



Vergleich der Sicherheit und Effizienz von Taurolidin und Ziträt
als Locklösung von Shaldonkathetern bei Patienten auf Intensivstation

Charlotte Lou Reignier

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr.med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stephan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Lutz Renders
2. apl. Prof. Dr. Konrad Stock

Die Dissertation wurde am 02.12.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.08.2023 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung.....	5
1.1 Dialyse auf Intensivstation	5
1.1.1 Prinzip der Hämodialyse	6
1.2 Dialysezugang und Komplikationen	7
1.2.1 Möglichkeiten für einen Dialysezugang: arteriovenöse Fistel, tunnelierte Katheter, nicht-tunnelierte Katheter	7
1.2.2 Shaldonkatheteranlage.....	8
1.2.3 Früh- und Spätkomplikaionen bei Shaldonkathetern	8
1.3 Lösungsansätze der Früh- und Spätkomplikaionen	10
1.3.1 Katheterlocklösungen	12
2 - Fragestellung und Ziele.....	13
3 - Patienten und Methodik.....	15
3.1 Studiendesign und Population	15
3.2 Materialien am Klinikum Rechts der Isar	16
3.2.1. Handling der Katheterlocklösung.....	16
3.3 Datenerhebung.....	17
3.4 Statistische Methoden	20
3.4.1. Studienvariablen	20
3.4.2. Statistische Auswertung	20
4 – Ergebnisse.....	22
4.1 Vergleich der demographischen Daten	22
4.2 Auftreten von Katheter-assoziierten Komplikationen und Katheterüberlebenszeit	23
4.3 Vergleich des Auftretens einer Katheter-assoziierten Infektion	26
4.3.1 Vermutete Katheter-assoziierte Bakteriämie	26
4.3.2 Gesicherte Katheter-assoziierte Bakteriämie	28
Keimverteilung bei gesicherter Katheter-assoziierten Bakteriämie	29
4.4 Katheterthrombose	31
4.5 Auftreten von Katheterlocklösung-bedingten systemischen Komplikationen.....	33
4.5.1 Systemische Nebenwirkung auf die Blutgerinnung	33
4.5.2 Weitere systemische Nebenwirkungen	36
4.6 Zusatzbeobachtung: Komplikationsrate bei einer Femoralkatheterlage	36

4.6.1 Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation	37
4.6.2 Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie	37
4.6.3. Auftreten einer Katheter-bedingten Thrombose.....	38
5 – Diskussion	40
5.2 Diskussion der Studienergebnisse	40
5.1.1 Komplikationsauftreten	40
Katheter-assoziierte Bakteriämie	40
Thrombose.....	42
5.1.2 Auftreten von Nebenwirkungen	43
5.1.3 Zusatzbeobachtungen zum Femoralkatheter	45
5.3 Stärken und Limitationen der Studie	46
Stärken der Studie	46
Limitationen.....	47
6- Zusammenfassung.....	47
7 - Abbildungsverzeichnis	49
8- Tabellenverzeichnis	50
9 – Literaturverzeichnis	52
10 – Danksagung.....	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
CHG	Chlorhexidine Gluconat
CRB	Katheter-assoziierte Bakteriämie
EKG	Elektrokardiogramm
HD	Hämodialyse
HIT	Heparin-assoziierte Thrombozytopenie
iHD	Intermittierende Hämodialyse
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
kHD	Kontinuierliche Hämodialyse
KHK	Koronare Herzerkrankung
KLL	Katheterlocklösung
MOV	Multiorganversagen
MRI	Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SD	Standardabweichung
S.aureus	Staphylokokkus aureus

EINLEITUNG

1.1 DIALYSE AUF INTENSIVSTATION

Nierenersatzverfahren sind ein wichtiges Instrument der Intensivtherapie von komplex erkrankten Patienten. Dominierend als Ursache finden sich hier das akute Nierenversagen (ANV), gekennzeichnet durch einen Anstieg der Nierenretentionswerte, in Kombination mit einer metabolischen Azidose, Elektrolytstörungen und einem Rückgang der Diurese bis zur Oligurie. Das ANV wird dabei als potenziell reversibles Nierenversagen in der Praxis anhand von Kreatinin als Laborparameter und der vorhandenen Diurese rein klinisch definiert (workgroup, 2004).

Die Inzidenz eines ANV bei hospitalisierten Patienten liegt 5 bis 10 Fach höher als in der Allgemeinbevölkerung und beträgt, abhängig von der Grunderkrankung, der Therapie und ihrem Verlauf zwischen 1 % zum Zeitpunkt der Aufnahme bis zu 15 % nach großen Herzoperationen. Kommt es zur Intensivpflicht entwickeln 36 bis 60 % aller Patienten eine Nierenfunktionsverschlechterung, diese meist im Rahmen eines Multiorganversagens oder eines septischen Schocks (Hoste, 2006). Das Auftreten des Nierenversagens führt dabei zu einer erhöhten Mortalität von über 60% (Gallagher et al., 2014).

Für mindestens 20% der Patienten ist die Nierenfunktionsabnahme im Rahmen eines ANV irreversibel, sie entwickeln eine chronischen Niereninsuffizienz (Aniort et al., 2019).

Oft ist das akute Nierenversagen nicht konservativ zu beherrschen und die Patienten benötigen eine Dialyse. Wann diese begonnen werden muss, ist nicht durch eindeutige Studienergebnisse geklärt. Sicher ist aber, dass Komplikationen der Urämie vermieden werden sollen. Die Dialysetherapie ist aber selbst nicht ohne Risiken: die Katheter Anlage mit dem folgenden Infektionsrisiko, rasche Volumenverschiebungen und Elektrolyt Dysbalancen, Komplikationen der Antikoagulation, Aktivierung der Gerinnung und des Immunsystems durch den Kontakt mit bioinkompatiblen Dialysatoren und Schläuchen sowie die unerwünschte Entfernung von Medikamenten tragen zur Schwierigkeit ein sicheres Nutzen/Risiko Bewertung bei. (Suttman et al., 2015).

Jahrelang galt ein frühzeitiger Dialysebeginn auf Intensivstation als mortalitätsmindernd. (Karvellas et al., 2011; Zarbock, 2016). Neuere Daten widersprechen dieser These und sehen hier eher ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. (Bhatt et al., 2021)

Obwohl der richtige Zeitpunkt des Dialysebeginnes bei Intensivpatienten schwer zu bestimmen bleibt, sicher ist, dass bis zu 60% der ITS-Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen sind (Hoste et al., 2015). Damit haben Nierenersatzverfahren einen besonderen Stellenwert in der intensivmedizinischen Behandlung.

1.1.1 PRINZIP DER HÄMODIALYSE

Ziel jeder Dialysetherapie ist die Wiederherstellung und Erhaltung eines ausgewogenen Wasser- und Elektrolythaushalt. Jedes Dialyseverfahren nutzt dazu einen Filter mit semi-permeabler Membran, sodass Stoffe und Wasser zwischen einer Blut- und Dialysatseite mittels Diffusion und Konvektion ausgetauscht werden können. Kontinuierliche Dialyseverfahren im Vergleich zu intermittierenden Dialyseverfahren werden dabei für instabile Patienten auf Intensivstationen bevorzugt (Davies & Leslie, 2008).

Problematisch bei der Anwendung aller Verfahren ist die notwendige systemische Antikoagulation, welche erst durch die Einführung regionaler Antikoagulationsverfahren gelöst werden konnte.

Am Klinikum rechts der Isar wird derzeit unter anderem ein slow extended daily dialysis (SLEDD) genanntes Verfahren mittels Genius90-Therapie-System (Fresenius Medical Care) verwendet, welches sowohl kontinuierliche und intermittierende Dialysen ermöglicht. Die SLEDD-Behandlung erfolgt dabei mit einem Blutfluss von 100-150 ml/h und einem Dialysat Fluss von 100-300 ml/min. Diese Möglichkeit das Nierenersatzverfahren jeweils an den Zustand der Patienten anzupassen, ermöglicht eine gute hämodynamische Tolerabilität (Kes & Bašić Jukić, 2010; Tolwani et al., 2007).

1.2 DIALYSEZUGANG UND KOMPLIKATIONEN

1.2.1 MÖGLICHKEITEN FÜR EINEN DIALYSEZUGANG: ARTERIOVENÖSE FISTEL, TUNNELIERTE KATHETER, NICHT-TUNNELIERTE KATHETER

Egal welches Verfahren für die Hämodialyse genutzt wird, ein zentralvenöser Zugang ist aufgrund der benötigten Blutflussrate erforderlich, wenn kein Dialysehunt vorhanden ist (Lee et al., 2011).

Der nötige, schnelle Beginn der Dialysebehandlung wird zumeist durch zentrale Venenverweilkatheter ermöglicht. Dazu stehen zwei Dialysekathetertypen zur Verfügung: unmittelbar durch die Haut in ein Gefäß geführte Katheter, oder zunächst unter der Haut durch einen Tunnel verlegte Katheter. Nicht-tunnelierte Katheter werden nach Dr. S. Shaldon (QUINTON et al., 1960) benannt, tunnelierte nach Dr. H.G. Demers (Demers HG, Siebold G, Geier J, Schielke DJ, Hoeffler, 1986). Die Infektionsrate von ungetunnelten Shaldonkathetern beträgt ca. 6 bis 10 Bakteriämien pro 1000 Behandlungstage. Die Rate steigt dabei nach etwa 2 Wochen steil an. Infektionsraten bei Kathetern nach Demers sind mit 2 bis 3 Bakteriämien pro 1000 Behandlungstage deutlich niedriger, wobei sich diese Rate noch mit konsequenten Hygienemaßnahmen bis auf 0,5 reduzieren lässt (Eisenstein et al., 2011).

Deshalb sollte bei zu erwartender längerer Liegedauer auf den weniger infektionsgefährdeten getunnelten Dialysekatheter nach Demers gewechselt werden (Gebauer, 2008). Dieser erfordert aber einen höheren technischen Aufwand beim Anlegen und Entfernen. Damit ist auf Intensivstationen die Katheterdialyse über Shaldonkatheter zunächst die erste Wahl und damit der häufigste Zugang, auch weil ein Katheterwechsel schnell möglich ist, was sich bei Blutstrominfekten bewährt hat (Krause R et al.; Soman et al., 2016).

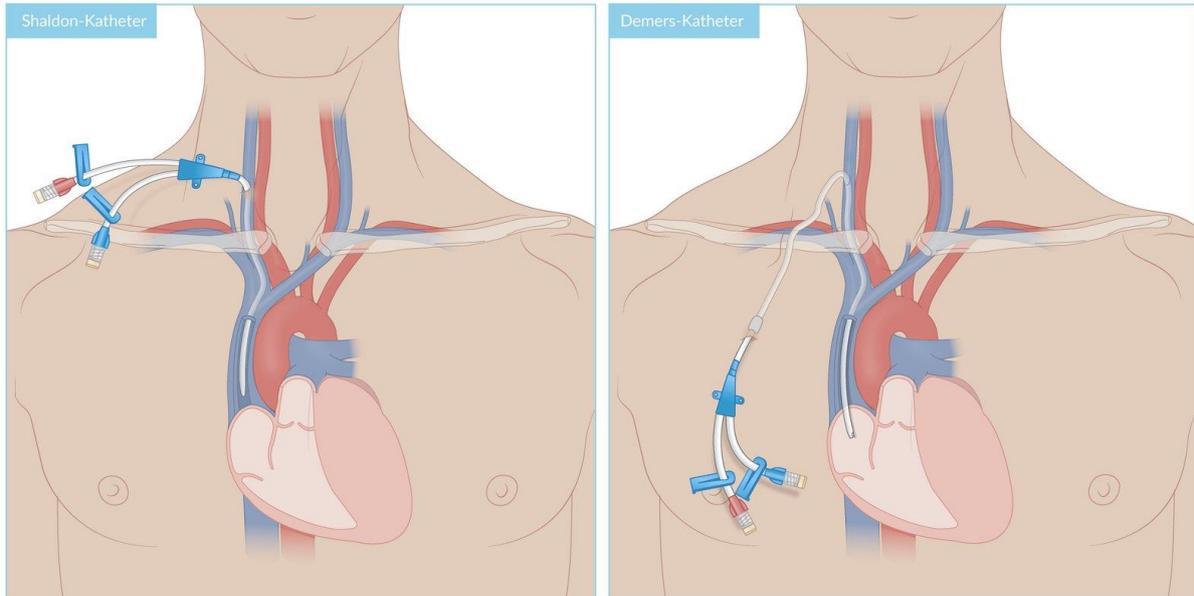


ABBILDUNG 1 - LAGE SHALDON- UND DEMERSKATHETER (AMBOSS GMBH, BERLIN UND KÖLN, GERMANY)

1.2.2 SHALDONKATHETERANLAGE

Die Anlage eines Shaldonkatheters erfolgt in Lokalanästhesie unter sterilen Bedingungen mittels Seldingertechnik und Ultraschallkontrolle des zu punktierenden Gefäßes. Der Katheter wird über eine Vena jugularis oder Vena femoralis in die Hohlvene eingeführt. Der Zugang über die rechte Vena jugularis wird bevorzugt (Ge et al., 2012; Parienti et al., 2012), da es hier aufgrund des Gefäßverlaufs seltener zu Gefäßverletzungen kommt (siehe Abbildung 2 Lageort V. jugularis rechts). Im Vergleich zu anderen Zugangswegen steigt bei einer Katheteranlage über die Vena femoralis das Risiko für eine Infektion und Thrombose. (Marik et al., 2012; Naumovic et al., 2004; Schwanke et al., 2018).

Vor Dialysebeginn muss die regelrechte Lage des zentral gelegten Katheters mittels Röntgenthorax oder sonographisch kontrolliert werden (Wen et al., 2014).

1.2.3 FRÜH- UND SPÄTKOMPLIKATIONEN BEI SHALDONKATHETERN

Die Shaldonkatheteranlage und der Gebrauch sind nicht komplikationsfrei. Frühkomplikationen sind dabei nach Definition meist mechanische Komplikationen innerhalb von 24 Stunden nach Anlage, Spätkomplikationen betreffen den Gebrauch nach mehr als 24 Stunden. In früheren Studien zeigten sich bei 15% der Katheter Komplikationen, davon 5-19% mechanische

Komplikationen, 5-26% der Fälle Infekte und 2-26% thrombotische Komplikationen (McGee & Gould, 2003).

Zu den Frühkomplikationen zählen Gefäß- und Nervenverletzungen, vor allem bei Fehl- oder Mehrfachpunktionen. Arterielle Fehlpunktionen können zu lokalen Hämatomen, aber eben auch zur Herzbeuteltamponade oder zum Hämatothorax führen. Eine Fehlpunktion der Lungenspitzen resultiert häufig in einem Pneumothorax (Parianti et al., 2015). Herzrhythmusstörungen können durch das Vorschieben des Führungsdrahtes, oder des Katheters selbst provoziert werden (Chhabra & Spodick, 2012).

