung in den Körperkreislauf gelangen, wenn die Katheterspitze relativ höher gelegen ist als der äußere Katheterteil. Dieser aus dem Katheter entwichene Teil wird sodann durch Blut ersetzt, was zu Katheterthrombosen führen kann.

Drei Studien (9-11) verglichen das Outcome von 4%-Natriumcitratlocks mit dem von Heparinlocks (zwei Studien verwendeten 5000 IU/ml und eine 10000 IU/ml). Die Endpunkte, die verglichen wurden, waren folgende:

**Katheterdyfunktion** (gemessen am Einsatz von Thrombolytika, um die Katheterdurchgängigkeit zu erhalten):

Eine Studie berichtet von einer Überlegenheit von Natriumcitrat 4% gegenüber Heparin (11), während Thrombolytika in den anderen Studien ähnlich oft eingesetzt wurden (9,10).

**Katheteraustauschraten:**

In der einen Studie war Natriumcitrat 4% besser als Heparin (11) und in der anderen zumindest gleich gut (9). In der dritten Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben (10).

**CRB:**

Natriumcitrat 4% konnte hinsichtlich dieses Punktes in einer Studie einen signifikanten Vorteil gegenüber Heparin verzeichnen (11), während die anderen zwei Studien für beide Blocklösungen ein ähnliches Risikoprofil belegten (9,10). Obwohl hypertones Natriumcitrat bessere antimikrobielle Eigenschaften besitzt, konnte in vitro gezeigt werden, dass Natriumcitrat 4% die Bildung von Biofilm sowie das Wachstum von *Staphylococcus epidermidis* hemmen kann (59). Eine Studie spricht auch von einer Wachstumshemmung von *Staphylococcus aureus* im Rahmen eines in vitro-Experiments mit Natriumcitrat 4% (34).

### **Interferenz mit der Blutgerinnung:**

Eine Studie berichtete von vermehrten Blutungsepisoden in der Heparin-Gruppe (10). Eine andere Studie beschrieb eine Erhöhung der INR und aPTT in der Gruppe mit Heparinlocks (9). In der Citrat-Gruppe wurde eine solche Erhöhung nicht beobachtet. Die letzte der drei Studien erhob diesen Endpunkt nicht (11). Eine Studie von Rioux et al. belegt, dass Natriumcitrat 4% nicht mit der INR interferiert (14).

### **Kosten:**

Bezüglich dieses Punktes sind sich alle drei Autoren einig, dass Natriumcitrat 4% mit einer eindeutigen Kostensenkung einhergeht (9-11,41).

Alles in allem ergibt sich ein sehr günstiges Wirk- und Risikoprofil für Natriumcitrat 4% als Blocklösung, weswegen sein Einsatz von vielen Autoren propagiert wird (8-12,41). Anzumerken ist, dass zum momentanen Zeitpunkt noch keine große RCT zu diesem Thema durchgeführt wurde.

### **2.3.2.5 Natriumcitrat 4% mit Taurolidin 1,35%**

Taurolidin ist ein antimikrobieller Wirkstoff, der in Kombination mit Natriumcitrat (=“Taurolidin-Citrat“) als Blocklösung für ZVK bei HämodialysepatientInnen eingesetzt werden kann.

Eine doppelblinde RCT von Solomon et al. (60) verwendet Natriumcitrat 4% und Taurolidin 1,35% als Lock-Lösung und vergleicht es mit Heparin 5000 IU/ml. Man fand heraus, dass Taurolidin-Citrat die Inzidenz von Infekten reduziert, die durch gramnegative Erreger hervorgerufen werden. Dafür mussten vermehrt Thrombolytika eingesetzt werden, um die Katheterdurchgängigkeit zu erhalten. Die Autoren dieser Studie vermuten, dass diese Lock-Solution von Wert sein kann bei PatientInnen, die ein hohes Risiko für Infektionen aufweisen. Betjes et al. beobachteten in einer randomisierten, prospektiven Studie einen signifikanten Rückgang von katheter-assoziiierter Sepsis, wenn ZVK mit Taurolidin-Citrat geblockt waren (Vergleich mit Heparin 5000 IU/ml) (61).

### **2.3.2.6 Natriumcitrat mit Methyleneblau, Methylparaben und Propylparaben (C-MB-P)**

Seit kurzer Zeit gibt es eine neue Locklösung mit Natriumcitrat 7%, Methyleneblau 0,15%, Methylparaben 0,15% und Propylparaben 0,015% (=C-MB-P). C-MB-P ist eine tiefblaue, wässrige Lösung und es konnte in vitro eine starke antimikrobielle Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* bewiesen werden. Es wirkt degradierend auf existierenden Biofilm, hemmend auf die Bildung desselben und besitzt die Fähigkeit

Bakterien zu erreichen und abzutöten, welche sich darin einnisten (62,63). Da es sich um ein Antiseptikum (kein Antibiotikum) handelt, wird es als unwahrscheinlich angenommen, dass Mikroorganismen Resistenzen gegen einen der Inhaltsstoffe erwerben werden. Die Flüssigkeitsdichte beträgt  $1,040 \text{ g/cm}^3$  (entspricht der Dichte von Blut in einer mild anämischen PatientIn) und deshalb wird das gravitationsbedingte Aussickern in den systemischen Kreislauf auf ein Minimum reduziert. Durch die tiefblaue Farbe der Locklösung wird ein Anwenderfehler (z.B. versehentliches zweimaliges Blocken desselben ZVK-Schenkels) auf ein Minimum reduziert. Die Inhaltsstoffe werden als sicher betrachtet (62) und die Verwendung von Natriumcitrat 7% erscheint als risikoarm für das Auftreten von Proteinpräzipitationen und dramatischen Hypocalcämien. Maki et al. führten eine multizentrische RCT durch, welche C-MB-P Blocklösungen mit Heparin 5000 IU/ml hinsichtlich seiner Effektivität verglich (64). Es zeigte sich eine vergleichbare Inzidenz von Kathetherthrombosen in beiden Gruppen, wobei das Auftreten von CRBSI in der Interventionsgruppe signifikant erniedrigt war. Die C-MB-P Lösung wurde von den StudienpatientInnen gut vertragen. Die Autoren dieser Studie können den Einsatz dieser Blocklösung für die Routineverwendung empfehlen.

### **2.3.3 Antibiotika-Locks**

Antibiotika, die auf diesem Gebiet eingesetzt werden sind Vancomycin, Gentamicin, Cefotaxim und Minocyclin. In einer antibiotikahältigen Lock-Lösung findet sich auch ein Antikoagulans (z.B. Heparin oder EDTA). In vier Metaanalysen, welche sich mit Antibiotika-Locks beschäftigten zeigte sich eine signifikante Reduktion von CRBSI-Raten, die nach dem Wechsel auf Antibiotika-Locks erzielt werden konnten. Sie konnten keine Fälle von mikrobieller Resistenzbildung beobachten (65-68). Jedoch wurden kürzlich Berichte solcher Resistenzbildungen gegen Gentamicin bekannt (69,70), weswegen der Routineeinsatz von Antibiotika-Locklösungen auf lange Sicht problematisch erscheint. Ein weiteres Problem stellt die potentielle Toxizität der antibiotischen Locklösung dar, da bedingt durch hydraulische Effekte ungefähr 15 – 25% an Lock-Lösung in den Blutkreislauf gelangt (22).

## **3 Zielsetzung**

Bei Verwendung von Natriumcitrat als Locklösung kann bedingt durch etwaige Citratrückstände im Katheter eine Blutentnahme aus dem ZVK bei der späteren Laborauswertung falsch-niedrige Ergebnisse für ionisiertes Calcium verursachen. In dieser Studie an HämodialysepatientInnen, deren Katheter mit Natriumcitrat 4% geblockt waren, versuchten wir eine solche mögliche präanalytische Verfälschung von iCa zu quantifizieren und bei Bestehen einer solchen zu prüfen, ob man ihr durch Blutaspiration

entgegenwirken kann. Des Weiteren erhoben wir die Werte für iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub>, um zu sehen, ob auch diese durch Natriumcitrat verfälscht werden können.

## 4 PatientInnen Material und Methoden

### 4.1 PatientInnen

Die PatientInnen wurden nach Verfügbarkeit im Zeitraum vom 12.05.2011 bis 21.05.2011 ausgewählt und bekamen ein PatientInneninformationsblatt mit nach Hause. Nachdem sie dieses zuhause durchgelesen und ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben hatten, wurden sie in die Studie aufgenommen. Ein positives Votum der Ethikkommission der MUG liegt vor (EK.Nr.23-330 ex 10/11). Für die Teilnahme an dieser Studie kamen alle DialysepatientInnen in Frage, die über einen zentralvenösen Katheter dialysiert wurden, der zuvor mit Natriumcitrat 4% geblockt war.

### 4.2 Material

#### 4.2.1 Probengewinnung ( $P_{ref} - P_5$ )

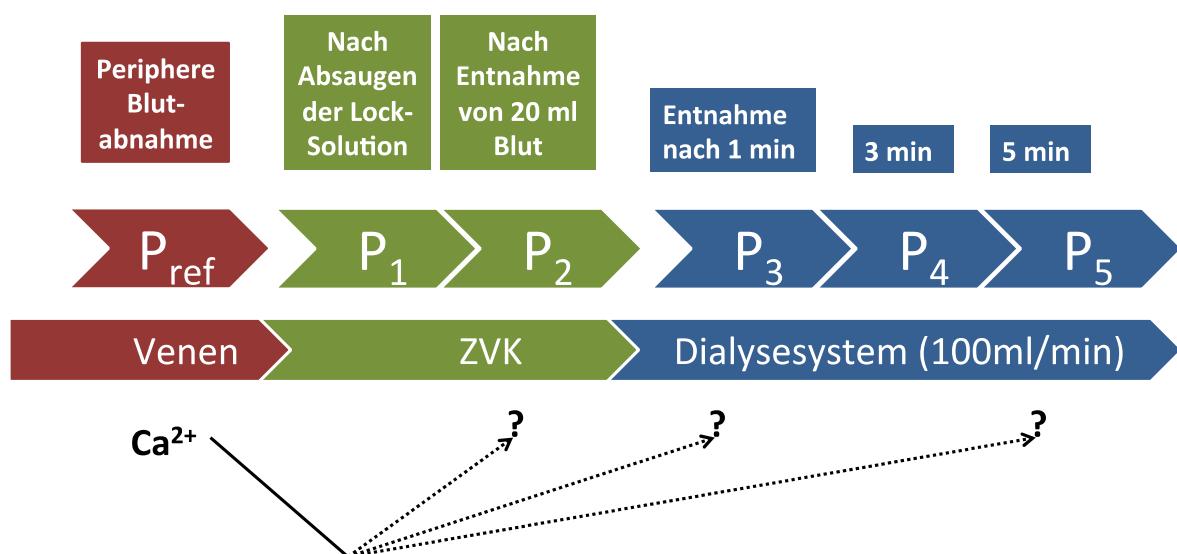


Abbildung 7: Chronologie der Probengewinnung



## 4.2.2 Cobas b 221

Die Werte für iCa, iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub> wurden mittels Cobas b 221 (Roche, Basel, Schweiz) ermittelt. Das Gerät dient der schnellen Bestimmung von Blutgasen, Elektrolyten, sowie Metaboliten und wird auf der Dialysestation unseres Klinikums zur schnellen Diagnostik verschiedenster Parameter eingesetzt.

(Quelle: <https://www.cobas.at/Products/Pages/cobasb221system.aspx> [zugegriffen am 02.08.2012])

## 4.3 Methoden

### 4.3.1 Literaturrecherche

In den Datenbanken von Pubmed und Scopus wurde nach folgenden Stichwörtern gesucht: catheter; hemodialysis; citrate; calcium; lock

### 4.3.2 Fallzahlberechnung

In einer Vorstudie (siehe Kapitel „Variabilität der Messung“) zeigte sich, dass die Variabilität der Messungen beim ionisierten Calcium unter 0,03 mmol/L liegt. Als relevanter und messbarer Unterschied wurde in der Folge 0,075 mmol/L festgelegt. Bei einer geschätzten Standardabweichung der Mittelwertsunterschiede von  $\sigma=0,1$  ist eine Fallzahl von  $n=16$  notwendig um einen solchen Unterschied als signifikant erkennen zu können. Diese Berechnung wurde mit nQuery Advisor 4.0 (Statistical Solution Ltd, Cork, Ireland) durchgeführt (gepaarter t-Test, Differenz von Mittelwerten, Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ : 0.05, Teststärke (Power)  $1-\beta$ : 0.8). Um möglichen Ausfällen bei den Messsystemen Rechnung zu tragen wurde eine Fallzahl von  $n=25$  angestrebt.

### 4.3.3 Statistische Methoden

Vorstudie Variabilität: Mit Hilfe von Messwiederholungen wurde vor Beginn der Hauptstudie die Streuung der Laborwerte untersucht. Die Ergebnisse bildeten die Grundlage zur Fallzahlberechnung und den Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz. Die Messwiederholungen wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik, Variationskoeffizienten und prozentuellen Abweichungen beurteilt.

Hauptstudie Präanalytik: Zur beschreibenden Statistik wurde bei metrischen Variablen Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median mit Minimum und Maximum, bei kategoriellen Variablen Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben und ergänzt um

Kennzahlen für Schiefe und Kurtosis. Bei den Diagrammen wurden Boxplots (mit Kennzeichnung von potentiellen Ausreißern/auffälligen Extremwerten)

Der Unterschied zwischen den Messzeitpunkten wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Für multiple Vergleiche wurde der Dunnett-Test verwendet, wobei die externe periphere Messung als Referenz diente. P-Werte <0,05 wurden als signifikant betrachtet. Die Auswertungen wurden von Prof. Haas unter Verwendung von SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Variabilität der Messung

Es wurden wiederholte Messungen durchgeführt, um zu sehen, wie sehr sich die verschiedenen Messwerte voneinander unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden von drei PatientInnen ungefähr 8 ml Blut gewonnen und diese Proben wurden anschließend achtmal hintereinander mit dem Gerät Cobas b 221 ausgewertet (die Probe der ersten PatientIn wurde sogar neunmal ausgewertet). Die untersuchten Werte waren ionisiertes Calcium, ionisiertes Natrium, ionisiertes Kalium und Chlorid. Die spezifischen Unterschiede können aus Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 entnommen werden. Des Weiteren folgen vier Abbildungen, die den Unterschied zwischen den Messungen graphisch verdeutlichen. Die Skalierung der y-Achsen der folgenden vier Abbildungen bezieht sich auf die Referenzwerte des entsprechenden Elektrolyts. Die x-Achse beschreibt die verschiedenen Messungen.