Zu den häufigsten Spätkomplikationen gehören Katheter-assoziierte Infektionen und Katheterbedingte Thrombosen. Bei der Katheter-assoziierten Infektion unterscheidet man eine Lokalinfektion, eine Katheterkolonisation und eine Katheter-assoziierten Bakteriämie. Eine Lokalinfektion wird im englischen Sprachgebrauch auch als "Exit-site Infection" bezeichnet und ist durch die lokale Entzündungsreaktion mit den typischen Kardinalzeichen der Entzündung (Rötung, Schwellung, Schmerzen, Überwärmung) mit eventueller Eiterbildung gekennzeichnet. Eine Katheterkolonisation wird definiert als intraluminaler Keimbefall mit einem oder mehreren Keimen, zunächst ohne systemischen Keimnachweis. Im weiteren Verlauf wird sich aus der Kolonisation durch Entwicklung einer dünnen Schleimschicht aus Exopolysacchariden und Glykokalix ein Biofilm im Katheterlumen bilden (Niyyar, 2012). Die Biofilmbildung lässt sich in 5 Phasen aufteilen. (siehe Abbildung 2)

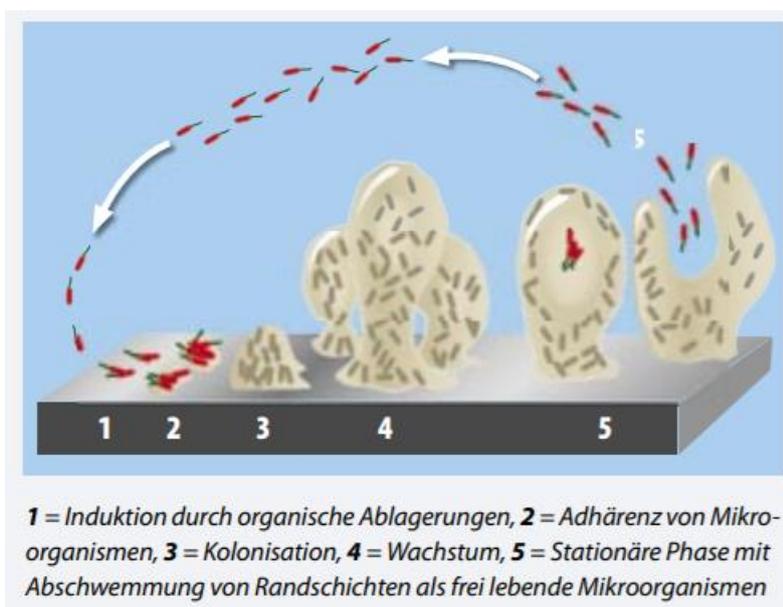


ABBILDUNG 2 - BIOFILMENTSTEHUNG (THALHAMMER 2011)

Zumeist ausgehend von dieser Biofilmbildung kann es im Verlauf zur Entwicklung einer Katheter-assoziierten Bakteriämie kommen mit Nachweis in der peripheren Blutkultur. Die resultierende Katheter-assoziierte Bakteriämie wird dabei durch den kurzen subkutanen Verlauf eines Shaldonkatheters bis zum Blutkreislauf begünstigt. Als Erreger finden sich in über 50% der Fälle gram-negative Bakterien z.B. *Klebsiella pneumoniae*. Daneben finden sich häufig auch gram positive Staphylokokken (Thalhammer F, 2011), sowie resistente Stämme wie MRSA (Alhazmi et al., 2019). Es gilt dabei: je länger die Verweildauer desto höher das Infektionsrisiko. Aus diesem Grund wird das Auswechseln eines nicht-tunnelierten Katheters nach weniger als 7-14 Tagen empfohlen (O'Grady et al., 2002).

Die Katheter-assoziierte Bakteriämie auf Intensivstation weist eine hohe Mortalität auf und ist bei kritisch kranken Patienten nach einer nosokomial erworbenen Pneumonie die zweithäufigste Todesursache (Allon, 2004; Pronovost et al., 2006; Siempos et al., 2009).

Eine weitere häufig auftretende Spätkomplikation von Dialysekathetern ist die Bildung von Thromben. Im Katheterlumen oder an der Katheterspitze bilden sich Fibrinschichten, die den Blutfluss stören und damit die Thrombosebildung fördern. Eine Thrombose im Katheter kann zu Embolien im Gefäßsystem führen. Zudem kann eine Thrombose durch die starke hämodynamische Auswirkung eine Biofilmbildung, und damit die Katheter-assoziierte Bakteriämie fördern (Geerts, 2014).

1.3 LÖSUNGSANSÄTZE DER FRÜH- UND SPÄTKOMPLIKATIONEN

Die Frühkomplikationen sind vor allem durch trainiertes und erfahrenes Personal und sonographisch gesteuerte Punktionen vermeidbar oder zumindest reduzierbar (Timsit, 2003).

Um die Spätkomplikationen zentralvenöser Dialysekatheter zu reduzieren sind verschiedene Lösungsansätze entstanden.

Ein konsequentes und strenges Hygieneprotokoll und ein steriles Arbeiten kann die Infektionsrate stark senken. Die zügige Entfernung unnötiger Katheter ist ein wichtiger Baustein in der Infektionsprophylaxe.

Ein weiterer wichtiger Lösungsansatz, um Katheter-assoziierte Bakteriämien und Thrombosen weiter zu reduzieren, ist die lokale Applikation einer Katheterlocklösung im Katheterlumen zwischen den Dialysesitzungen.

Die genannten Komplikationen werden in der vorliegenden Arbeit unter Anwendung verschiedener Katheterlocklösungen untersucht.

1.3.1 KATHETERLOCKLÖSUNGEN

Aufgabe jeder Katheterlocklösung ist es, die Biofilmbildung und die Fibrinschichtbildung im Katheterlumen zu unterbinden und damit die Katheter-assoziierte Bakteriämien und die Katheterthrombosen zu reduzieren.

Folgende Katheterlocklösungen (KLL) werden verwendet:

Heparin gehört zu den meistverwendeten KLL. Studien zeigen, dass Heparin als KLL eine sehr gute antithrombotische Wirkung aufweist (Yevzlin et al., 2007). Im klinischen Alltag wird vorrangig niederdosiertes Heparin (1000IE/Lumen) als KLL verwendet.

Bei Verwendung von hochkonzentriertem Heparin wurde von systemischen Nebenwirkungen im Sinne größerer Blutung berichtet (Han et al., 2016). Es besitzt keine antinfektiöse Potenz. (Bong & Walsham, 2016; Shah et al., 2002).

Zitrat ist schon seit 1961 als Mittel zur Antikoagulation bei der Dialyse bekannt (MORITA et al., 1961), im Blut des extrakorporalen Kreislaufs wird Kalzium komplexiert und steht für die Gerinnung nicht mehr zur Verfügung. Bei der Rückgabe dieses Blutes wird das durch Komplexierung mittels Zitrat gebundene Kalzium durch Zugabe einer Kalziumlösung ersetzt. Überschüssiges Zitrat wird mittels Dialysefilters entfernt und im Körper zu Bikarbonat verstoffwechselt. Hepp und Koch haben 2016 die antithrombotische Wirkung des Zitrats beschrieben (Hepp & Koch, 2016). Es wird in verschiedenen Dosierungen eingesetzt: 4-, 30- und 46,7% Zitrat. In verschiedenen Studien zeigte Zitrat in hoher Konzentration zusätzlich eine gute antimikrobielle Wirkung zur Vorbeugung einer Katheter-assoziierten Infektion (Pierce & Rocco, 2010). **Zitrat** eignet sich damit gut zur Verwendung als KLL.

Neben Zitrat und Heparin werden verschiedene antibiotische KLLs verwendet. Darunter z.B.: **Gentamicin/Heparin**. Diese Kombinationslösung besitzt neben der antithrombotischen, auch eine antibiotische Wirkung bei allerdings erhöhtem Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung (Shah et al., 2002; van de Wetering et al., 2013).

Als Alternative wurde 2007 die Kombination aus **Taurolodin und Zitrat** (Taurolock®) auf dem deutschen Markt eingeführt. Sie enthält Taurolidin, ein Derivat der Aminosäure Taurin zur antimikrobiellen und antifungiziden Wirkung und 4%-iges Zitrat zur lokalen Antikoagulation. Taurolidin besitzt ein breites Wirkspektrum gegen sowohl gram-negative als auch gram-positive Keime und resistente Keime wie MRSA und VRE (Torres-Viera et al., 2000; Traub et al., 1993). Für Taurolidin sind keine bakteriellen Resistenzen beschrieben worden (Liu et al., 2013; Torres-Viera et al., 2000). Bisher ist auch keine Komplikation bei akzidenteller intravenöser Gabe beobachtet worden. (Simon et al., 2008)

2 - FRAGESTELLUNG UND ZIELE

Am Klinikum Rechts der Isar war hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) lange die Katheterlocklösungen der ersten Wahl. Viele Studien beweisen die Effektivität von hochkonzentriertem Zitrat zur Katheter-assoziierten Bakteriämie- und Thromboseprophylaxe (Pierce & Rocco, 2010; Szymczak et al., 2009; Weijmer, 2002). Zur regionalen Antikoagulation verfügen wir über große Erfahrung mit Zitrat (Wen et al., 2018).

Problematisch ist aber eine akzidentelle Gabe von Zitrat, zum Beispiel beim Versuch den Zugang frei zu spülen, die zur akuten Hypokalzämie mit Herzrhythmusstörungen führen kann (Pierce & Rocco, 2010; Weijmer et al., 2005).

Dieses Problem ist in mehreren Studien über die Verwendung von hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) als KLL beobachtet worden (Clark et al., 2016). Verläufe mit Todesfolge wurden berichtet (Polaschegg & Sodemann, 2003) (Punt & Boer, 2008). Das genaue Beachten des Füllvolumens reduziert die Komplikationsrate (Lang, 2015), trotzdem kann bei jeder KLL-Injektion von der Katheterspitze aus ein geringer Anteil hochkonzentriertes Zitrat in den Blutkreislauf gelangen.

Zusätzlich fand sich bei der Verwendung von hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) ein erhöhtes Embolierisiko (Willicombe et al., 2010). Schilcher et al. konnte zeigen, dass bereits 10% iges Zitrat das Risiko einer Embolie erhöht indem es eine Proteinfällung fördert (Schilcher et al., 2012). Im Jahr 2000 gab es in den Vereinigten Staaten, aufgrund dieser beobachteten Komplikationen und nach einem Todesfall eine Meldung der FDA (Food and Drug Administration) in der eine Warnung vor den Gefahren der Verwendung von

hochkonzentriertem Zitrat als KLL ausgesprochen wurde (*FDA Issues Warning on TriCitrasol Dialysis Catheter Anticoagulant*, 2000).

Aufgrund dieser Überlegungen und Befunde wurde ab 2016 am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI) hochkonzentriertes Zitrat durch Taurolidin/Zitrat (Taurolock®) als Locklösung ersetzt. Es liegen jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt wenige vergleichende Studien über Locklösungen vor und keine, die die Verwendung von Taurolidin/Zitrat mit nicht-tunnelierten Shaldonkathetern bei Patienten auf Intensivstation untersucht.

Ziel der Untersuchung war es daher die Sicherheit und Effizienz von Taurolidin/Zitrat gegenüber der bisherigem Standard Katheterlocklösung Zitrat (46,7 %) bei Dialysebehandlungen über Shaldonkatheter bei Patienten auf Intensivstation zu vergleichen. Die erhöhte Sicherheit bei der Anwendung dieser Lösung könnte dabei mit gesteigerten Infektionsraten oder Thrombosen erkauft sein. Der Vergleich fokussiert daher das Auftreten dieser Komplikationen sowie das Katheterüberleben.

Aufgrund der kontroversen Studienlage hinsichtlich der Komplikationsrate von Femoraliskathetern (Ge et al., 2012; Parienti et al., 2015), wurde ein weiteres Augenmerk auf die Komplikation einer Femoralkatheterlage im Vergleich zu einer Jugular- oder Subclaviaanlage gelegt.

3 - PATIENTEN UND METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN UND POPULATION

Die vorliegende Arbeit ist retrospektiv, komparativ durchgeführt worden. Verglichen wurde die Verwendung von hochkonzentriertem

- Zitrat (46.7% Trisodium Citrate in Wasser, Citra-Lock™, Dirinco AG, Schweiz) als KLL mit
- Taurolidin/Zitrat ((Cyclo)-taurolidine und Zitrat 4%, TauroLock™, TauroPharm GmbH, Deutschland)

als Katheterlocklösungen für Dialysebehandlungen via Shaldonkatheter bei Intensivpatienten.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigt und erfüllt die Helsinki Deklaration.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten retrospektiv analysiert, die am MRI im Zeitraum zwischen Januar 2013 und Juni 2018 auf zwei verschiedenen internistischen Intensivstationen Dialysen mittels eines nicht-tunnelierten Shaldonkatheters erhalten haben.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre, die mittels Genius-Therapie-System behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen die Dialysebehandlung über einen tunnelierten Katheter oder eine arteriovenöse Fistel (Dialyseshunt) erfolgte. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, die nur eine einmalige Dialyse erhalten haben, sowie Patienten mit unvollständiger Dokumentation der Dialysesitzungen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Patient über 18 Jahren▪ Patient im Laufe des Aufenthalts auf ITS am MRI dialysepflichtig▪ Hämodialyse mittels nicht-tunneliertem Shaldonkatheter	<ul style="list-style-type: none">▪ Hämodialyse über tunnelierte Katheter▪ Hämodialyse über arteriovenöse Fistel▪ Einmalige Dialysesitzung mit dokumentierten Shaldonkatheter

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unvollständige Dokumentation der Dialysesitzungen
--	---

TABELLE 1 - EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIENPATIENTEN

219 Patienten haben die Einschlusskriterien erfüllt und wurden entsprechend der verwendeten KLL in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: 117 Patienten, KLL mit Zitrat (46,7%)

Gruppe 2: 102 Patienten, KLL mit Taurolidin/Zitrat (Taurolock®).

3.2 MATERIALIEN AM KLINIKUM RECHTS DER ISAR

Zur Durchführung der Dialysen auf den Intensivstationen des MRI wurde das GENIUS 90 Therapiesystem (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) mit Helixone Filter verwendet. Dabei wurde je nach Filtrationsbedarf drei Helixone Filter eingesetzt; **Fx 40**: 0.6 m², 20 ml/h x mmHg, **Fx60**: 1,4m², 46ml/h x mmHg oder **Fx 80**: 1.8 m², 59 ml/h x mmHg.

Als Katheter wurde der nicht-tunnelierten Katheter (Polyurethan Katheter, Achim Schulz-Lauterbach Vertrieb medizinischer Produkte GmbH) genutzt. Diese sind zwei- oder dreilumig. Die Länge variierte zwischen 12,5-25cm und der Durchmesser für den arteriellen Zugang von 1,14-1,27 Charrière (French); für den venösen Zugang von 1,20-1,30 Charrière (French). Die Auswahl des Katheters erfolgte nach Anatomie und Position auf den Intensivstationen durch den zuständigen Arzt.

3.2.1. HANDLING DER KATHETERLOCKLÖSUNG

Nach jeder Dialysesitzung wurde die Katheterlocklösung (KLL) in die Katheterlumen, appliziert. Dies erfolgte auf den ITS des Klinikums durch fachqualifiziertes Personal in einer standardisierten Abfolge: erst wurden sowohl der arterielle als auch der venöse Schlauch des nicht-tunnelierten Katheters mit 10-20mL isotonischer NaCl-Lösung durchgespült. Anschließend wurde die KLL appliziert. Die Menge der applizierten KLL ist dabei von dem Füllvolumen des Katheters abhängig. Diese ist durch die unterschiedlichen Katheterlängen und Durchmesser variabel, und auf den Kathetern angegeben. Die KLL verblieb bis zur nächsten

Dialysesitzung im Katheter. Nach dem Applizieren der KLL wurden die Katheterenden mit Octinisept (Octenidindihydrochlorid und Phenoxyethanol, aus der Krankenhausapotheke des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität, München) desinfiziert und mit einem sterilen Verband abgedeckt. Dafür wurde in der Regel eine BIOPATCH® Schutzscheibe mit Chlorhexidin Gluconate (CHG) oder ein 3M Tegaderm Fixierverband mit CHG verwendet.

Das Prozedere, die verwendete KLL, sowie das benötigte Füllvolumen, der Zustand des Katheterexit und des Katheters sowie der Fluss des Katheters beim Spülen vor der KLL-Applizierung wurden genau in den Dialyseprotokollen dokumentiert.

3.3 DATENERHEBUNG

Von jedem in dieser Studie aufgenommenen Patienten wurden als **Basiskriterien** Alter, Geschlecht, Herkunft, Größe, Gewicht, SAPS II Score (SAPS = Simplified Acute Physiology Score), sowie Aufnahme- und Entlassungsdatum auf der jeweiligen Intensivstation aus dem Krankenhausinformationssystem SAP erhoben (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Germany).

Der **SAPS II Score** dient zum Vergleich des Allgemeinzustandes der Patienten. Dieser wird 24h nach der Aufnahme auf Intensivstation berechnet und beruht auf 14 Kriterien (s. Abbildung 3 (Samalavičius et al., 2013)). Zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere wird der SAPS II Score täglich neu berechnet und korreliert mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit.

SAPS
Age
Heart rate
Systolic BP
PaO ₂ /FiO ₂
Urine output, BUN
HCO ₃
WBC
Bilirubin
Serum sodium
Serum potassium
Chronic disease
Type of admission

BP – blood pressure (Blutdruck); WBC – white blood cells (weiße Blutkörperchen)

Außerdem wurde das **Outcome des Krankenhausaufenthalts** erhoben. In dieser Arbeit wurde dabei unterschieden, ob es zum Tod auf Intensivstation, im Krankenhaus oder zur Entlassung auf Normalstation kam.

Weitere relevante Informationen wie klinische Diagnosen, Medikamente oder Therapien wurden anhand der SAP-Plattform und aus den eingescannten Entlassungsbriefen oder dokumentierten Untersuchungen entnommen.

Als **relevante klinische Diagnosen** für diese Studie galten eine Leberzirrhose (Child A, B oder C), ein akutes Leberversagen, ein Multiorganversagen, eine bekannte oder neu diagnostizierte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II), eine Gefäßerkrankung (Koronare Herzerkrankung (KHK), pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), Schlaganfall in der Vorgeschichte) sowie ob ein Schock oder eine Sepsis im Laufe der Behandlung auf ITS aufgetreten ist.

Aus den **Laborwerten** wurden folgende Gerinnungsparameter erhoben: der International Normalized Ratio (INR), die Thrombozytenzahl und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Die Blutwerte wurden jeweils am Tag der Katheteranlage und am Tag der Katheterentfernung erfasst.

An **Medikamenten** wurde die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder einer Immunsuppression registriert (entweder immunsuppressive Therapie nach einer Transplantation, Chemotherapie oder eine systemische Kortisontherapie). Ebenfalls erhoben wurde die Gabe eines Antibiotikums gegen grampositive Keime im Laufe des Intensivaufenthalts.

Aus den Intensivprotokollen wurde die **Katecholamin- oder Beatmungspflichtigkeit** auf ITS gewonnen.

Für diese Studie war es ebenfalls relevant den **Grund der Dialysepflichtigkeit** auf Intensivstation zu erfahren. Dabei wurde zwischen akutem Nierenversagen, akuter Verschlechterung des chronischen Nierenversagens oder Intoxikationen unterschieden.

Bei der **Dialyseantikoagulation** wurde unterschieden und dokumentiert, ob Heparin, Zitrat, Argatroban oder keine Antikoagulation verwendet wurde. Auch der Wechsel oder die Kombination von Antikoagulationen wurden erfasst.

Die Ursache **einer Katheterentfernung** wurde dokumentiert, ob der Patient gestorben war, verlegt wurde, den Katheter nicht mehr gebraucht hat, eine Katheterdysfunktion (durch

Thrombose) bestand, eine Infektion vorlag oder ein Anstieg der Infektparameter vorlag. Ferner wurde bei einer positiven Mikrobiologie der Katheterspitze der Keim erhoben.

Ein weiterer erfasster Parameter aus den Dialyseprotokollen war die **Anzahl der Katheter**, die der Patient im Laufe des ITS Aufenthalts brauchte, sowie die **Dauer und Anzahl der jeweiligen Dialysesitzungen**.

Bei dem **Ort der Katheteranlage** wurde unterschieden, ob der Katheter in der linken oder rechten Jugular-, Subclavia-, oder Femoralvene lag.

Zuletzt wurde aus den Dialyseprotokollen die verwendete KLL für den jeweilig genutzten Katheter dokumentiert.

3.4 STATISTISCHE METHODEN

3.4.1. STUDIENVARIABLEN

In dieser Studie galt Tag 1 als der Tag der Katheteranlage des jeweilig untersuchten Katheters. Die Lebensdauer eines Katheters wurde berechnet von dem Tag der Katheteranlage (Tag 1) bis zum Tag der Entfernung. Ein Katheter wurde bei Verdacht oder bei nachgewiesener Katheter-assoziierte Bakteriämie entfernt sowie bei Verdacht oder Nachweis eines thrombotischen Verschlusses.

Der Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Bakteriämie wurde gestellt, wenn die/der Patient/In Fieber bekommen hat oder Infektionszeichen (Rötung, Schmerz, Schwellung, Wärme), die nicht durch eine andere Ursache zu erklären waren. Bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Bakteriämie wurden bei dem jeweiligen Patienten Blutkulturen aus dem Katheterlumen und eine Kultur der Katheterspitze angelegt.

Eine bewiesene Katheter-assoziierte Bakteriämie wurde definiert als eine positive Blutkultur und/oder eine positive Kultur der Katheterspitze.

Eine Katheterthrombose wurde dokumentiert, wenn ein Thrombus im Katheter nachgewiesen werden konnte oder der Katheterfluss eingeschränkt war.

3.4.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle erhobenen Daten wurden in einer Exceltabelle (Microsoft Word Excel 2010) zusammengeführt. Die statistische Auswertung wurde anschließend anhand von der IBM SPSS Statistics Version 22 durchgeführt.

Die Ergebnisse von kontinuierlichen Variablen wurden als Median mit Quartilen (Q1-Q3) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Kategorische Variablen wurden in relativer Häufigkeit angegeben.

Gruppenvergleiche für unabhängige Variablen erfolgten anhand des Chi-Quadrat Test oder falls geeigneter anhand eines t-Tests für unabhängige Stichproben. Bei abhängigen Variablen wurde ein t-Test für paarige Stichproben verwendet.

Die Katheter-assoziierte Bakteriämie-freie Katheterüberlebenszeit oder Katheterthrombose-freie Katheterüberlebenszeit wurde anhand einer Kaplan-Meier-Kurve ausgewertet. Anhand

der Kaplan-Meier-Kurve kann die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Auftretens eines bestimmten Ereignisses (z.B. Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie) an einem bestimmten Zeitpunkt berechnet werden. Mit dem Log-Rank Test konnte dann der p-Wert für verschiedene Kurven mit verschiedenen Einflüssen (z.B. unterschiedliche KLL) berechnet werden. Die Zeit zwischen der Katheteranlage und dem ersten Auftreten von Komplikationen wurde anhand einer COX-Regression analysiert.

Alle Tests waren zwei Stichprobentests. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4 – ERGEBNISSE

4.1 VERGLEICH DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN

Von den zwei Intensivstationen im MRI wurden 545 kritisch kranke Patienten, die während des Aufenthalts auf Intensivstation auf einer Dialysebehandlung angewiesen waren, identifiziert. Davon konnten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien 219 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studienpopulation wurde in die zwei Gruppen entsprechend der KLL aufgeteilt. Es waren 102 Patienten in der Taurolidin/Zitrat Gruppe und 117 Patienten in der Gruppe, die hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) als KLL erhielt.

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)	p-Wert
Alter in Jahren	64 ± 14,78	65 ± 14,18	0,317
Weibliches Geschlecht, n (%)	44 (37,6)	29 (28,4)	0,151
BMI	27,5	26,5	0,202
Kaukasisch, n(%)	111 (94,8)	92 (90,2)	0,185
Dauer des Aufenthalts auf ITS in Tagen	22 (13-40)	18 (13-34)	0,088
Akutes Nierenversagen, n(%)	108 (92,3)	93 (91,1)	0,761
Sepsis, n(%)	82 (70,1)	63 (61,8)	0,194
MOV, n(%)	68 (58,8)	43 (42,2)	0,018
Schock, n(%)	102 (87,2)	85 (83,3)	0,41
Invasive Beatmung, n(%)	107 (91,5)	91 (89,2)	0,575
Katecholaminpflichtigkeit n(%)	109 (93,2)	96 (94,1)	0,962
SAPS II Score	50,9 ± 14,01	47,5 ± 13,43	0,036
ITS Mortalität, n(%)	79 (67,5)	68 (66,7)	0,826
Acetylsalicylsäureeinnahme, n (%)	27 (23,1)	27 (26,5)	0,561
Clopidogreleinnahme (Plavix®), n (%)	2 (1,7)	6 (5,9)	0,101

TABELLE 2 - VERGLEICH DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN DER ZWEI GRUPPEN DER JEWEILS EINGESCHLOSSENEN STUDIENPATIENTEN; KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG ODER MEDIANWERT (INTERQUARTILE Q1-Q3); KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

Die zwei Gruppen waren hinsichtlich des Alters, Geschlechtsverteilung, BMI, Herkunft, Sepsis- oder Schockauftreten vergleichbar. Der überwiegende Teil (93% in beiden Gruppen) der

Patienten war kaukasisch mit einem Altersdurchschnitt von 64-65 Jahren. Der BMI zeigte in beiden Gruppen ebenfalls einen vergleichbaren Durchschnittswert von 24,5-25,5 kg/m². Es gab in beiden Gruppen mehr Männer als Frauen, mit einem Anteil von 28-37% von weiblichem Geschlecht.

In beiden Gruppen war der Hauptgrund für eine Dialysepflichtigkeit ein akutes Nierenversagen (92% der Fälle der Zitratsgruppe 46,7% und 91% der Fälle in der Taurolidin/Zitratsgruppe (p-Wert=0,761)).

In beiden Gruppen zeigte sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten, die ASS (23,1% der Zitratsgruppe 46,7% vs. 26,5% in der Taurolidin/Zitratsgruppe; p-Wert=0,561) oder Clopidogrel (Plavix®) (1,7% in der Zitratsgruppe 46,7% und 5,9% in der Taurolidin/Zitratsgruppe; p-Wert=0,101) einnahmen.

Die mediane Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation zeigte sich mit 22 (13-40) Tagen in der Zitratsgruppe 46,7% gegen 18 (13-34) Tagen in der Taurolidin/Zitratsgruppe nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert=0,088). Auch die Mortalität auf ITS war mit 67,5% in der Zitratsgruppe 46,7% gegenüber 66,7% in der Taurolidin/Zitratsgruppe ohne signifikanten Unterschied (p-Wert=0,826).

Bei zwei Kategorien der oben ausgewerteten demographischen Kriterien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei KLL-Gruppen festgestellt werden. Der SAPS-II-Score lag in der Zitratsgruppe 46,7% signifikant höher: bei Aufnahme auf ITS war dieser von 50,9± 14,0 gegenüber 47,5 ±13,43 in der Taurolidin/Zitratsgruppe (p-Wert=0,036). Auch ein Multiorganversagen zeigte sich bei den Patienten, die hochkonzentriertes Zitrats (46,7%) als KLL erhielten häufiger: 68 Ereignisse (58,8%) in der Zitratsgruppe 46,7% gegen 43 registrierte Ereignisse (42,2%) in der Taurolidin/Zitratsgruppe. (p-Wert=0,018).

4.2 AUFTRETEN VON KATHETER-ASSOZIERTEN KOMPLIKATIONEN UND KATHETERÜBERLEBENSZEIT

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 2684 Kathetertage analysiert: 1531 Kathetertage in der Zitratsgruppe 46,7% und 1153 in der Taurolidin/Zitratsgruppe.

68 komplikationsfreie Katheterentfernungen wurden in der Zitratsgruppe 46,7% registriert, 59 in der Taurolidin/Zitratsgruppe. Definition hier war eine komplikationsfreie Katheterentfernung,

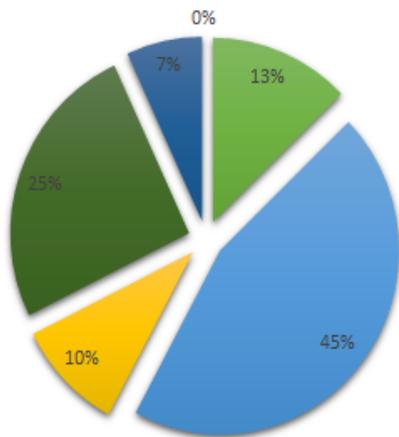
da die Dialysebehandlung abgeschlossen war, der Katheter nicht mehr verwendet wurde, der Patient entlassen oder verstorben war.

In der Zitratgruppe 46,7% wurden 49 Ereignisse einer Katheter-assoziierten Komplikation registriert, 43 Ereignisse fanden sich in der Taurolidin/Zitratgruppe. Die Inzidenz eine Katheter-assoziierten Komplikation betrug 32 pro 1000 Kathetertage in der Zitratgruppe 46,7%. In der Taurolidin/Zitratgruppe betrug sie 37 pro 1000 Kathetertage.

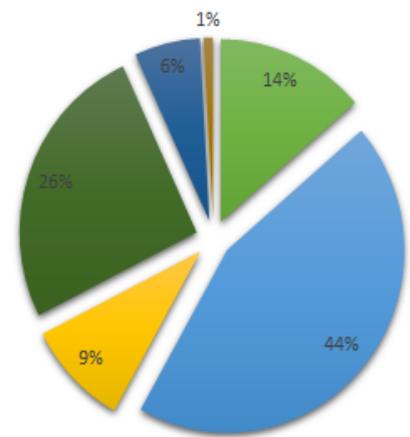
	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)
Katheterentfernung ohne Komplikation, n (%)	16 (13,7)	13 (12,7)
Katheterentfernung bei Entlassung / Tod / Ende der Dialysebehandlung, n (%)	52 (44,4)	46 (45,1)
Katheterentfernung bei vermuteter Infektion (Nachweis von Fieber), n (%)	11 (9,4)	10 (9,8)
Katheterentfernung bei vermuteter Infektion (Anstieg Infektparameter), n (%)	30 (25,6)	26 (25,5)
Katheterentfernung bei Thrombose, n (%)	7 (6,0)	7 (6,7)
Katheterentfernung bei lokaler Infektion, n (%)	1 (0,09)	0 (0)

TABELLE 3 - HÄUFIGKEITEN DER BEOBACHTETEN KATHETER-ASSOZIIERTEN KOMPLIKATIONEN, ALS HÄUFIGKEITEN (N) UND PROZENTANTEIL (%)

Taurolidin/Zitrat (n=102)



Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)



- Katheterentfernung ohne Komplikation
- Katheterentfernung bei Entlassung / Tod / Ende der Dialysebehandlung
- Katheterentfernung bei vermuteter Infektion (Nachweis von Fieber)
- Katheterentfernung bei vermuteter Infektion (Anstieg Infektparameter)
- Katheterentfernung bei Thrombose
- Katheterentfernung bei lokaler Infektion

ABBILDUNG 4 - AUFTEILUNG DER GRÜNDE FÜR EINE KATHETERENTFERNUNG IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE.

Die Tabelle und das Kreisdiagramm zeigen eine Übersicht über die Ursachen der Entfernung. Von den 49 Katheter-assoziierte Komplikationsereignissen in der Zitratgruppe 46,7% waren 42 Ereignisse infektionsassoziiert (11 Fiebernachweise, 30 Anstiege der Infektparameter, 1 lokale Infektion) und 7 Ereignisse thromboseassoziiert. In der Taurolidin/Zitratgruppe wurden 43 Komplikationsereignisse registriert, davon 36 Infektionsassoziiert (10 Fiebernachweise, 26 Anstiege der Infektparameter) und 7 Thrombosen.