Tabelle 1: PatientIn 1

PatientIn 1	Ca <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
<b>Mittelwert</b>	<b>1,060*</b>	<b>139,36*</b>	<b>3,72*</b>	<b>100,36*</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,008*</b>	<b>0,35*</b>	<b>0,03*</b>	<b>0,30*</b>
<b>Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert</b>	<b>2,26%</b>	<b>0,79%</b>	<b>2,42%</b>	<b>1,00%</b>
<b>Variationskoeffizient</b>	<b>0,79%</b>	<b>0,25%</b>	<b>0,77%</b>	<b>0,30%</b>

Tabelle 2: PatientIn 2

PatientIn 2	Ca <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
<b>Mittelwert</b>	<b>1,084*</b>	<b>138,01*</b>	<b>3,68*</b>	<b>97,66*</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,009*</b>	<b>0,20*</b>	<b>0,02*</b>	<b>0,30*</b>
<b>Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert</b>	<b>2,31%</b>	<b>0,43%</b>	<b>1,63%</b>	<b>0,92%</b>
<b>Variationskoeffizient</b>	<b>0,85%</b>	<b>0,14%</b>	<b>0,51%</b>	<b>0,30%</b>

Tabelle 3: PatientIn 3

PatientIn 3	Ca <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
Mittelwert	1,101*	139,99*	3,83*	97,36*
Standardabweichung	0,01*	0,49*	0,03*	0,46*
Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert	2,63%	1,14%	2,09%	1,34%
Variationskoeffizient	0,92%	0,35%	0,69%	0,47%

\*Einheiten in mmol/L

### 5.1.1 Ionisiertes Calcium

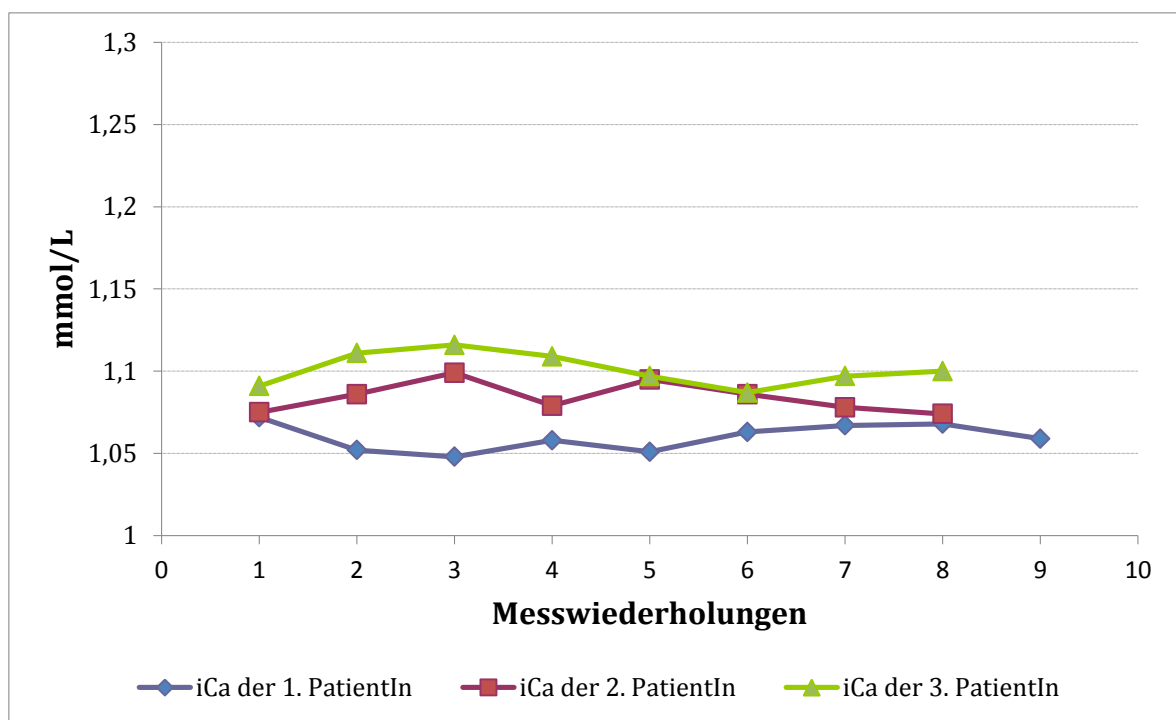


Abbildung 8: Messgenauigkeit für ionisiertes Calcium

Der Mittelwert für ionisiertes Calcium betrug  $1,060 \pm 0,008^*$  bei der ersten PatientIn bei einer prozentuellen Abweichung der Werte untereinander von 2,26% und einem Variationskoeffizienten von 0,79%. Bei der zweiten PatientIn betrug der Mittelwert  $1,084 \pm 0,009^*$ , die Abweichung der Einzelwerte untereinander 2,31% und der Variationskoeffizient 0,85%. Die dritte PatientIn hatte einen Mittelwert von  $1,101 \pm 0,01^*$ , die Abweichung der Werte untereinander betrug 2,63% und der Variationskoeffizient 0,92%.

Tabelle 4: Messgenauigkeit für ionisiertes Calcium

Ca <sup>2+</sup>	PatientIn 1	PatientIn 2	PatientIn 3
Mittelwert	1,060*	1,084*	1,101*
Standardabweichung	0,008*	0,009*	0,01*
Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert	2,26%	2,31%	2,63%
Variationskoeffizient	0,79%	0,85%	0,92%

\*Einheiten in mmol/L

### 5.1.2 Ionisiertes Natrium

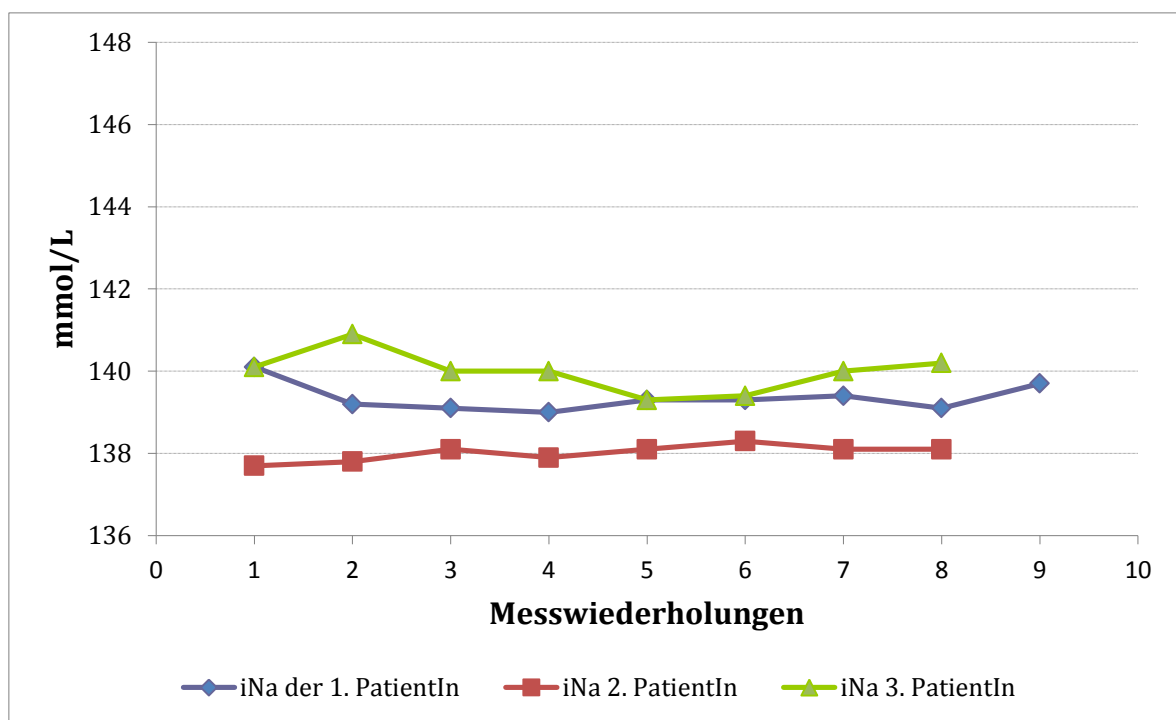


Abbildung 9: Messgenauigkeit für ionisiertes Natrium

Der Mittelwert für ionisiertes Natrium betrug  $139,36 \pm 0,35^*$  bei der ersten PatientIn bei einer prozentuellen Abweichung der Werte untereinander von 0,79% und einem Variationskoeffizienten von 0,25%. Bei der zweiten PatientIn betrug der Mittelwert  $138,01 \pm 0,20^*$ , die Abweichung der Einzelwerte untereinander 0,43% und der Variationskoeffizient 0,14%. Die dritte PatientIn hatte einen Mittelwert von  $139,99 \pm 0,49^*$ , die Abweichung der Werte untereinander betrug 1,14% und der Variationskoeffizient 0,35%.

Tabelle 5: Messgenauigkeit für ionisiertes Natrium

Na <sup>+</sup>	PatientIn 1	PatientIn 2	PatientIn 3
Mittelwert	139,36*	138,01*	139,99*
Standardabweichung	0,35*	0,20*	0,49*
Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert	0,79%	0,43%	1,14%
Variationskoeffizient	0,25%	0,14%	0,35%

\*Einheiten in mmol/L

### 5.1.3 Ionisiertes Kalium

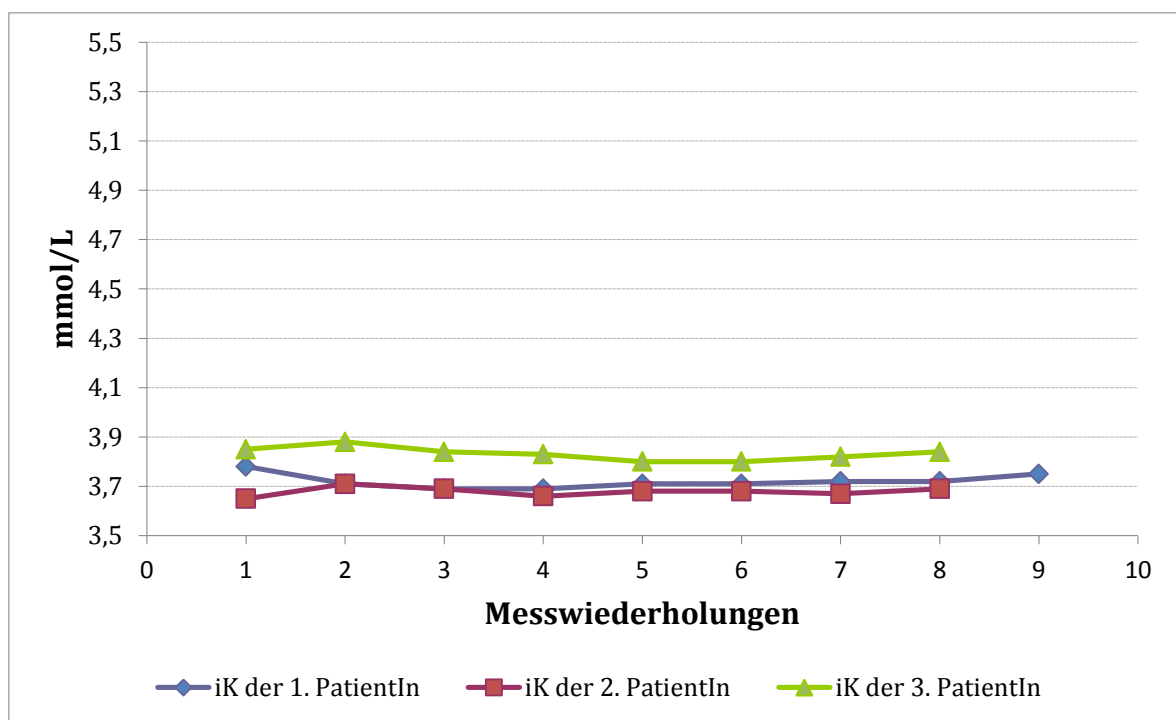


Abbildung 10: Messgenauigkeit für ionisiertes Kalium

Der Mittelwert für ionisiertes Kalium betrug  $3,72 \pm 0,03^*$  bei der ersten PatientIn bei einer prozentuellen Abweichung der Werte untereinander von 2,42% und einem Variationskoeffizienten von 0,77%. Bei der zweiten PatientIn betrug der Mittelwert  $3,68 \pm 0,02^*$ , die Abweichung der Einzelwerte untereinander 1,63% und der Variationskoeffizient 0,51%. Die dritte PatientIn hatte einen Mittelwert von  $3,83 \pm 0,03^*$ , die Abweichung der Werte untereinander betrug 2,09% und der Variationskoeffizient 0,69%.

Tabelle 6: Messgenauigkeit für ionisiertes Kalium

K <sup>+</sup>	PatientIn 1	PatientIn 2	PatientIn 3
Mittelwert	3,72*	3,68*	3,83*
Standardabweichung	0,03*	0,02*	0,03*
Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert	2,42%	1,63%	2,09%
Variationskoeffizient	0,77%	0,51%	0,69%

\*Einheiten in mmol/L

### 5.1.4 Ionisiertes Chlor

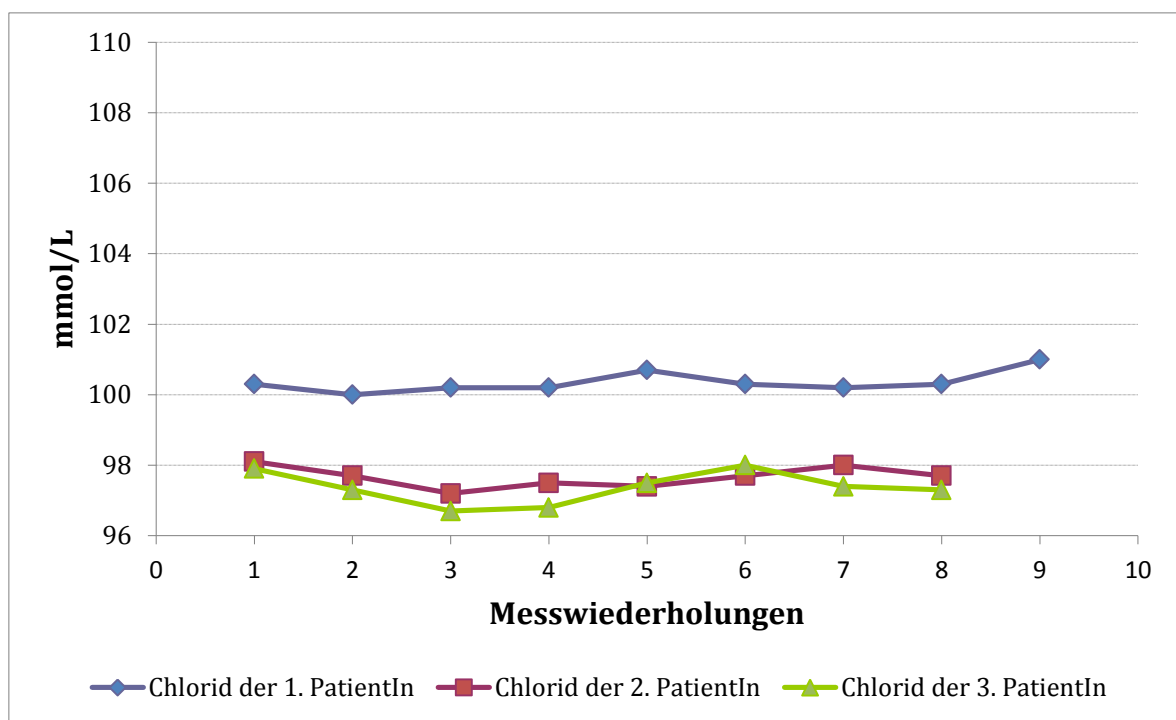


Abbildung 11: Messgenauigkeit für Chlorid

In den nachfolgenden Studienteilen wurden die Blutproben nicht auf Chlorid untersucht.

Der Mittelwert für ionisiertes Chlor betrug  $100,36 \pm 0,30^*$  bei der ersten PatientIn bei einer prozentuellen Abweichung der Werte untereinander von 1,00% und einem Variationskoeffizienten von 0,30%. Bei der zweiten PatientIn betrug der Mittelwert  $97,66 \pm 0,30^*$ , die Abweichung der Einzelwerte untereinander 0,92% und der Variationskoeffizient 0,30%. Die dritte PatientIn hatte einen Mittelwert von  $97,36 \pm 0,46^*$ , die Abweichung der Werte untereinander betrug 1,34% und der Variationskoeffizient 0,47%.

Tabelle 7: Messgenauigkeit für Chlorid

Cl <sup>-</sup>	PatientIn 1	PatientIn 2	PatientIn 3
<b>Mittelwert</b>	<b>100,36*</b>	<b>97,66*</b>	<b>97,36*</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,46*</b>
<b>Mittlere prozentuelle Abweichung der Messwiederholungen vom Mittelwert</b>	<b>1,00%</b>	<b>0,92%</b>	<b>1,34%</b>
<b>Variationskoeffizient</b>	<b>0,30%</b>	<b>0,30%</b>	<b>0,47%</b>

\*Einheiten in mmol/L

### 5.1.5 Schlussfolgerung

Ein Unterschied zwischen zwei verschiedenen Einzelmessungen kann somit sicher detektiert werden, wenn er mindestens größer als  $\approx 2,7\%$  (für ionisiertes Calcium;  $\approx 0,03$  mmol/L),  $\approx 1,2\%$  (für ionisiertes Natrium;  $\approx 1,6$  mmol/L),  $\approx 2,5\%$  (für ionisiertes Kalium;  $\approx 0,09$  mmol/L) und  $\approx 1,4\%$  (für ionisiertes Chlor;  $\approx 1,30$  mmol/L) ist. Alles unter den genannten Werten würde sich nämlich innerhalb der Messgenauigkeit von Cobas b 221 bewegen und könnte folglich zu falschen Interpretationen führen.

## 5.2 PatientInnenbeschreibung

Die Studiendaten wurden vom 12.05.2011 bis zum 21.05.2011 erhoben. Innerhalb dieses Erhebungszeitraumes wurden an der Dialysestation der Nephrologischen Abteilung 431 Dialysen an 109 Personen durchgeführt. Unter diesen 109 Personen waren 66 Männer (60,6%) und 43 Frauen (39,4%). Von diesen 109 Personen wurden zunächst 27 in die Studie aufgenommen. Zwei PatientInnen mussten jedoch ausgeschlossen werden. Eine verweigerte die peripher venöse Blutabnahme ( $P_{ref}$ ) und bei der anderen lieferten die Werte von  $P_{ref}$  unplausible Ergebnisse in allen erhobenen Parametern. Unter den verbliebenen 25 fanden sich 14 Männer (56%) und 11 Frauen (44%), alle kaukasischer Abstammung. Die Abbildung 12 zeigt zwei Säulendiagramme mit den Geschlechtsverteilungen der Gesamtheit aller PatientInnen, die während des Erhebungszeitraumes dialysiert wurden (=Dialysepopulation; 109 PatientInnen) und der Studienpopulation (25 PatientInnen).

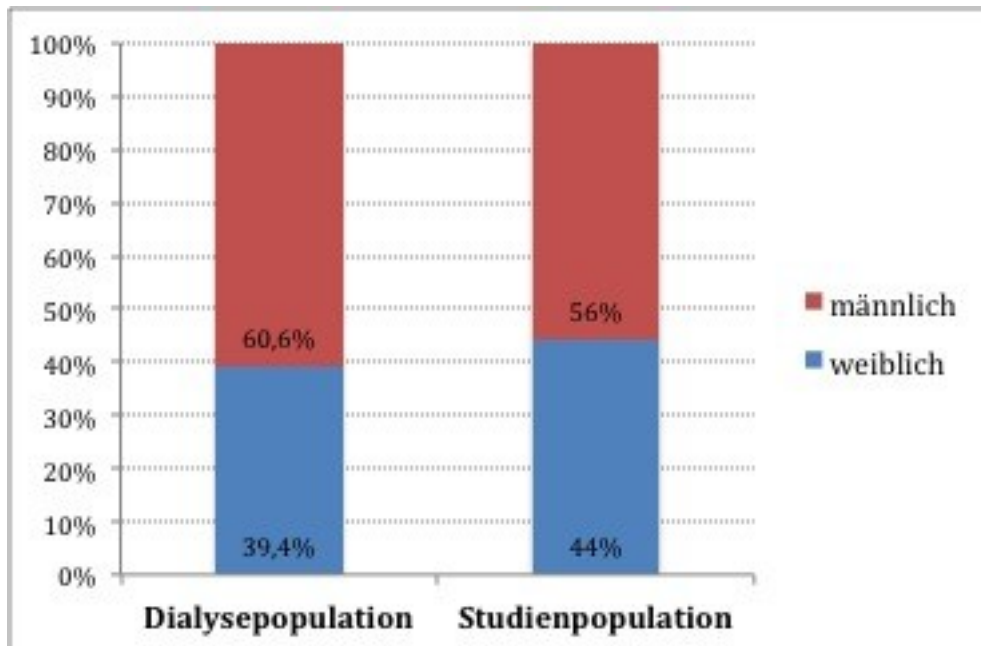


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter in der Studienpopulation betrug  $65 \pm 12,8$  Jahre, bei einem Median von 67,8 Jahren (32,7 – 86,6 Jahre). Die Abbildung 13 zeigt die Einteilung der Alterswerte der Studienpopulationen in verschiedene Altersbereiche.

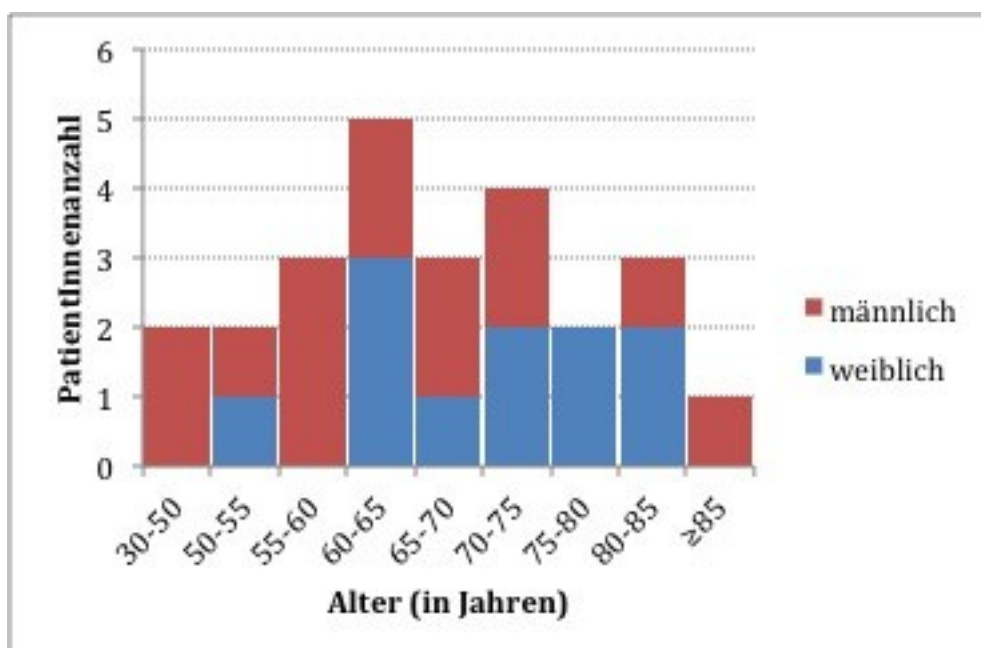


Abbildung 13: Altersbereiche

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die StudienpatientInnen durchschnittlich schon  $1192,5 \pm 1459,2$  Tage in Hämodialysebehandlung. Der dazugehörige Median beträgt 935 Tage (1 – 6525 Tage). In Jahren entspricht dies gerundet einem Mittelwert von  $3,3 \pm 4$  und einem Median von 2,6 (0 -17,9) Dialysejahren. Die Abbildung 14 zeigt wie viele Jahre die StudienpatientInnen schon HämodialysepatientInnen sind. Bei einer PatientIn war der

Zeitpunkt der ersten Dialyse nicht bekannt. Ergo ist sie in der Datenauswertung nicht enthalten.

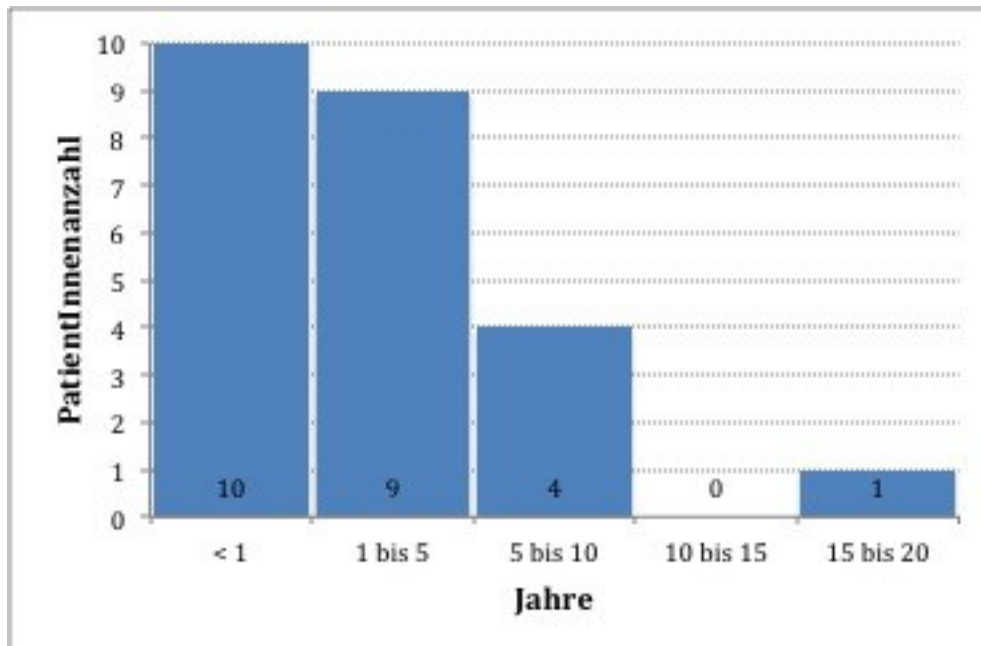


Abbildung 14: Dialysejahre

Auch wurden die PatientInnenakten der StudienpatientInnen nach der Ursache für das Nierenversagen durchsucht. Die erhebbare Ursache bzw. Grunderkrankung für die Notwendigkeit einer Hämodialyse (siehe Abbildung 15) waren Diabetes mellitus Typ II (10 PatientInnen; 40%), Schrumpfnieren (3 PatientInnen; 12%), Glomerulonephritis (2 PatientInnen; 8%), Hereditäre Erkrankungen (1 PatientIn; 4%), Pyelonephritis bzw. interstitielle Nierenerkrankungen (3 PatientInnen; 12%), akutes Nierenversagen (3 PatientInnen; 12%), vaskuläre Erkrankungen (1 PatientIn; 4%) und 2 PatientInnen (8%) litten an anderen Erkrankungen (in Abbildung 15 bezeichnet als „Rest“). Die renalen Grunderkrankungen werden nach dem Code der ERA-EDTA verschlüsselt und sind um den Punkt Akutes Nierenversagen (ANV) erweitert.

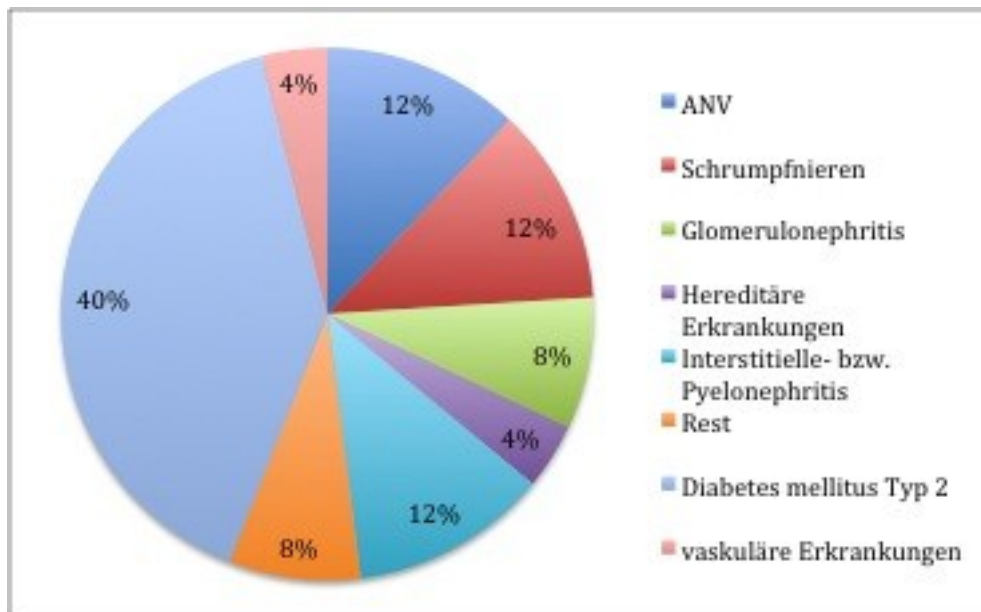


Abbildung 15: Erhebbares renales Grundleiden

### 5.2.1 Beschreibung der zentralvenösen Katheter

Die Tabelle 8 beschreibt die Lage (links bzw. rechts) und das Gefäß, in dem der zentralvenöse Katheter zu liegen kommt. Des Weiteren finden sich Auskünfte über die Blockvolumina für den arteriellen und venösen Schenkel des ZVK, sowie Informationen bezüglich wie viele PatientInnen welches Kathetermodell bekommen haben. Alle angelegten ZVK waren permanente ZVK vom Typ „Ash Split Cath™“.

Tabelle 8: ZVK Eigenschaften

Gefäß	Lage	Blockvolumen - arteriell (ml)	Blockvolumen - venös (ml)	PatientInnen
V. jugularis interna	rechts	1,8	1,9	1
		1,7	1,8	13
		1,6	1,7	5
		1,5	1,5	1
V. jugularis interna	links	1,9	2,0	3
		1,7	1,8	1
V. subclavia	rechts	1,7	1,8	1

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass das kleinste Blockvolumen 1,5 ml betrug und das größte 2 ml. Dieser Sachverhalt ist im Kapitel „Probengewinnung ( $P_{ref} - P_5$ )“ von Bedeutung.