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)	p-wert
Katheter-assoziierte Komplikation, n(%)	49 (41,9)	43 (42,2)	0,97
<i>Katheterüberleben in Tagen</i>	10 (7,5-15)	9 (6-14)	0,14

TABELLE 4 - AUFTRETEN VON KATHETER-ASSOZIIERTEN KOMPLIKATIONEN; KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MEDIANWERT (INTERQUARTILE Q1-Q3)- KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

Das Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation (ob Infektions- oder Thromboseassoziiert) zeigte sich damit in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p -Wert=0,97).

Das mediane Katheterüberleben in der Zitratgruppe 46,7% betrug 10 Tage (7,5-15) und 9 Tage (6-14) in der Taurolidin/Zitratgruppe. Es zeigte sich damit auch beim Katheterüberleben kein signifikanter Unterschied der Gruppen ($p=0,14$).

4.3 VERGLEICH DES AUFTRETENS EINER KATHETER-ASSOZIIERTEN INFektion

Wie oben beschrieben war ein Großteil der Katheter-assoziierten Komplikationen auf eine Infektion zurückzuführen. Eine Katheter-assoziierte Bakteriämie wurde bereits bei Auftreten von Fieber und/oder bei Anstieg der Infektionsparameter vermutet.

Bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierten Bakteriämie erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung. Eine gesicherte Katheter-assoziierte Infektion wurde erfasst, wenn ein mikrobiologischer Keimnachweis in einer Blutkultur oder an der Katheterspitze vorlag. Im folgenden Abschnitt wird primär das Auftreten einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie ausgewertet. In einem weiteren Abschnitt wird das Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie sowie die Keimverteilung in der jeweiligen KLL-Gruppe verglichen.

4.3.1 VERMUTETE KATHETER-ASSOZIIERTE BAKTERIÄMIE

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)
Vermutete Katheter-assoziierte Bakteriämie, n(%)	41 (35,0)	36 (35,3)
<i>Katheterüberleben in Tage</i>	12 (9-16,5)	10,5 (7-17)
<i>Dauer des ITS-Aufenthalts</i>	31 (20-67)	34 (19,3-46,8)

TABELLE 5 - AUFTRETEN EINER VERMUTETEN KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE, KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MEDIANWERT (INTERQUARTILE Q1-Q3)- KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

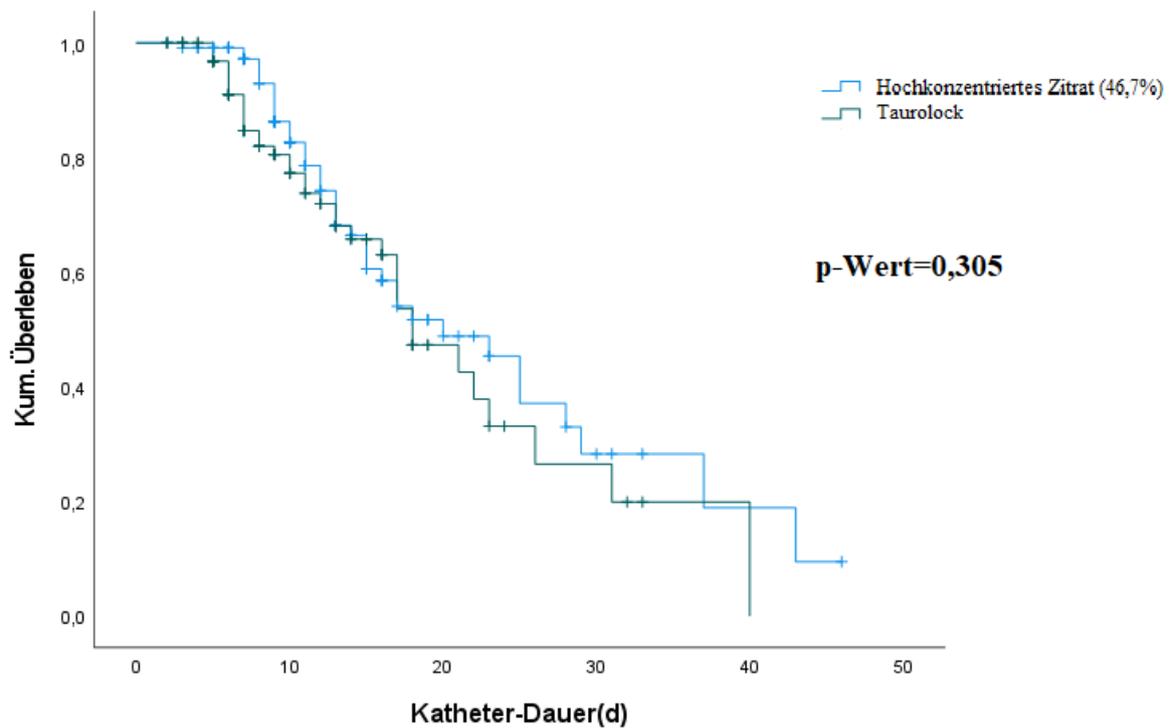


ABBILDUNG 5 - KAPLAN-MEIER-KURVE – ÜBERLEBENSKURVE BIS ZU EINER VERMUTETEN KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE

In der Zitratgruppe 46,7% wurden 41 Ereignisse einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie registriert, in der Taurolidin/Zitratgruppe 36 Ereignisse. Das mediane Katheterüberleben war in der Zitratgruppe 46,7% 12 Tage (9-16,5) in der Taurolidin/Zitratgruppe 10,5 Tage (7-17). Die Inzidenz einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie betrug somit in der Zitratgruppe 46,7% bei 27 pro 1000 Kathetertagen und 31 pro 1000 Kathetertage in der Taurolidin/Zitratgruppe.

Die oben abgebildete Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 6) zeigt das Überleben in Tagen bis zum Auftreten einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie. In der COX-Regression zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,305$) zwischen den beiden Gruppen.

4.3.2 GESICHERTE KATHETER-ASSOZIIERTE BAKTERIÄMIE

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)
Nachgewiesene Katheter-assozierte Bakteriämie, n(%)	16 (13,7)	18 (17,6)
Katheterüberleben in Tage	14 (9,3-23,5)	13,4 (8-17)
Dauer des ITS-Aufenthalts	29 (18,8-37,3)	36,5 (19-85,5)

TABELLE 6 - AUFTRETEN EINER GESICHERTEN KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE; KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MEDIANWERT (INTERQUARTILE Q1-Q3)- KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

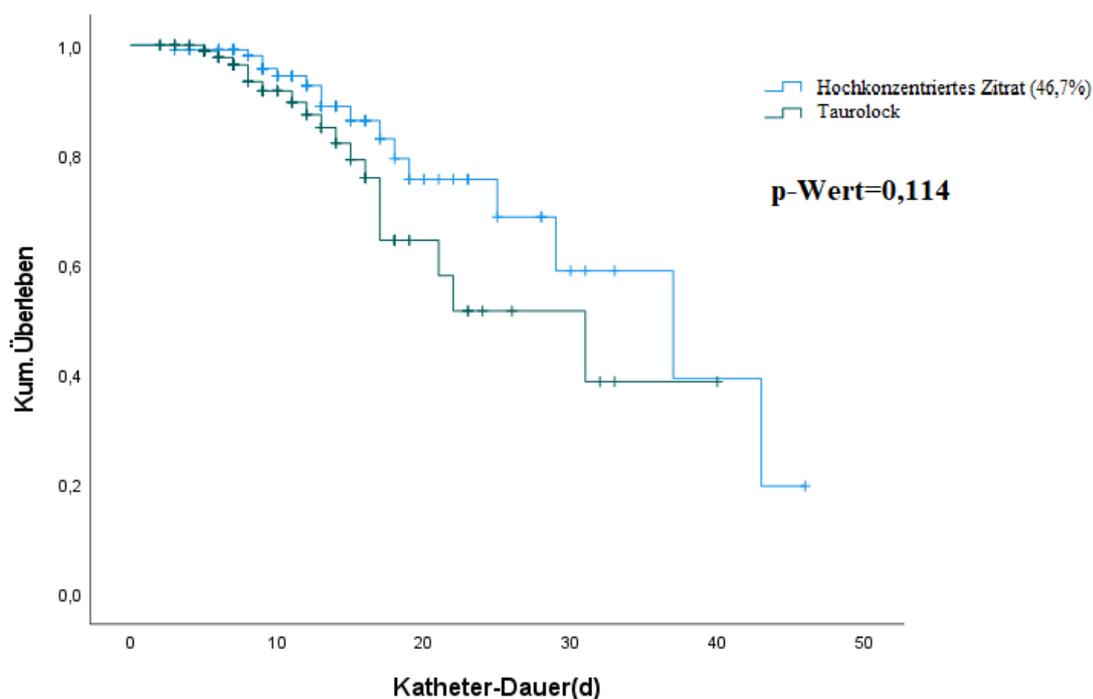


ABBILDUNG 6 - KAPLAN-MEIER-KURVE – ÜBERLEBENSKURVE BIS ZU EINER GESICHERTEN KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE IN DER JEWELIGEN KLL-GRUPPE

In der Zitratgruppe 46,7% zeigten sich 16 Ereignisse einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie, in der Taurolidin/Zitratgruppe wurden 18 Ereignisse registriert. Die Inzidenz einer gesichertern Katheter-assoziierten Bakteriämie betrug in der Zitratgruppe 46,7% 10 pro 1000 Kathetertage und 15 pro 1000 Kathetertage in der Taurolidin/Zitratgruppe. Das mediane Katheterüberleben bis zum Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie war

in beiden KLL-Gruppen ebenfalls vergleichbar: 14 Tage (9,3-23,5) in der Zitratgruppe 46,7% gegenüber 13,4 Tage (8-17) in der Tauroolidin/Zitratgruppe.

Die oben abgebildete Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 7) zeigt das Überleben in Tagen bis zum Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie. Auch hier zeigte sich ein vergleichbares Überleben, ohne statistisch signifikanten Unterschied, ($p=0,114$).

Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Unterschied im Katheterüberleben zwischen den beiden KLL besteht, wenn man die maximale Katheterliegedauer auf 21 Tage setzt. Auch hier ergab sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve und einer Cox-Regression kein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert=0,163).

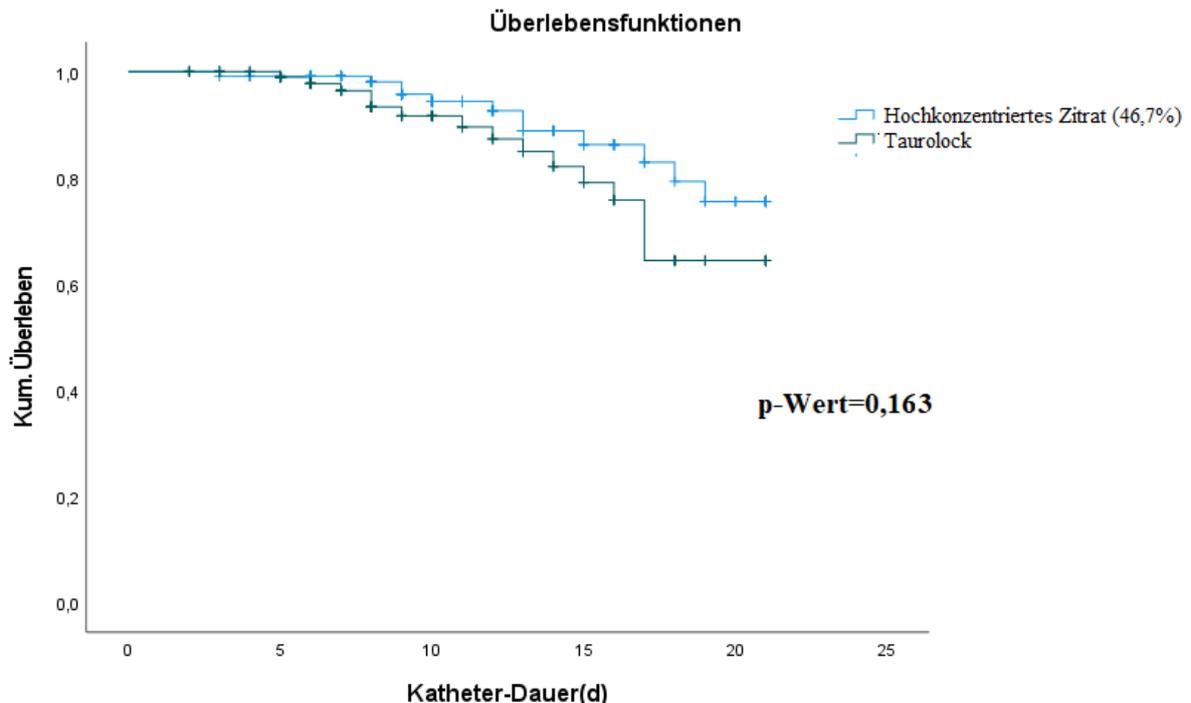


ABBILDUNG 7 - KAPLAN-MEIER-KURVE – ÜBERLEBENSKURVE BIS ZU EINER GESICHERTEN KATHETER-ASSOZIIERTEN INFEKTION IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE BEI EINER MAXIMALEN KATHETERLIEGEDAUER VON 21 TAGEN

KEIMVERTEILUNG BEI GESICHERTER KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE

Bei jeder positiven Mikrobiologie wurde das Ergebnis dokumentiert. Im folgenden Abschnitt wird die Keimverteilung in der jeweiligen KLL-Gruppe bei gesicherter Katheter-assoziierten Bakteriämie ausgewertet.

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%); (n=16)	Taurolidin/Zitrat; (n=18)
Candida	4 (25%)	3 (17%)
Enterococcus faecium	5 (31%)	0
Staphylococcus capitis	1 (6%)	0
Staphylococcus epidermidis	3 (19%)	4 (22%)
Staphylococcus epidermidis mit Linezolid Resistenz	0	2 (11%)
Staphylococcus haemolyticus	0	1 (5,6%)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (6%)	1 (5,6%)
Koagulase-negativer Staphylococcus	1 (6%)	0
Escherichia coli	1 (6%)	1 (5,6%)
Klebsiella pneumoniae	0	1 (5,6%)
Pseudomonas aeruginosa	0	1 (5,6%)
Staphylococcus aureus	0	4 (22%)

TABELLE 7 - KEIMVERTEILUNG BEI GESICHERTER KATHETER-ASSOZIIERTER INFektion; KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

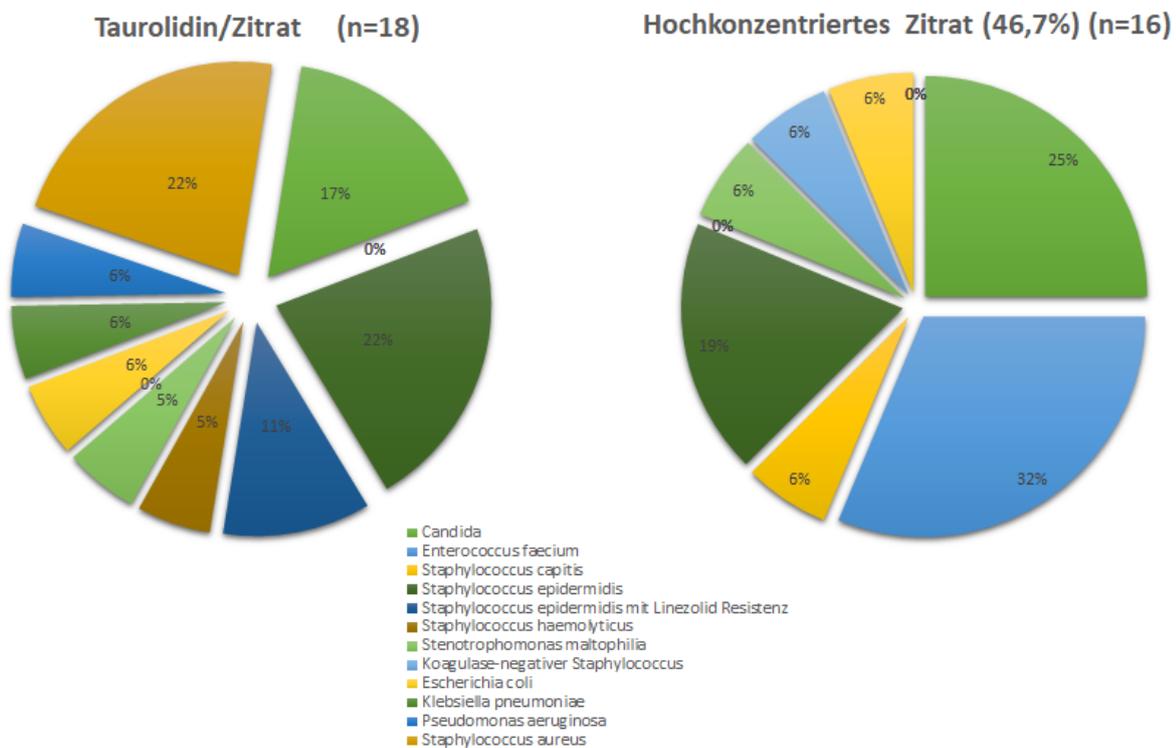


ABBILDUNG 8 - KEIMVERTEILUNG BEI GESICHERTER KATHETER- ASSOZIIERTEN INFektion IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE.