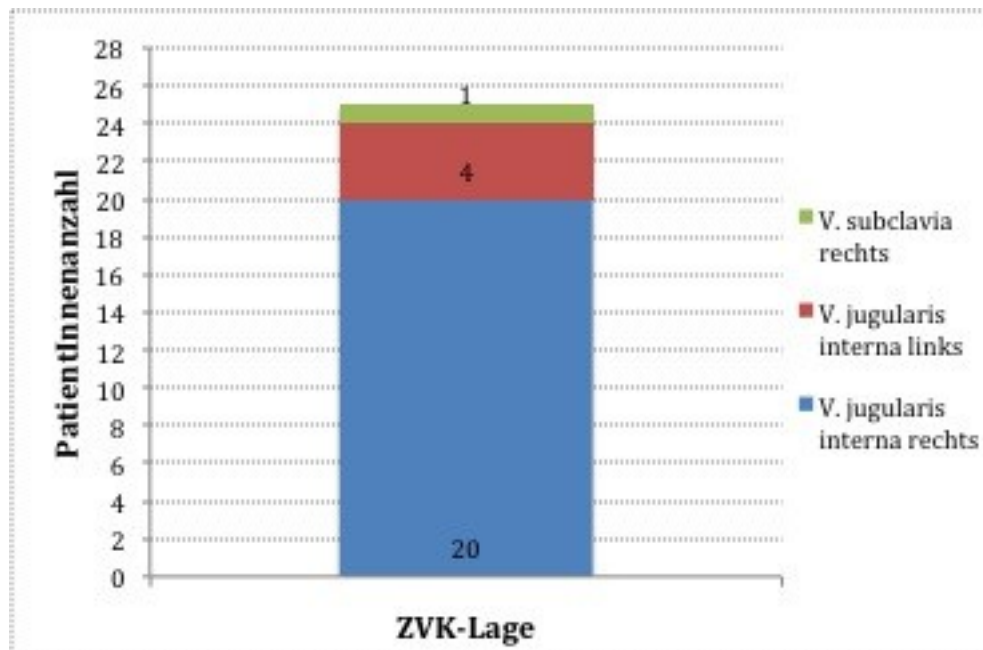


Abbildung 16: ZVK-Lage

Wie die Abbildung 16 veranschaulicht, war der ZVK bei 20 PatientInnen in der rechten V. jugularis interna, bei 4 PatientInnen in der linken V. jugularis interna und bei einer PatientIn in der V. subclavia platziert.

Tabelle 9: ZVK Länge

Katheterlänge (in cm)	PatientInnen
32	3
28	15
24	7

Die Tabelle 9 gibt Aufschluss über die Länge der ZVK, die in den PatientInnen angelegt waren. Die 32cm-langen Katheter waren ausschließlich in der linken V. jugularis interna platziert, ein 28cm langer Katheter war in der rechten V. subclavia zu finden und die übrigen Modelle verteilten sich auf die rechte V. jugularis interna.

Überdies wurde erhoben, wie lange die PatientInnen der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Datenerhebung schon einen ZVK hatten. Die Dauer betrug durchschnittlich  $10,8 \pm 12,5$  Monate mit einem Median von 7 Monaten (0 – 50,1 Monate). Dies entspricht in Tagen einem Mittelwert von  $328,9 \pm 379,7$  mit einem Median von 214 Tagen (1 – 1523 Tage) Die Abbildung 17 veranschaulicht dies graphisch.

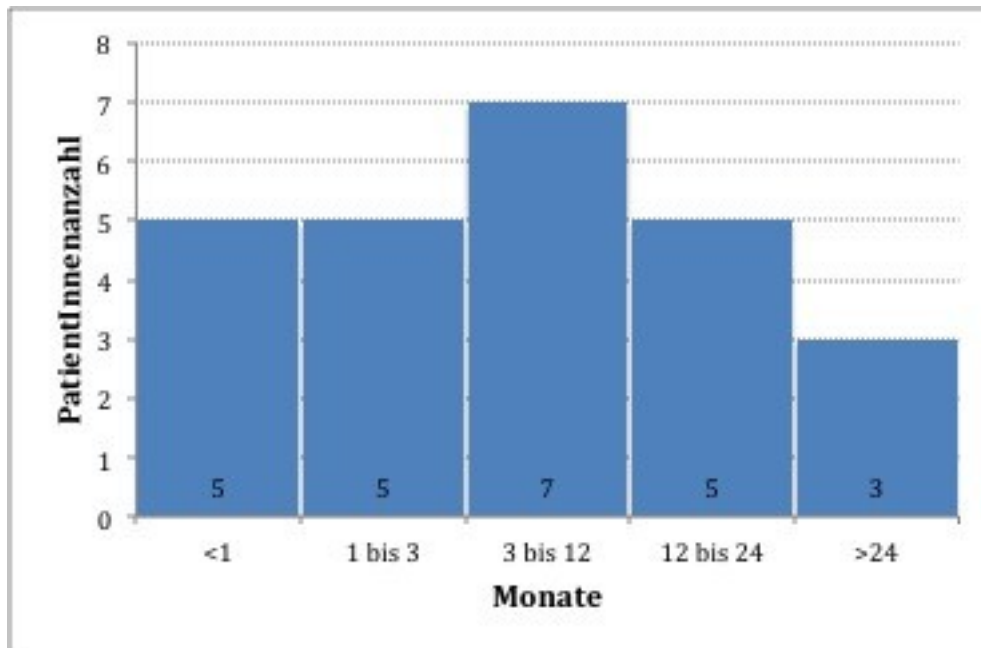


Abbildung 17: Kathetermonate

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Ionisiertes Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )

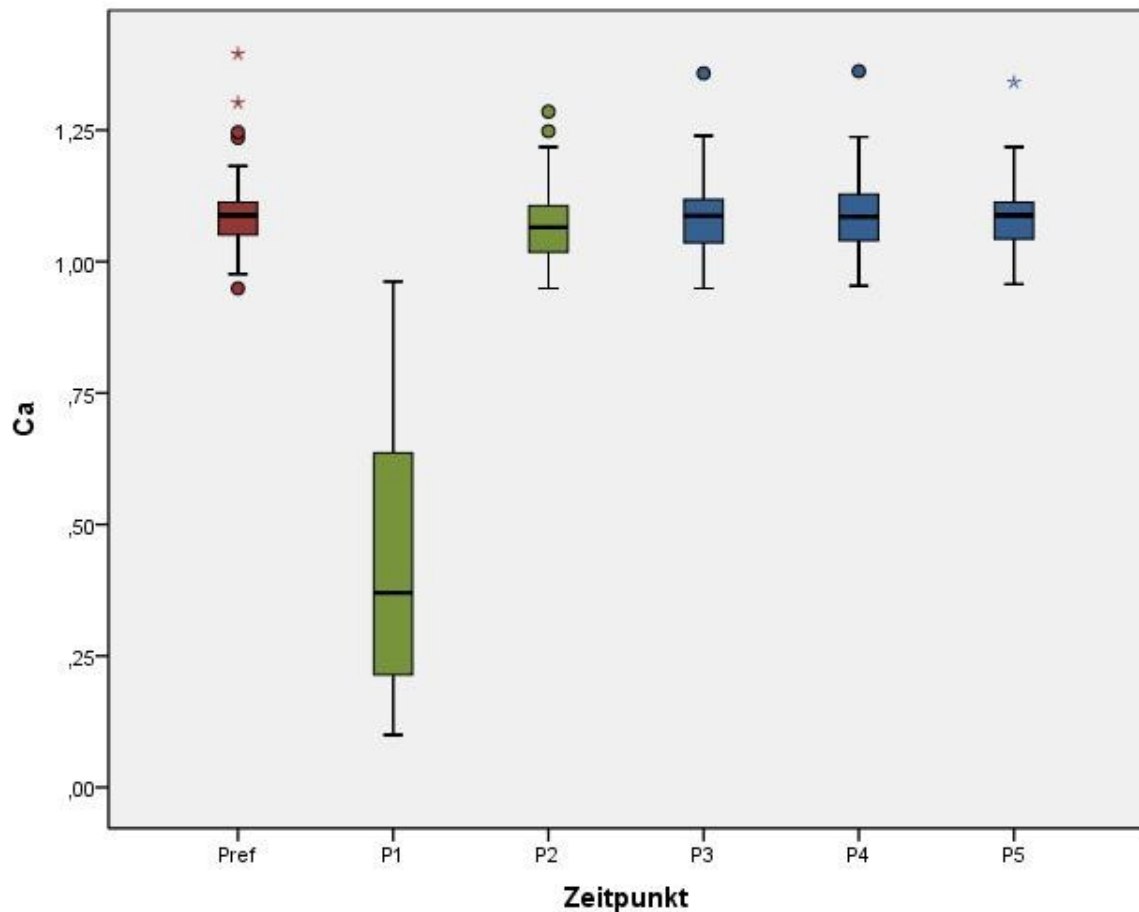


Abbildung 18: Ergebnisse für ionisiertes Calcium

Anhand Tabelle 10 können die Messwerte für ionisiertes Calcium im zeitlichen Verlauf von  $P_{\text{ref}}$  bis  $P_5$  verfolgt werden.

Tabelle 10: Ergebnisse für ionisiertes Calcium

Ionisiertes Calcium	$P_{\text{ref}}$	$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_4$	$P_5$
Mittelwert*	1,10	0,43	1,09	1,10	1,10	1,10
Standardabweichung*	0,10	0,26	0,09	0,09	0,09	0,09
Median*	1,09	0,37	1,07	1,09	1,09	1,09
Minimum*	0,95	0,10	0,95	0,95	0,95	0,96
Maximum*	1,40	0,96	1,29	1,36	1,36	1,34
Schiefe	1,26	0,63	0,73	1,10	1,04	1,00
Kurtosis	1,76	-0,72	0,03	1,50	1,42	1,39

\*Einheiten in mmol/L

Die Abbildung 18 und Tabelle 10 zeigen deutlich, dass lediglich zum Zeitpunkt  $P_1$  ein Abfall von  $i\text{Ca}$  beobachtet werden kann. Dieser wird auch durch die Varianzanalyse

bestätigt: Es gibt einen signifikanten Unterschied bei iCa zwischen den Zeitpunkten ( $p=0,000$ ). Der Dunnett-Test zeigt, dass der Unterschied nur zwischen  $P_{ref}$  und  $P_1$  existiert ( $p=0,000$ ) und kein Unterschied zwischen den  $P_{ref}$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  und  $P_5$  nachzuweisen ist. Zur Übersicht werden die Differenzen der Einzelwerte zur Referenzmessung in der folgenden Abbildung 19 bzw. in der Tabelle 11 dargestellt.

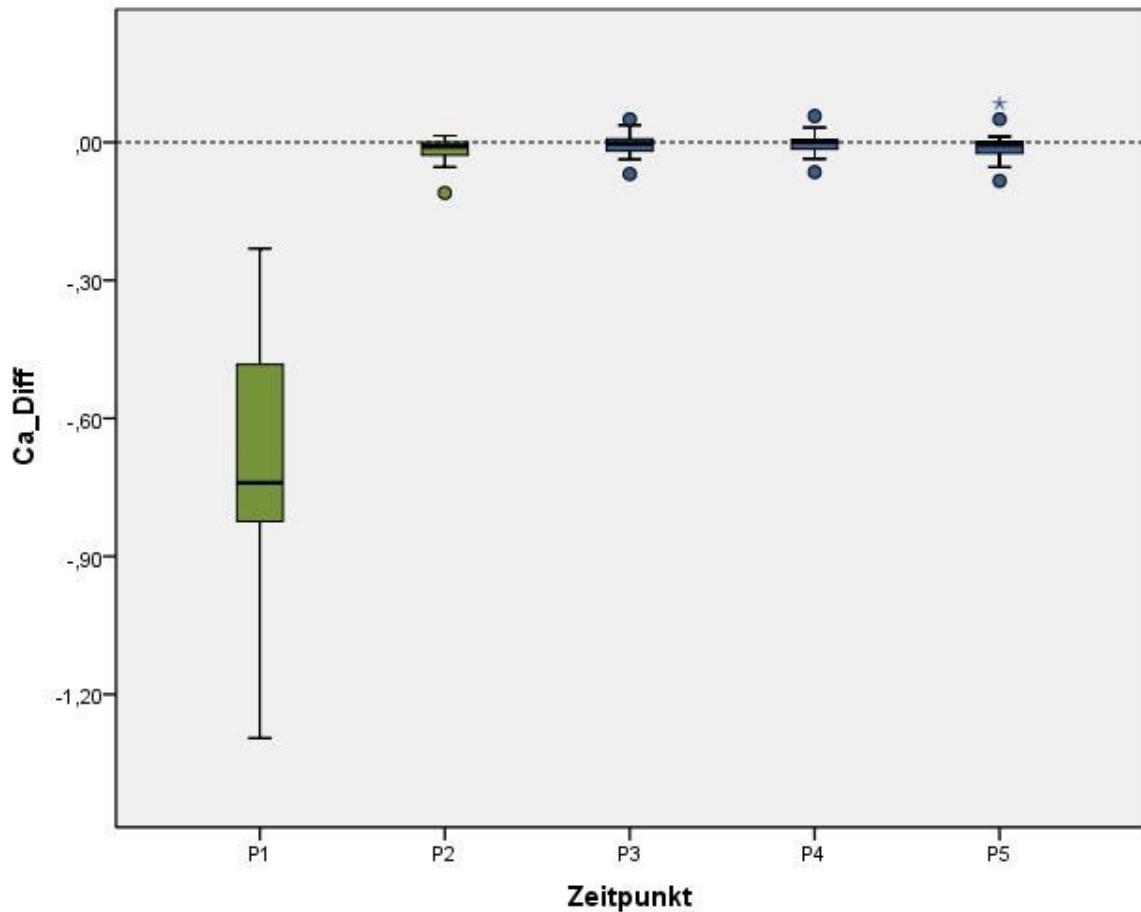


Abbildung 19: Ionisiertes Calcium (Differenz)

Tabelle 11: Ionisiertes Calcium (Differenz)

Calcium <sup>2+</sup> (Differenz)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	-0,68	-0,02	-0,01	0,00	-0,01
Standardabweichung*	0,25	0,03	0,02	0,02	0,03
Median*	-0,74	-0,01	0,00	0,00	-0,01
Minimum*	-1,30	-0,11	-0,07	-0,07	-0,08
Maximum*	-0,23	0,01	0,05	0,06	0,08

\*Einheiten in mmol/L

### 5.3.2 Ionisiertes Natrium (Na<sup>+</sup>)

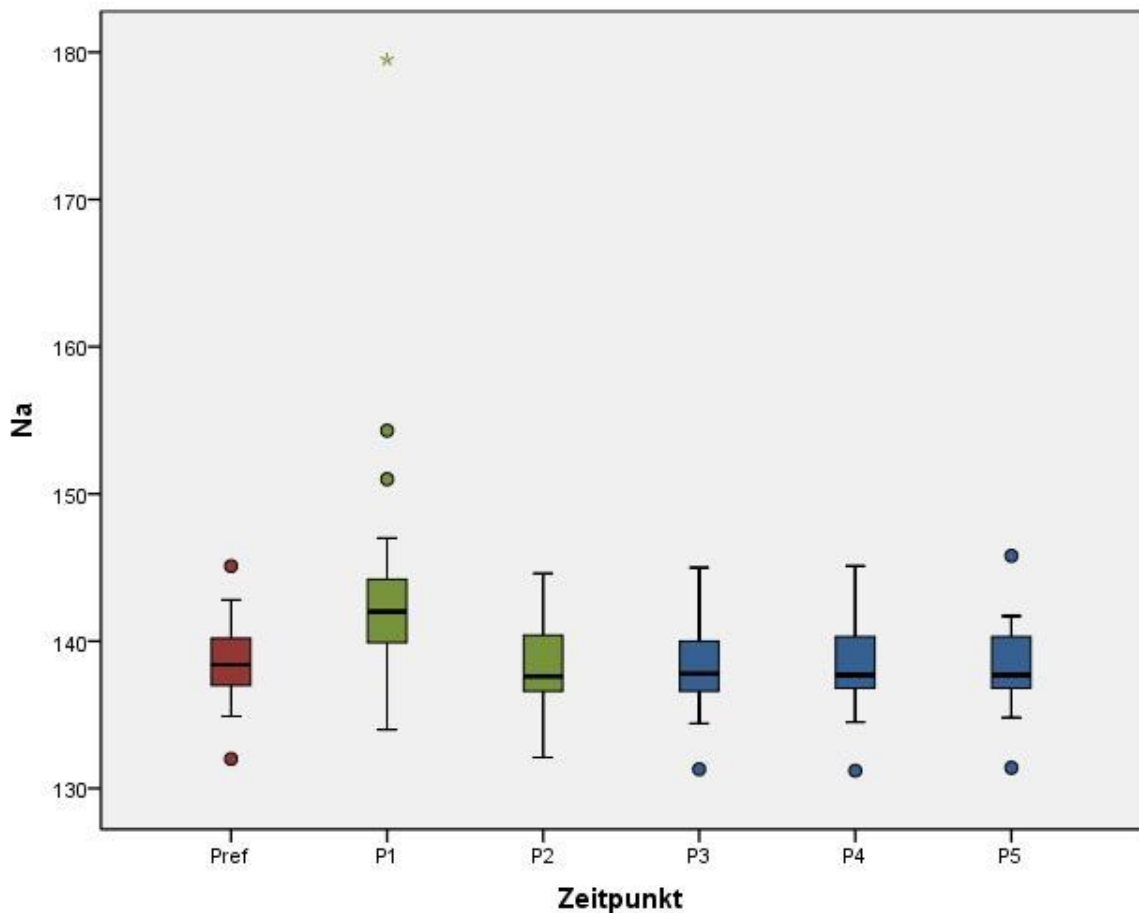


Abbildung 20: Ergebnisse für ionisiertes Natrium

Anhand Tabelle 12 können die Messwerte für ionisiertes Natrium im zeitlichen Verlauf von P<sub>ref</sub> bis P<sub>5</sub> verfolgt werden.

Tabelle 12: Ergebnisse für ionisiertes Natrium

Ionisiertes Natrium	P <sub>ref</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	138,65	143,48	138,30	138,24	138,26	138,26
Standardabweichung*	2,91	8,64	2,73	2,81	2,78	2,79
Median*	138,40	142,00	137,60	137,80	137,70	137,70
Minimum*	132,00	134,00	132,10	131,30	131,20	131,40
Maximum*	145,10	179,50	144,60	145,00	145,10	145,80
Schiefe	0,03	3,27	0,15	-0,01	0,00	0,26
Kurtosis	0,30	13,06	0,47	1,05	1,39	1,88

\*Einheiten in mmol/L

Die Abbildung 20 und die Tabelle 12 zeigen, dass lediglich zum Zeitpunkt P<sub>1</sub> ein leichter Anstieg von iNa beobachtet werden kann. Dieser wird auch durch die Varianzanalyse bestätigt: Es gibt einen signifikanten Unterschied bei iNa zwischen den Zeitpunkten

( $p=0,000$ ). Der Dunnett-Test zeigt, dass der Unterschied nur zwischen  $P_{ref}$  und  $P_1$  existiert ( $p=0,001$ ) und nicht zwischen  $P_{ref}$  und den Zeitpunkten  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  und  $P_5$ . Zur Übersicht werden die Differenzen der Einzelwerte zur Referenzmessung in der folgenden Abbildung 21 bzw. in der Tabelle 13 dargestellt.

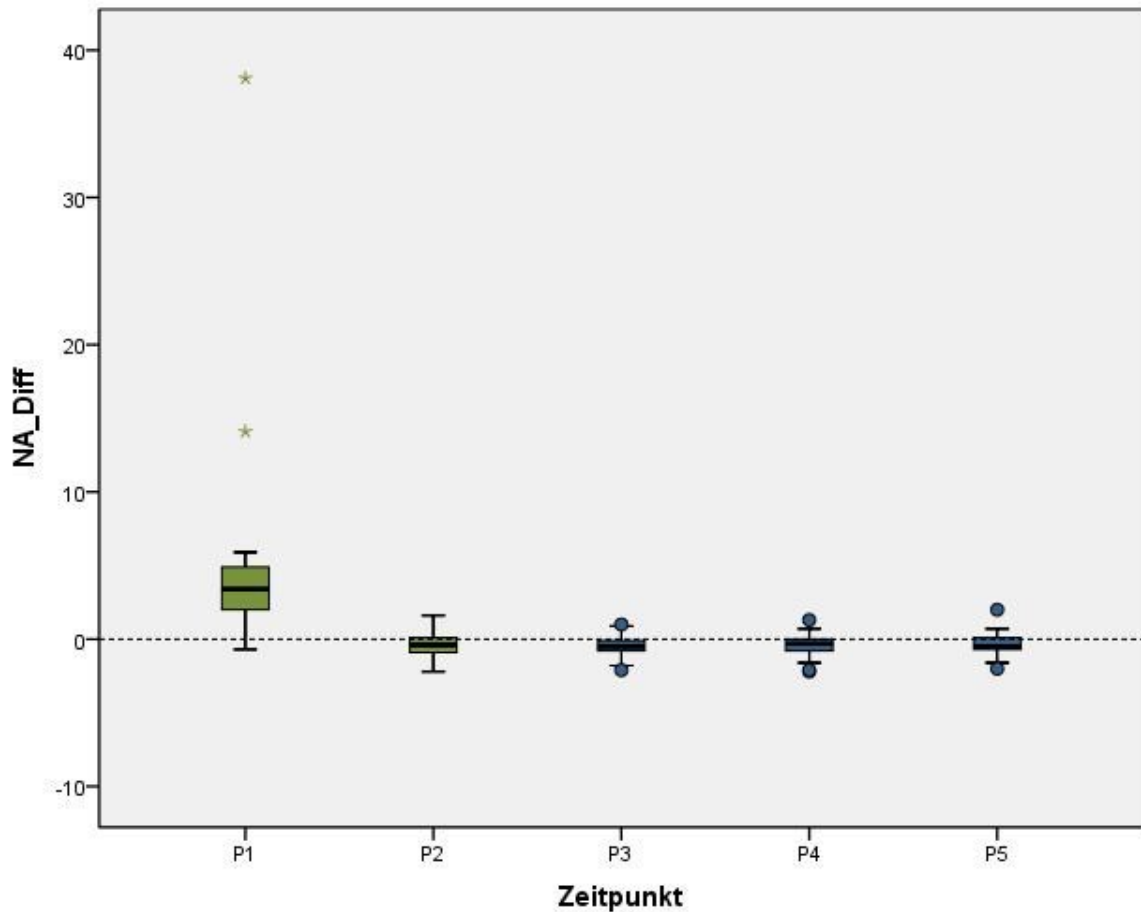


Abbildung 21: Ionisiertes Natrium (Differenz)

Tabelle 13: Ionisiertes Natrium (Differenz)

Natrium <sup>+</sup> (Differenz)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	4,83	-0,35	-0,41	-0,40	-0,39
Standardabweichung*	7,50	0,86	0,72	0,82	0,83
Median*	3,40	-0,40	-0,50	-0,30	-0,50
Minimum*	-0,70	-2,20	-2,10	-2,20	-2,00
Maximum*	38,10	1,60	1,00	1,30	2,00

\*Einheiten in mmol/L

### 5.3.3 Ionisiertes Kalium (K<sup>+</sup>)

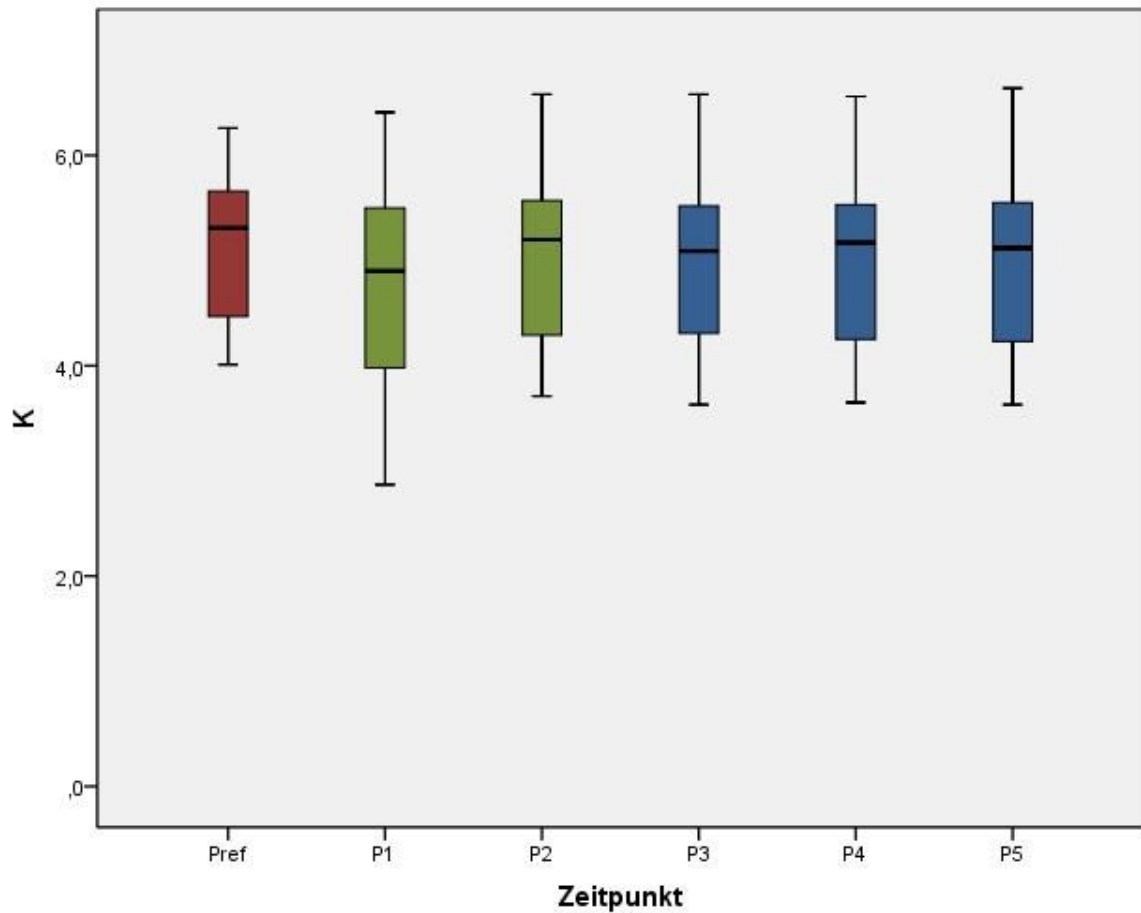


Abbildung 22: Ergebnisse für ionisiertes Kalium

Anhand Tabelle 14 können die Messwerte für ionisiertes Kalium im zeitlichen Verlauf von P<sub>ref</sub> bis P<sub>5</sub> verfolgt werden.

Tabelle 14: Ergebnisse für ionisiertes Kalium

Ionisiertes Kalium	P <sub>ref</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	5,13	4,71	5,01	4,94	4,95	4,93
Standardabweichung*	0,71	0,97	0,85	0,84	0,87	0,86
Median*	5,31	4,90	5,20	5,09	5,17	5,12
Minimum*	4,01	2,87	3,71	3,63	3,65	3,63
Maximum*	6,26	6,41	6,58	6,58	6,56	6,64
Schiefe	-0,16	-0,12	0,03	0,01	0,01	0,01
Kurtosis	-1,37	-0,87	-1,04	-0,95	-1,11	-1,04

\*Einheiten in mmol/L

Die Abbildung 22 und die Tabelle 14 zeigen, dass Werte für iK zu den Messzeitpunkten P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> und P<sub>5</sub> etwas geringer ausgefallen sind, als zum Zeitpunkt P<sub>ref</sub>. Die Varianzanalyse liefert jedoch keinen signifikanten Unterschied für iK zwischen den

Zeitpunkten ( $p=0,662$ ). Der Dunnett-Test zeigt, dass der Unterschied zwischen  $P_{ref}$  und  $P_1$  am größten ist ( $p=0,282$ ), jedoch ohne eine Signifikanz von  $p<0,05$  zu bieten. Der Unterschied zwischen den  $P_{ref}$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  und  $P_5$  ist nicht signifikant ( $p$  ist für alle Messzeitpunkte zumindest  $\geq 0,880$ ). Zur Übersicht werden die Differenzen der Einzelwerte zur Referenzmessung in der folgenden Abbildung 23 bzw. in der Tabelle 15 dargestellt.