Das Kreisdiagramm spiegelt die Keimverteilung beider Gruppen wider. Es konnte beobachtet werden, dass in der Zitratgruppe 46,7% ein signifikant höherer Anteil an Enterokokken nachgewiesen wurde (5 positive Nachweis auf Enterokokken in der Zitratgruppe 46,7%; keine Nachweise auf Enterokokken in der Taurolidin/Zitratgruppe); p -Wert $< 0,05$. In der Taurolidin/Zitratgruppe wiederum zeigt sich ein signifikant erhöhtes Auftreten an Staphylokokkus aureus (kein Nachweis in der Zitratgruppe 46,7%; 4 positive Ergebnisse auf Enterokokken in der Taurolidin/Zitratgruppe); p -Wert $< 0,05$.

Weitere Unterschiede im Auftreten von Infektionen fanden sich nicht.

4.4 KATHETERTHROMBOSE

Eine Thrombose wurde definiert, nach Nachweis eines Thrombus mittels Ultraschall oder einer Beobachtung einer Flussverlangsamung, die zu einer Katheterentfernung führte.

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)
Thrombose, n(%)	7 (6)	7 (7)
<i>Katheterüberleben in Tagen</i>	8 (7-10)	5 (3-7)
<i>Dauer des ITS-Aufenthalts</i>	26 (13-41)	14 (12-17)

TABELLE 8 - THROMBOSEINZIDENZ; KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MEDIANWERT (INTERQUARTILE Q1-Q3)- KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

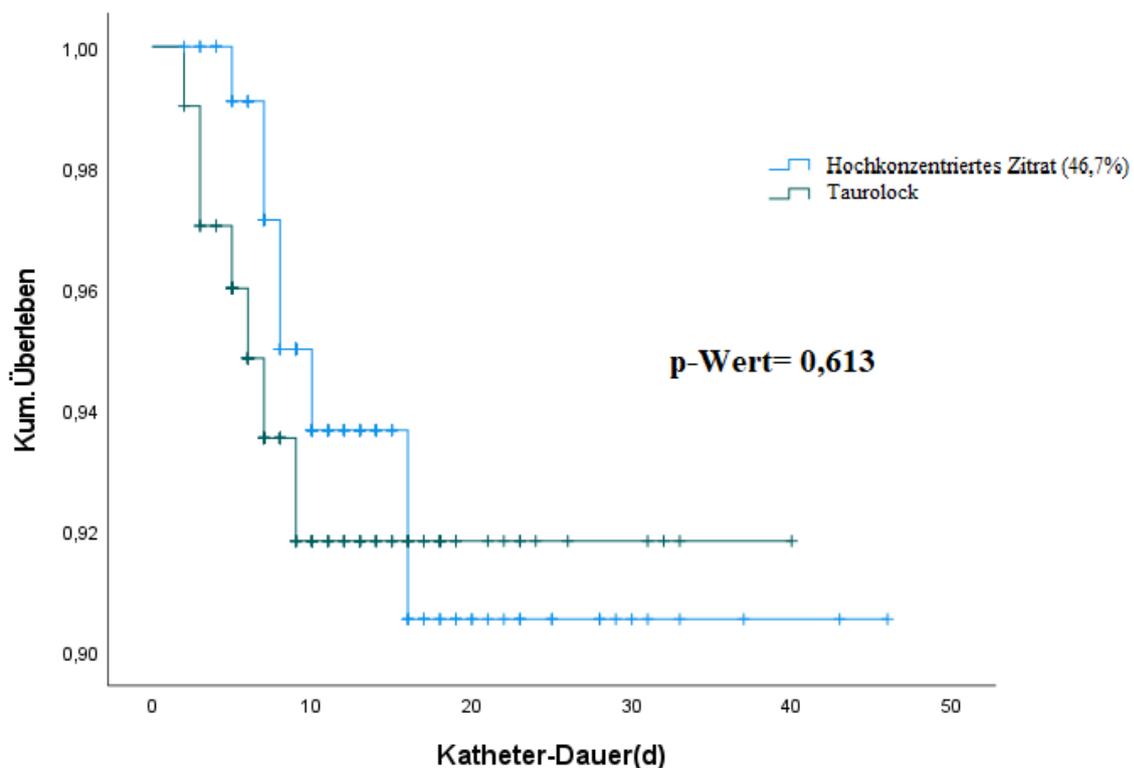


ABBILDUNG 9 - KAPLAN-MEIER-KURVE – ÜBERLEBENSKURVE BIS ZUM AUFTRETEN EINER THROMBOSE IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE

In der Zitratgruppe 46,7% und in der Taurolidin/Zitratgruppe wurden jeweils 7 Ereignisse einer Thrombose registriert. Das mediane Katheterüberleben bis zum Auftreten einer Kathetherthrombose betrug 8 Tage (7-10) in der Zitratgruppe 46,7% und 5 Tage (3-7) in der Taurolidin/Zitratgruppe.

Thrombosen traten, wenn früh auf und führten zu einem kurzen medianen Überleben des Katheters. (siehe Abb. 10)

Ein signifikanter Unterschied des Auftretens einer Thrombose ergab sich in den zwei Gruppen nicht ($p=0,613$).

Die berechnete Inzidenz einer Katheter-bedingten Thrombose lag in der Zitratgruppe 46,7% bei 5 pro 1000 Kathetertagen und 6 pro 1000 Kathetertagen in der Taurolidin/Zitratgruppe.

4.5 AUFTRETEN VON KATHETERLOCKLÖSUNG-BEDINGTEN SYSTEMISCHEN KOMPLIKATIONEN

Des Weiteren wurden in dieser Studie systemische Nebenwirkungen unter Verwendung der jeweiligen KLL untersucht.

4.5.1 SYSTEMISCHE NEBENWIRKUNG AUF DIE BLUTGERINNUNG

Eine systemische Nebenwirkung der untersuchten Katheterlocklösungen kann unter anderem eine erhöhte Blutungsneigung sein.

Um dies zu verfolgen, wurde in dieser Studie die PTT-Zeit (in Sekunden) und der INR (standardisierter Quick-Wert) bei Katheteranlage und bei Katheterentfernung erhoben. In dem folgenden Abschnitt werden die jeweiligen Gerinnungsparameter beider Gruppen verglichen.

	PTT in s bei Katheteranlage	PTT in s bei Katheterentfernung	p-Wert
Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%)	61,4 ± 29,9	69,9 ± 41,0	0,017
Taurolidin/Zitrat	57,4 ± 28,1	61,9 ± 36,8	0,190

TABELLE 9 - PTT BEI KATHETERANLAGE UND BEI KATHETERENTFERNUNG. KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG

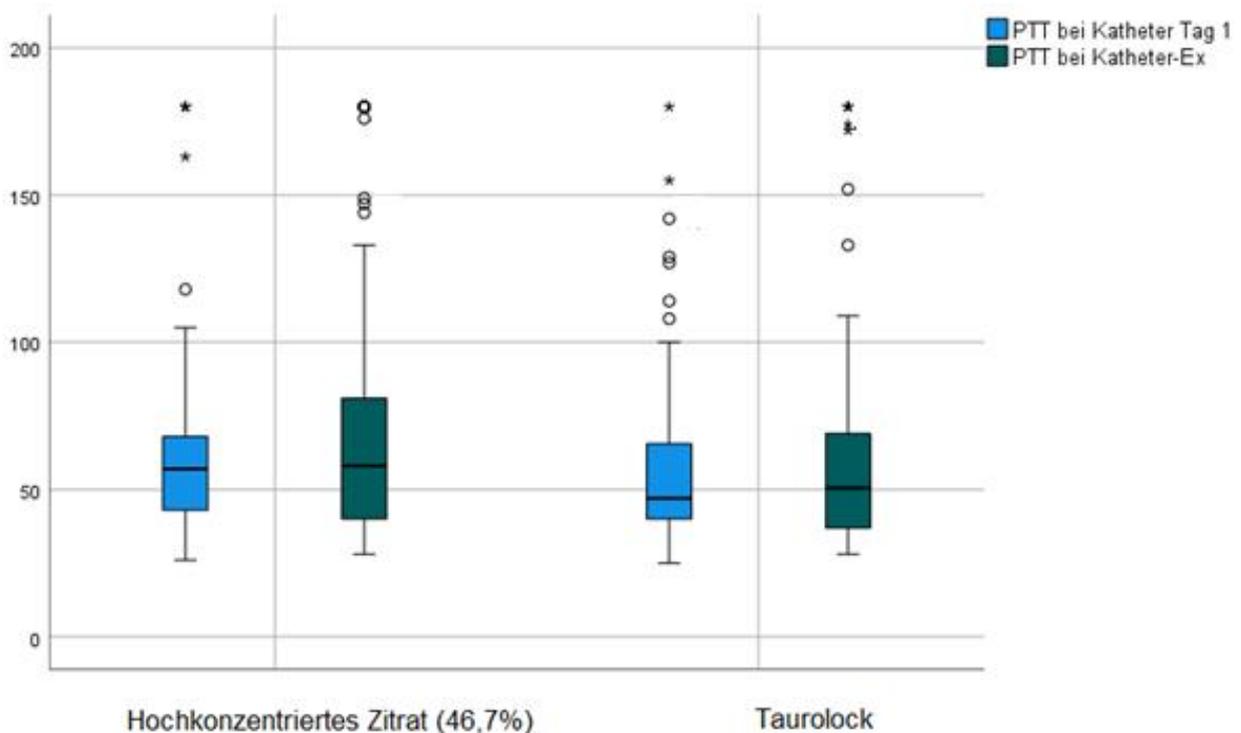


ABBILDUNG 10 - BOXPLOT ZUR ÜBERSICHT DER PTT BEI KATHETERANLAGE UND BEI KATHETERENTFERNUNG IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE

In der Zitratgruppe (46,7%) hatten die Patienten bei Katheteranlage im Durchschnitt eine PTT-Zeit von 61,4 (\pm 29,9); bei Katheterentfernung zeigte sich eine durchschnittliche PTT-Zeit von 69,9 (\pm 41,0). Damit stellte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert= 0,017) der PTT-Werte zwischen Katheteranlage und -entfernung bei den Patienten, die hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) als KLL erhielten dar. In dieser Studie wurde eine leichte Steigerung der PTT-Zeit bei Katheterentfernung beobachtet, was auf eine eventuelle systemische Wirkung von dem hochkonzentrierten Zitrat (46,7%) zurückzuführen ist. Die Boxplots stellen zudem dar, dass bei Katheterentfernung eine größere Streuung der PTT-Werte in der Zitratgruppe (46,7%) als bei Katheteranlage vorlag. Dies kann den Mittelwert ebenfalls stark beeinflussen.

In der Taurolidin/Zitratgruppe hatten die Patienten bei Katheteranlage im Durchschnitt eine PTT-Zeit von 57,4 s (\pm 28,1) und bei Katheterentfernung eine durchschnittliche PTT-Zeit von 61,9 s (\pm 36,8). Auch hier zeigten die PTT Werte bei Katheterentfernung eine größere Streuung als bei Anlage allerdings ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert=0,190).

	INR bei Katheteranlage	INR bei Katheterentfernung	p-Wert
Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%)	1,75 ± 0,89	1,99 ± 1,40	0,028
Taurolidin/Zitrat	1,64 ± 0,736	1,95 ± 1,42	0,015

TABELLE 10 - INR BEI KATHETERANLAGE UND BEI KATHETERENTFERNUNG. KONTINUIERLICHE VARIABLEN ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG

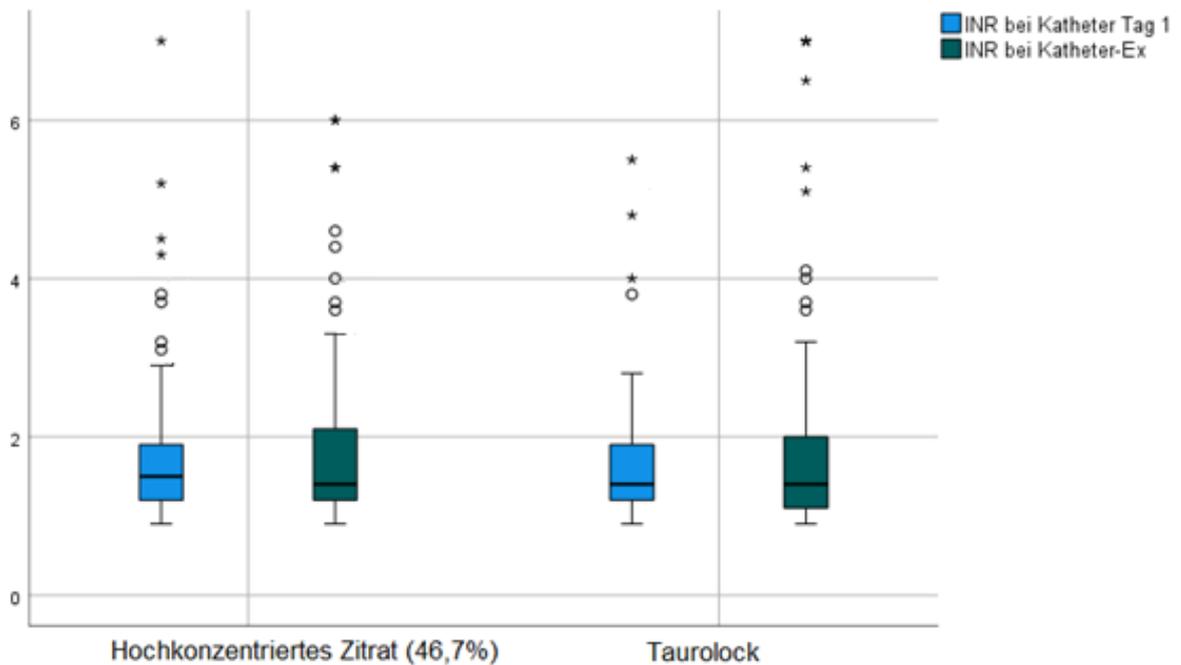


ABBILDUNG 11 - BOXPLOT ZUR ÜBERSICHT DES INR BEI KATHETERANLAGE UND -ENTFERNUNG IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE

In der Zitratgruppe (46,7%) besaßen die Patienten bei Katheteranlage im Durchschnitt einen INR-Wert von 1,75 ($\pm 0,89$) und bei Katheterentfernung einen durchschnittlichen INR-Wert von 1,99 ($\pm 1,44$). Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der INR-Werte zwischen Katheteranlage und -entfernung (p-Wert= 0,028).