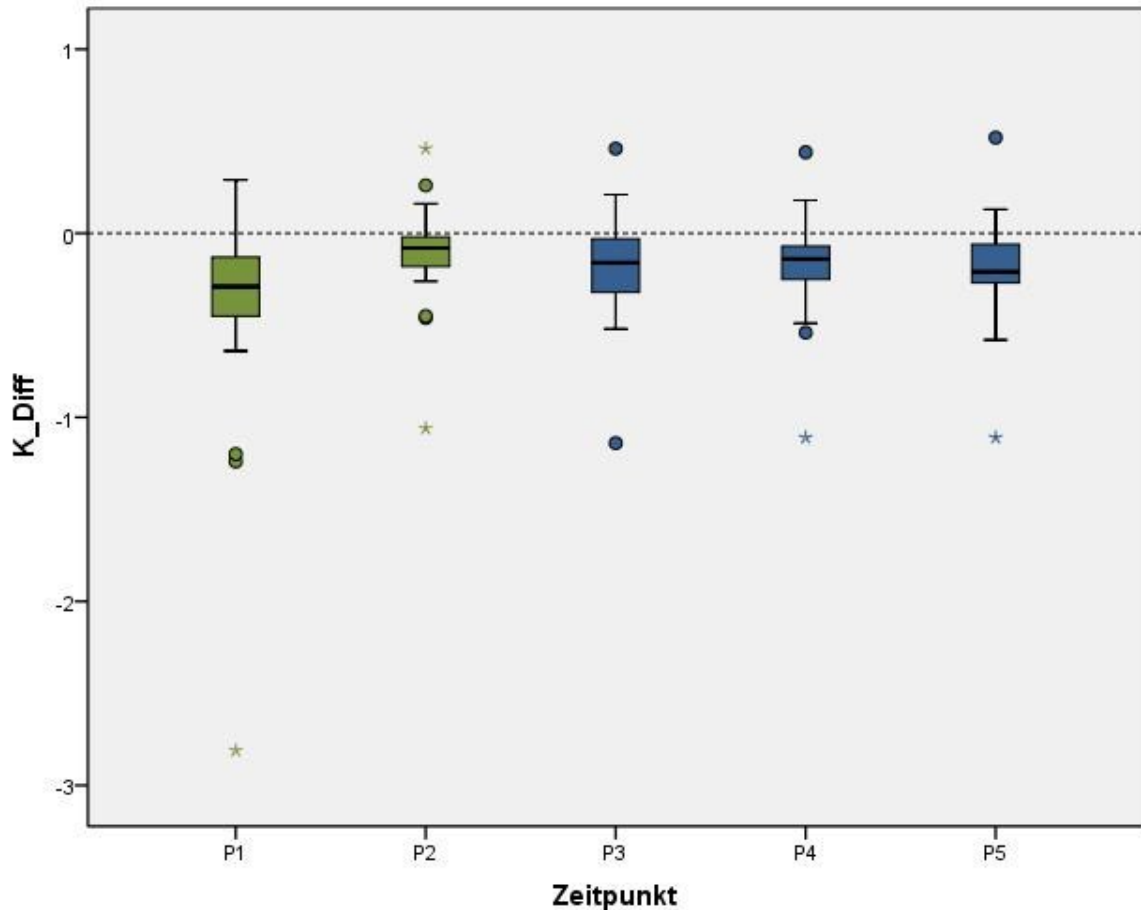


Abbildung 23: Ionisiertes Kalium (Differenz)

Tabelle 15: Ionisiertes Kalium (Differenz)

Kalium <sup>+</sup> (Differenz)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	-0,42	-0,12	-0,18	-0,18	-0,20
Standardabweichung*	0,61	0,28	0,30	0,28	0,29
Median*	-0,29	-0,08	-0,16	-0,14	-0,21
Minimum*	-2,81	-1,06	-1,14	-1,11	-1,11
Maximum*	0,29	0,46	0,46	0,44	0,52

\*Einheiten in mmol/L

### 5.3.4 pH-Wert

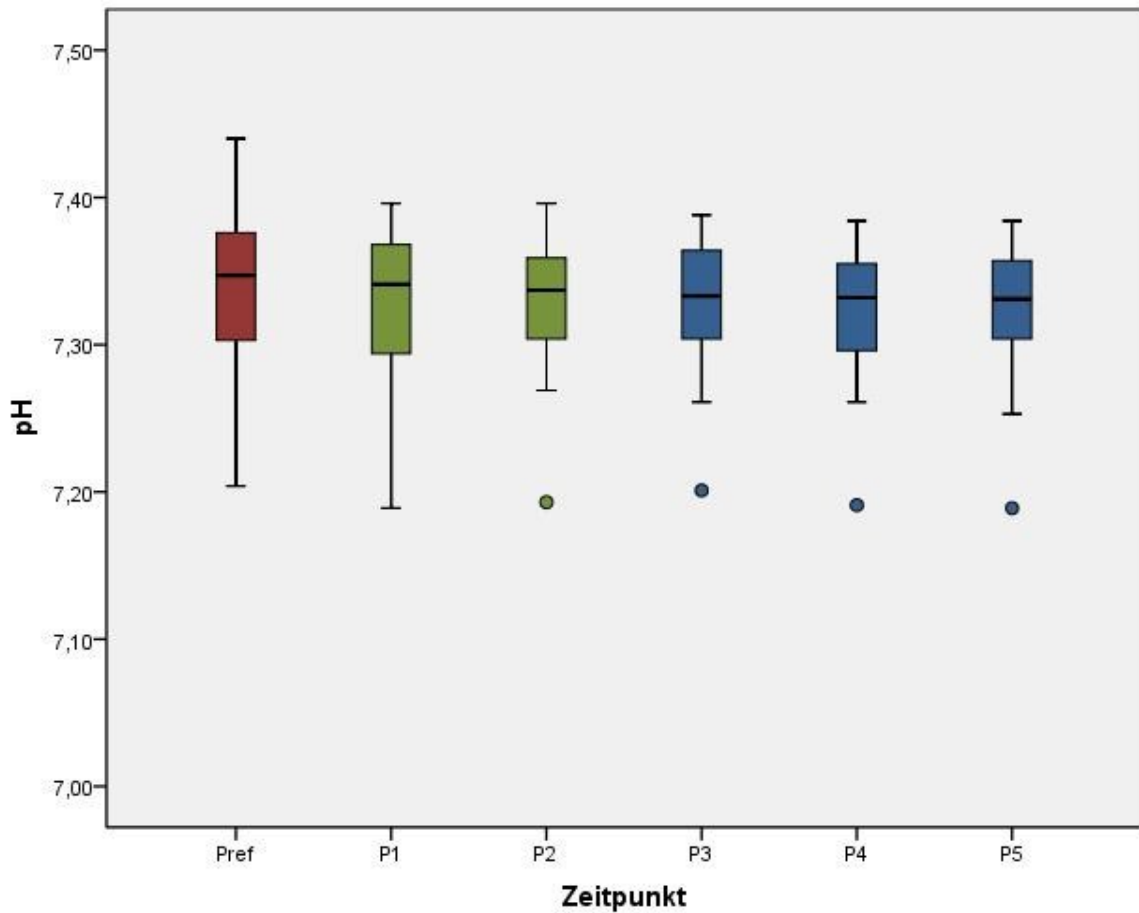


Abbildung 24: Ergebnisse für pH-Wert

Anhand Tabelle 16 können die Messwerte für den pH-Wert im zeitlichen Verlauf von  $P_{ref}$  bis  $P_5$  verfolgt werden.

Tabelle 16: Ergebnisse für pH-Wert

pH-Wert	$P_{ref}$	$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_4$	$P_5$
Mittelwert*	7,34	7,33	7,33	7,33	7,32	7,32
Standardabweichung*	0,05	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05
Median*	7,35	7,34	7,34	7,33	7,33	7,33
Minimum*	7,20	7,19	7,19	7,20	7,19	7,19
Maximum*	7,44	7,40	7,40	7,39	7,38	7,38
Schiefe	-0,32	-1,01	-1,18	-1,08	-0,99	-1,20
Kurtosis	0,38	1,06	1,89	1,42	1,22	1,78

\*Einheiten in mol/L

Die Abbildung 24 und Tabelle 16 zeigen grob, dass kein großer Unterschied für den pH-Wert zwischen den Messzeitpunkten  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ ,  $P_5$  und  $P_{ref}$  festzustellen ist. Dies wird durch die Varianzanalyse bestätigt: Es gibt keinen signifikanten Unterschied für den pH-

Wert zwischen den Zeitpunkten ( $p=0,880$ ). Auch der Dunnett-Test liefert keine signifikanten Unterschiede zwischen  $P_{ref}$  und den anderen Messungen, wobei anzumerken ist, dass die p-Werte in der Chronologie der Messung (ab  $P_3$  immer geringer werden):  $P_1$  ( $p=0,915$ ),  $P_2$  ( $p=0,944$ ),  $P_3$  ( $p=0,915$ ),  $P_4$  ( $p=0,671$ ) und  $P_5$  ( $p=0,674$ ). Zur Übersicht werden die Differenzen der Einzelwerte zur Referenzmessung in der folgenden Abbildung 25 bzw. in der Tabelle 17 dargestellt.

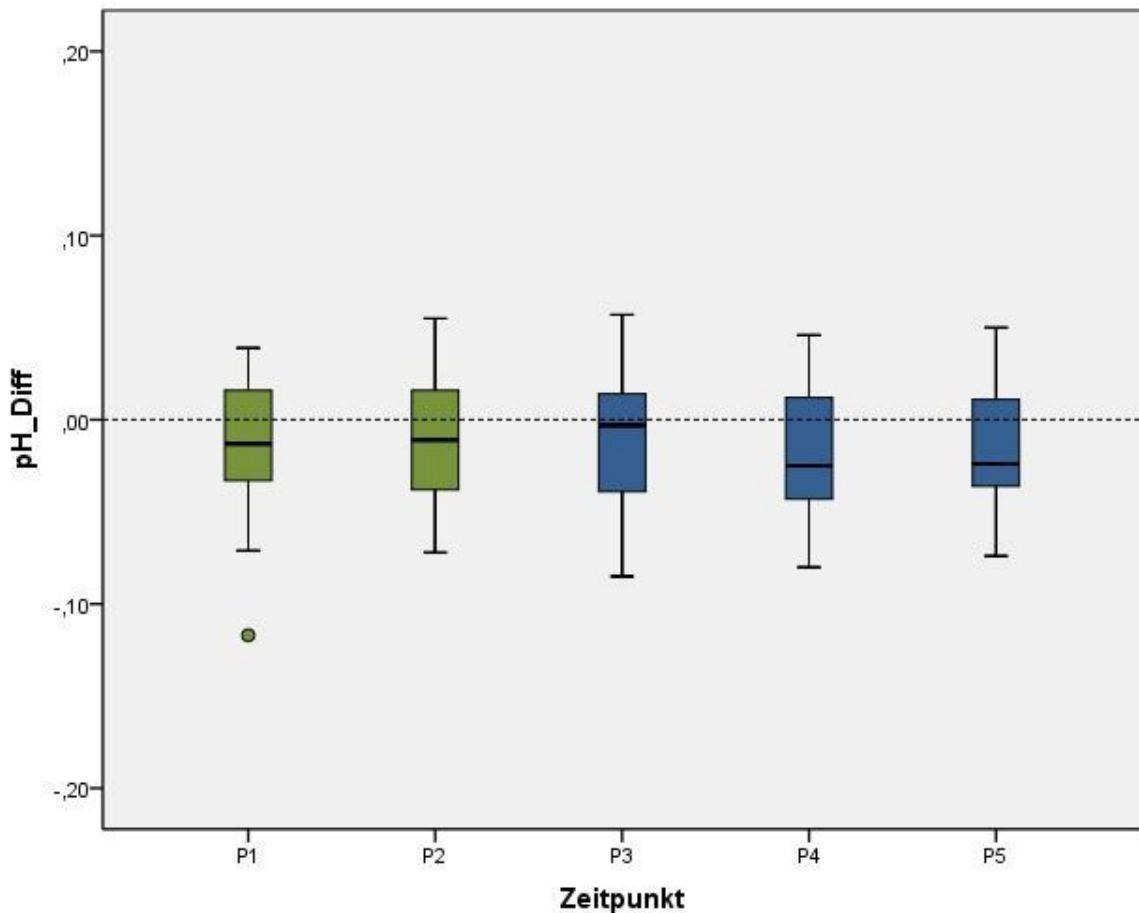


Abbildung 25: pH-Wert (Differenz)

Tabelle 17: pH-Wert (Differenz)

pH-Wert (Differenz)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02
Standardabweichung*	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03
Median*	-0,01	-0,01	0,00	-0,03	-0,02
Minimum*	-0,12	-0,07	-0,09	-0,08	-0,07
Maximum*	0,04	0,06	0,06	0,05	0,05

\*Einheiten in mol/L

### 5.3.5 pCO<sub>2</sub>

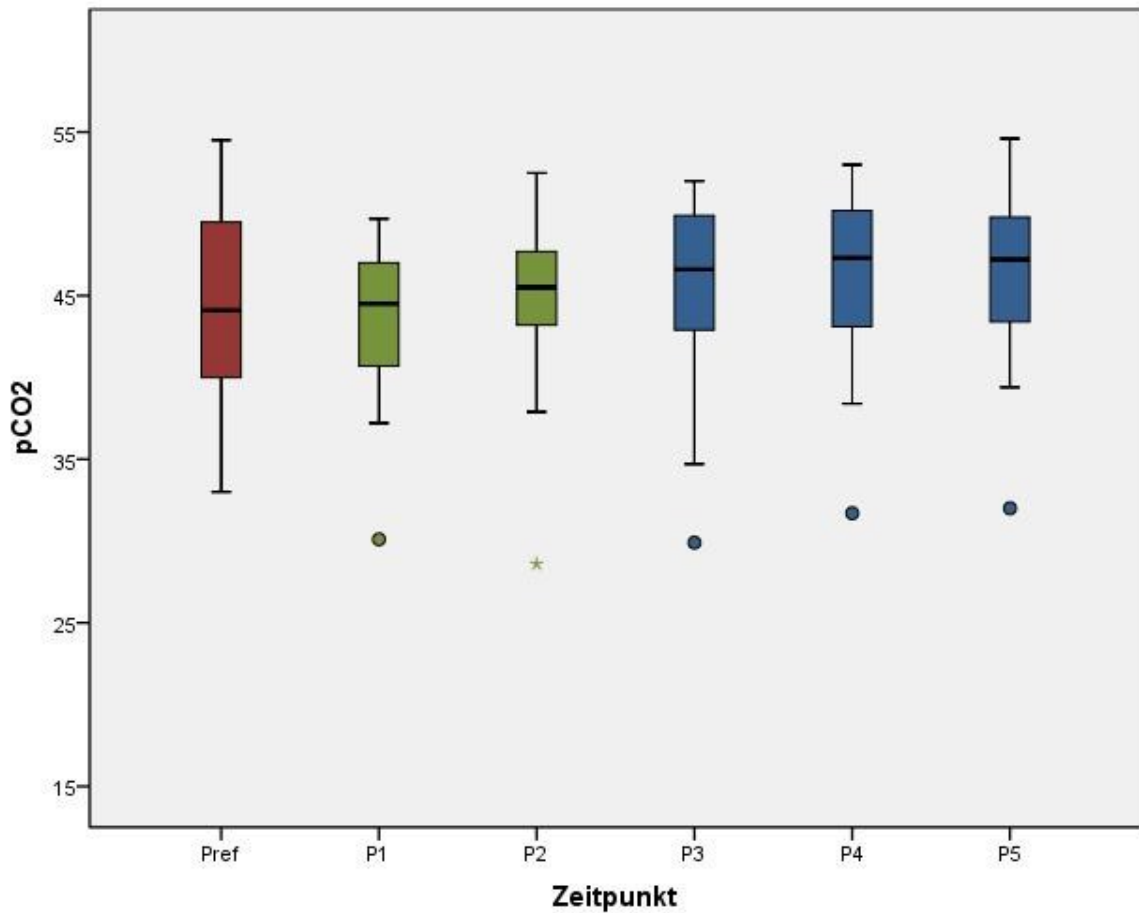


Abbildung 26: Ergebnisse für pCO<sub>2</sub>

Anhand Tabelle 18 können die Messwerte für den pCO<sub>2</sub> im zeitlichen Verlauf von P<sub>ref</sub> bis P<sub>5</sub> verfolgt werden.

Tabelle 18: Ergebnisse für pCO<sub>2</sub>

pCO <sub>2</sub>	P <sub>ref</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
<b>Mittelwert*</b>	44,25	43,52	44,80	45,52	46,17	46,38
<b>Standardabweichung*</b>	6,44	4,69	5,03	5,27	5,01	5,06
<b>Median*</b>	44,10	44,50	45,50	46,60	47,30	47,20
<b>Minimum*</b>	33,00	30,10	28,60	29,90	31,70	32,00
<b>Maximum*</b>	54,50	49,70	52,50	52,00	53,00	54,60
<b>Schiefe</b>	-0,29	-0,99	-1,37	-1,38	-1,10	-0,97
<b>Kurtosis</b>	-0,98	1,19	3,34	2,19	1,33	1,21

\*Einheiten in mmHg

Die Abbildung 26 und die Tabelle 18 lassen auf den ersten Blick keinen großen Unterschied für den pCO<sub>2</sub> zwischen den Messzeitpunkt P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>5</sub> und P<sub>ref</sub> erkennen. Die Varianzanalyse ergibt keinen signifikanten Unterschied für den pCO<sub>2</sub>

zwischen den Zeitpunkten ( $p=0,350$ ). Der Dunnett-Test zeigt, dass die  $p$ -Werte der Unterschiede zwischen  $P_{ref}$  und den übrigen Messzeitpunkten im Verlauf der Probenabnahme immer kleiner werden:  $P_1$  ( $p=0,985$ ),  $P_2$  ( $p=0,995$ ),  $P_3$  ( $p=0,862$ ),  $P_4$  ( $p=0,569$ ) und  $P_5$  ( $p=0,473$ ). Jedoch gibt es zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zu  $P_{ref}$ . Zur Übersicht werden die Differenzen der Einzelwerte zur Referenzmessung in der folgenden Abbildung 27 bzw. in der Tabelle 19 dargestellt.

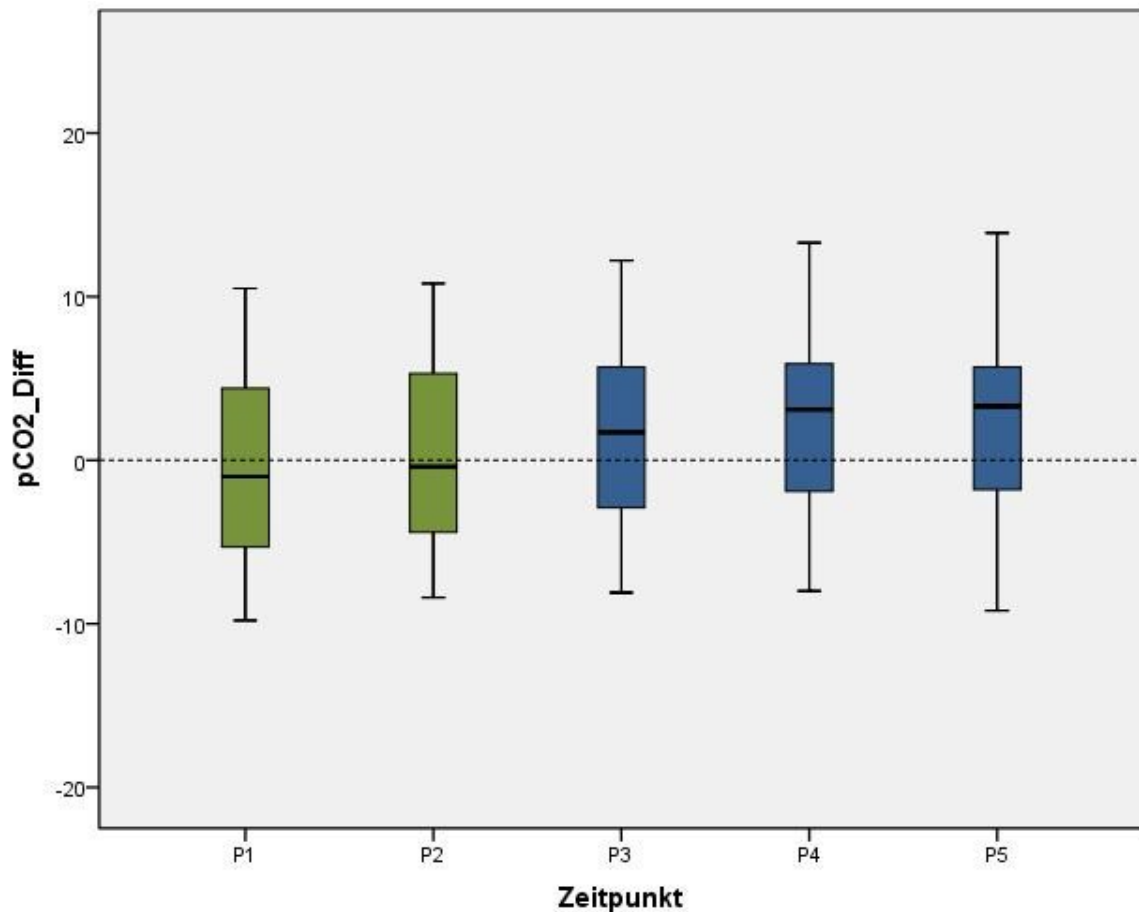


Abbildung 27: pCO<sub>2</sub> (Differenz)

Tabelle 19: pCO<sub>2</sub> (Differenz)

pCO <sub>2</sub> (Differenz)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
Mittelwert*	-0,73	0,56	1,28	1,92	2,13
Standardabweichung*	5,68	5,91	5,59	5,63	5,51
Median*	-1,00	-0,40	1,70	3,10	3,30
Minimum*	-9,80	-8,40	-8,10	-8,00	-9,20
Maximum*	10,50	10,80	12,20	13,30	13,90

\*Einheiten in mmHg

## 6 Diskussion

Trotz gegenteiliger Empfehlungen der KDOQI und ERBP Richtlinien (3,4) werden ZVK immer häufiger in der Hämodialyse eingesetzt (1,2,16). Folglich gewinnt auch der Einsatz von Lock-Lösungen immer mehr an Bedeutung. Niedrig konzentriertes Natriumcitrat stellt eine effektive, sichere und kostengünstige Alternative zum häufig verwendeten Heparin dar und wird von vielen Experten als Locklösung der Wahl angesehen (8-12,14,41). Sein zunehmend häufigerer Einsatz und auch die Tatsache, dass niedrig konzentriertes Natriumcitrat bei einigen antimikrobiellen Lock-Lösungen als Zusatzstoff beigemischt ist, setzt ein genaues Verständnis seiner Wirkungen auf den menschlichen Körper und Medizinprodukte (wie einen ZVK) voraus. Anhand unserer Studie können wir zeigen, wie sich Natriumcitrat 4% auf die Bestimmung von einigen wichtigen Messparametern auswirkt (iCa, iNa, iK, pH-Wert, pCO<sub>2</sub>) und wie eine etwaige Verfälschung hintangehalten werden kann.

### 6.1 Ionisiertes Calcium

Bei einer Bestimmung von iCa direkt nach Aspiration der Blocklösung kommt es zu einer enormen präanalytischen Verfälschung dieses Messwertes (siehe Kapitel Ionisiertes Calcium (Ca<sup>2+</sup>)). Dies erklären wir uns durch die großen Rückstände von Natriumcitrat 4% im Katheterlumen.

Durch unsere Studie konnte gezeigt werden, dass nach Aspiration der Blocklösung eine Blutaspiration von bereits 20ml eben jene Rückstände wirksam reduziert und unverfälschte Einblicke in den iCa-Haushalt der PatientIn ermöglicht, was auch für weitere Blutabnahmezeitpunkte innerhalb der ersten 5 Minuten gilt (siehe Kapitel Probengewinnung (P<sub>ref</sub> – P<sub>5</sub>)). Bei einem Blutfluss von 100ml/min – dem üblichen Wert beim Anschließen von PatientInnen - können somit zwischen 12 Sekunden und 5 Minuten Blutproben auch aus dem Beginn des extrakorporalen Kreislaufs entnommen werden. Diese Zeitwerte entsprechen nämlich den von uns untersuchten „Blutaspirationsvolumina“ von 20 ml bis 525 ml (siehe Kapitel Probengewinnung (P<sub>ref</sub> – P<sub>5</sub>)). Für den Fall, dass mit einem höheren Blutfluss gestartet werden soll, versucht die Tabelle 20 eine ungefähre Anleitung aufzuzeigen, innerhalb welcher Zeitintervalle (ab Start der Dialyse) die Blutabnahmen erfolgen sollten, um dennoch unverfälschte Messparameter zu erhalten. Man sollte auch nicht zu lange mit der Blutabnahme warten, da sich das iCa der PatientIn im Verlauf der Hämodialyse dem Dialysat-iCa annähert. Ab wann sich die Blutwerte für iCa aufgrund einer laufenden Hämodialyse signifikant geändert haben, wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

**Tabelle 20: Wartezeit bis zur Gewinnung einer unverfälschten Blutprobe in Abhängigkeit vom Blutfluss**

Blutfluss (ml/min)	Zeit für die Entnahme einer unverfälschten Blutprobe
100 (ml/min)	≈12 Sekunden bis ≈5 Minuten
200 (ml/min)	≈6 Sekunden bis ≈2,5 Minuten
350 (ml/min)	≈3,5 Sekunden bis ≈1,5 Minuten

Wir wissen momentan, dass Natriumcitrat 4% ein gutes Nutzen-Risikoprofil aufweist und häufig eingesetzt wird. Jedoch liefert unsere Studie keine Ergebnisse für andere Konzentrationen als Natriumcitrat 4%. Wir können zwar schlussfolgern, dass bei einer Konzentration  $\leq 4\%$  mit Sicherheit eine 20ml Spülung ausreichen würde, aber wie es sich mit höher prozentigen Mischungen verhält (8%, 23%, 30%, 47,6%), ist aufgrund der erhobenen Ergebnisse nicht vorhersagbar. Es ist klar festzuhalten, dass Proben aus dem ZVK zur Bestimmung von ionisiertem Calcium nicht unmittelbar nach Aspiration der Blocklösung entnommen werden sollen. Eine Blutabnahme aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems zwischen der ersten und zweiten Minute sollte unabhängig von Natriumcitratkonzentration und Blutfluss eine ungewollte Verfälschung hintanhaltend.

## **6.2 Ionisiertes Natrium**

Bei einer Bestimmung von iNa kurz nach Aspiration der Blocklösung kommt es zu einer präanalytischen Verfälschung dieses Messparameters. Dies kommt höchstwahrscheinlich durch die Rückstände an Natrium im Katheterlumen zustande. Des Weiteren zeigt sich, dass die Blutaspiration von ungefähr 20 ml ausreicht, um unverfälschte Messwerte anzuzeigen. Auch können wir garantieren, dass die Entnahme einer Blutprobe aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems zwischen 12 Sekunden und 5 Minuten (bei einem Blutfluss von 100 ml/min) mit Sicherheit wahre Werte für iNa erbringt. Von längeren Verzögerungen der Blutabnahmen aus der Maschine wird abgeraten, da die Blutwerte für iNa sich im Verlauf der Hämodialyse ändern können.

## **6.3 Ionisiertes Kalium**

iK stellte sich im Rahmen unserer Studie als Elektrolyt heraus, das durch Natriumcitrat 4% nicht statistisch signifikant verfälscht wird. Somit kann zu jeder Zeit (nach Aspiration der Blocklösung) eine Blutprobe aus dem ZVK entnommen werden, um klinisch zuverlässige Werte für iK zu erhalten. Wird Blut aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems entnommen, raten wir von längeren Verzögerungen der Entnahme ab, da sich die Blutwerte für iK im Verlauf der Hämodialyse ändern können.

## **6.4 pH-Wert**

Auch der pH-Wert stellte sich als Messparameter heraus, der durch Natriumcitrat 4% nicht verfälscht wird. Somit kann zu jeder Zeit (nach Aspiration der Blocklösung) eine Blutprobe aus dem ZVK entnommen werden, um einen unverfälschten pH-Wert zu erhalten. Wird Blut aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems entnommen, raten wir von längeren Verzögerungen der Entnahme ab, da sich der pH-Wert im Verlauf der Hämodialyse ändern kann.

## **6.5 pCO<sub>2</sub>**

Der pCO<sub>2</sub> stellte sich im Rahmen unserer Studie als Messwert heraus, der durch Natriumcitrat 4% nicht statistisch signifikant verfälscht wird. Somit kann zu jeder Zeit (nach Aspiration der Blocklösung) eine Blutprobe aus dem ZVK entnommen werden, um klinisch zuverlässige Werte für den pCO<sub>2</sub> zu erhalten. Wird Blut aus dem arteriellen Schenkel des Dialysesystems entnommen, raten wir von längeren Verzögerungen der Entnahme ab, da sich die Blutwerte für den pCO<sub>2</sub> im Verlauf der Hämodialyse ändern können.

## **6.6 Conclusio**

Die von uns an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, durchgeführte Studie, schloss 25 PatientInnen ein, die über einen ZVK hämodialysiert wurden, welcher mit Natriumcitrat 4% geblockt war. Wir versuchten herauszufinden, ob bei Blutabnahmen aus dem ZVK Rückstände an Lock-Lösung die Messparameter iCa, iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub> verfälschen und konnten zeigen, dass nach Aspiration von 20 ml PatientInnenblut keine signifikanten Verfälschungen festzustellen sind.