In der Taurolidin/Zitratgruppe hatten die Patienten bei Katheteranlage im Durchschnitt einen INR-Wert von 1,64 ($\pm 0,736$) und bei Katheterentfernung einen durchschnittlichen INR-Wert von 1,95 ($\pm 1,42$). Damit zeigten sich auch in der Taurolidin/Zitratgruppe die INR-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten statistisch signifikant unterschiedlich (p-Wert=0,015). Eine größere

Streuung der INR-Werte wird anhand der Boxplots bei Katheterentfernung im Vergleich zu den INR-Werten bei Katheteranlage sichtbar (Abb. 11).

4.5.2 WEITERE SYSTEMISCHE NEBENWIRKUNGEN

Andere potenziell systemische Nebenwirkungen der Katheterlocklösungen, wie Herzrhythmusstörungen oder Elektrolytdysbalancen wurden in dieser Studie in keiner der beiden Gruppen beobachtet.

Bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierten Infektion erfolgte, wie im oberen Abschnitt erläutert, eine mikrobiologische Untersuchung der Katheterspitze und eine Blutkultur bei dem jeweiligen Patienten. Bei einem positiven Nachweis erfolgte im weiteren Verlauf ein Antibiogramm mit Resistenztestung. Bei keinem Patienten in dieser Untersuchung zeigte sich eine neu entstandene Antibiotikaresistenz.

4.6 ZUSATZBEOBACHTUNG: KOMPLIKATIONSRATE BEI EINER FEMORALKATHETERLAGE

In der folgenden Tabelle wird eine Übersicht über die Anzahl der gelegten Femoralkatheter in der jeweiligen KLL-Gruppe gezeigt.

	Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) (n=117)	Taurolidin/Zitrat (n=102)	Gesamt (n=219)
Femoralkatheter (L./R.), n(%)	59 (51)	37 (36)	96 (44)
Jugularis oder Subclavia- Katheter (L./R.), n(%)	58 (50)	65 (64)	123 (56)

TABELLE 11 - ANZAHL DER FEMORALKATHETER IN DER JEWEILIGEN KLL-GRUPPE. KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

Es fällt auf, dass in der Taurolidin/Zitratgruppe signifikant weniger femorale Katheter gelegt worden sind als in der Zitratgruppe (46,7%). 51% der Katheter in der Zitratgruppe (46,7%)

waren Femoralkatheter, in der Taurolidin/Zitratgruppe hingegen fanden sich zu 36% der Katheter (p-Wert=0,035).

Um die Komplikationsrate der femoral gelegenen Katheter im Vergleich zu den anderen Katheterlagen zu untersuchen (Jugularis- oder Subclaviakatheter), wurden die erhobenen Katheter-assoziierten Komplikationen (Katheter-assoziierte Bakteriämie und Thrombose) unabhängig der KLL ausgewertet.

4.6.1 AUFTRETEN EINER KATHETER-ASSOZIERTEN KOMPLIKATION

	Femoralkatheter	Jugularis oder Subclavia-Katheter	p-Wert
Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation, n (%)	41 (42,7)	51 (41,5)	0,853

TABELLE 12 - AUFTRETEN EINER KATHETER-ASSOZIERTEN KOMPLIKATION; KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

In der Femoralkathetergruppe wurden 41 (42,7%), in der Gruppe mit Jugularis- und Subclaviakatheter wurden 51 (41,5%) Ereignisse registriert. Das Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation bei einem Femoralkatheter zeigte sich somit nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert=0,853).

4.6.2 AUFTRETEN EINER KATHETER-ASSOZIERTEN BAKTERIÄMIE

Nachfolgend wurde das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie in Abhängigkeit der Katheterlage erhoben.

	Femoralkatheter (L./R.) (n=96)	Jugularis oder Subclavia- Katheter (L./R.) (n=123)	p-Wert
Auftreten einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie, n(%)	39 (40,6)	38 (30,9)	0,135
Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie, n(%)	16 (16,7)	18 (14,6)	0,680

TABELLE 13 - AUFTRETEN EINER KATHETER-ASSOZIIERTEN BAKTERIÄMIE; KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

In der Femoralkathetergruppe wurden 39 (40,6%) Ereignisse einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie registriert, davon 16 Ereignisse einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie. In der Gruppe der Jugularis- und Subclaviakatheter wurden 38 (30,9%) Ereignisse einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie registriert, davon 18 gesicherte Katheter-assoziierte Bakteriämien. Das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie zwischen den Katheterlagen, zeigte sich hiermit nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert=0,135; p-Wert=0,680).

4.6.3. AUFTRETEN EINER KATHETER-BEDINGTEN THROMBOSE

	Femoralkatheter (n=96)	Jugularis oder Subclavia- Katheter (n=123)	p-Wert
Auftreten einer Katheterassoziierten Thrombose, n(%)	2	12	0,021

TABELLE 14 - AUFTRETEN EINER KATHETER-BEDINGTEN THROMBOSE; KATEGORISCHE VARIABLEN ALS HÄUFIGKEIT (N) UND PROZENTANTEIL (%)

In der Femoralkathetergruppe wurden 2 Ereignisse einer Katheter-bedingten Thrombose registriert. In der Gruppe der Jugularis- und Subclaviakatheter wurden 12 Ereignisse registriert.

Es zeigte sich ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten einer Katheter-bedingten Thrombose bei einem Femoralkatheter (p-Wert=0,021).

5 – DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Effizienz- und Sicherheitsvergleich der Verwendung von Taurolidin/Zitrat im Vergleich zu hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) als Katheterlocklösung bei Dialysebehandlung auf Intensivstation mittels nicht-tunneliertem Shaldonkatheter.

Anlass für diese Studie waren die Berichte von systemischen Nebenwirkungen unter Verwendung von hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) (Clark et al., 2016; Polaschegg & Sodemann, 2003). Berichtet wurde das Auftreten von Herzrhythmusstörungen aufgrund einer durch die KLL provozierten Hypokalzämie. In den USA (Hepp & Koch, 2016) und Niederlanden wurden sogar Fälle eines Herzstillstandes berichtet (Punt & Boer, 2008). Auch am Klinikum Rechts der Isar wurde die Verwendung von hochkonzentriertem Zitrat als Katheterlocklösung eingestellt und durch Taurolidin/Zitrat ersetzt (Taurolidin + Zitrat 4%). Fehlende Daten über die Wirkung und Effizienz der verschiedenen Katheterlocklösungen im Vergleich bei nicht-tunnelierten Kathetern war Grundlage dieser Promotionsarbeit.

5.2 DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

5.1.1 KOMPLIKATIONSAUFTRETEN

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Betrachtung Katheter-assoziiierter Komplikationen ein Fokus auf die Katheter-assoziierte Bakteriämie und das Auftreten von Thrombosen unter Verwendung zwei verschiedener KLLs (Zitratlösung (46,7%) und Taurolidin/Zitrat) gelegt.

KATHETER-ASSOZIIERTE BAKTERIÄMIE

Die Katheter-assoziierte Bakteriämie ist einer der häufigsten tödlich verlaufenden Komplikationen bei der Verwendung von zentralen Venenkathetern bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation (Chaves et al., 2018).

In vorherigen Studien zeigte sich ein durchschnittliches Auftreten von Katheter-assoziierten Bakteriämien von 6-8 pro 1000 Kathetertagen (Al Malki et al., 2016; Al-Ali et al., 2018; Liu et al., 2013). In der hier durchgeführten Arbeit zeigte sich in beiden Katheterlocklösungsgruppen ein höheres Auftreten an Katheter-assoziierten Komplikationen. Die berechnete Inzidenz einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie betrug 10 Ereignisse pro 1000 Kathetertage in

der Zitratgruppe (46,7%) und 15 Ereignisse pro 1000 Kathetertage in der Taurolidin/Zitratgruppe. In diesem Rahmen kann diskutiert werden, ob das höhere Auftreten an dem ausschließlichen Einschließen von nicht-tunnelierten Kathetern in dieser Studie liegt. Durch die fehlende Tunnelierung bei einem Shaldonkatheter ist die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Biofilms im Katheterlumen höher (Thalhammer F, 2011) und könnte, die in dieser Arbeit registrierte erhöhte Inzidenz einer Katheter-assoziierten Bakteriämie mit erklären. Vor allem aber wurde in dieser Arbeit die gesicherte Katheter-assoziierte Bakteriämie angenommen, sobald eine positive Blutkultur und/oder eine positive Kultur der Katheterspitze beobachtet wurden. Dies entspricht dem Vorgehen auf unseren Intensivstationen, der Nachweis einer positiven Blutkultur führt hier immer zum Wechsel der zentralen Katheter. Genauer wäre aber die "Time to positivity" gewesen, also die automatisiert gemessene Zeit bis zur Positivität einer entnommenen Blutkultur. Eine Infektion wird dabei als Katheter assoziiert definiert, sobald die mit den Kathetern beimpften Blutkulturflaschen mindestens zwei Stunden vor den peripheren Blut Kulturen positiv werden.

Dieses Verfahren war allerdings zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit noch nicht verfügbar und hätte das klinische Vorgehen eben auch nicht verändert. Die Daten zum Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie je nach der verwendeten KLL sind daher valide, auch wenn die absolute Zahl ggf. überschätzt worden ist.

Es zeigte zwischen den zwei untersuchten KLLs kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Katheter-assoziierten Bakteriämie. Auch das mediane Katheterüberleben bis zum Auftreten einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich. 12 Tage (9-16,5) in der Zitratgruppe (46,7%) und 10,5 Tagen (7-17) in der Taurolidin/Zitratgruppe. Ebenso zeigte sich das mediane Katheterüberleben bis zum Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie nicht signifikant unterschiedlich: 14 Tagen (9,3-23,5) in der Zitratgruppe(46,7%) und 13,4 Tagen (8-17) in der Taurolidin/Zitratgruppe. Zusammenfassend, zeigen Taurolidin/Zitrat und hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) eine allgemein vergleichbar effektive antimikrobielle Wirkung.

Vorherige Untersuchungen berichten von einer guten antimikrobiellen Wirkung von Taurolidin/Zitrat, insbesondere gegen gram-negative Keime (Liu et al., 2014; Solomon et al., 2010), aber auch gegen *Staphylokokkus aureus* (*S.aureus*) berichtet worden (Shah et al., 2002).

Hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) zeigt in vorherigen Untersuchungen dagegen eine schlechte bis gar nicht vorhandene Wirkung gegen *S. aureus* als KLL (Krause R et al.) Eine gute Wirkung gegen *S. aureus* ist von hoher klinischer Relevanz. In der Studie von Krishnan ist beobachtet worden, dass *S. aureus*-Bakteriämien mit einer hohen Mortalität assoziiert waren (Krishnan et al., 2019). In dieser Arbeit allerdings zeigte sich in der Taurolidin/Zitratgruppe ein signifikant höheres Auftreten an gram-positiven *S.aureus* im Vergleich zur Zitratgruppe (46,7%).

Umgekehrt fanden sich unter hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) im Vergleich zur Taurolidin/Zitratgruppe signifikant mehr Enterokokkeninfekte.

Durch die sehr kleine Stichprobengröße der Patienten mit gesicherter Katheter-assoziierten Bakteriämie (18 Patienten in der Taurolidin/Zitratgruppe und 16 in der Zitratgruppe(46,7%)) sind diese Ergebnisse allerdings statistisch nicht sehr aussagekräftig. Zudem hatten in dieser Studie 145 von 219 Patienten (66%) bei Aufnahme oder im Laufe des Aufenthalts auf ITS eine Sepsis und wurden somit vor Studienbeginn antibiotisch behandelt. Es ist bekannt, dass eine systemische Antibiotikagabe die hier vorgenommenen Untersuchungen bei vermuteter Katheter-assoziiertes Bakteriämie beeinflussen kann (Scheer et al., 2019).

Insgesamt bestätigt diese Studie die Aussagen anderer früherer Studien (Betjes & van Agteren, 2004; Torres-Viera et al., 2000; Traub et al., 1993), dass Taurolidin/Zitrat eine ausreichend gute antimikrobielle Wirkung aufweist.

THROMBOSE

Zum weiteren Effizienz- und Sicherheitsvergleich wurde das Auftreten einer Kathetherthrombose in der jeweiligen KLL-Gruppe untersucht. Dies ist eine weitere häufig beschriebene Katheterkomplikation.

Erstaunlich war das kurze mediane Katheterüberleben bis zum Auftreten einer Thrombose in beiden KLL-Gruppen. Er betrug 8 Tage (7-10) in der Zitratgruppe (46,7%) und in der Taurolidin/Zitratgruppe 5 Tage (3-7). Eine Tendenz für ein kürzeres Katheterüberleben in der Taurolidin/Zitratgruppe wurde gesehen, diese war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,613$). In dieser Arbeit zeigte sich eine Inzidenz von 5 pro 1000 Kathetertage für eine Kathetherthrombose in der Zitratgruppe (46,7%). Dagegen steht eine Inzidenz von 6 pro 1000 Kathetertage in der Taurolidin/Zitratgruppe. Damit zeigte sich auch hier bei dem Auftreten

einer Katheterthrombose im Vergleich zu vorherig durchgeführten Studien eine höhere Inzidenz. In der Studie von Lee wird z.B. eine Inzidenz an Katheterthrombosen bei zentralen Venenkathetern bei 444 Krebspatienten von 0,3 pro 1000 Kathetertage berichtet (Lee et al., 2006). Das frühe Auftreten einer Katheterthrombose könnte sich durch die Pathophysiologie erklären: die Fibrinschichtbildung beginnt bereits innerhalb von einigen Stunden nach Katheteranlage. Diese Fibrinschicht wächst und durch Adhäsion von weiteren Zellen kann es innerhalb von wenigen Tagen zu einer Verengung und Flusstörung kommen. (Geerts, 2014) Unter Umständen ist die erhöhte Inzidenz in dieser Studie durch das ausschließliche Untersuchen von nicht-tunnelierten Kathetern erklärbar. Die Fibrinschichtbildung erfolgt bei fehlender Tunnelierung schneller.

Im direkten Vergleich zwischen hochkonzentriertem Ziträt (46,7%) und Taurolidin/Ziträt zeigt sich beim Auftreten einer Katheterthrombose in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied. Die gute antiokklusive Wirkung von hochkonzentriertem Ziträt (46,7%) ist bereits mehrfach beobachtet worden. Diese wird in mehreren Studien mit der antiokklusiven Wirkung von Heparin gleichgestellt (Carney, 2014; Zhao et al., 2014).

Taurolidin/Ziträt besteht aus Taurolidin und enthält ein geringer Anteil an 4%-igem Ziträt. Das Ziträt wird laut offizieller Produktbeschreibung als der antithrombotische Anteil des Taurolidin/Ziträts beschrieben (*Antioclusive Efficacy of Lock Solutions | TauroLock™*, 2021.000Z). Diese Studie bestätigt die Aussage von früheren Studien, dass das 4%ige Ziträt in dem Taurolidin/Ziträt eine genügende antiokklusive Wirkung besitzt. (Huang et al., 2019).

5.1.2 AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN

In den 6 Stunden nach der Injektion der KLL (Taurolidin/Ziträt oder hochkonzentriertes Ziträt) konnten in vorherigen Untersuchungen keine direkte Komplikationen im Sinne einer hämodynamische Kreislaufinstabilität, unerwartete Blutungen, EKG-Veränderungen oder Sättigungsabfälle im Vergleich zur Literatur beobachtet werden (Hepp & Koch, 2016; Pierce & Rocco, 2010; Punt & Boer, 2008). Ursache dafür könnte sein, dass auf den Intensivstationen des Klinikum Rechts der Isar die KLL-Injektion ausschließlich durch geschultes Personal erfolgt. In früheren Studien wurde der Zusammenhang von Komplikationen mit dem nicht Beachten des Füllvolumen des Katheters schon gezeigt (Lang, 2015). Ein sorgfältiges Handling der KLL könnte auch in dieser Studie die Komplikationsrate mit günstig beeinflusst zu haben.

Um die systemische Wirkung auf der Antikoagulation genauer zu beobachten, wurden in dieser Studie die Gerinnungsparameter vor und nach Katheteranlage erhoben (PTT und INR). Hier zeigte sich in beiden Gruppen erhöhte PTT und INR-Werte bei Katheteranlage und noch höhere Werte zum Zeitpunkt nach Katheterentfernung. Im Gruppenvergleich zeigte sich darüber hinaus beim Einsatz von hochkonzentriertes Zitrat (46,7%) als KLL ein statistisch signifikanter Unterschied mit Anstieg der Gerinnungsparameter (PTT und INR) bei Anlage und Entfernung der Dialysekatheter im Vergleich zur Taurolidin/Zitratgruppe, hinweisend auf eine stärkere Blutungsneigung bei Katheterentfernung (p-Wert=0,017; p-Wert=0,028) in der Zitrat (46,7%)-Gruppe. Vor allem eine größere Streuung der INR- und PTT-Wert konnte in dieser KLL-Gruppe beobachtet werden. Bei Verwendung der Taurolidin/Zitrat-Lösung zeigte die PTT-Zeit keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,105). Die INR-Zeit allerdings zeigte sich zwischen Katheteranlage und -entfernung signifikant unterschiedlich (p-Wert=0,015), ebenfalls im Sinne einer womöglich stärkeren Blutungsneigung bei Katheterentfernung.

Die Bewertung der veränderten Gerinnungssituation lässt sich allerdings nur schwer interpretieren, da verschiedene weitere Einflussfaktoren zusätzlich auf die Gerinnung der komplex erkrankten Patienten haben können.

Der Anteil der Patienten, die bei Katheteranlage eine systemische Antikoagulation erhielten, ist vergleichbar mit dem Anteil der Patienten bei Katheterentfernung. Dies deutet darauf, dass die höheren PTT- und INR-Werte bei Katheterentfernung auf eine systemische Wirkung des hochkonzentrierten Zitrates (46,7%) oder des Taurolidin/Zitrat zurückzuführen sind.

Trotz der Beobachtung leichter Veränderungen der Gerinnungsparameter konnte, wie oben erläutert bei keinem der eingeschlossenen Studienpatienten eine klinisch relevante Blutungsepisode registriert werden. Aus diesem Grund muss von dieser Laborparameterveränderung, keine Konsequenz für die klinische Tätigkeit abgeleitet werden. Im Hinblick auf die Fragestellung zeigte sich ein vergleichbares Auftreten an Nebenwirkungen und hiermit eine vergleichbare Sicherheit des Taurolidin/Zitrats gegenüber hochkonzentriertem Zitrat (46,7%).

Eine potenzielle Resistenzentwicklung unter Verwendung von Taurolidin/Zitrat wurde in dieser Arbeit ebenfalls untersucht. In Analogie zu anderen Studien (Liu et al., 2013; Torres-Viera et

al., 2000), konnte auch in dieser Studie keine Resistenzentwicklung unter Verwendung von Taurolidin/Zitrat verzeichnet werden.

5.1.3 ZUSATZBEOBACHTUNGEN ZUM FEMORALKATHETER

Aufgrund des höheren Komplikationsauftretens (insbesondere Katheter-assoziierte Bakteriämien) bei einer femoralen Katheterlage wurden in den letzten Jahren auf den Intensivstationen in Deutschland und auch am Klinikum Rechts der Isar immer weniger femorale Katheter gelegt (Ge et al., 2012; Merrer, 2001; Naumovic et al., 2004; Oliver et al., 2000; Schwanke et al., 2018). Daher wurden hier ebenfalls die Komplikation bei einer femoralen Katheterlage untersucht.

Das allgemeine Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation wie einer Katheter-assoziierten Bakteriämie, zeigte zwischen einer Femoralanlage und einer Subclavia- oder Jugularanlage keine signifikanten Unterschiede (p -Wert=0,853). Auch bei dem Auftreten einer vermuteten- oder gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Katheterlagen beobachtet werden.

Das Auftreten einer Kathetherthrombose dagegen fand sich in der Gruppe der femoral gelegenen Katheter im Vergleich zu den anderen Katheterlagen signifikant seltener (p -Wert=0,021). Die Stichprobengröße der Patienten, die eine Kathetherthrombose im Laufe des ITS-Aufenthaltes entwickelten, war allerdings sehr gering, sodass erneut zur Diskussion steht, ob dieses Studienergebnis eine Aussage für die klinische Tätigkeit erlaubt.

Bestätigt werden unsere Ergebnisse aber auch durch eine Studie von Marik, in der eine Femoralkatheteranlage nicht zwangsläufig mit einem höheren Komplikationsauftreten assoziiert sein muss (Marik et al., 2012). In der Literatur wird die Subclavialage oft als die komplikationsärmste beschrieben wird (Merrer, 2001; Parienti et al., 2012). Bei dieser Katheteranlage werden jedoch häufiger iatrogene Pneumothoraces bei einer Fehlpunktion beschrieben (Parienti et al., 2012; Parienti et al., 2015). Die Katheteranlage in der rechten Jugularvene wird in der Literatur häufig als die Katheteranlage mit der geringsten Komplikationsrate in Hinsicht auf Gefäßverletzungen und Fehlpunktionen beschrieben. Dies lässt sich durch den geraden Verlauf der rechten Jugularvene in den rechten Vorhof und der einfachen Darstellung im Ultraschall erklären (Lichtenheldt, 2012).

In der vorliegenden Arbeit und in bereits vorhandener Literatur wurde der Venenstatus sowie der allgemeine Hautstatus der Patienten vor der Katheterimplantation nicht erhoben und damit als gleich angenommen. Dadurch konnte nicht unterschieden werden, ob die Vene intakt ist oder bereits andere Katheter in naher Vergangenheit an der geplanten Punktionsstelle gelegt worden sind und/oder eine lokale Hautreizung vorlag. Diese Kriterien haben Einfluss auf die Komplikationsrate des untersuchten Katheters.

Zusammenfassend kann man in Hinblick auf die Punktionsstelle sagen, dass diese Entscheidung auch nach unseren Ergebnissen in individueller Abwägung für den jeweiligen Patienten erfolgen sollte.

5.3 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE

STÄRKEN DER STUDIE

Eine Stärke dieser Studie ist zum einen der Einschluss aller Patienten in einem definierten Untersuchungszeitraum.

Im Hinblick auf die demographischen Kriterien (Alter, Ursprung, Geschlecht) ergaben sich große Übereinstimmungen mit den Patienten anderer Studien. (Joannidis & Metnitz, 2005) Somit sind die Ergebnisse gut übertragbar.

Wie bereits erwähnt wurden in dieser Untersuchung ausschließlich nicht-tunnelierte Katheter untersucht. Erstaunlicherweise wurde meistens die Effektivität und Sicherheit der Katheterlocklösungen unter Verwendung tunnelierter Katheter analysiert. Diese Ergebnisse sind nicht auf nicht-tunnelierte Katheter übertragbar. Diese Untersuchungen liefern somit wichtige Informationen für die Verwendung von Katheterlocklösungen bei nicht-tunnelierten Kathetern, deren Verwendung auf Intensivstationen üblich ist.

LIMITATIONEN

Eine Schwäche des Studienmodells bleibt die retrospektive Datenerhebung. Die Daten wurden oft aus handschriftlich dokumentierten Protokollen erhoben. Hinzu kommen die allgemeinen Limitationen einer retrospektiven Studie, da nur dokumentierte Daten verwendet werden können, ohne eine Möglichkeit zusätzliche Variablen zu erheben, die für die genaue Fragestellung von Interesse wären. Dies kann nur bei einer prospektiven Studie erfüllt werden.

Mit den streng gewählten Ein- und Ausschlusskriterien bleibt diese Studie eine monozentrische Studie und die Stichproben relativ klein. In dieser Studie wurden nur Daten von den Patienten der internistischen Intensivstationen am Klinikum Rechts der Isar erhoben, die chirurgische Intensivstation wurde nicht in die Studie eingeschlossen. Auf der chirurgischen Intensivstation erhielten dialysepflichtige Patienten Hämodialyse sowohl mittels SLEDD als auch durch kontinuierlichen Hämodialyse. Bei der kontinuierlichen Hämodialyse ist keine Katheterlocklösung nötig. Um das Patientenkollektiv zu erhöhen wäre ein Einschließen dieser Patienten, trotz geringerem Verwenden der SLEDD (und damit einer KLL) eine Überlegung.

Um die Signifikanz der Ergebnisse zu bestätigen, ist weitere Forschung mit ähnlichen Patientenpopulationen erforderlich. Eine randomisierte-kontrollierte Studie sowie eine größere Stichprobe würde die Genauigkeit und Realibilität der Ergebnisse im klinischen Alltag verstärken. Allerdings stellt sich die Frage, ob eine randomisierte-kontrollierte Studie mit dieser Fragestellung auf Intensivstationen mit schwer kranken Patienten in Hinblick auf gesetzliche Regelungen, Ethik, Methodik und möglicherweise starker Confounder überhaupt umsetzbar ist.

6- ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Untersuchung war es die Sicherheit und Effizienz von Taurolidin/Zitrat gegenüber der bisherigem Standard Katheterlocklösung Zitrat (46,7 %) bei Dialysebehandlungen mit Shaldonkatheter bei Patienten auf Intensivstation zu vergleichen. Untersucht wurden dabei potenzielle Früh- und Spät komplikationen (>24h). Methodisch handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von 2 Gruppen über einen definierten Zeitraum, in dem alle behandelten Patienten ausgewertet wurden. Untersucht wurden u.A. Art und Zeitraum von

Infektionen und Bakteriämien qualitativ und quantitativ, Thrombosen, Effekte auf die Gerinnung sowie Effekte verschiedener Katheterlagen auf die genannten Punkte.

Zusammenfassend konnte dabei in der vorliegenden Arbeit für das Auftreten von Katheter-assoziierten Komplikationen (Thrombose und Katheter-assoziierten Bakteriämien) unter Dialysebehandlung kein signifikanter Unterschied zwischen Taurolidin/Zitrat oder hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) als Locklösung unter Verwendung nicht getunnelter Katheter gefunden werden. Das Auftreten von Katheter-assoziierten Infekten und die Katheterlebensdauer sind vergleichbar. Auch die Thromboserate scheint unter Taurolidin/Zitrat und hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) gleich zu sein. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass Taurolidin/Zitrat genauso effizient und sicher als Katheterlocklösung auf Intensivstation bei Hämodialyse mittels nicht-tunneliertem Shaldonkatheter verwendet werden kann wie hochkonzentriertes Zitrat (46,7%).

Die in publizierten Untersuchungen beobachteten ernstesten Nebenwirkungen bei Nutzung von hochkonzentriertem Zitrat (46,7%) als Locklösung, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Taurolidin/Zitrat scheint bezüglich der untersuchten Komplikationsmöglichkeiten eine wirksame und sichere Alternative darzustellen. Dies gilt umso mehr, da klinisch relevante Nebenwirkungen bei versehentlicher Applikation von hochkonzentrierter Zitratlösung (46,7%) im Gegensatz zu Taurolidin/Zitrat beschrieben sind.

Um die Signifikanz des Ergebnisses zu bestätigen, wären randomisierte prospektive Untersuchungen mit einer größerer Patientenpopulation sinnvoll, um die in der Literatur teilweise heterogene Datenlage zu klären

7 - ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 - Lage Shaldon- und Demerskatheter (Amboss GmbH, Berlin und Köln, Germany)	8
Abbildung 2 - Biofilmentstehung (Thalhammer 2011)	9
Abbildung 3 - Kriterien SAPS-II-Score (researchgate.net/figure/Values-used-in-calculation-of-APACHE-II-SAPS-II)	18
Abbildung 4 - Aufteilung der Gründe für eine Katheterentfernung in der jeweiligen KLL-Gruppe.....	25
Abbildung 5 - Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve bis zu einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie in der jeweiligen KLL-Gruppe.....	27
Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve bis zu einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie in der jeweiligen KLL-Gruppe.....	28
Abbildung 7 - Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve bis zu einer gesicherten Katheter-assoziierten Infektion in der jeweiligen KLL-Gruppe bei einer maximalen Katheterliegedauer von 21 Tagen	29
Abbildung 8 - Keimverteilung bei gesicherter Katheter- assoziierter Infektion in der jeweiligen KLL-Gruppe.	30
Abbildung 9 - Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve bis zum Auftreten einer Thrombose in der jeweiligen KLL-Gruppe.....	32
Abbildung 10 - Boxplot zur Übersicht der PTT bei Katheteranlage und bei Katheterentfernung in der jeweiligen KLL-Gruppe	34
Abbildung 11 - Boxplot zur Übersicht des INR bei Katheteranlage und -Entfernung in der jeweiligen KLL-Gruppe	35

Tabelle 1 - Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpatienten	16
Tabelle 2 - Vergleich der demographischen Daten der zwei Gruppen der jeweils eingeschlossenen Studienpatienten; Kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Medianwert (Interquartile Q1-Q3); Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%).....	22
Tabelle 3 - Häufigkeiten der beobachteten Katheter-assoziierten Komplikationen, als Häufigkeiten (n) und Prozentanteil (%)	24
Tabelle 4 - Auftreten von Katheter-assoziierten Komplikationen; Kontinuierliche Variablen als Medianwert (Interquartile Q1-Q3)- Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%).....	25
Tabelle 5 - Auftreten einer vermuteten Katheter-assoziierten Bakteriämie, Kontinuierliche Variablen als Medianwert (Interquartile Q1-Q3)- Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%)	26
Tabelle 6 - Auftreten einer gesicherten Katheter-assoziierten Bakteriämie; Kontinuierliche Variablen als Medianwert (Interquartile Q1-Q3)- Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%)	28
Tabelle 7 - Keimverteilung bei gesicherter Katheter-assoziiertes Infektion; Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%)	30
Tabelle 8 - Thromboseinzidenz; Kontinuierliche Variablen als Medianwert (Interquartile Q1-Q3)- Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%).....	32
Tabelle 9 - PTT bei Katheteranlage und bei Katheterentfernung. Kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung	33
Tabelle 10 - INR bei Katheteranlage und bei Katheterentfernung. Kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung	35
Tabelle 11 - Anzahl der Femoralkatheter in der jeweiligen KLL-Gruppe. Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%)	36
Tabelle 12 - Auftreten einer Katheter-assoziierten Komplikation; Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%).....	37
Tabelle 13 - Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie; Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%).....	38

Tabelle 14 - Auftreten einer Katheter-bedingten Thrombose; Kategorische Variablen als Häufigkeit (n) und Prozentanteil (%)..... 38

LITERATURVERZEICHNIS

- Al Malki, H., Othman, M., Osman, B., Rashid, A., Fituri, O. & Asim, M. (2016). Taurolock Effectively Reduces Tunneled Dialysis Catheter-Related Infection and Catheter Exchange Rates among Hemodialysis Patients. *Open Journal of Nephrology*, 06: 55–60.
- Al-Ali, F., Hamdy, A. F., Hamad, A., Elsayed, M., Zafar Iqbal, Z., Elsayed, A., Ibrahim, R., Tolba, H., Buanan, H. & Fawzy, A. (2018). Safety and efficacy of taurolidine/urokinase versus taurolidine/heparin as a tunneled catheter lock solution in hemodialysis patients: a prospective, randomized, controlled study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33: 619–626.
- Alhazmi, S. M., Noor, S. O., Alshamrani, M. M. & Farahat, F. M. (2019). Bloodstream infection at hemodialysis facilities in Jeddah: a medical record review. *Annals of Saudi medicine*, 39: 258–264.
- Allon, M. (2004). Dialysis catheter-related bacteremia: Treatment and prophylaxis. *American Journal of Kidney Diseases*, 44: 779–791.
- Aniort, J., Heng, A.-É., Deteix, P., Souweine, B. & Lautrette, A. (2019). Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15: 63–69.
- Betjes, M. G. H. & van Agteren, M. (2004). Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 19: 1546–1551.
- Bhatt, G. C., Das, R. R. & Satapathy, A. (2021). Early versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy: Have We Reached the Consensus? An Updated Meta-Analysis. *Nephron*, 145: 371–385.
- Bong, Y. C. & Walsham, J. (2016). Systemic anticoagulation related to heparin locking of non-tunnelled venous dialysis catheters in intensive care patients. *Anaesthesia and intensive care*, 44: 474-476.
- Carney, E. F. (2014). Dialysis: Efficacy of catheter lock solutions. *Nature reviews. Nephrology*, 10: 3.
- Chaves, F., Garnacho-Montero, J., del Pozo, J. L., Bouza, E., Capdevila, J. A., Cueto, M. de, Domínguez, M.Á., Esteban, J., Fernández-Hidalgo, N., Fernández Sampedro, M., Fortún, J., Guembe, M., Lorente, L., Paño, J. R., Ramírez, P., Salavert, M., Sánchez, M. & Vallés, J. (2018). Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Medicina Intensiva*, 42: 5–36.
- Chhabra, L. & Spodick, D. H. (2012). Complete heart block—an underappreciated serious complication of central venous catheter placement. *Journal of Electrocardiology*, 45: 790–792.
- Clark, E., Kappel, J., MacRae, J., Dipchand, C., Hiremath, S., Kiaii, M., Lok, C., Moist, L., Oliver, M. & Miller, L. M. (2016). Practical Aspects of Nontunneled and Tunneled Hemodialysis Catheters. *Canadian journal of kidney health and disease*, 3: 1-9
- Davies, H. T. & Leslie, G. D. (2008). Intermittent versus Continuous Renal Replacement Therapy: A matter of controversy. *Intensive and Critical Care Nursing*, 24: 269–285.
- Demers HG, Siebold G, Geier J, Schielke DJ, Hoeffler (1986). Dialyse ohne Shunt: Silikonkatheter im rechten Vorhof. *Nieren- u. Hochdruckkrankheiten*, 15: 460-461.

- Eisenstein, I., Tarabeih, M., Magen, D., Pollack, S., Kassis, I., Ofer, A., Engel, A. & Zelikovic, I. (2011). Low infection rates and prolonged survival times of hemodialysis catheters in infants and children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6: 793–798.
- FDA Issues Warning on triCitrasol Dialysis Catheter Anticoagulant. (2000), FDA warning letter.
- Gallagher, M., Cass, A., Bellomo, R., Finfer, S., Gattas, D., Lee, J., Lo, S., McGuinness, S., Myburgh, J., Parke, R. & Rajbhandari, D. (2014). Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS medicine*, 11: e1001601.
- Ge, X., Cavallazzi, R., Li, C., Pan, S. M., Wang, Y.-W. & Wang, F.-L. (2012). Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2.
- Gebauer, B. (2008). *Zentralvenöse Zugänge: Bildgesteuerte Implantation, optimierter Arbeitsablauf, Detektion und Therapie assoziierter Komplikationen*.
- Geerts, W. (2014). Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology*, 2014: 306–311.
- Han, X., Yang, X., Huang, B., Yuan, L. & Cao, Y. (2016). Low-dose versus high-dose heparin locks for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nephrology*, 86: 1–8.
- Hepp, W. & Koch, M. (2016). *Dialyseshunts: Grundlagen – Chirurgie - Komplikationen*. Springer Berlin Heidelberg. 1. Auflage
- Hoste, E. A. J. (2006). RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*, 10: 1–10.
- Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A.-M., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., . . . Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41: 1411–1423.
- Huang, H.-m., Jiang, X., Meng, L.-b., Di, C.-y., Guo, P., Qiu, Y., Dai, Y.-l., Lv, X.-q. & Shi, C.-j. (2019). Reducing catheter-associated complications using 4% sodium citrate versus sodium heparin as a catheter lock solution. *Journal of International Medical Research*, 47: 4204–4214.
- Joannidis, M. & Metnitz, P. G. H. (2005). Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Critical care clinics*, 21: 239–249.
- Karvellas, C. J., Farhat, M. R., Sajjad, I., Mogensen, S. S., Leung, A. A., Wald, R. & Bagshaw, S. M. (2011). A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 15: R72.
- Kes, P. & Bašić Jukić, N. (2010). Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 10: 8.
- Krause R, Schilcher G & Zollner-Schwetz. Catheter-related infections. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*, 13: 5-12.
- Krishnan, A., Irani, K., Swaminathan, R. & Boan, P. (2019). A retrospective study of tunnelled haemodialysis central line-associated bloodstream infections. *Journal of Chemotherapy*, 31: 132–136.
- Lang (2015). Zitrat-Locklösungen für Hämodialysekatheter – Weniger Infektionen und Thrombenbildungen als unter Heparin. *Dialyse aktuell*, 19: 336–337.
- Lee, A. Y. Y., Levine, M. N., Butler, G., Webb, C., Costantini, L., Gu, C. & Julian, J. A. (2006). Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult

- patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 1404–1408.
- Lichtenheldt, A. (2012). Zentralvenöse Zugänge - So bringen Sie den Katheter zum Herzen. *Lege artis Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 2: 182-187.
- Liu, H., Liu, H., Deng, J., Chen, L., Yuan, L. & Wu, Y. (2014). Preventing Catheter-Related Bacteremia with Taurolidine-Citrate Catheter Locks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purification*, 37: 179–187.
- Liu, Y., Zhang, A.-Q., Cao, L., Xia, H.-T. & Ma, J.-J. (2013). Taurolidine Lock Solutions for the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 8: e79417.
- Marik, P. E., Flemmer, M. & Harrison, W. (2012). The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Critical care medicine*, 40: 2479–2485.
- McGee, D. C. & Gould, M. K. (2003). Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *New England Journal of Medicine*, 348: 1123–1133.
- Merrer, J. (2001). Complications of Femoral and Subclavian Venous Catheterization in Critically Ill Patients, A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 286: 700.
- MORITA, Y., JOHNSON, R. W., DORN, R. E. & HALL, D. S. (1961). Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *The American journal of the medical sciences*, 242: 32–43.
- Naumovic, R. T., Jovanovic, D. B. & Djukanovic, L. J. D. (2004). Temporary vascular catheters for hemodialysis: a 3-year prospective study. *The International journal of artificial organs*, 27: 848–854.
- Niyyar, V. D. (2012). Catheter Dysfunction: The Role of Lock Solutions. *Seminars in dialysis*, 25: 693–699.
- O'Grady, N. P., Alexander, M., Dellinger, E. P., Gerberding, J. L., Heard, S. O., Maki, D. G., Masur, H., McCormick, R. D., Mermel, L. A., Pearson, M. L., Raad, I. I., Randolph, A. & Weinstein, R. A. (2002). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics*, 110: e51.
- Oliver, M. J., Callery, S. M., Thorpe, K. E., Schwab, S. J. & Churchill, D. N. (2000). Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney international*, 58: 2543–2545.
- Parienti, J.-J., Du Cheyron, D., Timsit, J.-F., Traoré, O., Kalfon, P., Mimoz, O. & Mermel, L. A. (2012). Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults *Critical care medicine*, 40: 1627–1634.
- Parienti, J.-J., Mongardon, N., Mégarbane, B., Mira, J.-P., Kalfon, P., Gros, A., Marqué, S., Thuong, M., Pottier, V., Ramakers, M., Savary, B., Seguin, A., Valette, X., Terzi, N., Sauneuf, B., Cattoir, V., Mermel, L. A. & Du Cheyron, D. (2015). Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *New England Journal of Medicine*, 373: 1220–1229.
- Pierce, D. A. & Rocco, M. V. (2010). Trisodium citrate: an alternative to unfractionated heparin for hemodialysis catheter dwells. *Pharmacotherapy*, 30: 1150–1158.
- Polaschegg, H.-D. & Sodemann, K. (2003). Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18: 2688–2690.
- Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., Sinopoli, D., Chu, H., Cosgrove, S., Sexton, B., Hyzy, R., Welsh, R., Roth, G., Bander, J., Kepros, J. & Goeschel, C. (2006). An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 355: 2725–2732.

- Punt, C. D. & Boer, W. E. (2008). Cardiac arrest following injection of concentrated trisodium citrate. *Clinical Nephrology*, 69: 317–318.
- QUINTON, W., DILLARD, D. & SCRIBNER, B. H. (1960). Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 6: 104–113.
- Samalavičius, R., Ringaitienė, D., Urbonas, K., Misiurienė, I., Norkūnas, G., Valaika, A. & Kalinauskas, G. (2013). Mortality prediction following CABG surgery: comparison of EuroSCORE vs general risk scoring systems. *Acta medica Lituanica*, 20: 61–66.
- Scheer, C. S., Fuchs, C., Gründling, M., Vollmer, M., Bast, J., Bohnert, J. A., Zimmermann, K., Hahnenkamp, K., Rehberg, S. & Kuhn, S.-O. (2019). Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 25: 326–331.
- Schilcher, G., Scharnagl, H., Horina, J. H., Ribitsch, W., Rosenkranz, A. R., Stojakovic, T. & Polaschegg, H.-D. (2012). Trisodium citrate induced protein precipitation in haemodialysis catheters might cause pulmonary embolism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27: 2953–2957.
- Schwanke, A. A., Danski, M. T. R., Pontes, L., Kusma, S. Z. & Lind, J. (2018). Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 71: 1115–1121.
- Shah, C. B., Mittelman, M. W., Costerton, J. W., Parenteau, S., Pelak, M., Arsenault, R. & Mermel, L. A. (2002). Antimicrobial Activity of a Novel Catheter Lock Solution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46: 1674–1679.
- Siempos, I. I., Kopterides, P., Tsangaris, I., Dimopoulou, I. & Armaganidis, A. E. (2009). Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Critical care medicine*, 37: 2283–2289.
- Simon, A., Ammann, R. A., Wiszniewsky, G., Bode, U., Fleischhack, G. & Besuden, M. M. (2008). Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infectious Diseases*, 8: 102.
- Solomon, L. R., Cheesbrough, J. S., Ebah, L., Al-Sayed, T., Heap, M., Millband, N., Waterhouse, D., Mitra, S., Curry, A., Saxena, R., Bhat, R., Schulz, M. & Diggle, P. (2010). 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 : the official journal of the National Kidney Foundation*, 55: 1060-1068.
- Soman, R., Gupta, N., Suthar, M., Kothari, J., Almeida, A., Shetty, A. & Rodrigues, C. (2016). Antibiotic Lock Therapy in the Era of Gram-Negative Resistance. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 64: 32-37.
- Suttman, Y., Küchle, C. & Heemann, U. (2015). Das akute Nierenversagen – Intensivmedizinische Aspekte. *Dialyse aktuell*, 19: 146–153.
- Szymczak, M., Weyde, W., Penar, J., Gołebiowski, T., Madziarska, K., Krajewska, M. & Klinger, M. (2009). Wpływ cytrynianu sodu na funkcje cewników naczyniowych używanych na potrzeby hemodializy oraz występowanie powikłań krwotocznych i infekcyjnych związanych z ich używaniem [The impact of sodium citrate on dialysis catheter function and frequency of catheter-related bacteremia and haemorrhage]. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*, 63: 457–464.
- Thalhammer F, G. B. (2011). Gefäß-katheterbezogene Infektionen. *Consensus Statement. Österreichische Ärztezeitung (Supplementum April)*: 1–12).
- Timsit, J.-F. (2003). What is the best site for central venous catheter insertion in critically ill patients? *Critical Care*, 7: 397.

- Tolwani, A. J., Wheeler, T. S. & Wille, K. M. (2007). Sustained Low-Efficiency Dialysis. In C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum, C. Ronco, J. A. Kellum & R. Bellomo (Hrsg.), *Contributions to Nephrology: Acute kidney injury*, 156: 320–324.
- Torres-Viera, C., Thauvin-Eliopoulos, C., Souli, M., DeGirolami, P., Farris, M. G., Wennersten, C. B., Sofia, R. D. & Eliopoulos, G. M. (2000). Activities of Taurolidine In Vitro and in Experimental Enterococcal Endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44: 1720–1724.
- Traub, W. H., Leonhard, B. & Bauer, D. (1993). Taurolidine: in vitro Activity against Multiple-Antibiotic-Resistant, Nosocomially Significant Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and Diverse Enterobacteriaceae. *Chemotherapy*, 39: 322–330.
- Van de Wetering, M. D., van Woensel, J. B. M. & Lawrie, T. A. (2013). Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Weijmer, M. C. (2002). Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17: 2189–2195.
- Weijmer, M. C., van, d. D. M., Van, d. V. P., ter, W. P. M., van, G. J. A., Groeneveld, J. O., van, J. B. C., Koopmans, M. G., le, P. C. Y., Am Schrander-Van, d. M., Siegert, C. E. & Stas, K. J. (2005). Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16: 2769-2777.
- Wen, M., Kuchle, C., Steubl, D., Satanovskji, R., Heemann, U., Suttman, Y., Angermann, S., Kemmner, S., Rehbehn, L., Huber, M., Hauser, C., Schmaderer, C., Reichelt, A.-L., Haller, B. & Renders, L. (2018). A novel citrate-based protocol versus heparin anticoagulation for sustained low-efficiency dialysis in the ICU: safety, efficacy, and cost. *BMC Nephrology*, 19: 79.
- Wen, M., Stock, K., Heemann, U., Aussieker, M. & Kuchle, C. (2014). Agitated saline bubble-enhanced transthoracic echocardiography: a novel method to visualize the position of central venous catheter. *Critical care medicine*, 42: e231-3.
- Willicombe, M. K., Vernon, K. & Davenport, A. (2010). Embolic Complications From Central Venous Hemodialysis Catheters Used With Hypertonic Citrate Locking Solution. *American Journal of Kidney Diseases*, 55: 348–351.
- workgroup, t. A. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, 8: 1–9.
- Yevzlin, A. S., Sanchez, R. J., Hiatt, J. G., Washington, M. H., Wakeen, M., Hofmann, R. M. & Becker, Y. T. (2007). Concentrated Heparin Lock Is Associated with Major Bleeding Complications after Tunneled Hemodialysis Catheter Placement. *Seminars in dialysis*, 20: 351–354.
- Zarbock, A. (2016). Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17: 1–11.
- Zhao, Y., Li, Z., Zhang, L., Yang, J., Yang, Y., Tang, Y. & Fu, P. (2014). Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 63: 479–490.

10 – DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken für die Unterstützung, die zur Fertigstellung dieser Arbeit geführt haben.

Mein erster Dank gilt Prof. Heemann, Leiter der Abteilung für Nephrologie, in dessen Abteilung ich mit seinem Team die Arbeit durchführen durfte.

Ich möchte mich zunächst auch bei Prof. Lutz Renders herzlich bedanken, leitender Oberarzt in der Abteilung für Nephrologie am Klinikum Rechts der Isar, der die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Ein weiterer Dank geht an meine Mentorin Dr. med Ming Wen für die Vermittlung des interessanten Themas und die gute Unterstützung zur Erhebung und Auswertung unserer Daten.

Ein besonderer Dank geht an PD. Kühle für die große Unterstützung auf der Endstrecke dieser Dissertation.

Zuletzt geht ein Dank an meiner Familie und Freunde, die mich im Prozess stets unterstützt haben.