Der Nutzen der Studie liegt darin, dass wir nephrologischen Abteilungen einen Einblick in die Messgenauigkeit ihrer Blutgasanalysen (hinsichtlich iCa, iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub>) bieten können. Die Studie untersuchte nicht, wie sich die beobachteten Messparameter über die Dauer einer gesamten Dialysesitzung verhalten – das wäre ja bei einer gewollten Änderung der Blutwerte, wie das bei einer Dialyse der Fall ist, auch nicht sinnvoll. Vielmehr können wir Einblicke in die Messgenauigkeitssituation der untersuchten Messwerte für das Anfangsintervall einer Hämodialyse bieten. Somit können wir dazu beitragen, dass die wirklichen Blutwerte der PatientInnen von iCa, iNa, iK, pH und pCO<sub>2</sub> erfasst werden können und nicht eventuell präanalytisch verfälschte. Des Weiteren helfen wir, dass die Ursachen bei unplausibel niedrig oder hohen Messwerten besser verstanden werden können und eine fälschliche klinische Intervention vermieden werden kann.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Rayner HC, Pisoni RL. The increasing use of hemodialysis catheters: evidence from the DOPPS on its significance and ways to reverse it. *Semin Dial.* 2010;23(1):6–10.
2. Mendelssohn DCD, Ethier JJ, Elder SJS, Saran RR, Port FKF, Pisoni RLR. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006 Feb. 28;21(3):721–728.
3. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPB on Vascular Access. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007 May 1;22(Supplement 2):ii88–ii117.
4. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access.* *Am J Kidney Dis* 48:S1-S322, 2006 (suppl 1). 2009 Mar. 23;:1–196.
5. Betjes MGH, Medscape. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Mar. 21;:–.
6. Taylor GG, Gravel DD, Johnston LL, Embil JJ, Holton DD, Paton SS. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* 2004 Apr. 30;32(3):155–160.
7. Winnett G, Nolan J, Miller M, Ashman N. Trisodium citrate 46.7% selectively and safely reduces staphylococcal catheter-related bacteraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2008 Nov. 1;23(11):3592–3598.
8. Ash S. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate—a position paper by ASDIN. *Semin Dial.* 2008.
9. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters--an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007 Feb. 1;22(2):471–476.
10. MacRae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, Jung B, Shalansky S, Levin A, et al. Citrate 4% versus Heparin and the Reduction of Thrombosis Study (CHARTS). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008 Mar. 1;3(2):369–374.
11. Lok CE, Appleton D, Bhola C, Khoo B, Richardson RMA. Trisodium citrate 4%--an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007 Feb. 1;22(2):477–483.
12. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). 2010.
13. Sombolos KI, Fragia TK, Bamichas GI, Christidou FP, Stangou MI, Karagianni AC, et al. Heparin solution locked in acute hemodialysis catheters: impact on activated

- partial thromboplastin time. *ASAIO J.* 2003 Apr.;49(3):287–289.
14. Rioux J-PJ, De Bortoli BB, Troyanov SS, Madore FF. The effect of sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter on the international normalized ratio (INR) value. *CORD Conference Proceedings.* 2008 Apr. 30;23(5):1772–1773.
  15. Hörl WH, Wanner C. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik.* 6th ed. Thieme, Stuttgart; 2003. p. 700.
  16. Kramar R, Oberbauer R. Jahresbericht 2010 der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister, ÖDTR. 2011 Nov. 22;:1–55.
  17. Striebel HW. *Anästhesie- Intensivmedizin - Notfallmedizin Für Studium und Ausbildung.* 7th ed. Schattauer, F.K. Verlag GmbH; 2008. p. 605.
  18. O'Grady NPN, Alexander MM, Dellinger EPE, Gerberding JLJ, Heard SOS, Maki DGD, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2002. p. 1–29.
  19. Raad II, Costerton WW, Sabharwal UU, Sacilowski MM, Anaissie EE, Bodey GPG. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993 Jul. 31;168(2):400–407.
  20. Bach A, Eberhardt H, Frick A, Schmidt H, Böttiger BW, Martin E. Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. *Critical Care Medicine.* 1999 Mar.;27(3):515–521.
  21. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang F-L. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD004084.
  22. Polaschegg H-D. Catheter locking-solution spillage: theory and experimental verification. *Blood Purif.* 2008;26(3):255–260.
  23. Agharazii MM, Plamondon II, Lebel MM, Douville PP, Desmeules SS. Estimation of heparin leak into the systemic circulation after central venous catheter heparin lock. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005 May 31;20(6):1238–1240.
  24. Polaschegg H-DH, Shah CC. Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. *ASAIO J.* 2002 Dec. 31;49(6):713–715.
  25. Thomson PC, Morris ST, Mactier RA. The effect of heparinized catheter lock solutions on systemic anticoagulation in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2011 Mar.;75(3):212–217.
  26. Sungur M, Eryuksel E, Yavas S, Bihorac A, Layon AJ, Caruso L. Exit of catheter lock solutions from double lumen acute haemodialysis catheters--an in vitro study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007 Nov. 30;22(12):3533–3537.

27. Polaschegg H-D. Loss of catheter locking solution caused by fluid density. *ASAIO J.* 2005 Apr.;51(3):230–235.
28. Schilcher G, Scharnagl H, Horina JH, Ribitsch W, Rosenkranz AR, Stojakovic T, et al. Trisodium citrate induced protein precipitation in haemodialysis catheters might cause pulmonary embolism. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012 Mar. 30.
29. Ash S. CATHETER LOCKS FOR CENTRAL VEIN CATHETERS FOR DIALYSIS; CURRENT AND FUTURE. [ashaccess.com](http://ashaccess.com).
30. Karaaslan HH, Peyronnet PP, Benevent DD, Lagarde CC, Rince MM, Leroux-Robert CC. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001 Sep. 30;16(10):2072–2074.
31. Pepper RJ, Gale DP, Wajed J, Bommayya G, Ashby D, McLean A, et al. Inadvertent postdialysis anticoagulation due to heparin line locks. *Hemodial Int.* 2007 Oct.;11(4):430–434.
32. Ewing FF, Patel DD, Petherick AA, Winney RR, McBride KK. Radiological placement of the AshSplit haemodialysis catheter: a prospective analysis of outcome and complications. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002 Mar. 31;17(4):614–619.
33. Thomas CM, Zhang J, Lim TH, Scott-Douglas N, Hons RB, Hemmelgarn BR, et al. Concentration of heparin-locking solution and risk of central venous hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J.* 2007 Jun.;53(4):485–488.
34. Shanks RMQ, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole GA. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006 Jul. 31;21(8):2247–2255.
35. Shanks RMQ, Donegan NP, Graber ML, Buckingham SE, Zegans ME, Cheung AL, et al. Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect Immun.* 2005 Jul. 31;73(8):4596–4606.
36. Palomo I, Pereira J, Alarcón M, Díaz G, Hidalgo P, Pizarro I, et al. Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal.* 2004 Dec. 31;19(5):189–195.
37. Murray PT, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin solely for hemodialysis. *Ren Fail.* 2006;28(7):537–539.
38. la Vega de L, Miller R, Benda M. Association of heparin-dependent antibodies and adverse outcomes in hemodialysis patients: a population-based study. *Mayo Clinic* .... 2005.
39. Stribling WK, Slaughter TF, Houle TT, Sane DC. Beyond the platelet count: heparin antibodies as independent risk predictors. *Am. Heart J.* 2007 Jun.;153(6):900–906.
40. Mandolfo S. [Central venous catheter lock to prevent thrombosis and bacterial infection]. *G Ital Nefrol.* 2012 Apr.;29(3):301–307.

41. Pierce DA, Rocco MV. Trisodium citrate: an alternative to unfractionated heparin for hemodialysis catheter dwells. *Pharmacotherapy*. 2010 Nov.;30(11):1150–1158.
42. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009 Nov. 18;2(6):439–447.
43. Sakariassen KSK, Ottenhof-Rovers MM, Sixma JJJ. Factor VIII-von Willebrand factor requires calcium for facilitation of platelet adherence. *Blood*. 1984 Apr. 30;63(5):996–103.
44. Tolwani AJA, Prendergast MBM, Speer RRR, Stofan BSB, Wille KMK. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *CORD Conference Proceedings*. 2005 Dec. 31;1(1):79–87.
45. Hick C, Hick A. *Intensivkurs Physiologie*. 6th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. p. 430.
46. Thomas L. *Labor und Diagnose*. 7th ed. Th-Books; 2007. p. 2016.
47. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Helferich S, et al. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4th ed. Thieme, Stuttgart; 2009. p. 630.
48. Uhl L, Maillet S, King S, Kruskall MS. Unexpected citrate toxicity and severe hypocalcemia during apheresis. *Transfusion*. 1997 Sep. 30;37(10):1063–1065.
49. Davis TM, Singh B, Choo KE, Ibrahim J, Spencer JL, John AS. Dynamic assessment of the electrocardiographic QT interval during citrate infusion in healthy volunteers. *Heart*. 1995 May 31;73(6):523–526.
50. Raad II, Fang X, Keutgen XM, Jiang Y, Sherertz R, Hachem R. The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2008 Aug.;21(4):385–392.
51. Bosma JW, Siegert CEH, Peerbooms PGH, Weijmer MC. Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in haemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010 Apr.;25(4):1213–1217.
52. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, Wee ter PM, van Geelen JACA, Groeneveld JO, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005 Sep.;16(9):2769–2777.
53. Power A, Duncan N, Singh SK, Brown W, Dalby E, Edwards C, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2009 Jun.;53(6):1034–1041.
54. Polaschegg H-DH, Sodemann KK. Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Nov. 30;18(12):2688–2690.

55. Polaschegg H-DH, Sodemann KK. Safety of concentrated trisodium citrate catheter locks. *CORD Conference Proceedings*. 2008 Nov. 30;23(12):4075–4076.
56. Punt CDC, Boer WEW. Cardiac arrest following injection of concentrated trisodium citrate. *Clin. Nephrol.* 2008 Mar. 31;69(4):317–318.
57. Administration UFAD. FDA Issues Warning on Trictrasol Dialysis Catheter Anticoagulant. FDA Talk Paper TOO- 16 14; April 14, 2000.
58. Willicombe MK, Vernon K, Davenport A. Embolic complications from central venous hemodialysis catheters used with hypertonic citrate locking solution. *Am. J. Kidney Dis.* 2010 Feb.;55(2):348–351.
59. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, Wee ter PM. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 Nov. 30;17(12):2189–2195.
60. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Taurolidine-Citrate Catheter Locks for the Prevention of Bacteremia in Patients Treated With Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 May 31;55(6):1060–1068.
61. Betjes MGH, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Jun. 1;19(6):1546–1551.
62. Steczko JJ, Ash SRS, Nivens DED, Brewer LL, Winger RKR. Microbial inactivation properties of a new antimicrobial/antithrombotic catheter lock solution (citrate/methylene blue/parabens). *CORD Conference Proceedings*. 2009 May 31;24(6):1937–1945.
63. Sauer K, Steczko J, Ash SR. Effect of a solution containing citrate/Methylene Blue/parabens on *Staphylococcus aureus* bacteria and biofilm, and comparison with various heparin solutions. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Mar. 4;63(5):937–945.
64. Maki DG, Ash SR, Winger RK, Lavin P. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multi-center, controlled, randomized trial\*. *Critical Care Medicine*. 2011 Apr.;39(4):613–620.
65. James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR, et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann. Intern. Med.* 2008 Apr. 15;148(8):596–605.
66. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 May;23(5):1666–1672.
67. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Jul. 1;47(1):83–93.

68. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 2005. p. 2508–2519.
69. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya CK, Sweet SJ. Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct.;5(10):1799–1804.
70. Abbas SA, Haloob IA, Taylor SL, Curry EM, King BB, Van der Merwe WM, et al. Effect of antimicrobial locks for tunneled hemodialysis catheters on bloodstream infection and bacterial resistance: a quality improvement report. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 Mar.;53(3):492–502.

## **Anhang – PatientInneninformation und Einwilligungserklärung**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur PatientInneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

### **Was ist der Zweck der klinischen Studie?**

Der Zweck dieser klinischen Studie ist zu erfahren, ob eine Verfälschung der Messwerte (im Besonderen der von ionisiertem Calcium) besteht, wenn man Blutproben aus einem Zentralvenösen Katheter (ZVK) abnimmt, der zuvor mit Natriumcitrat geblockt war. An dieser Studie beteiligt sich auch ein studentischer Mitarbeiter, der seine Diplomarbeit in diesem Bereich angesetzt hat.

### **Wie läuft die klinische Studie ab?**

Diese klinische Studie wird an der Universitätsklinik für Nephrologie durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 25 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich 1 Dialysesitzung lang dauern. Ihre Dialysesitzung wird für Sie ganz gleich sein wie auch sonst immer zuvor.

Während der Dialyse wird Ihnen im Rahmen des Routinevorgangs 1 Blutprobe (1ml) abgenommen. Anschließend wollen wir Ihnen zu verschiedenen Zeitpunkten weitere 4 ml Blut abnehmen, um zu sehen, ob sich bestimmte Blutwerte im Verlauf der Dialyse verändern. Alle diese Abnahmen sind nicht schmerzhaft. Wenn möglich und Sie

einverstanden sind wird zusätzlich eine normale periphere venöse Blutabnahme (1 ml) vorgenommen. Dies kann schmerzhaft empfunden werden und möglicherweise auch Hämatome (=blaue Flecken) nach sich ziehen. Insgesamt werden für die Studie also max. 5 ml Blut entnommen. Dies entspricht etwa der Füllmenge eines Esslöffels.

In jeder Blutprobe werden die Werte für Calcium, Natrium, Kalium, pH und pCO<sub>2</sub> gemessen. Schlussendlich dienen die verschiedenen Blutabnahmen dem Zweck, um zu zeigen, ob sich diese Messwerte im Verlauf der Dialyse geändert haben.

### **Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?**

Es ist nicht zu erwarten, dass Sie aus Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie gesundheitlichen Nutzen ziehen werden.

Jedoch können zukünftige PatientInnen von den Ergebnissen der Studie profitieren, wenn sich beispielsweise zeigt, dass die Messwerte durch die Abnahmetechnik verfälscht werden. In diesem Fall könnte in Zukunft diese Abnahmetechnik durch eine andere ersetzt werden.

### **Gibt es Risiken?**

Da sich DialysepatientInnen bei der Dialyse ohnehin einem für sie notwendigen Routineverfahren unterziehen, beinhaltet die Studie bis auf die zusätzlichen Blutabnahmen im Rahmen von max. 6 ml keine weiteren Belastungen. Die Probenentnahme aus der Maschine bzw. dem ZVK fügt keine Schmerzen zu. Lediglich die peripher venöse Blutabnahme kann minimale Risiken mit sich bringen (wie z.B. Schmerzen bei der Entnahme, Hämatom etc.).

### **Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

Nein, die Studie hat keine Auswirkungen auf die Lebensführung.

### **In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?**

Nur die Studienmitarbeiter haben Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht. Alle Auswertungen und Ergebnisse werden ohne direkten Personenbezug durchgeführt

Die Studienmitarbeiter unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

### **Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keinen Kostenersatz.

### **Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als PatientIn und TeilnehmerIn an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Johannes Mischlinger

Ständig erreichbar unter: 0664/8702926

Name der Kontaktperson: Priv. Doz. Dr. Peter Krisper

Ständig erreichbar unter: 0316/385/14373

### **Sollten andere behandelnde ÄrztInnen von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?**

Da Sie als TeilnehmerIn an der Studie trotzdem Ihre gleiche Therapie bekommen, müssen andere behandelnde ÄrztInnen nicht informiert werden.

### **Einwilligungserklärung**

Name der PatientIn in Druckbuchstaben:.....

Geb.Datum: .....Code: .....

**Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Präanalytische Probleme bei der Bestimmung von ionisiertem Calcium bei HämodialysepatientInnen mit citratgeblockten Kathetern“ teilzunehmen.**

Ich bin von Herrn/Frau ..... ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 4 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten gespeichert werden.

Sollte ich meine Teilnahme an dieser Studie widerrufen, so willige ich ein, dass die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

**Ich bin einverstanden, dass mir zu Studienzwecken 4 ml Blut aus dem ZVK entnommen werden.                    JA    /    NEIN**

**Ich bin einverstanden, dass mir eine peripher venöse Blutprobe (1 ml) abgenommen wird.                    JA    /    NEIN**

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

..... Priv. Doz. Dr. Peter Krisper .....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

# Anhang – Case report form

## Case Report Form

"Probleme der Messung von Calcium in citratgeblockten Kathetern"

Nr	Name	Pn	Uhrzeit	Datum	Ca	Na	K	pH	PCO2	Dialysat-Ca
		p1								
		p2								
		p3								
		p4								
		p5								
		p6								

Geschlecht	Geb.-Datum	1. Dialyse	Grundkrankheit

besondere Vorkommnisse:

