

**Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-
Implantation als Risikofaktor für die Entwicklung einer
Katheter-assoziierten Komplikation**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Fani Delistefani
aus
Kozani (Griechenland)

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent:	Prof. Dr. Michael Koziolk
Ko-Referent:	PD Dr. Ashham Mansur
Drittreferent:	PD Dr. Andreas Zautner

Datum der mündlichen Prüfung: 29.11.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-Implantation als Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den (Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Historische Grundlagen der Hämodialyse	9
1.2 Zentralvenöse Katheter zur Hämodialyse.....	10
1.2.1 Temporäre Hämodialysekatheter	10
1.2.2 Permanente Hämodialysekatheter (Vorhofkatheter) ...	11
1.3 Fragestellung.....	16
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Projektbeschreibung	17
2.2 Datensammlung	17
2.3 Patientenaufklärung	18
2.4 Ausschlusskriterien	18
2.5 Patientendaten und Eigenschaften	18
2.6 CRP-Wert	19
2.7 Primäre und sekundäre Endpunkte	20
2.7.1 Fehlende Informationen bezüglich der Endpunkte	21
2.8 Statistik.....	21
2.8.1 Analyse der Endpunkte bezüglich der CRP-Werte.....	21
2.8.2 Analyse der Endpunkte bezüglich weiterer Einflussfaktoren	22
2.8.3 Vergleich zwischen den Fällen mit vollständigen und unvollständigen Nachbeobachtungsdaten	23
2.9 Archivierung und Datenschutz	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Patientendaten	25
3.1.1 Zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung.....	25
3.1.2 Akutes, akut auf chronisches und chronisches Nierenversagen.....	27

3.1.3	Komorbiditäten	28
3.2	CRP-Werte	29
3.3	Primäre Endpunkte und CRP-Werte.....	29
3.3.1	Vorhofkatheter-Infektion	29
3.3.2	Dauer des stationären Aufenthaltes	30
3.3.3	Tod des Patienten	31
3.4	Sekundäre Endpunkte und CRP-Werte.....	32
3.4.1	Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision.....	32
3.4.2	Re-Hospitalisierung des Patienten.....	32
3.4.3	Behandlung mit Antibiotika.....	33
3.5	Kombinierter Endpunkt/Komplikation und CRP-Werte	34
3.6	Primäre und sekundäre Endpunkte und weitere Einflussfaktoren	34
3.6.1	Vorherige Vorhofkatheter-Infekte	36
3.6.2	Mikrobiologische Befunde	38
4.	Diskussion	44
4.1	Patientenalter	45
4.2	Zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung und Komorbiditäten.....	46
4.3	CRP-Werte	46
4.4	Endpunkte und CRP-Werte	49
4.4.1	Lokale Vorhofkatheter-Infektion	50
4.4.2	Systemische Vorhofkatheter-Infektion	51
4.4.3	Dauer des stationären Aufenthaltes	54
4.4.4	Tod des Patienten	55
4.4.5	Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision.....	56
4.4.6	Re-Hospitalisierung des Patienten.....	57
4.4.7	Behandlung mit Antibiotika.....	58
4.4.8	CRP-Werte bei den Fällen mit unvollständigen Nachbeobachtungsdaten.....	59

4.5	Endpunkte und weitere Einflussfaktoren	60
4.5.1	Vorherige Vorhofkatheter-Infekte	61
4.5.2	MRSA-Träger	62
4.5.3	Keimnachweis im Blut, Urin oder Venenkatheter-Spitze vor Vorhofkatheter-Implantation	64
4.6	Limitationen	66
5.	Zusammenfassung	67
6.	Anhang	69
6.1	Abbildungen und Tabellen	69
6.2	Dokumente an die weiterbehandelnden Ärzte	70
6.2.1	Anschreiben	70
6.2.2	Fragebogen	71
7.	Literaturverzeichnis	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
ggf.	gegebenenfalls
HUS	hämolytisch urämisches Syndrom
IQR	interquartile range
IS	Immunsuppression
KAST	Katheteraustrittsstelle
KHK	koronare Herzkrankheit
LK	Lokalisation des Vorhofkatheters
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
NKF	National Kidney Foundation
NKF KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PTFE	Polytetrafluoroethylen

SD	Standardabweichung
TDK	temporärer Dialysekatheter
UK	United Kingdom
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
US	United States
USA	United States of America
vs.	versus

1. Einleitung

1.1 Historische Grundlagen der Hämodialyse

Die Geschichte der Hämodialyse beginnt erst in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts. Für die Durchführung einer Hämodialyse ist das Vorhandensein eines großlumigen, mehrfach nutzbaren Gefäßzugangs notwendig. Die ersten Dialyseversuche benutzten operativ arteriovenös eingelegte Glaskanülen als Gefäßzugang, die aufgrund der zahlreichen Komplikationen, v.a. Thrombosen, keine erfolgreiche Langzeithämodialyse ermöglichten (Kolff 1965).

Wegweisend war Anfang der 60er Jahre die Entwicklung des Scribner-Shunts, eine aus Teflon und Silikon bestehende Kunststoffverbindung zwischen Vene und Arterie, die außerhalb der Körpers lag (Quinton et al. 1960). Die Arbeit von Cimino und Brescia 1962 zeigte allerdings, dass diese äußeren Kunststoffshunts mit zahlreichen Komplikationen, v.a. Infektionen und Verschlüssen, verbunden waren (Cimino und Brescia 1962).

Mitte der 1960er Jahre wurde der Scribner-Shunt vom Cimino-Shunt für die Langzeitdialyse verdrängt. Im Jahr 1966 berichteten Brescia und Mitarbeiter über die Punktion einer zuvor durch eine arteriovenöse Anastomose arterialisierten Unterarmvene, der nach den beiden Operateuren benannten Cimino-Brescia-Fistel (Brescia et al. 1966). Diese Verbindung zwischen Arterie und Vene wurde zunächst meist am Unterarm zwischen Arteria radialis und Vena cephalica gelegt.

In den folgenden Jahren wurden verschiedene Varianten bei allen geeigneten subkutanen Unterarm- und Oberarm-Venen sowie Shunts mit Kunststoffeinsätzen, wie z.B. Goretex, entwickelt. Die native und nachfolgend prothetische arteriovenöse Fistel stellt den sichersten, am längsten funktionsfähigen und somit optimalen Gefäßzugang zur intermittierenden Nierenersatztherapie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar und ist bis heute die erste Wahl für die Langzeitdialyse.

Zu den alternativen Möglichkeiten des Dialysezugangs gehören heutzutage die PTFE-Shunts (Teflon-Shunts), die Katheter zur Peritonealdialyse und die zentralvenösen Katheter zur Hämodialyse.

1.2 Zentralvenöse Katheter zur Hämodialyse

Zentralvenöse Katheter sind ein wichtiges und unverzichtbares Instrument für extrakorporale Dialyseverfahren. Diese werden entweder als temporäre, wie z.B. der Shaldon-Katheter, oder als permanente Gefäßzugänge angewandt, wie z.B. der Vorhofkatheter.

1.2.1 Temporäre Hämodialysekatheter

Der Shaldon-Katheter wurde 1961 von Shaldon als einlumiger, perkutan eingeführter Katheter eingesetzt und von Uldall und Mitarbeitern 1980 zu doppelumigen Kathetern zur Dialysebehandlung weiterentwickelt. Der Shaldon-Katheter ist zumeist ein innerhalb kurzer Zeit und komplikationsarm implantierbarer und benutzbarer Gefäßzugang zur Dialyse, er ist jedoch aufgrund der fehlenden Dacron-Muffe und fehlender subkutaner Untertunnelung mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko verbunden (Dryden et al. 1991).

Nach den NKF-KDOQI-Richtlinien sollen diese Katheter nur bei hospitalisierten Patienten und nicht länger als eine Woche für die Dialyse benutzt werden. Insbesondere Dialysekatheter in der Vena femoralis sollen nur bei bettlägerigen Patienten angelegt werden. Zusätzlich soll geplant werden, dass jeder temporäre Dialysekatheter innerhalb einer Woche in einen permanenten umgewandelt wird (NKF-KDOQI 2006). Die mittlere Nutzungsdauer des Shaldon-Katheters liegt nach der Literatur zwischen 20 und 30 Tagen (Naumovic et al. 2004, Kairaitis und Gottlieb 1999).

Infolgedessen wurde die Anwendung des Shaldon-Katheters als temporärer Gefäßzugang für die Akut-Dialyse etabliert.

1.2.2 Permanente Hämodialysekatheter (Vorhofkatheter)

Es handelt sich um ein- oder doppellumige Katheter, die in die Venae jugulares oder Venae subclaviae implantiert, bis in den rechten Vorhof vorgeschoben und über einen subkutanen Hauttunnel im oberen Thoraxdrittel ausgeleitet werden. Die Anlage wird mittels Seldinger-Technik durchgeführt (Seldinger 1953). Durch eine subkutan eingebrachte Dacron-Muffe, die im Bindegewebe verwächst, wird der Katheter stabilisiert. 1982 wurde von Demers einer der ersten Vorhofkatheter mit subkutaner Untertunnelung eingesetzt.

Getunnelte Hämodialysekatheter wurden ursprünglich als eine sichere Therapiemöglichkeit entwickelt und genutzt, wenn ein rascher Dialysebeginn erforderlich ist oder zur Überbrückung der Zeit bis zur Ausreifung des permanenten Gefäßzugangs in Form einer arteriovenösen Fistel (Schwab et al. 1988). Jedoch stiegen die Patientenzahlen im Laufe der Zeit, die mittels eines getunnelten Dialysekatheters behandelt wurden und die Nutzungsdauer verlängerte sich, so dass diese Form der Dialysekatheter als dauerhafter Gefäßzugang für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zunehmend an Bedeutung gewann.

Zu den Gründen für die zunehmende Verwendung von Vorhofkathetern zählen insbesondere der zunehmende Anteil älterer und diabetischer Patienten mit Nierenversagen, die eine erhöhte Inzidenz von Shuntkomplikationen aufweisen (Windus et al. 1992), sowie die weiterhin späte fachnephrologische Vorstellung der Patienten (Astor et al. 2001, Malovrh 2003, Little et al. 2001).

Die Studie von Ethier und Mitarbeitern aus dem Jahr 2008 analysierte die internationalen Daten von DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) von 1996 bis 2007 bezüglich Dialysezugängen. In diesem Rahmen wurden mehr als 35.000 Hämodialysepatienten aus über 300 Dialysepraxen aus zwölf Ländern untersucht. Im Zeitraum von 2005 bis 2007 hatten in

Großbritannien, Belgien, Schweden, Kanada und den USA mindestens 23% der prävalenten Hämodialysepatienten einen Vorhofkatheter. Zwischen 1996 und 2007 konnte in Deutschland, Italien, Frankreich und Spanien ein Anstieg der Anwendung von Vorhofkathetern um das zwei- bis dreifache beobachtet werden. Etwa in der Hälfte der untersuchten Länder wurde von 2002 bis 2004 die Hämodialyse bei 50% der Patienten via Vorhofkatheter begonnen. Insbesondere bei fachnephrologischer Vorstellung <1 Monat vor Dialysebeginn variierte die Anwendung von Dialysekathetern von 50% bis 90% in allen Ländern (Ethier et al. 2008).

Heutzutage stellen subkutan implantierte Dialysekatheter insbesondere bei älteren Patienten und bei schlechten Gefäßverhältnissen, bei passagerer Indikation zur chronischen Hämodialyse sowie als Überbrückung vor elektiver Shuntanlage bzw. bei Shunt Dysfunktion einen alternativen Gefäßzugang zur Nierenersatztherapie dar (Brueck et al. 2004).

1.2.2.1 Vorteile des Vorhofkatheters

Zu den Vorteilen subkutan implantierter Vorhofkatheter zur Hämodialyse zählen die einfache, meistens unkomplizierte Implantation, das atraumatische und somit schmerzlose Anschließen an die Dialyse (Verwendung ohne Nadelpunktionen), die sofortige Verwendbarkeit des Gefäßzugangs - eine komplikationslose Implantation vorausgesetzt - und die fehlende kardiale Volumenbelastung im Gegensatz zur arteriovenösen Fistel.

In der Studie von Brueck und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 wies die Katheterimplantation mit 100% eine höhere primäre Erfolgsrate auf als arteriovenöse Shunts, denen ein initiales Versagen von 8 bis 30% immanent ist (Malovrh 2002, Malovrh 1998, Overbosch et al. 1996, Rodriguez et al. 2000). Zudem stellte sich die Katheterimplantation als sicherer Eingriff ohne größere unmittelbare Komplikationen dar. In der Beobachtungsstudie von Brueck et al. 2004 ist unter Berücksichtigung der hohen Komorbidität der selektionierten

Patientenkollektive mit einem Durchschnittsalter von fast 70 Jahren die Häufigkeit relevanter periprozeduraler Komplikationen mit 6% als vertretbar einzuordnen.

1.2.2.2 Nachteile und Komplikationen des Vorhofkatheters

Andererseits ist es häufig schwierig, mit untertunnelten Vorhofkathetern adäquate Blutflüsse zu erzielen, und während der Dialyse entstehen häufiger Alarmer durch Druck- und/oder Blutflussstörungen infolge Fehllagen der Katheter, was mit höherer Arbeitsbelastung des Dialysepflegepersonals als bei arteriovenösen Fisteln verbunden ist.

Vorhofkatheter sind mit niedrigerer Dialyseeffektivität im Vergleich zu arteriovenösen Fisteln verbunden. In der Studie von Ethier und Mitarbeitern aus dem Jahr 2008 zeigte sich, dass inadäquate Dialyse erheblich häufiger bei Patienten mit Dialysekathetern beobachtet wird. Bei 27,5% dieser Patienten lag der $Kt/V < 1,2$ im Vergleich zu 19,2% der Patienten mit arteriovenösen Fisteln (Ethier et al. 2008). Kt/V ist ein Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Dialyse. Er errechnet sich aus der extrakorporalen Clearance von Harnstoff (K) multipliziert mit der effektiven Dialysezeit in Minuten (t) und dividiert durch das Verteilungsvolumen des Harnstoffs (V). Bei der Hämodialyse werden Werte $\geq 1,3$ angestrebt.

Darüber hinaus gehören zu den Nachteilen des Vorhofkatheters die gehäuften Komplikationen. Es gibt eine höhere Inzidenz von Thrombosen (Moss et al. 1990) und Bakteriämien (Marr et al. 1997).

Thrombosen

Thrombosen können intraluminal auftreten, aber auch an der Außenfläche des Katheters (z.B. bei Verstopfung der Perforationslöcher) oder an den zentralen Körpervenolen. Ursächlich hängen Thrombosen meistens mit mechanischen Problemen, z.B. Knickbildung des Katheters oder Fibrinablagerungen zusammen und können von Funktionsstörungen bis zum Funktionsverlust des Katheters führen. Die Inzidenz einer zumeist innerhalb von Wochen bis Monaten nach der Implantation sich ausbildenden Fibrinmanschette wird in der

Literatur mit 13 – 57% angegeben (Cassidy et al. 1987). In einer autoptischen Studie an 55 Patienten mit zentralen Venenkathetern wurde sogar in 100% der Fälle eine Fibrinmembran nachgewiesen (Hoshal et al. 1971). Zur Prophylaxe von thrombotischen Ereignissen wird Heparin in die Katheterschenkel instilliert, und zur Lyse von intraluminalen Kathetherthromben werden Fibrinolytika wie z.B. Urokinase, Streptokinase, Alteplase lokal verwendet.

Infektionen

Katheter-assoziierte Infektionen treten sowohl lokal (Katheterexit- oder Tunnel-Infektion) als auch systemisch mit Bakteriämie auf.

Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse bezüglich der Hospitalisierung der Hämodialysepatienten vom US Renal Data System 2014. Hierbei zeigte sich, dass zwischen 1993 und 2014 die Rate der Hospitalisierung aufgrund von Infektionen bei Hämodialysepatienten um 34% stieg. Im Gegensatz dazu zeigte sich die Hospitalisierung wegen anderer Ursachen in diesem Zeitraum fallend (z. B. 57% Abfall der Hospitalisierung zur Durchführung von Eingriffen, die mit Gefäßzugängen zu tun haben) (Saran et al. 2015).

Die jährliche Mortalität bei Dialysepatienten wurde in einer Studie von D'Agata 2002 mit ca. 23% angegeben. Infektionen stellen die zweithäufigste Todesursache dar und spielen somit eine große Rolle, da diese zu 1300 Hospitalisierungen pro 1000 Patientenjahren führen. Bakteriämie ist die häufigste infektiöse Ursache der Mortalität und führt zu 10% der gesamten Todesfälle dieser Population (Bermann 2001, D' Agata 2002). Die Bakteriämien sind zusätzlich mit steigendem antibiotischem Behandlungsbedarf sowie mit gefährlichen Begleitkomplikationen wie Endokarditiden, septischen Arthritiden, Osteomyelitiden, septischen Abszessen und Tod verbunden (Marr et al.1997, Tordoir et al. 2007). Die Inzidenz der Katheter-assoziierten Bakteriämie schwankt zwischen 0,6 und 6,5 Episoden pro 1000 Kathetertagen und steigt linear zur Dauer der Nutzung des Katheters (Lok und Mokrzycki 2011). Dabei treten die infektiösen Komplikationen v.a. in den ersten drei Monaten nach der Katheterimplantation auf (Ravani et al. 2013). Das Alter, Diabetes mellitus, die Lage sowie die Anzahl vorheriger permanenter Dialysekatheter sind als

Risikofaktoren für eine Katheter-assoziierte Komplikation bekannt (Little et al. 2001).

Die typischerweise nachgewiesenen Erreger in Abstrichen oder Blutkulturen bei Katheter-assoziierten Infektionen sind *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken, Enterokokken sowie gramnegative Keime wie z.B. *Pseudomonaden*, *Escherichia coli*, Klebsiellen und auch Hefepilze (*Candida*).

Eine antibiotische Therapie - zunächst empirisch und nach Erhalt des Resistogramms gezielt - ist bei jeder Katheter-assoziierten Infektion indiziert und soll für mindestens drei Wochen fortgeführt werden, um das Risiko nachfolgender Komplikationen oder eines Rezidivs zu verringern. Für Tunnel-Infektion ohne Bakteriämie ist eine antibiotische Therapie von sieben bis zehn Tagen ausreichend, bei persistierender Bakteriämie 48 bis 72 Stunden nach Katheterentfernung oder Endokarditis wird eine sechswöchige und bei Osteomyelitis eine achtwöchige antibiotische Behandlung empfohlen (Vanholder et al. 2010). Zusätzlich zur systemischen antibiotischen Therapie ist eine Katheterentfernung indiziert bei schweren Begleitkomplikationen wie z. B. Sepsis oder metastatischer Infektion, bei Persistenz der Bakteriämie oder bei klinischen Infektzeichen über 48 bis 72 h trotz antibiotischer Therapie, bei Infektion durch *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, multiresistente Erreger oder Pilze und Tunnelinfekt mit Fieber. Eine erneute Vorhofkatheter-Implantation soll dann vorgenommen werden, wenn der Patient für 48 bis 72 Stunden afebril ist, das CRP sich normalisiert und die Blutkulturen sich negativ zeigen (Vanholder et al. 2010). Für die Vorgabe der Normalisierung des CRP-Wertes gibt es bis dato jedoch keine Evidenzen. Außerdem zeigte sich in der Studie von Sethi und Mitarbeitern aus dem Jahr 1988, dass ein Drittel der Hämodialysepatienten ein erhöhtes CRP aufwiesen (Sethi et al. 1988). In verschiedenen Studien zwischen 1988 und 2000 variiert die Proportion von Hämodialysepatienten mit CRP-Erhöhung ohne offensichtliche Ursache von 21% bis 65% (Arici und Walls 2001). Der Katheterwechsel über Draht beinhaltet das Risiko, dass der vorhandene Katheter-Tunnel als Infektionsweg bestehen bleibt.

Der Prophylaxe Katheter-assoziiierter Infektionen dienen die Einhaltung der Hygienemaßnahmen seitens der Patienten und des Pflegepersonals. Dazu können antimikrobielle Katheter-Lock-Lösungen, z.B. mit Zitrat (Yahav et al. 2008, Labriola et al. 2008) sowie die Applikation von lokaler Antibiotika am Katheter-Exit beitragen (James et al. 2008, Rabindranath et al. 2009, Tacconelli et al. 2003).

1.3 Fragestellung

Angesichts der hohen Prävalenz der Verwendung von Vorhofkathetern und des direkten Zusammenhangs mit Katheter-assoziiierter Bakteriämie, welche ungünstige Effekte bei der Morbidität und Mortalität und Kosten bezüglich Hämodialysepatienten bewirken, werden verschiedene vorbeugende Maßnahmen empfohlen (Silva et al. 2014). Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist zu untersuchen, ob ein erhöhter CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation als möglicher Surrogatparameter für eine bestehende Infektion einen prädiktiven Wert im Hinblick auf eine Katheter-assoziierte Komplikation bzw. Infektion hat.

2. Patienten und Methoden

2.1 Projektbeschreibung

Wir haben eine retrospektive, monozentrische klinische Datenanalyse medizinischer Unterlagen von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. Ziel dieser Analyse war die Betrachtung des Risikos der Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation innerhalb von drei Monaten nach der Implantation eines Vorhofkatheters in Zusammenhang mit dem CRP-Wert zum Zeitpunkt der Implantation des Vorhofkatheters.

2.2 Datensammlung

Nach positivem Votum der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen haben wir eine Auswertung medizinischer Unterlagen von Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2013 ein Vorhofkatheter zur Hämodialyse entweder durch die Abteilung Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie oder durch die Klinik Nephrologie und Rheumatologie unseres Hauses implantiert wurde, durchgeführt.

Die Patienten wurden durch die Kodierung des operativen Eingriffs (Vorhofkatheter-Implantation) als Prozedur unter den OPS-Kodes 5-399.5 und 5-399.4 im Software SAP NetWeaver (SAP GUI für Windows, 730 Final Release, Version 7300.2.4.1083) identifiziert, und die entsprechenden Patientenakten wurden besorgt.

Die notwendigen klinischen und laborchemischen Informationen wurden primär aus der elektronischen Patientenakte „ixserv“ und aus den konventionellen Patientenakten des Universitätsklinikums Göttingen eruiert.

Ergänzende Informationen bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs der Patienten während der Nachbeobachtungszeit außerhalb unseres Hauses waren jedoch von auswärtigen Kliniken, Dialyse- und Arztpraxen erforderlich. Den weiterbehandelnden Ärzten wurden entsprechenden Fragebögen

zugesandt. Über die notwendige Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht war bereits mit den Patienten telefonisch gesprochen worden. Eine schriftliche, von den Patienten unterschriebene Einverständniserklärung wurde den weiterbehandelnden Ärzten ausgehändigt.

2.3 Patientenaufklärung

Die Kontaktaufnahme mit den Patienten erfolgte telefonisch sowie auf dem Postwege durch verschlossenen Brief mit Patientenaufklärung bezüglich der Studie und Patienteneinverständniserklärung. War der Patient nicht einwilligungsfähig, wurde der Betreuer kontaktiert. Im Falle eines Ablebens eines Patienten wurden die nächsten Angehörigen des Patienten telefonisch und auf dem Postwege kontaktiert.

2.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für unsere Studie waren zum einen die Ablehnung der Datenanalyse bzw. eine fehlende Einwilligung seitens der Patienten sowie zum anderen eine aktive Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Katheterimplantation. Keiner der einschussfähigen Patienten hat die Teilnahme an der Studie abgelehnt. Jedoch wurden 13 der 150 Patienten wegen einer aktiven Tumorerkrankung ausgeschlossen, elf davon litten unter einem Multiplen Myelom, einer unter einem Rektumkarzinom und eine unter einem metastasierten Endometriumkarzinom.

2.5 Patientendaten und Eigenschaften

Erhoben wurden epidemiologische Daten wie z.B. das Alter des Patienten am Tag der Implantation, das Geschlecht sowie das Datum der Anlage des Vorhofkatheters, Daten zur medizinischen Vorgeschichte der Patienten, zu

infektiösen Ereignissen, laborchemischen Parametern, therapeutischen Maßnahmen, zum Krankheitsverlauf und zu mikrobiologischen Ergebnissen. Die mikrobiologischen Befunde innerhalb von drei Monaten sowohl vor als auch nach Vorhofkatheter-Implantation wurden registriert.

Zur nephrologischen Vorgeschichte wurde die Grunderkrankung, die zur Dialysepflichtigkeit geführt hatte, sowie der Umstand, ob es sich um ein akutes Nierenversagen oder um eine akut auf chronische Nierenfunktionsverschlechterung handelte, dokumentiert.

Darüber hinaus wurden Informationen zu verschiedenen Dialyse-assoziierten Einflussvariablen gesammelt, wie die gesamte Anzahl der gelegten Vorhofkatheter bei jedem einzelnen Patienten, vorherige Vorhofkatheter-Infekte in der Anamnese, die Dauer der Dialysepflichtigkeit, eine passagere Hämodialyse über einen temporären Dialysekatheter (Shaldon-Katheter) und das Gefäß des implantierten Vorhofkatheters.

Zusätzlich wurden Endpunkt-relevante Komorbiditäten (Diabetes mellitus Typ I und II, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease)), das Vorhandensein systemischer Immunsuppression und kulturelle Nachweise von Keimen im Blut oder in Abstrichen dokumentiert.

Wir haben jede Implantation nur dann als neues Ereignis in der Datensammlung registriert, wenn diese drei Monate nach der letzten Implantation und somit nach Beendigung unserer Beobachtungszeit durchgeführt wurde.

2.6 CRP-Wert

Bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv wurde der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-Implantation dokumentiert. Der Normbereich lag in unserem Labor zwischen 0 und 5,0 mg/l. Wenn der CRP-Wert am genauen Datum der Implantation nicht bestimmt worden war, wurden CRP-Werte bis maximal zwei Tage vor oder nach dem Implantationsdatum akzeptiert. Bei

insgesamt sieben Patienten lagen keine entsprechenden CRP-Werte vor. Diese Patienten konnten somit nicht ausgewertet werden.

2.7 Primäre und sekundäre Endpunkte

Es wurden drei primäre und drei sekundäre Endpunkte festgelegt und in einem Zeitraum von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantationsdatum untersucht.

Der erste primäre Endpunkt war eine Infektion des Vorhofkatheters. Diese wurde in lokale Infektion, eine so genannte „Exit-Infektion“ (bekannt auch als „KAST-Infektion“, Katheter-Austrittsstelle-Infektion) oder „Tunnel-Infektion“ und in eine systemische Infektion unterschieden.

Der zweite primäre Endpunkt war die Dauer des stationären Aufenthaltes. Speziell wurde die Zahl der Tage der Hospitalisierung vom Tag der Implantation bis zum Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus berechnet. Für die Patienten, die im Rahmen dieses Aufenthaltes verstorben sind, wurde die Zahl der Tage der Hospitalisierung vom Tag der Implantation bis zum Tag ihres Todes berechnet.

Der dritte primäre Endpunkt war der Tod des Patienten innerhalb der dreimonatigen Beobachtungszeit.

Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte weitere medizinische Maßnahmen untersucht. Dazu gehörten erstens die Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, zweitens die Re-Hospitalisierung des Patienten und drittens die Behandlung mit Antibiotika. Bezüglich der antibiotischen Therapie wurden zusätzlich die genauen antiinfektiven Substanzen, die zur antibiotischen Therapie appliziert wurden, dokumentiert.

Als gemeinsamer Endpunkt wurde das Auftreten von mindestens einem der folgenden Endpunkte definiert: Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch), Tod, Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, Re-Hospitalisierung des Patienten und die Behandlung mit Antibiotika.

Alle Endpunkte wurden bezüglich der CRP-Werte zum Zeitpunkt der Implantation des Vorhofkatheters verglichen.

2.7.1 Fehlende Informationen bezüglich der Endpunkte

Bei 25 implantierten Vorhofkathetern war die Nachbeobachtung bezüglich der Endpunkte innerhalb der nächsten drei Monate nach Implantation aufgrund von unvollständigen Informationen nicht möglich.

2.8 Statistik

Das statistische Design wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen erstellt.

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Software-Pakets STATISTICA 12.7 für Windows der Firma StatSoft (StatSoft (Europe) GmbH, Hoheluftchaussee 112, 20253 Hamburg).

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung (\pm SD) erfasst. Es wurde für alle statistischen Tests ein Signifikanzniveau von 5% (d.h. $p \leq 0,05$) festgelegt. In den Tabellen sind statistisch signifikante Unterschiede mit * gekennzeichnet bei $p \leq 0,05$.

Die über einen Zeitraum von zehn Jahren erhobenen Daten wurden zuerst deskriptiv aufbereitet.

2.8.1 Analyse der Endpunkte bezüglich der CRP-Werte

Die CRP-Werte (stetige Variable) wurden für die Wahl der geeigneten statistischen Tests auf Normalverteilung überprüft und zeigten sich nicht normalverteilt.

2.8.1.1 Binäre Endpunkte und CRP-Werte

Zu den binären Endpunkten unserer Studie gehören die Infektion des Vorhofkatheters, eine Katheter-Austrittsstelle-Infektion oder systemische Infektion, die Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, die Re-Hospitalisierung des Patienten, die Behandlung mit Antibiotika und der Tod des Patienten.

Beim Vergleich der zwei Gruppen der binären Endpunkte (zwei unverbundene Stichproben) bezüglich der nicht normalverteilten CRP-Werte wurde der Mann-Whitney U-Test eingesetzt.

Außerdem wurde zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Endpunktes basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“ die logistische Regression verwendet.

2.8.1.2 Quantitative Endpunkte und CRP-Werte

Zu den quantitativen Endpunkten unserer Studie gehört die Dauer des stationären Aufenthaltes für die Vorhofkatheter-Implantation in Tagen.

Der Zusammenhang zwischen diesem Endpunkt und den CRP-Werten wurde mittels Korrelation untersucht.

2.8.2 Analyse der Endpunkte bezüglich weiterer Einflussfaktoren

2.8.2.1 Binäre Endpunkte und weitere Einflussfaktoren

Unterschiede für nominale bzw. binäre Variablen (z.B. Geschlecht, Diabetes mellitus, Immunsuppression usw.) bei den unverbundenen Stichproben der zwei Gruppen der binären Endpunkte wurden mittels Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Voraussetzungen: Fallzahl > 60, erwartete

Anzahl pro Feld ≥ 5) oder mit dem exakten Test nach Fisher (wenn die Voraussetzungen für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren) auf statistische Signifikanz überprüft.

Darüber hinaus wurde zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Endpunktes basierend auf verschiedenen kategorialen (z.B. Geschlecht, Diabetes mellitus usw.) oder stetigen (z.B. Alter) Einflussgrößen die logistische Regression verwendet.

2.8.2.2 Quantitative Endpunkte und weitere Einflussfaktoren

Bei Vergleichen von den unverbundenen Stichproben der zwei Gruppen der verschiedenen nominalen Einflussfaktoren (z.B. Diabetes mellitus, vorherige Vorhofkatheter-Infektion usw.) bezüglich der kontinuierlichen nicht normalverteilten Dauer des stationären Aufenthaltes als Endpunkt wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet.

2.8.3 Vergleich zwischen den Fällen mit vollständigen und unvollständigen Nachbeobachtungsdaten

Wie bereits erwähnt, konnten bei 25 implantierten Vorhofkathetern keine Daten bezüglich der primären Endpunkte innerhalb der Nachbeobachtungszeit von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation erhoben werden.

Die zwei dadurch entstehenden Patientengruppen, mit und ohne vollständigen Follow-up, wurden auf Unterschiede bezüglich des Alters und der CRP-Werte zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation untersucht.

2.9 Archivierung und Datenschutz

Alle im Rahmen der klinischen Prüfung anfallenden Daten unterlagen dem Datenschutz. Personenbezogene Daten (außer Geburtsdatum, Alter, Geschlecht) wurden vom Leiter der klinischen Prüfung bzw. seinem Vertreter nicht weitergegeben. Die Weitergabe von Prüfbögen und die Datenspeicherung zur Auswertung erfolgten nur mit pseudonymisierten Daten der Probanden. Dazu wurde jedem Patienten eine Fallnummer zugeordnet. Eine Zuordnung der persönlichen Daten zu den Datenanalysen-Daten durfte nur der Studienleiter bzw. sein Vertreter vornehmen. Nach Abschluss der Datenanalyse wurden die Prüfungsunterlagen gemäß den Bestimmungen des Datenschutzes verwaltet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Im Zeitraum vom 2004 bis 2013 wurden bei insgesamt 150 Patienten permanente Vorhofkatheter zur Hämodialyse implantiert.

Zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation litten 13 Patienten unter einer aktiven Tumorerkrankung und wurden aus diesem Grund aus unserer Studie ausgeschlossen. Zusätzlich gab es bei sieben Patienten keine Bestimmung des CRP-Wertes am Tag der Vorhofkatheter-Implantation oder maximal zwei Tage vor oder nach dem Implantationsdatum. Diese Patienten konnten ebenso im Rahmen unserer Studie nicht evaluiert werden.

Wir untersuchten insgesamt 151 Vorhofkatheter, die bei dem Patientenkollektiv von 130 Patienten implantiert wurden. Bei 14 Patienten (10,8%) war eine mehrfache Vorhofkatheter-Implantation notwendig, somit wurden 1,16 Vorhofkatheter pro Patient implantiert.

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation betrug 68,8 ($\pm 12,8$) Jahre. Der jüngste Patient war 25 und der älteste 87 Jahre alt, der Median lag bei 71 Jahren.

Von insgesamt 151 untersuchten Vorhofkathetern erfolgte in 83 Fällen die Implantation bei einem männlichen Patienten, in 68 Fällen waren die Patienten weiblich.

3.1.1 Zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung

Die Patienten waren entweder im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz bei unterschiedlicher Grunderkrankung oder im Rahmen eines akuten Nierenversagens dialysepflichtig.

Die häufigste Ursache der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz war eine diabetische Nephropathie. Bei 46 der 130 Patienten (35,4%) wurde eine

diabetische Nephropathie beschrieben. 60 Patienten (46,2%) litten an Diabetes mellitus Typ II und zwei Patienten (1,5%) an Diabetes mellitus Typ I.

Als zweithäufigste Ursache dokumentierten wir die Nephrosklerose, die bei 33 Patienten (25,4%) zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hat.

Eine Glomerulonephritis führte bei 16 Patienten (12,3%) und ein postoperatives Nierenversagen (z.B. nach kardiochirurgischen Operationen) bei zwölf Patienten (9,2%) zur Dialysepflichtigkeit. Acht Patienten (6,2%) waren wegen Schrumpfnieren und sieben Patienten (5,4%) im Rahmen eines kardiorenalen Syndroms dialysepflichtig. Des Weiteren führten eine Kontrastmittel-Nephropathie und ein Nierenzell-Karzinom jeweils bei fünf Patienten, Zystennieren bei vier Patienten, Pyelonephritis bei drei Patienten, Rhabdomyolyse, hämolytisch urämisches Syndrom und Hydronephrose bei jeweils zwei Patienten und Analgetika-Nephropathie bei einem weiteren Patienten zur Dialysepflichtigkeit.

Bei 34 Patienten lagen mehr als eine Grunderkrankung als Ursache des dialysepflichtigen Nierenversagens vor. Insbesondere wurden bei elf Patienten sowohl eine diabetische Nephropathie als auch eine Nephrosklerose beschrieben.

Eine Nephropathie mit Dialysepflichtigkeit unklarer Genese lag bei 22 Patienten (19,2%) vor.

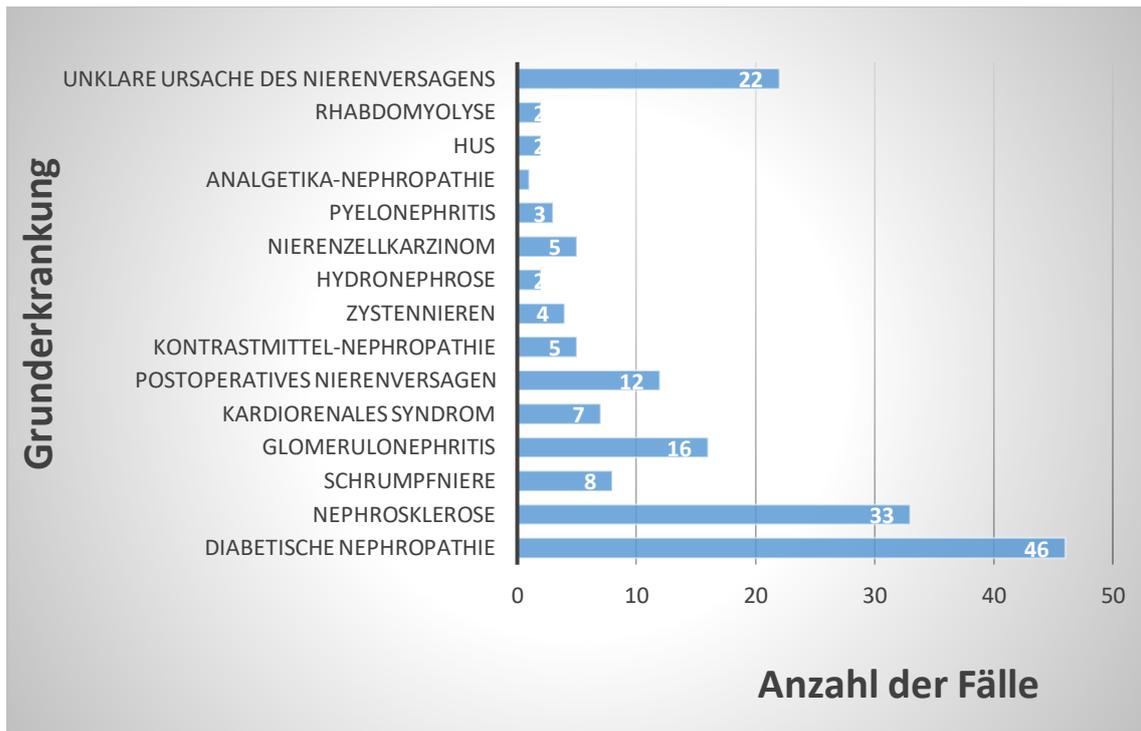


Abbildung 1: Grunderkrankung der Patienten mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

3.1.2 Akutes, akut auf chronisches und chronisches Nierenversagen

In 104 Fällen (68,9%) einer Vorhofkatheter-Implantation war der Grund ein akutes Nierenversagen oder ein akutes Nierenversagen auf dem Boden einer chronischen Niereninsuffizienz (akut auf chronisches Nierenversagen). In 45 Fällen (29,8%) bestand bereits vor der Vorhofkatheter-Implantation eine chronische Dialysepflichtigkeit (Dialysepflichtigkeit über einen Monat bestehend). Bei den restlichen zwei Fällen wurde ein Vorhofkatheter im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz, jedoch vor dem Eintreten eines akuten auf chronischen Nierenversagens implantiert.

In 109 Fällen (72,2%) wurde vor der Vorhofkatheter-Implantationen ein temporärer Dialysekatheter (Shaldonkatheter) entweder zur Akut-Dialyse oder überbrückend (z.B. nach Entfernung des liegenden Vorhofkatheters und vor Implantation des nächsten Vorhofkatheters) implantiert.

Die mittlere Dauer der Dialysepflichtigkeit unter den chronischen Dialysepatienten zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation betrug 37,3 (\pm 58,3) Monate. Die längste Dauer der Dialysepflichtigkeit lag bei 360 Monaten und die kürzeste bei zwei Monaten, der Median lag bei 21 Monaten.

3.1.3 Komorbiditäten

Bezüglich der Komorbiditäten lag wie bereits unter 3.1.1. erwähnt bei 62 Patienten (47,7%) ein Diabetes mellitus vor. Bei 60 Patienten (46,2%) handelte es sich um Diabetes mellitus Typ II und bei zwei Patienten um Diabetes mellitus Typ I. Insgesamt 82 Patienten (63,1%) litten an einer Herzinsuffizienz und 67 Patienten (51,5%) an einer KHK. Darüber hinaus wiesen 118 Patienten (90,8%) unseres Patientenkollektivs eine arterielle Hypertonie auf. 19 Patienten (14,6%) hatten eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Vorerkrankung.

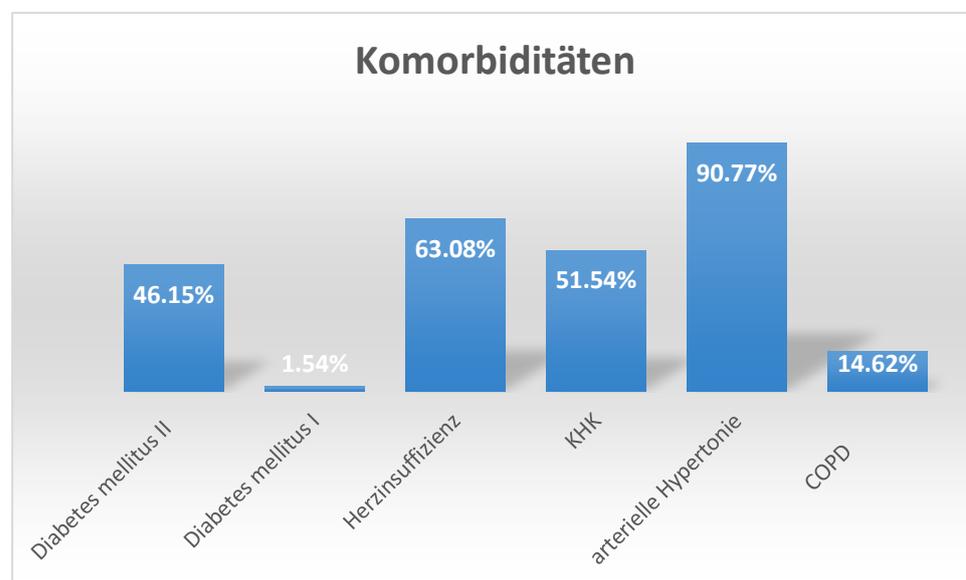


Abbildung 2: Komorbiditäten der Patienten mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

3.2 CRP-Werte

Die CRP-Werte (stetige Variable) wurden auf Normalverteilung überprüft und zeigten sich nicht normalverteilt.

Der mittlere CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation lag bei 29,3 mg/l (\pm 26,8). Der niedrigste CRP-Wert betrug 0,8 mg/l und der höchste 130,8 mg/l, der Median lag bei 24,7 mg/l (IQR 9,4-38,3 mg/l).

Wie unter 2.7.1. beschrieben, war bei 25 implantierten Vorhofkathetern die Nachbeobachtung bezüglich der Endpunkte innerhalb der nächsten drei Monate nach Implantation aufgrund von unvollständigen Informationen nicht möglich. In dieser Gruppe lag der mittlere CRP-Wert bei 39,6 mg/l (\pm 25,1). Bei den restlichen 126 implantierten Vorhofkathetern, die vollständig nachbeobachtet werden konnten, lag der mittlere CRP-Wert bei 27,2 mg/l (\pm 26,8). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) der CRP-Werte zwischen diesen zwei Gruppen.

3.3 Primäre Endpunkte und CRP-Werte

Wie unter 2.7. bereits erwähnt, wurden drei primäre Endpunkte festgelegt, und zwar die Vorhofkatheter-Infektion, unterteilt in lokale Infektion und systemische Infektion, der Tod des Patienten innerhalb der drei Monate der Beobachtungszeit sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes nach der Implantation. Auf diese wird nun im Folgenden genauer eingegangen.

3.3.1 Vorhofkatheter-Infektion

Bei insgesamt 27 implantierten Vorhofkathetern (17,9%) wurde eine Infektion, lokal und/oder systemisch entsprechend einer Rate von 2,85 Ereignissen pro 1000 Kathetertage, innerhalb von drei Monaten nach der Implantation dokumentiert. Bei sechs Fällen (4%) handelte es sich um eine lokale Infektion,

entsprechend einer Rate von 0,59 Ereignissen pro 1000 Kathetertage und bei 23 Fällen (15,2%) um eine systemische Infektion entsprechend einer Rate von 2,26 Ereignissen pro 1000 Kathetertage. In zwei Fällen ist sowohl eine lokale als auch eine systemische Infektion aufgetreten.

3.3.1.1 Lokale Infektion

Der mittlere CRP-Wert in der Gruppe mit lokaler Infektion lag bei 14,4 mg/l (\pm 18,3) und in der Gruppe ohne lokale Infektion bei 27,9 mg/l (\pm 27,0). Im Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ($p=0,14$).

3.3.1.2 Systemische Infektion

In der Gruppe mit systemischer Infektion betrug der mittlere CRP-Wert 31,0 mg/l (\pm 22,4) und in der Gruppe ohne systemische Infektion 26,4 mg/l (\pm 27,7). Hier gab es ebenfalls zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied des CRP-Werts ($p=0,12$).

Mittels logistischer Regression zeigte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion, basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“, nicht signifikant erhöht ($p=0,46$).

3.3.2 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes bis zur Entlassung oder Tod des Patienten nach der Vorhofkatheter-Implantation betrug 11,4 Tage (\pm 15,4) und der Median lag bei sieben Tagen.

Zwischen den CRP-Werten und der Dauer des stationären Aufenthaltes zeigte sich eine schwache positive Korrelation ($r_{sp}=0,23$).

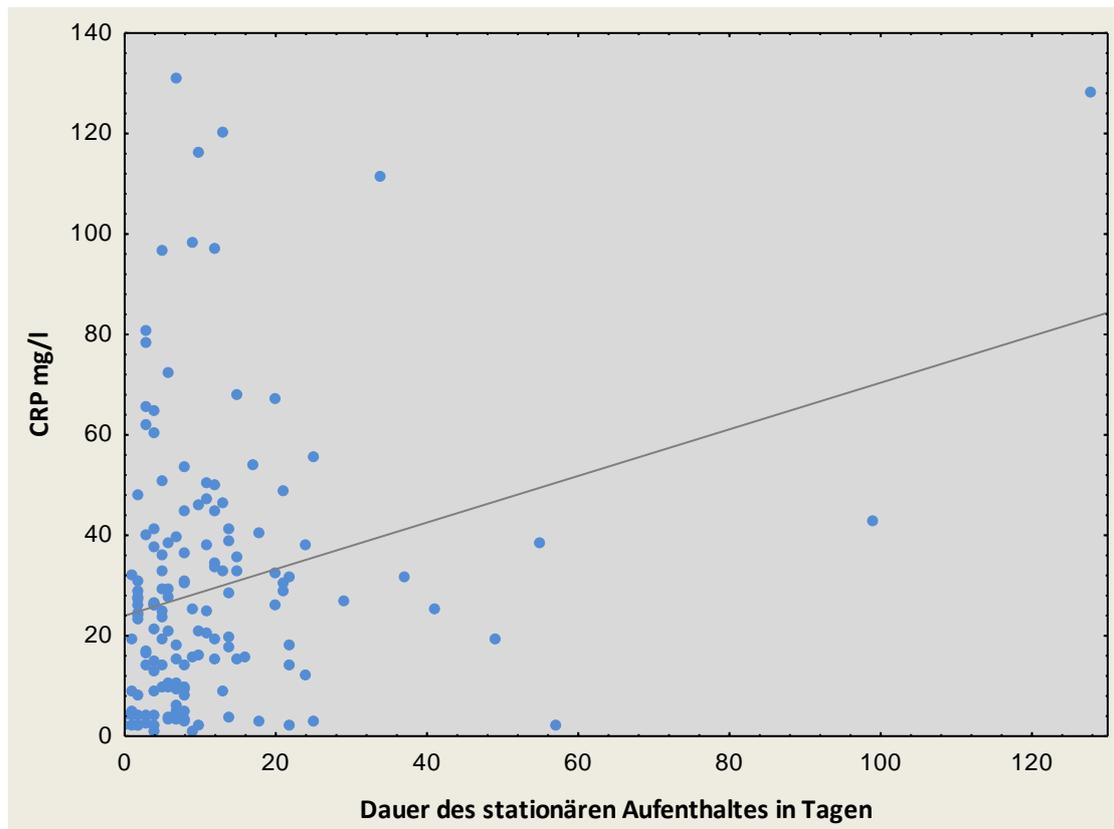


Abbildung 3: Streudiagramm: Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen und CRP-Werte

3.3.3 Tod des Patienten

Innerhalb der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit wurden 22 Todesfälle (14,7%) dokumentiert. Der CRP-Wert der Verstorbenen betrug im Mittel 30,4 mg/l ($\pm 19,4$). Im Vergleich dazu zeigte sich in der Gruppe der während der Beobachtungszeit nicht Verstorbenen ein durchschnittlicher CRP-Wert von 26,6 mg/l ($\pm 28,2$). Dieser CRP-Wert-Unterschied war beim Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,08$).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Endpunktes „Tod“ basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“ mittels logistischer Regression war nicht signifikant erhöht ($p=0,5$).

3.4 Sekundäre Endpunkte und CRP-Werte

Wie bereits unter 2.7. erwähnt, wurden darüber hinaus als sekundäre Endpunkte weitere medizinische Maßnahmen untersucht. Dazu gehörten erstens die Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, zweitens die Re-Hospitalisierung des Patienten und drittens die Behandlung mit Antibiotika. Bezüglich der antibiotischen Therapie wurden zusätzlich die genauen antiinfektiven Substanzen, die zur antibiotischen Therapie appliziert wurden, dokumentiert.

3.4.1 Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision

In 30 Fällen (19,9%) wurde der implantierte Vorhofkatheter innerhalb von drei Monaten nach Implantation entfernt und/oder revidiert. Das entspricht einer Rate von 2,95 Ereignissen pro 1000 Kathetertage. Der durchschnittliche CRP-Wert in diesen Fällen betrug 30,9 mg/l (± 28). Unter den Fällen, bei denen keine Entfernung und/oder Revision notwendig war, lag der mittlere CRP-Wert bei 26,1 mg/l ($\pm 26,5$). Dieser CRP-Wert-Unterschied war nicht signifikant ($p=0,26$).

Auch nach logistischer Regression war die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“, nicht signifikant erhöht ($p=0,6$).

3.4.2 Re-Hospitalisierung des Patienten

In 34 Fällen (22,5%) kam es innerhalb von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation zu einer stationären Wiederaufnahme des Patienten. In diesen Fällen betrug der mittlere CRP-Wert 27,4 mg/l ($\pm 22,8$). In den restlichen Fällen, bei denen in dem genannten Zeitraum keine Re-Hospitalisierung erfolgte, lag der durchschnittliche CRP-Wert bei 27,2 mg/l ($\pm 28,3$). Dieser CRP-Wert-Unterschied war nicht signifikant ($p=0,57$).

3.4.3 Behandlung mit Antibiotika

In 25 Fällen (16,6%) wurde eine antibiotische Therapie durchgeführt. Bei diesen Fällen betrug der durchschnittliche CRP-Wert 31,3 mg/l ($\pm 23,5$). Der mittlere CRP-Wert in der nicht mit Antibiotika behandelten Gruppe lag bei 26,2 mg/l ($\pm 27,6$). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,14$).

Auch nach logistischer Regression war die Wahrscheinlichkeit für die Behandlung mit Antibiotika, basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“, nicht signifikant erhöht ($p=0,6$).

3.4.3.1 Antiinfektive Substanzen

In den 25 Fällen mit antibiotischer Behandlung wurden insgesamt 63 antiinfektive Substanzen eingesetzt, also 2,52 Substanzen pro Fall. Am häufigsten, in 17 Fällen (68%), wurde Vancomycin verabreicht. Am zweithäufigsten wurden Carbapeneme (zwölf Fälle (48%)) eingesetzt, gefolgt von Chinolonen (acht Fälle (32%)), Penicillin und Cephalosporinen (jeweils sechs Fälle (24%)), Makroliden und Antimykotika (jeweils drei Fälle (12%)) sowie Metronidazol, Clindamycin, Daptomycin und Rifampicin (jeweils zwei Fälle (8%)).

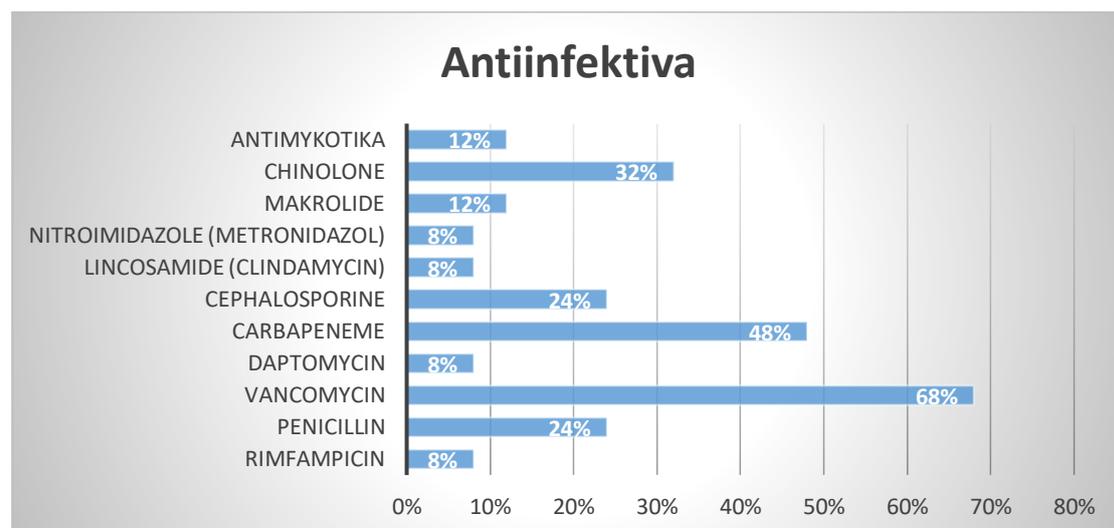


Abbildung 4: Verwendete Antiinfektiva bei den 25 Fällen mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

3.5 Kombiniertes Endpunkt/Komplikation und CRP-Werte

Wie bereits unter 2.7. erwähnt, wurde als gesamter Endpunkt das Auftreten von mindestens einem der folgenden Endpunkte definiert: Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch), Tod, Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, Re-Hospitalisierung des Patienten und die Behandlung mit Antibiotika.

Gemäß dieser Definition wurde der gesamte Endpunkt in 56 Fällen erreicht. In dieser Gruppe betrug der durchschnittliche CRP-Wert 28,3 mg/l (\pm 24,3). In der Gruppe der Fälle, bei denen keiner der genannten Endpunkte/Komplikationen auftrat, zeigte sich ein mittlerer CRP-Wert von 26,4 mg/l (\pm 28,8). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,21$).

Auch nach logistischer Regression war die Wahrscheinlichkeit für den gesamten Endpunkt, basierend auf der Einflussgröße „CRP-Wert“, nicht signifikant erhöht ($p=0,69$).

3.6 Primäre und sekundäre Endpunkte und weitere Einflussfaktoren

Zusätzlich zu den im Vordergrund stehenden CRP-Werten wurden weitere Parameter, im Einzelnen das Alter, das Geschlecht, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Immunsuppression, der mikrobiologische Nachweis eines Keimes, vorherige Vorhofkatheter-Infekte, das Vorliegen eines temporären Dialysekatheters und die Lokalisation des implantierten Vorhofkatheters als Einflussfaktoren für das Auftreten der primären und sekundären Endpunkte untersucht.

Nach logistischer Regression war, basierend auf den Einflussfaktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Diabetes mellitus“, „Immunsuppression“, „temporärer Dialysekatheter“ und „Lokalisation des implantierten Vorhofkatheters“, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Vorhofkatheter-Infektion (lokal und/oder systemisch), einer Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision,

einer Re-Hospitalisierung, einer Behandlung mit Antibiotika und von Todesfällen jeweils nicht signifikant erhöht.

Einfluss- faktoren	Endpunkte					
	IS	TDK	DM	LK	Sex	Age
Infektion	0,75	0,37	0,23	0,90	0,86	0,62
Entfernung/Revision	0,54	0,49	0,60	0,60	0,45	0,30
Re-Hospitalisierung	0,75	0,44	0,90	0,70	0,58	0,54
Antibiotika-Gabe	0,75	0,16	0,10	0,26	0,26	0,95
Tod	0,08 Chi ²	0,14	0,70	0,30	0,18	0,10
Verweildauer	0,95 MWU	0,27 MWU	0,95 MWU	0,42	-	-

Tabelle 1: p-Werte weiterer Einflussfaktoren (Immunsuppression (IS), temporärer Dialysekatheter (TDK), Diabetes mellitus (DM), Lokalisation des Vorhofkatheters (LK), Geschlecht (Sex) und Alter (Age)) bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte. Berechnung, wenn nicht anders bezeichnet, nach logistischer Regression, ansonsten nach Pearson-Chi-Quadrat-Test (Chi²) oder Mann-Whitney U-Test (MWU).

Das Vorhandensein eines temporären Dialysekatheters (Shaldon-Katheter) wurde in 109 Fällen (72,2%) dokumentiert.

In unserem Patientenkollektiv erfolgte die Vorhofkatheter-Implantation am häufigsten in die Vena subclavia (49,01%), am zweithäufigsten in die Vena jugularis (37,75%) und am dritthäufigsten in die Vena cephalica (13,25%).

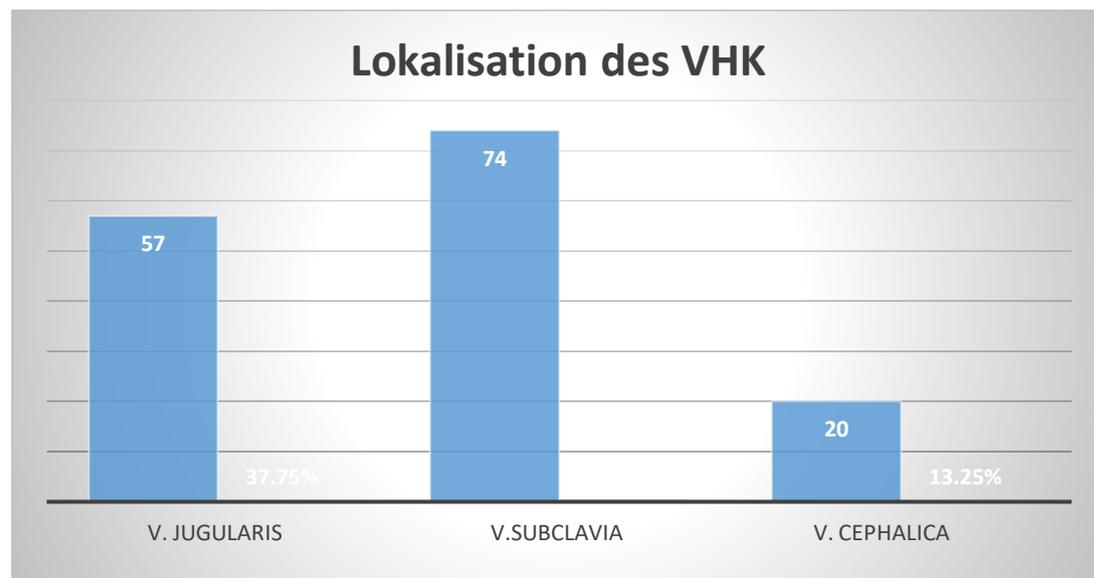


Abbildung 5: Lokalisation der Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

3.6.1 Vorherige Vorhofkatheter-Infekte

In sieben der 15 Fälle (46,7%) mit vorheriger Vorhofkatheter-Infektion entwickelte sich eine erneute Infektion (lokal oder systemisch) des Vorhofkatheters innerhalb von drei Monaten nach Implantation. In 20 der 111 Fälle (18%) ohne vorherige Vorhofkatheter-Infektion entwickelte sich ebenfalls eine Infektion (lokal oder systemisch). Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,02$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Infektion (lokal oder systemisch), basierend auf der Einflussgröße „vorheriger Vorhofkatheter-Infekt“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,03$).

Darüber hinaus wurden in sechs der 15 Fälle (40%) mit vorheriger Vorhofkatheter-Infektion innerhalb von drei Monaten nach Implantation Antiinfektiva eingesetzt. In 19 der 111 Fälle (17,1%) ohne vorherige Vorhofkatheter-Infektion wurden ebenfalls antiinfektive Substanzen verabreicht. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,03$). Die Wahrscheinlichkeit für die Gabe von Antiinfektiva, basierend auf der Einflussgröße „vorheriger Vorhofkatheter-Infekt“, war nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,04$).

Bei allen 22 Todesfällen wurde keine vorherige Vorhofkatheter-Infektion dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne vorherige Vorhofkatheter-Infektion bezüglich des Endpunktes Tod präsentierte sich nicht signifikant ($p=0,06$).

In fünf der 15 Fälle (33,3%) mit vorheriger Vorhofkatheter-Infektion wurde innerhalb von drei Monaten nach Implantation der Vorhofkatheter revidiert und/oder entfernt. In 25 der 111 Fälle (22,5%) ohne vorherige Vorhofkatheter-Infektion wurden ebenfalls Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision durchgeführt. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,36$).

In sieben der 15 Fälle (46,7%) mit vorheriger Vorhofkatheter-Infektion war innerhalb von drei Monaten nach Implantation eine Re-Hospitalisierung notwendig. In 27 der 111 Fälle (24,3%) ohne vorherige Vorhofkatheter-Infektion wurden ebenfalls die Patienten rehospitalisiert. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,06$).

Die mittlere Verweildauer innerhalb der Fälle mit vorheriger Vorhofkatheter-assoziiertes Infektion betrug 9 ($\pm 21,5$) Tage und die mittlere Verweildauer innerhalb der Fällen ohne vorherige Vorhofkatheter-assoziiertes Infektion lag bei 11,8 ($\pm 14,3$) Tagen. Dieser Unterschied zeigte sich signifikant ($p=0,0007$). Jedoch in 70,23% der Fälle ohne vorherige Vorhofkatheter-assoziiertes Infektion lag ein akutes Nierenversagen oder akut auf chronisches Nierenversagen vor, so dass die Hämodialysebehandlung initiiert werden musste bzw. die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung, wodurch sich die mittlere Verweildauer verlängerte.

3.6.2 Mikrobiologische Befunde

Wie bereits unter 2.5. erwähnt, wurden die mikrobiologischen Befunde innerhalb von drei Monaten sowohl vor als auch nach Vorhofkatheter-Implantation registriert. In 49 von 151 Fällen (32%) konnte mindestens ein Keim nachgewiesen werden. Im Einzelnen verteilten sich die Keimnachweise wie folgt: In 30 Fällen (19,9%) wurde mindestens ein Keim im Blut nachgewiesen, in 21 Fällen (13,9%) mindestens ein Keim an der Venenkatheter-Spitze, in 20 Fällen (13,2%) mindestens ein Keim im Urin, in 18 Fällen (11,9%) mindestens ein Keim auf der Haut, in jeweils 13 Fällen (8,6%) im Nasen-Rachenbereich bzw. an der KAST, in acht Fällen (5,3%) im Trachealsekret/Sputum und in jeweils einem Fall (0,7%) an der Schrittmachersonde, an der Vorhofkatheter-Spitze und aus den Dialysat bei CAPD.

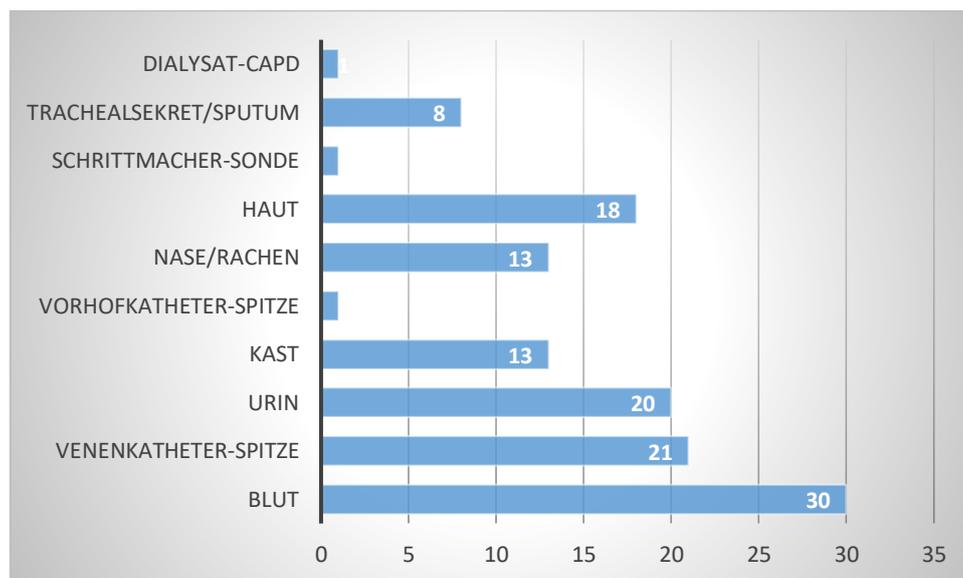


Abbildung 6: Lokalisation des Keimnachweises mit Angabe der absoluten Anzahl der Fälle jeweils drei Monate vor und nach Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

3.6.2.1 MRSA-Träger

In 21 Fällen (13,9%) konnte ein Methicillin-resistenter-Staphylococcus aureus (MRSA) nachgewiesen werden im Sinne von MRSA-Trägern. Die Fälle mit MRSA-Nachweis wurden in Bezug auf die Endpunkte untersucht.

In drei der 17 Fälle (17,6%) mit MRSA-Nachweis entwickelte sich eine lokale Vorhofkatheter-Infektion innerhalb von drei Monaten nach Implantation. In drei der 109 Fälle (2,8%) ohne MRSA-Nachweis entwickelte sich ebenfalls eine lokale Vorhofkatheter-Infektion. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,007$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer lokalen Vorhofkatheter-Infektion, basierend auf der Einflussgröße „MRSA-Träger“, war nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,026$).

Eine systemische Vorhofkatheter-Infektion zeigte sich in sieben von 17 Fällen (41,2%) mit MRSA-Nachweis und in 16 von 109 Fällen (14,7%) ohne MRSA-Nachweis. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,008$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion, basierend auf der Einflussgröße „MRSA-Träger“, war nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,012$).

Eine Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision wurde in neun von 17 Fällen (52,9%) mit MRSA-Nachweis und in 21 von 109 Fällen (19,3%) ohne MRSA-Nachweis durchgeführt. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,002$). Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, basierend auf der Einflussgröße „MRSA-Träger“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,004$).

Eine Re-Hospitalisierung war in zehn von 17 Fällen (58,8%) mit MRSA-Nachweis und in 24 von 109 Fällen (22,0%) ohne MRSA-Nachweis notwendig. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,001$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Re-Hospitalisierung, basierend auf der Einflussgröße „MRSA-Träger“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,002$).

Eine Antibiotika-Gabe erfolgte in sieben von 17 Fällen (41,2%) mit MRSA-Nachweis und in 18 von 109 Fällen (16,5%) ohne MRSA-Nachweis. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,02$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Antibiotika-Gabe, basierend auf der Einflussgröße „MRSA-Träger“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,02$).

Ein Todesfall trat in drei von 17 Fällen (17,6%) mit MRSA-Nachweis und in 19 von 109 Fällen (17,4%) ohne MRSA-Nachweis. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p=0,98$). Auch bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes zeigte sich zwischen den beiden Gruppen (mit und ohne MRSA-Nachweis) kein signifikanter Unterschied ($p=0,98$).

3.6.2.2 Keimnachweis im Blut, Urin oder Venenkatheter-Spitze vor Vorhofkatheter-Implantation

In 35 von 151 Fällen (23,2%) wurde innerhalb von drei Monaten vor der Vorhofkatheter-Implantation im Blut, Urin und/oder Venenkatheter-Spitze mikrobiologisch mindestens ein Keim nachgewiesen, im Folgenden als systemischer Keimnachweis bezeichnet. Die Fälle mit systemischem Keimnachweis wurden in Bezug auf die Endpunkte untersucht.

In 13 der 29 Fälle (44,8%) mit systemischem Keimnachweis entwickelte sich eine Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch) innerhalb von drei Monaten nach Implantation. In 14 der 97 Fälle (14,4%) ohne systemischen Keimnachweis entwickelte sich ebenfalls eine Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch). Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,0005$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch) innerhalb von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation, basierend auf der Einflussgröße „systemischer Keimnachweis“, innerhalb von drei Monaten vor Vorhofkatheter-Implantation war nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,0009$).

Eine Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision wurde in zehn von 29 Fällen (34,5%) mit systemischem Keimnachweis und in 20 von 97 Fällen (20,6%) ohne

systemischen Keimnachweis innerhalb von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation durchgeführt. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p=0,12$). Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, basierend auf der Einflussgröße „systemischer Keimnachweis“, war auch nach logistischer Regression nicht signifikant erhöht ($p=0,13$).

Eine Re-Hospitalisierung war in 14 von 29 Fällen (48,3%) mit systemischem Keimnachweis und in 20 von 97 Fällen (20,6%) ohne systemischen Keimnachweis notwendig. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,003$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Re-Hospitalisierung, basierend auf der Einflussgröße „systemischer Keimnachweis“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,004$).

Eine Antibiotika-Gabe erfolgte in zwölf von 29 Fällen (41,4%) mit systemischem Keimnachweis und in 13 von 97 Fällen (13,4%) ohne systemischen Keimnachweis. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,001$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Antibiotika-Gabe, basierend auf der Einflussgröße „systemischer Keimnachweis“, war auch nach logistischer Regression signifikant erhöht ($p=0,002$).

Ein Todesfall trat in sieben von 29 Fällen (24,1%) mit systemischem Keimnachweis und in 15 von 97 Fällen (15,5%) ohne systemischen Keimnachweis auf. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p=0,28$). Auch bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes zeigte sich zwischen den beiden Gruppen (mit und ohne systemischen Keimnachweis) kein signifikanter Unterschied ($p=0,22$).

3.6.2.3 Keimspektrum

Wie bereits unter 3.6.2. erwähnt, konnte in 49 von 151 Fällen mindestens ein Keim nachgewiesen werden. Insgesamt wurden zusammengerechnet 202 Keimnachweise aus den bereits genannten Lokalisationen im Zeitraum von drei Monaten vor bis drei Monate nach Vorhofkatheter-Implantation erbracht.

Insgesamt wurden 32 verschiedene Keime nachgewiesen. Der mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Keim war mit 25,7% der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* (14,4%), Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (MSSA) (8,9%), *Candida albicans* (6,9%), *Enterococcus faecalis* (5,4%), *Escherichia coli* (5,0%), *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis* (jeweils 4,5%), *Enterobacter cloacae* komplex (3,5%), *Klebsiella pneumoniae* (3,0%), *Serratia marcescens* (2,0%), *Citrobacter freundii* und *Enterococcus faecium* (jeweils 1,5%), Koagulase-negative Staphylokokken, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* 3-MRGN, *Corynebacterium species*, *Morganella morganii*, *Klebsiella oxytoca*, Vancomycin-resistenter *Enterococcus* (VRE) und *Candida glabrata* (jeweils 1%) sowie *Corynebacterium amycolatum*, *Candida tropicalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus schleiferi*, *Serratia ureilytica*, *Escherichia coli* ESBL, *Staphylococcus capitis*, *Corynebacterium striatum*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Acinetobacter baumannii* (jeweils 0,5%).

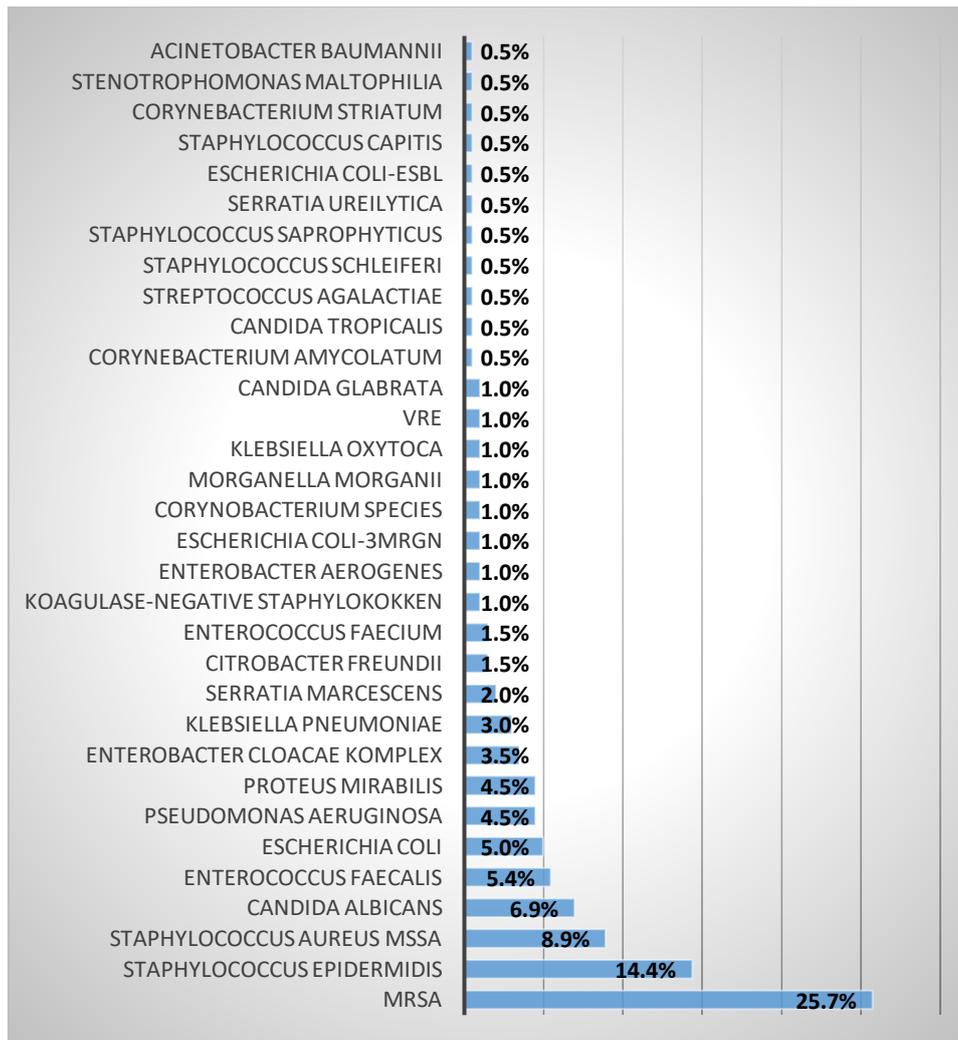


Abbildung 7: Auflistung der 32 verschiedenen Keime und deren Häufigkeit in % von insgesamt 202 erbrachten Keimnachweisen jeweils drei Monate vor und nach Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG)

4. Diskussion

Die Durchführung einer effektiven Hämodialysetherapie setzt das Vorhandensein eines sicheren großlumigen, mehrfach nutzbaren Gefäßzuganges voraus. Laut den interdisziplinären Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften von Hollenbeck et al. 2009 bezüglich der Gefäßzugänge zur Hämodialyse sollten native arteriovenöse Fisteln Prothesenshunts vorgezogen werden und Prothesenshunts den Kathetern (Hollenbeck et al. 2009). Allerdings stehen bei später fachnephrologischer Vorstellung der Patienten, bei älteren Patienten, bei Patienten mit schlechten Gefäßverhältnissen oder bei Ausfall des arteriovenösen Zugangs beziehungsweise unreifem arteriovenösen Zugang Hämodialysekatheter als alternativer Gefäßzugang zur Verfügung. Diese können sowohl temporär (nicht getunnelte Katheter) als auch dauerhaft (getunnelte Vorhofkatheter) angewendet werden.

Der Gebrauch dieser Katheter ist mit verschiedenen Risiken behaftet. Zu den häufigsten Komplikationen der Vorhofkatheter gehören Thrombosen und Infektionen, sowohl lokal (Katheterexit- oder Tunnel-Infektion) als auch systemisch. Katheter-assoziierte Blutinfektionen werden mit einer Inzidenz von 0,6-6,5/1000 Kathetertage in der Literatur beschrieben (in unserer Arbeit 2,26/1000 Kathetertage) und sind die Hauptursache für die erhöhte Mortalität von Dialysepatienten mit Vorhofkathetern (Lok und Mokrzycki 2011). Trotz der bekannten Vorteile nativer Fisteln und prothetischer Shunts gegenüber Vorhofkathetern werden nach Analyse der internationalen Daten von Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS) in Europa regional unterschiedlich 23–73% der Patienten initial über einen Katheter dialysiert, wobei in den USA dies 69% der Patienten betrifft (Ethier et al. 2008).

Wir haben eine retrospektive Datenanalyse medizinischer Unterlagen von insgesamt 150 Patienten, bei denen im Zeitraum von 2004 bis 2013 permanente Vorhofkatheter zur Hämodialyse implantiert wurden, durchgeführt. Ziel dieser Analyse war die Betrachtung des Risikos der Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation innerhalb von drei Monaten nach der Implantation

eines Vorhofkatheters in Zusammenhang mit dem CRP-Wert sowie dem Vorhandensein von sonstigen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Implantation des Vorhofkatheters.

4.1 Patientenalter

Im Rahmen unserer Arbeit wurden von Januar 2004 bis Dezember 2013 151 Vorhofkatheter bei dem Kollektiv von 130 eingeschlossenen Patienten implantiert. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation betrug 68,8 ($\pm 12,8$) Jahre und der Median lag bei 71 Jahren. Der jüngste Patient war 25 und der älteste 87 Jahre alt. In der Literatur werden bei anderen Studien, die sich mit dieser Thematik befasst haben, ähnliche Daten bezüglich des Patientenalters beschrieben. Das durchschnittliche Patientenalter in einer Studie von Brueck und Mitarbeitern lag bei 69,6 ($\pm 11,8$) Jahren mit einer Spannweite von 24 bis 92 Jahren (Brueck et al. 2004). In etwas älteren Studien wird das durchschnittliche Patientenalter mit 50,6 bis 57 Jahren jünger beschrieben (Moss et. Al 1990, Saad 1999, Trerotola et al. 1998). Dieser Unterschied des mittleren Patientenalters über die Jahre ist vermutlich ein Ausdruck des zunehmenden Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation. Wie im QuaSi-Niere-Jahresbericht 2006/2007 beschrieben, zeigt sich generell eine Zunahme des Altersmedians zu Beginn der Nierenersatztherapie von 63 Jahren im Jahr 1996 auf 70 Jahre im Jahr 2006 (Frei und Schober-Halstenberg 2008). Zu den Gründen für den steigenden Anteil an Vorhofkathetern insbesondere unter älteren Patienten gehören unter anderen die schlechteren Gefäßverhältnisse sowie schwere Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter und die einfache, meistens unkomplizierte Implantation von Vorhofkathetern, die in der Regel unter Kurznarkose/Lokalanästhesie durchgeführt wird und somit auch bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand durchgeführt werden kann.

4.2 Zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung und Komorbiditäten

Als häufigste zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung wurde in unserer Patientenpopulation die diabetische Nephropathie mit 35,4% dokumentiert. Insgesamt lag bei 47,7% unserer Patienten ein Diabetes mellitus vor. In einer aktuellen Studie aus Italien, die 484 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium IV-V nach NKF (National Kidney Foundation) untersuchte, wurde in 35,3% des Patientenkollektivs ein Diabetes mellitus dokumentiert (Turchetti et al. 2016). Hier ist jedoch erwähnenswert, dass die Genese einer Niereninsuffizienz, vor allem bei Erstdiagnose im terminalen Stadium, nicht in allen Fällen valide dokumentiert werden kann, da eine Diagnosesicherung mittels Biopsie aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenzen in diesen Fällen selten vorgenommen wird. In diesem Rahmen wird bei den meisten Diabetikern mit renaler Beteiligung keine Nierenbiopsie durchgeführt und der Diabetes mellitus wird als Ursache der Nierenerkrankung angenommen. Jedoch haben verschiedene Studien, die histologische Befunde von Nierenbiopsien von Diabetikern untersuchten, gezeigt, dass ungefähr nur ein Drittel der Fälle eine reine diabetische Nephropathie zeigt (Sharma et al. 2013).

Als zweithäufigste Ursache dokumentierten wir die Nephrosklerose, die bei 25,4% der Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hat, wobei 90,8% unseres Patientenkollektivs eine arterielle Hypertonie aufwies. Die Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz mit arteriellem Hypertonus als primäre Ursache zeigt steigende Tendenz in höherem Alter, und die Raten sind deutlich höher bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich mit der Altersgruppe 65-74 Jahre (Saran et al. 2016).

4.3 CRP-Werte

In unserer Patientenpopulation mit terminaler Niereninsuffizienz lag der mittlere CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation bei 29,3 mg/l ($\pm 26,8$)

mit einer Spanne von 0,8 mg/l bis 130,8 mg/l. Der Median betrug 24,7 mg/l (IQR 9,4-38,3 mg/l). Wie in der Studie von Arici und Walls im Jahr 2001 beschrieben, variiert die Rate von Hämodialysepatienten mit CRP-Erhöhung ohne offensichtliche Ursache in verschiedenen Studien zwischen den Jahren 1988 und 2000 von 21% bis 65%. Erhöhte CRP-Werte zeigten sich auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter konservativer Therapie oder unter Peritonealdialyse (Arici und Walls 2001). Jedoch konnte eine ältere Studie zeigen, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse höhere CRP-Werte aufweisen als Patienten unter Peritonealdialyse oder konservativer Therapie (Haubitz et al. 1996). In einer neueren Studie von 2013, die CRP-Werte von 154 Patienten in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz nach NKF (National Kidney Foundation) untersuchte, wurde gezeigt, dass die Gruppe der Patienten unter Hämodialyse (n=40, mittlerer CRP-Wert 18,17 mg/l) 5,5-fach höhere CRP-Werte aufwies als die Gruppe der Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium I (n=28). Auch die Gruppe der Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium IV (n=18, mittlerer CRP-Wert 13,5 mg/l) wies 4-fach höhere CRP-Werte auf als die Gruppe der Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium I (n=28). Insgesamt konnte diese Studie zeigen, dass der Schweregrad der Niereninsuffizienz deutlich positiv mit der Höhe des CRP-Wertes korreliert. Von dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit klinischen Infektzeichen, Tumorerkrankung, aktiver immunologischer Erkrankung, bestehender immunsuppressiver oder antiinflammatorischer Therapie sowie Patienten mit Diabetes mellitus (Tbahriti et al. 2013). Im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit sind die mittleren CRP-Werte in dieser Studie durchschnittlich niedriger (29,3 mg/l versus 18,17 mg/l). Zum einen ist die Zahl der Hämodialysepatienten (n=40) in der Studie von Tbahriti geringer und somit weniger repräsentativ, zum anderen wurde in unserem Patientenkollektiv lediglich die Tumorerkrankung als Ausschlusskriterium geltend gemacht. Somit könnten Gründe für die höheren CRP-Werte der erwähnt hohe Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus sein sowie das Vorliegen eines latenten Infektes unter Immunsuppression.

In einer weiteren Studie, in der explizit nur dialysepflichtige Typ II-Diabetiker (n=40) mit vergleichbaren Ausschlusskriterien wie in der Studie von Tbahriti

erfasst wurden, zeigte sich ein durchschnittlicher CRP-Wert von 22,4 mg/l (Nath et al. 2013). Dieser CRP-Wert-Unterschied in den Studien von Naht und Tbahriti verdeutlicht den Einfluss des Diabetes mellitus auf inflammatorische Prozesse, ausgedrückt durch einen CRP-Anstieg. In einer älteren größeren multizentrischen Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass unter Dialysepatienten diejenigen mit Diabetes mellitus signifikant höhere CRP-Werte aufweisen als solche ohne Diabetes mellitus (n=280, 24,4 mg/l versus 12,9 mg/l, $p < 0,05$) (Zimmermann et al. 1999).

In einer größeren prospektiven multizentrischen Studie aus den Vereinigten Staaten wurde bei 583 ambulanten chronischen Hämodialysepatienten einige Monate nach Anlage des Dialysezugangs der CRP-Wert bestimmt, dort lag der Median bei 7,3 mg/l (IQR 3,0-16,9 mg/l) (Banerjee et al. 2014). Dieser Wert ist deutlich niedriger als der in unserer Arbeit dokumentierte Median (24,7 mg/l (IQR 9,4-38,3 mg/l)). Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass unser Patientenkollektiv ausschließlich aus stationär behandelten Patienten bestand, die zu einem Großteil (69,8%) aufgrund eines akuten Nierenversagens oder eines akut auf chronischen Nierenversagens, zum Beispiel im Rahmen einer Infektion oder postoperativ nach kardiochirurgischen Eingriffen, neu dialysepflichtig wurden. Die übrigen Patienten waren bereits chronisch dialysepflichtig, jedoch im Rahmen eines akuten Geschehens stationär behandlungspflichtig. Diese Punkte sind mögliche Gründe für eine inflammatorische Antwort mit konsekutiver CRP-Erhöhung. Im Rahmen unserer Arbeit wurde ein einziger CRP-Wert pro Fall dokumentiert, und zwar der Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation. Es wäre sicherlich interessant gewesen, einen Überblick über die CRP-Werte zu mehreren Zeitpunkten zu haben, um diese mit dem Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation zu vergleichen. So hätte man eine Einschätzung darüber gehabt, inwieweit der hier verwendete CRP-Wert dem Baseline-Wert des einzelnen Patienten nahekommt, beziehungsweise wie ausgeprägt die relative Erhöhung des CRP-Wertes zum Zeitpunkt der Katheter-Implantation im Vergleich zu dem Baseline-Wert ist.

Wie bereits unter 2.6. erwähnt, haben wir bei der Dokumentation der CRP-Werte zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation CRP-Werte bis maximal

zwei Tage vor oder nach dem Implantationsdatum akzeptiert, wenn der CRP-Wert am genauen Datum der Implantation nicht bestimmt worden war. Bei den Fällen mit Dokumentation des CRP-Wertes nach der Implantation kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine gewisse CRP-Erhöhung postinterventionell bedingt war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Literatur vielfach belegt ist, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erhöhte CRP-Werte aufweisen. Die genaue Höhe ist dabei abhängig vom Patientenkollektiv unter besonderer Berücksichtigung von Komorbiditäten, akuten Eingriffen und Erkrankungen und selbstverständlich von dem Vorliegen einer Infektion.

Noch zu erwähnen ist, dass zwar bei den neueren in diesem Abschnitt zitierten Studien sowie auch in unserer Arbeit die CRP-Wert-Messung mit Hilfe von enzymatischen Immunadsorptionsverfahren erfolgte, die genaue Methode jedoch von Labor zu Labor variiert. Auch wurde nur in der Studie von Zimmermann und Mitarbeitern, die als einzige eine nephelometrische Methode zur CRP-Wert-Messung verwendete, ein Normwert angegeben, und zwar mit $<8\text{mg/l}$. Dieser liegt damit in der gleichen Größenordnung wie in unserer Arbeit. Es ist davon auszugehen, dass, eben weil in den anderen drei hier zitierten Studien keine explizite Angabe von Normwerten erfolgte, dieser stets im Bereich $<10\text{mg/l}$ liegt und somit eine unmittelbare Vergleichbarkeit der CRP-Werte in den Studien untereinander gut möglich ist.

4.4 Endpunkte und CRP-Werte

Wie unter 2.7. beschrieben, wurden primäre und sekundäre Endpunkte definiert, und unser Patientenkollektiv wurde für die Dauer von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation bezüglich des Auftretens dieser Endpunkte nachbeobachtet. In einer großen internationalen Studie mit über 7000 Hämodialysepatienten konnte gezeigt werden, dass Dialysezugang-assoziierte Komplikationen, unabhängig von der Art des Dialysezugangs, vor allem in den

ersten drei bis sechs Monaten nach Anlage des Dialysezugangs auftreten (Ravani et al. 2013).

4.4.1 Lokale Vorhofkatheter-Infektion

Bezüglich des primären Endpunktes „lokale Vorhofkatheter-Infektion“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied des CRP-Werts zwischen den Gruppen mit und ohne Auftreten des Ereignisses. In der Gruppe mit lokaler Vorhofkatheter-Infektion waren die durchschnittlichen CRP-Werte sogar niedriger als in der Gruppe ohne lokale Infektion, allerdings ohne statistische Signifikanz. Dies könnte durch die geringe Anzahl der Fälle mit lokaler Vorhofkatheter-Infektion (n=6 (4%), entsprechend einer Rate von 0,59 Ereignissen pro 1000 Kathetertage) bedingt sein. In einer anderen monozentrischen prospektiven Studie, die 172 ambulante Hämodialysepatienten über 18 Monate beobachtete, die über einen Vorhofkatheter dialysierten, wurde eine ähnlich niedrige Rate von 0,38 lokalen Vorhofkatheter-Infektionen pro 1000 Kathetertage beschrieben (Al-Solaiman et al. 2011). Moss und Mitarbeiter beschrieben Exit-Infektionen in 21% der Hämodialysepatienten mit Vorhofkathetern in einer Studie, die 131 Patienten über vier Jahre beobachtete (Moss et al. 1990). Zusammenfassend betrachtet ist die Rate an lokalen Infektionen in unserer Studie von der Größenordnung her vergleichbar mit vorherigen Studien. Aufgrund unserer Ergebnisse ist zu sagen, dass der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Infektion kein geeigneter Prädiktor für das Auftreten einer lokalen Infektion im Verlauf ist. Unseres Wissens gibt es in der Literatur allerdings keine weiteren Studien, die speziell die Assoziation des CRP-Wertes mit der Entwicklung einer lokalen Vorhofkatheter-Infektion untersuchten.

4.4.2 Systemische Vorhofkatheter-Infektion

Die Diagnose einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion kann sich schwierig gestalten. Die Vielfalt der entsprechenden diagnostischen Methoden und deren Variationen kann man in der Metaanalyse von Siegman-Igra et al. erkennen, in der die Daten von 22 publizierten Studien bezüglich der Genauigkeit der Methoden zur Diagnose einer Katheter-assoziierten Bakteriämie evaluiert wurden (Siegman-Igra et al. 1997). Die Definition einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion ist in der Literatur ebenfalls nicht einheitlich. In den NKF-KDOQI-Richtlinien werden folgende Definitionen für Vorhofkatheter-Infektionen aufgeführt:

- *Exit-Infektion*: Inflammation beschränkt auf die Region der Katheter-Austrittsstelle, bei getunnelten Kathetern nicht über den Cuff des Katheters hinausgehend, mit positiver Kultur vom Abstrich;
- *Tunnel-Infektion*: entzündeter, schmerzhafter Katheter-Tunnel, ggf. mit Sekretion durch die Katheter-Austrittsstelle mit positiver Abstrich-Kultur;
- *Katheter-assoziierte Bakteriämie*: positive Blutkulturen für die Präsenz von Bakterien mit oder ohne begleitendes Fieber

Die Arbeitsgruppe von CDC (Centers for Disease Control and Prevention) empfiehlt folgende Definitionen für die Katheter-assoziierten Infektionen:

- *sichere* Katheter-assoziierte Infektion: der Nachweis vom selben Keim an der Katheter-Spitze und in der periphereren oder zentralen Blutkultur bei symptomatischem Patienten ohne anderen Infektfokus;
- *wahrscheinliche* Katheter-assoziierte Infektion: rückläufige Symptome nach antibiotischer Therapie mit oder ohne Entfernung des Katheters, bei positiven Blutkulturen, aber negativen Kulturen von der Katheter-Spitze bei symptomatischem Patienten ohne anderen Infektfokus;
- *mögliche* Katheter-assoziierte Infektion: rückläufige Symptome nach antibiotischer Therapie oder nach Entfernung des Katheters, bei laborchemisch negativer Bakteriämie, bei symptomatischem Patienten ohne anderen Infektfokus (NKF-KDOQI 2006).

Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Arbeit und der Tatsache, dass die Diagnosestellung bei unserem Patientenkollektiv von unterschiedlichen Ärzten im ambulanten oder innerklinischen Bereich erfolgte, ist unbekannt, welche genauen diagnostischen Methoden und Kriterien zur Diagnosestellung einer Katheter-assoziierten Infektion verwendet wurden.

Auch die Häufigkeit des Auftretens einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion variiert in der Literatur deutlich. Im Rahmen unserer Arbeit dokumentierten wir 23 Fälle (15,2%) mit Entwicklung einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion innerhalb der drei Monate des Beobachtungszeitraums nach Vorhofkatheter-Implantation, entsprechend einer Rate von 2,26 Ereignissen pro 1000 Kathetertage. In einer prospektiven Studie von Little et al. vom Jahr 2001, die sich mit Vorhofkatheter-assoziierten Komplikationen beschäftigte, werden die Ergebnisse bezüglich Vorhofkatheter-assoziiierter Bakteriämie von anderen relevanten Studien zusammenfassend aufgeführt. Hierunter werden Raten von 0,69 bis 5,5 Ereignisse pro 1000 Kathetertage beschrieben (Little et al. 2001). Es ist nachvollziehbar, dass die Rate von Vorhofkatheter-assoziiierter Bakteriämie in den verschiedenen Studien erheblich schwankt, vor allem wenn man berücksichtigt, dass sie sowohl vom Patientenkollektiv als auch von den verwendeten Methoden und Kriterien zur Diagnosestellung abhängig ist.

In unserer Arbeit zeigten sich bezüglich des Auftretens systemischer Vorhofkatheter-Infektionen tendenziell höhere CRP-Werte in der Gruppe mit systemischer Infektion im Vergleich zu der Gruppe ohne systemische Infektion (31,0 mg/l versus 26,4 mg/l, $p=0,12$). In einer großen multizentrischen prospektiven Studie, die Risikofaktoren für das Auftreten einer Bakteriämie innerhalb einer Beobachtungszeit von sechs Monaten bei 988 Hämodialysepatienten untersuchte, zeigte sich bezüglich des mittleren CRP-Wertes ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Auftreten einer Bakteriämie (23,2 mg/l versus 14,6 mg/l, $p=0,006$) (Hoen et al. 1998). Auch wenn diese Studie eine Bakteriämie und nicht eine systemische Vorhofkatheter-Infektion als Endpunkt definierte und das Auftreten einer Bakteriämie nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Implantation eines Vorhofkatheters untersuchte, kann man schlussfolgern, dass

Hämodialysepatienten mit höheren CRP-Werten grundsätzlich ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Bakteriämie haben. In der vorliegenden Arbeit dokumentierten wir eine Tendenz für das vermehrte Auftreten von systemischen Vorhofkatheter-Infektionen (in vielen Fällen auch mit Nachweis einer Bakteriämie) bei Patienten mit höheren CRP-Werten zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation, jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine prospektive Beobachtungsstudie von Thomson et al., die eine Population von 365 Hämodialysepatienten bezüglich Risikofaktoren für Dialysekatheter-assoziierte Komplikationen über zwei Jahre beobachtete, fand keine signifikante Assoziation zwischen erhöhten CRP-Werten zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-Implantation und der Entwicklung einer Katheter-assoziierten Bakteriämie (Thomson et al. 2010). Die Studie liegt vom Konzept her näher zu unserer Arbeit, da in ihrem Rahmen die CRP-Werte vor der Implantation des Dialysekatheters bestimmt worden sind. Außerdem liegen die Median-CRP-Werte der zwei Patientenpopulationen (Median 24,7 mg/l in der vorliegenden Arbeit versus 27 mg/l in der Studie von Thomson) auf dem gleichen Niveau. Allerdings war der Beobachtungszeitraum mit zwei Jahren länger als in unserer Arbeit. Diese Tatsache bestätigt das Resultat unserer Arbeit. Zusammenfassend kann man sagen, dass der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation keinen geeigneten Prädiktor für die Entwicklung einer systemischen Vorhofkatheter-Infektion innerhalb von drei Monaten (bis zwei Jahre) nach Implantation darstellt. Interessant wäre es, zusätzlich den Zusammenhang zwischen dem Procalcitonin-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation und dem Risiko einer Katheter-assoziierten Infektion im Verlauf zu untersuchen und den vorliegenden Ergebnissen gegenüberzustellen. Man könnte spekulieren, dass ein erhöhter Procalcitonin-Wert, der spezifischer ist für eine systemische Infektion und weniger von der allgemeinen Inflammation beeinflusst wird als der CRP-Wert, eher mit einem erhöhten Risiko Katheter-assoziiierter Infektionen einhergeht als der CRP-Wert.

4.4.3 Dauer des stationären Aufenthaltes

Der nächste primäre Endpunkt unserer Arbeit war die Dauer des stationären Aufenthaltes bis zur Entlassung oder dem Tod des Patienten nach der Vorhofkatheter-Implantation. Der Mittelwert lag bei 11,4 Tagen, der Median bei sieben Tagen und es zeigte sich eine schwache positive Korrelation ($r_{sp}=0,23$) zwischen der Aufenthaltsdauer und dem CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation. In einer multizentrischen Studie aus den Vereinigten Staaten, die mehr als 900 Patienten untersuchte, bei denen eine primäre nicht-akute Koronararterien-Bypass-Operation durchgeführt wurde, zeigte sich, dass ein präoperativer CRP-Wert ≥ 3 mg/l mit signifikant längerem stationärem Aufenthalt assoziiert ist (Median von sieben Tagen in der Gruppe mit präoperativem CRP-Wert < 3 mg/l versus Median von acht Tagen in der Gruppe mit CRP-Wert ≥ 3 mg/l, $p < 0,001$) (Perry et al. 2010). Eine andere Studie, die 129 Patienten im Rahmen einer elektiven orthopädischen Operation untersuchte, wies ebenfalls nach, dass präoperative CRP-Werte ≥ 3 mg/l mit signifikant längerer stationärer Aufenthaltsdauer verbunden sind (Median von 6 Tagen in der Gruppe mit präoperativem CRP-Wert < 3 mg/l versus Median von 7,5 Tagen in der Gruppe mit CRP-Wert ≥ 3 mg/l, $p=0,03$) (Ackland et al. 2007). Diese Studien sind zwar bezüglich des Konzepts vergleichbar mit unserer Arbeit, indem sie die CRP-Werte vor einem geplanten Eingriff in Zusammenhang mit der Dauer der stationären Aufenthaltes untersuchten, aber die vorliegenden Patientenkollektive weisen Unterschiede zu unserem Kollektiv auf, insbesondere werden diese nicht generell von einem erhöhten Niveau von CRP-Werten, wie die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, charakterisiert. Auch die Stratifizierung und Unterteilung der Patienten in Gruppen nach den CRP-Werten würde sich innerhalb der Dialysepatienten sehr schwierig gestalten, da - wie bereits erwähnt - die Dialysepatienten ein höheres Ausgangsniveau von CRP-Werten aufweisen, so dass separate „normale“ Werte für diese Population definiert werden müssten. Es ist erwähnenswert, dass trotz dieser Unterschiede die beschriebenen Median-Werte der Aufenthaltsdauer unserem Resultat vergleichbar sind. Wenn man die Ergebnisse unserer Arbeit betrachtet, scheint es nur eine sehr schwache

positive Korrelation zwischen der Höhe der CRP-Werte zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation und der Länge der Aufenthaltsdauer zu geben.

4.4.4 Tod des Patienten

Ein weiterer definierter primärer Endpunkt war der Tod. Innerhalb der drei Monate der Nachbeobachtungszeit wurden 22 Todesfälle (14,7%) dokumentiert und der CRP-Wert der Verstorbenen zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation war im Mittel höher als der CRP-Wert der nicht Verstorbenen, jedoch ohne statistische Signifikanz (30,4 mg/l vs. 26,6 mg/l, $p=0,08$). Generell ist seit längerer Zeit bekannt, dass der CRP-Wert prognostischen Wert für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod und Schlaganfall besitzt (Liuzzo et al. 1994, Ridker et al. 1998). In einer japanischen Studie untersuchten Iseki und Mitarbeiter den CRP-Wert als Prädiktor für den Tod bei chronischen Dialysepatienten. Als Ergebnis zeigte sich, dass der CRP-Wert ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für den Tod von Dialysepatienten ist (Iseki et al. 1999). Die Patienten dieser Studie wurden jedoch über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet. Zusätzlich wurde der CRP-Wert nicht in Zusammenhang mit der Anlage des Dialysezugangs bestimmt. In einer weiteren deutschen Studie wurde ebenfalls der CRP-Wert als Prädiktor für Mortalität bei Hämodialysepatienten untersucht. Die Beobachtungszeit betrug hier lediglich zwei Jahre. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die generelle Mortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten mit erhöhtem CRP-Wert signifikant höher ist (Zimmermann et al. 1999). Fasst man zusammen, so ist in der Literatur gut belegt, dass ein erhöhter CRP-Wert insbesondere auch bei Dialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Es ist aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit zu vermuten, dass der CRP-Wert erst jenseits von drei Monaten nach der Bestimmung einen signifikanten prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität von Hämodialysepatienten aufweist. Darüber hinaus scheint es, dass ein erhöhter CRP-Wert zum Zeitpunkt einer Vorhofkatheter-Implantation, zumindest in den

ersten drei Nachbeobachtungsmonaten, nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

4.4.5 Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision

Ein sekundärer Endpunkt unserer Studie war die Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision. Die Häufigkeit dieses Endpunktes wurde in unserem Kollektiv mit 19,9% beziehungsweise einer Rate von 2,95 Ereignissen pro 1000 Kathetertage dokumentiert. In der Gruppe mit Auftreten des Endpunktes innerhalb der drei Monate des Beobachtungszeitraums lag der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation tendenziell höher als in der Gruppe ohne Auftreten des Endpunktes, jedoch ohne statistische Signifikanz (30,9 mg/l vs. 26,1 mg/l, $p=0,26$). In der bereits unter 4.4.2. erwähnten prospektiven Beobachtungsstudie von Thomson et al., die eine Population von 365 Hämodialysepatienten bezüglich Risikofaktoren für eine Dialysekatheter-Entfernung aufgrund einer Katheter-Laufstörung über zwei Jahre beobachtete, wurde gezeigt, dass ein erhöhter CRP-Wert zum Zeitpunkt der Implantation des Dialysekatheters einen unabhängigen signifikanten Risikofaktor für eine Dialysekatheter-Entfernung aufgrund einer Katheter-Laufstörung darstellt. Zusätzlich wird eine Rate von 0,98 Dialysekatheter-Entfernungen pro 1000 Kathetertage mit Katheter-Laufstörung als definierte Ursache beschrieben. Der Zeitraum von der Implantation des Vorhofkatheters bis zur Entfernung betrug im Median 57,5 Tage mit einer Spanne von 6 bis 337 Tagen (Thomson et al. 2010). Wenn man unsere Arbeit mit der von Thomson vergleicht, stellt man zunächst fest, dass die Rate der Dialysekatheter-Entfernungen deutlich voneinander abweicht. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass in der Arbeit von Thomson nur diejenigen Katheter-Entfernungen erfasst wurden, die ursächlich auf eine Katheter-Laufstörung zurückgehen. In unserer Arbeit wurden hingegen Katheter-Entfernungen aller möglichen Ursachen erfasst, die im Einzelnen jedoch nicht registriert wurden. Weitere potenzielle Ursachen für eine Katheter-Entfernung sind neben einer Katheter-Laufstörung eine Katheter-Infektion, die Reifung eines Shunts, eine Nierentransplantation, der Beginn mit

einer CAPD oder die Erholung der eigenen Nierenfunktion (Little et al. 2001). Ein weiterer gewichtiger Unterschied zwischen beiden Studien ist die Dauer der Beobachtungszeit nach der Katheter-Implantation (drei Monate vs. zwei Jahre). Der Median der Katheter-Entfernung in der Studie von Thomson lag wie bereits erwähnt bei 57,5 Tagen, was gleichbedeutend damit ist, dass die Hälfte der Entfernungen nach diesem Zeitraum geschah und somit auch ein großer Teil jenseits von drei Monaten. Auch das Patientenkollektiv beider Studien unterscheidet sich. So hatten in unserer Studie fast 70% aller Patienten ein akutes oder akut-auf-chronisches Nierenversagen als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz erlitten, in der Studie von Thomson betrug dieser Patientenanteil lediglich 52%. Aufgrund dieser Punkte ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit der beiden Studien nur eingeschränkt möglich. Zusammenfassend kann man sagen, dass ein höherer CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation mit einem erhöhten Risiko für eine Vorhofkatheter-Entfernung aufgrund einer Katheter-Laufstörung einhergeht. Unsere Daten legen nahe, dass das Risiko einer Vorhofkatheter-Entfernung, wenn nicht genau differenziert wird aus welcher Ursache die Entfernung erfolgt, unabhängig vom CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation ist, zumindest innerhalb der ersten drei Monate nach der Implantation.

4.4.6 Re-Hospitalisierung des Patienten

Bezüglich des sekundären Endpunktes Re-Hospitalisierung mussten 22,5% der Patienten innerhalb von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation erneut stationär aufgenommen werden. Der mittlere CRP-Wert in dieser Gruppe war minimal und nicht signifikant höher als in der Gruppe ohne Notwendigkeit einer stationären Wiederaufnahme (27,4 mg/l vs. 27,2 mg/l, $p=0,57$). In einer Studie aus Spanien, die 66 Prädialysepatienten über ein Jahr beobachtete, nachdem CRP-Bestimmung und Unterteilung der Population in zwei Gruppen abhängig vom CRP-Wert (< 6 mg/l vs. ≥ 6 mg/l) erfolgt war, konnte gezeigt werden, dass die Rate von Hospitalisierung in der Gruppe der Patienten mit erhöhtem CRP-Wert signifikant höher war. Jedoch hing das Risiko für Hospitalisierung bei

Patienten mit erhöhtem CRP-Wert nicht von der genauen Höhe des CRP-Wertes ab (Ortega et al. 2002). Eine weitere Arbeit aus den Vereinigten Staaten, die bei 73 ambulanten chronischen Hämodialysepatienten über insgesamt 15 Monate alle drei Monate die CRP-Werte bestimmte und die Hospitalisierungen der Patienten innerhalb von drei Monaten nach der Bestimmung registrierte, zeigte, dass der CRP-Wert einen unabhängigen Prädiktor für die Hospitalisierung der Dialysepatienten darstellt (Ikizler et al. 1999). Somit scheint ein höherer CRP-Wert bei Dialysepatienten grundsätzlich mit einer höheren Re-Hospitalisierungs-Rate im Verlauf einherzugehen. Dies konnte in unserer Arbeit, wie oben erwähnt, nicht gezeigt werden. Die Gründe dafür sind vielfältiger Art: Zum einen sind die CRP-Werte in unserer Arbeit im Mittel deutlich höher als in der Arbeit von Ikizler (29,3 mg/dl vs. 11,8 mg/dl) und wurden bei stationären Patienten bestimmt, die zu großen Teilen gerade ein akutes Ereignis (zum Beispiel ein akutes zur Dialysepflichtigkeit führendes Nierenversagen) erlitten hatten, während in den beiden zitierten Arbeiten ambulante Patienten eingeschlossen wurden, deren Base-Line CRP bestimmt wurde. Zum anderen wurden diese Patienten deutlich länger nachbeobachtet (drei Monate vs. ein Jahr bzw. 5-mal jeweils drei Monate). In unserer Arbeit betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes zwar im Median sieben Tage, die Spanne reichte jedoch von 0 bis zu 128 Tagen. So konnten einige Patienten gar nicht innerhalb von drei Monaten Nachbeobachtungszeit nach Vorhofkatheter-Implantation rehospitalisiert werden, da sie innerhalb dieser drei Monate immer noch in stationärer Behandlung waren. Dies stellt sicherlich eine Limitation dar. Eine längere Nachbeobachtungszeit in Bezug auf diesen Endpunkt hätte möglicherweise andere Ergebnisse erbracht.

4.4.7 Behandlung mit Antibiotika

Als letzten sekundären Endpunkt definierten wir die Behandlung der Patienten mit Antibiotika innerhalb der drei Monate des Beobachtungszeitraums nach der Implantation des Vorhofkatheters. In 25 Fällen (16,6%) wurde der Endpunkt erreicht. Es zeigte sich kein signifikanter CRP-Wert-Unterschied zwischen den

beiden Gruppen mit und ohne Erreichen des Endpunktes, jedoch war der mittlere CRP-Wert vor Katheter-Implantation in der Gruppe mit Behandlung mit Antibiotika höher (31,3 mg/l versus 26,2 mg/l, $p=0,14$). Die Interpretation dieses Befundes wird jedoch durch zwei Faktoren erschwert, die zu Verzerrungen führen könnten. Zum einen konnte aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Arbeit während der Phase der Datensammlung nicht in allen Fällen genau eruiert werden, ob die Patienten bereits zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation eine antibiotische Therapie bekamen, entweder periinterventionell als einmalige Gabe oder im Rahmen einer Infektion. Zum anderen stellt sich die Frage, ob in den Fällen, in denen die Vorhofkatheter-Implantation unter laufender antibiotischer Therapie erfolgte, per Definition der Endpunkt erreicht wurde. Bei unserer retrospektiven Datenerfassung wurde nur eine nach einer Vorhofkatheter-Implantation neu begonnene antibiotische Therapie als Erreichen des Endpunktes gewertet, nicht aber eine vor Implantation begonnene, fortlaufende Therapie. Es ist davon auszugehen, dass einige Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation häufiger aufgrund eines aktuellen oder ablaufenden Infektes unter fortlaufender antibiotischer Therapie standen. Diese Patienten mit höherem CRP hätten jedoch aufgrund der bereits laufenden antibiotischen Therapie im Sinne eines „Antibiotika-Schutzes“ wohl eine geringere Wahrscheinlichkeit, im Verlauf den Endpunkt zu erreichen. Diese Verzerrungen verkomplizieren sicherlich die Interpretation unserer Resultate. Unseres Wissens sind in der Literatur keine vergleichbaren Studien beschrieben, die sich ebenfalls mit dem CRP-Wert zum Zeitpunkt einer Katheter-Implantation und der Behandlung mit Antibiotika als definierten Endpunkt beschäftigt haben.

4.4.8 CRP-Werte bei den Fällen mit unvollständigen Nachbeobachtungsdaten

Wie unter 3.2. bereits beschrieben, zeigte sich in der Gruppe der 25 Fälle mit unvollständigen Daten während des Beobachtungszeitraums von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation ein signifikant höherer CRP-Wert als in

der Gruppe der 126 vollständig nachbeobachteten Fälle (39,6 mg/l versus 27,2 mg/l, $p=0,002$). Hier kann nur vermutet werden, dass zumindest ein Teil dieser Patienten nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt im häuslichen Umfeld verstorben ist. Nimmt man diese Vermutung als Tatsache an, würde das womöglich einige Resultate, die unter 4.4.1. bis 4.4.7. beschrieben wurden und gezeigt haben, dass der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation kein geeigneter Prädiktor für das Auftreten Katheter-assoziiertes Komplikationen ist, in Frage stellen. Belegen lässt sich dies aufgrund der unvollständigen Informationen jedoch nicht.

4.5 Endpunkte und weitere Einflussfaktoren

Zusätzlich zu den im Vordergrund stehenden CRP-Werten wurden weitere Parameter als Einflussfaktoren für das Auftreten der primären und sekundären Endpunkte untersucht. Zwischen den Variablen „Alter“, „Geschlecht“, „Diabetes mellitus“, „Immunsuppression“, „Vorhandensein eines temporären Dialysekatheters“ und „Lokalisation des implantierten Vorhofkatheters“ und unseren Endpunkten gab es keine statistisch signifikanten Assoziationen.

Eine multizentrische prospektive Studie, die Risikofaktoren für das Auftreten einer Bakteriämie innerhalb einer Beobachtungszeit von sechs Monaten bei 988 Hämodialysepatienten untersuchte, zeigte, dass Patienten unter laufender immunsuppressiver Therapie ein signifikant höheres Risiko hatten eine Bakteriämie zu entwickeln. Diabetes mellitus war jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden (Hoen et al. 1998). In einer prospektiven Studie aus Frankreich, die über einen Zeitraum von vier Jahren 89 Hämodialysepatienten (insgesamt 129 Vorhofkatheter) bezüglich der Risikofaktoren für das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie untersuchte, wurde Diabetes mellitus als signifikanter Risikofaktor identifiziert (Jean et al. 2002). Eine weitere prospektive multizentrische Studie, die über fünf Jahre 1846 Hämodialysepatienten untersuchte, zeigte bei den Diabetikern eine signifikant höhere Rate an Infekt-assoziierten Hospitalisierungen (Allon et al. 2003). Darüber hinaus stellten in einer älteren größeren multizentrischen Studie, die 280

Hämodialysepatienten prospektiv über zwei Jahre beobachtete, Alter und Diabetes mellitus unabhängige Prädiktoren für Mortalität in dieser Patientenpopulation dar (Zimmermann et al. 1999). Anhand dieser Studienlage sieht man, dass abhängig von der genauen Definition der Endpunkte und von der Länge des Beobachtungszeitraums Eigenschaften der Hämodialysepatienten wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Immunsuppression eine Rolle als Risikofaktoren für (Vorhofkatheter-assoziierte) Infektionen, Hospitalisierung oder Mortalität spielen können. Das Vorhandensein einer immunsuppressiven Therapie oder eines Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation konnte jedoch im Rahmen unserer Arbeit nicht als Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation innerhalb von drei Monaten nach der Implantation identifiziert werden. Dies galt auch für Alter, Geschlecht, das Vorhandensein eines temporären Dialysekatheters und die Lokalisation des implantierten Vorhofkatheters.

4.5.1 Vorherige Vorhofkatheter-Infekte

Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich, dass Hämodialysepatienten mit Vorhofkatheter-Infektion in der Vorgeschichte - unabhängig vom Ausmaß der Infektion und des Zeitpunktes dieser - ein signifikant höheres Risiko hatten, innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation eine erneute Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch) zu entwickeln und mit Antibiotika behandelt zu werden. Die bereits zitierte multizentrische prospektive Studie von Hoen und Mitarbeitern, die Risikofaktoren für das Auftreten einer Bakteriämie innerhalb einer Beobachtungszeit von sechs Monaten bei 988 Hämodialysepatienten untersuchte, identifizierte das Vorhandensein einer oder mehrerer Bakteriämien innerhalb der letzten 18 Monate als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer erneuten Bakteriämie (Hoen et al. 1998). Auch in der bereits unter 4.5. zitierten Studie von Jean und Mitarbeitern konnte eine vorherige Bakteriämie als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie identifiziert werden (Jean et al. 2002). Die beiden genannten Studien sind zwar nicht unmittelbar mit unserer Arbeit

vergleichbar, da neben den dort längeren Beobachtungszeiträumen auch die Risikofaktoren (Bakteriämie in der Vorgeschichte vs. vorherige Vorhofkatheter-Infektion) und die Endpunkte (Bakteriämie bzw. Katheter-assoziierte Bakteriämie vs. Vorhofkatheter-Infektion) unterschiedlich definiert wurden. Betrachtet man jedoch die Gemeinsamkeit der systemischen Infektion, die sowohl bei den Risikofaktoren als auch bei den Endpunkten der entscheidende Punkt ist, kommt man aufgrund unserer Resultate und der zitierten Studien zusammenfassend zu dem Schluss, dass Hämodialysepatienten mit einer Vorhofkatheter-Infektion oder Bakteriämie in der Vorgeschichte ein signifikant höheres Risiko für das erneute Auftreten einer Bakteriämie und Vorhofkatheter-Infektion haben.

4.5.2 MRSA-Träger

Wie bereits unter 3.6.2.1. erwähnt, waren 13,9% unserer Patientenpopulation MRSA-Träger. Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich, dass MRSA-Träger ein signifikant höheres Risiko hatten, innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation eine Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch) zu entwickeln, eine Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision zu benötigen, rehospitalisiert zu werden und mit Antibiotika behandelt zu werden. Bezüglich der Mortalität innerhalb dieser drei Monate zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den MRSA-Trägern und den Patienten ohne MRSA-Nachweis.

Es ist bekannt, dass Hämodialysepatienten häufig und rezidivierend eine MRSA-Besiedlung aufweisen (Kozioł-Montewka et al. 2006, Peña et al. 2004). Darüber hinaus wurde in der Literatur beschrieben, dass die Inzidenz einer invasiven MRSA-Infektion bei Hämodialysepatienten in den Vereinigten Staaten 100-fach höher als bei der restlichen Population ist (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2005). In einer neuen retrospektiven Studie aus Großbritannien, die 578 Hämodialysepatienten bezüglich der Prävalenz von MRSA und MSSA untersuchte, wurde eine Rate von 10% MRSA-Trägern dokumentiert (Price et al. 2015). Die im Rahmen unserer Arbeit dokumentierte

Rate von MRSA-Trägern (13,9%) ist vergleichbar zu dieser sowie zu der beschriebenen Rate aus Dialysepopulationen in Singapur (15,1%) und in der Türkei (16,7%), jedoch niedriger als in einer amerikanisch-indianischen Population (27,3%) beschrieben (Yeoh et al. 2014, Köseoğlu et al. 2012, Leman et al. 2004). Wie man sehen kann, variieren die Raten der MRSA-Kolonisation innerhalb der ethnisch und geographisch unterschiedlichen Populationen.

Im Rahmen verschiedener Studien wurde eine MRSA-Besiedlung von Hämodialysepatienten als Risikofaktor für die Entwicklung einer MRSA-Bakteriämie identifiziert (Laupland et al. 2008, Nguyen et al. 2013). In einer Studie, die Risikofaktoren für Vorhofkatheter-assoziierte Bakteriämie in einer Population von 89 Hämodialysepatienten untersuchte, zeigte sich die nasale Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* als signifikanter Risikofaktor (Jean et al. 2002). In einer weiteren Studie aus Taiwan vom Jahr 2011, die die Assoziation zwischen nasaler MRSA-Besiedlung und Mortalität bei 306 ambulanten Hämodialysepatienten über einen Zeitraum mit einem Median von 613 Tagen prospektiv untersuchte, zeigte sich, dass MRSA-Träger ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko sowie ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer MRSA-assoziierten Infektion im Vergleich zu den nicht MRSA-Trägern aufwiesen (Lai et al. 2011). Ferner zeigte eine Studie aus München, die vom Jahr 2004 bis 2010 289 ambulante Hämodialysepatienten prospektiv untersuchte, zum einen, dass MRSA-Träger im Vergleich zu Nicht-MRSA-Trägern eine höhere Mortalitätsrate haben, zum anderen, dass MRSA-Träger mit Zustand nach frustranen MRSA-Eradikationsmaßnahmen eine extrem schlechte Prognose mit Mortalitätsraten über 85% aufweisen (Schmid et al. 2013). Wir gehen davon aus, dass der Beobachtungszeitraum von drei Monaten unserer Arbeit zu kurz war, um die mehrfach in der Literatur beschriebene höhere Mortalität der MRSA-Träger unter Hämodialyse-Behandlung zu erfassen. Anhand der vorliegenden Literatur und der Ergebnisse unserer Arbeit ist zu schlussfolgern, dass MRSA-Besiedlung mit einer höheren Rate von Vorhofkatheter-assoziierten Komplikationen innerhalb von drei Monaten nach Vorhofkatheter-Implantation sowie höherer Mortalität im weiteren Verlauf verbunden ist. Sowohl die Prävention als auch die Sanierung einer MRSA-

Besiedlung vor dem Eingriff könnten zu einer Vermeidung einer gewissen Rate dieser Komplikationen führen.

Im Bereich der Chirurgie beziehungsweise der Orthopädie gibt es einige Studien, die den Einfluss der nasalen Mupirocin Applikation vor elektiven operativen Eingriffen zur Sanierung von *Staphylococcus aureus* auf die Rate postoperativer Infektionen untersucht haben. In einer älteren Studie mit über 800 Patienten konnten Kluytmans und Mitarbeiter zeigen, dass bei Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen die perioperative Mupirocin-Behandlung zu einer signifikant geringeren postoperativen Infektionsrate führte. Die Vergleichsgruppe war dabei jedoch eine historische (Kluytmans et al. 1996). In einer fünf Jahre später publizierten prospektiven, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien der gleichen Arbeitsgruppe mit über 600 Patienten, die jeweils ungefähr zur Hälfte unmittelbar vor einem elektiven orthopädischen Eingriff mit nasalem Mupirocin beziehungsweise mit Placebo behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate perioperativer Infektionen (Kalmeijer et al. 2002). Bezüglich einer MRSA-Sanierung, insbesondere bei Katheterimplantationen oder vergleichbaren Eingriffen, liegen unseres Wissens keine Studien vor. Insgesamt bleibt der Einfluss der periprozeduralen Sanierung auf periprozedurale Komplikationen aktuell unklar. Weitere Studien wären hier sicherlich wünschenswert.

4.5.3 Keimnachweis im Blut, Urin oder Venenkatheter-Spitze vor Vorhofkatheter-Implantation

Im Rahmen unserer Arbeit konnte in 23,2% der Fälle innerhalb von drei Monaten vor der Vorhofkatheter-Implantation im Blut, Urin und/oder Venenkatheter-Spitze mikrobiologisch mindestens ein Keim nachgewiesen werden. Nach statistischer Analyse dieses systemischen Keimnachweises in Bezug auf unsere Endpunkte zeigte sich, dass diese Gruppe ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Vorhofkatheter-assoziierten Infektion (lokal oder systemisch), Re-Hospitalisierung sowie Antibiotika-Gabe innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation hatte.

Eine große multizentrische Studie aus Frankreich, die 1749 Hämodialysepatienten mit Vorhofkathetern vom November 1982 bis November 2005 untersuchte, identifizierte eine Bakteriämie in der Vorgeschichte als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Vorhofkatheter-assoziierten Bakteriämie im Verlauf (Lemaire et al. 2009). Im Gegensatz zu unserer Arbeit, in der die Dokumentation des systemischen Keimnachweises auf einen Zeitraum von drei Monaten vor Vorhofkatheter-Implantation begrenzt wurde, wird in der Studie von Lemaire und Mitarbeitern der Zeitpunkt der Bakteriämie in der Vorgeschichte nicht berücksichtigt. Ähnlich wird in der bereits unter 4.5.1. zitierten Studie von Hoen und Mitarbeitern das Vorhandensein einer oder mehrerer Bakteriämien innerhalb der letzten 18 Monate als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer erneuten Bakteriämie beschrieben (Hoen et al. 1998). Auch in der bereits unter 4.5. zitierten Studie von Jean und Mitarbeitern konnte eine vorherige Bakteriämie als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie identifiziert werden (Jean et al. 2002).

Unseres Wissens gibt es in der Literatur keine Studien, die die Assoziation einer Bakteriurie mit der Entwicklung einer Vorhofkatheter-assoziierten-Komplikation untersuchten. Dies hängt höchstwahrscheinlich mit der Tatsache zusammen, dass viele Hämodialysepatienten keine nennenswerte Diurese haben. Jedoch ermöglichte das Patientenkollektiv unserer Arbeit, das, wie bereits unter 3.1.2. erwähnt, in 68,9% der Fälle ein akutes oder akut auf chronisches Nierenversagen aufwies und somit in vielen dieser Fälle in den letzten drei Monaten vor Vorhofkatheter-Implantation eine erhaltene Diurese aufwies, die zusätzliche Untersuchung einer Bakteriurie als Ausdruck eines systemischen Keimnachweises in Bezug auf unsere Endpunkte.

In Zusammenschau der vorhandenen Literatur und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann man sagen, dass ein systemischer Keimnachweis in der Vorgeschichte und speziell innerhalb von drei Monaten vor einer Vorhofkatheter-Implantation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation im Sinne von Infektion, Re-Hospitalisierung oder Behandlung mit Antibiotika innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation einhergeht.

4.6 Limitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen, allein schon aufgrund des methodischen Designs. Sie ist retrospektiv und monozentrisch. Die gewonnenen Erkenntnisse können nicht ohne weiteres auf anderen Zentren übertragen werden. Gründe dafür sind zum Beispiel ein anderes Keimspektrum in den Krankenhäusern, Unterschiede in den Standards der Vorhofkatheter-Implantation und damit einhergehende Unterschiede in den Komplikationsraten.

Der retrospektive Charakter der Studie bringt weitere Limitationen mit sich: So wurde nicht bei allen Patienten am Tag der Vorhofkatheter-Implantation der CRP-Wert bestimmt. Daher wurden bei einigen Patienten die Werte bis zwei Tage vor oder nach Katheter-Implantation in die Datenanalyse mit einbezogen. Dies kann zu Verzerrungen führen, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass allein ein invasiver Eingriff wie die Implantation zu einem Anstieg des CRP-Wertes führen kann. Auch eine einheitliche Definition einer systemischen Katheter-Infektion, die selbst in der Literatur variiert, konnte nicht angewendet werden.

Darüber hinaus ist die Anzahl der in die Studie einbezogenen Patienten verhältnismäßig klein. Dies wiederum bringt eine geringe Anzahl Vorhofkatheter-assoziiertes Komplikationen mit sich, was es erschwert, statistisch signifikante Resultate zu erzielen.

Des Weiteren scheint der Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten für einige Endpunkte wie Mortalität oder Vorhofkatheter-Entfernung zu kurz gewählt zu sein, wie der Vergleich zu anderen Studien zeigt.

Aufgrund dieser genannten Limitationen wäre es wünschenswert, den Einfluss des CRP-Wertes zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-Implantation als Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation in einer größeren prospektiven multizentrischen Studie erneut zu untersuchen, und zwar mit einem längeren Beobachtungszeitraum.

5. Zusammenfassung

Die Prävalenz von Vorhofkathetern als dauerhafter Gefäßzugang für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz steigt kontinuierlich an. Daher gewinnen sowohl die Identifizierung von Risikofaktoren für Katheter-assoziierte Komplikationen als auch ihre Vorbeugung zunehmend an Bedeutung.

Im Rahmen unserer Arbeit untersuchten wir, ob ein erhöhter CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation hat. Parallel suchten wir nach weiteren möglichen damit verbundenen Risikofaktoren.

Es wurden insgesamt 151 Vorhofkatheter, die von Januar 2004 bis Dezember 2013 bei 130 Patienten implantiert wurden, retrospektiv untersucht. Zusätzlich zum CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation registrierten wir epidemiologische Daten sowie Daten zur medizinischen Vorgeschichte und zum Krankheitsverlauf der Patienten, zu Vorerkrankungen, infektiösen Ereignissen, mikrobiologischen Ergebnissen und therapeutischen Maßnahmen. Es wurden drei primäre und drei sekundäre Endpunkte festgelegt und über einen Zeitraum von drei Monaten nach dem Vorhofkatheter-Implantationsdatum untersucht. Die primären Endpunkte waren die Vorhofkatheter-Infektion (lokal oder systemisch), die Dauer des stationären Aufenthaltes und der Tod des Patienten und die sekundären Endpunkte die Vorhofkatheter-Entfernung und/oder Revision, die Re-Hospitalisierung des Patienten sowie die Behandlung mit Antibiotika.

In unserer Patientenpopulation lag der mittlere CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation bei 29,3 mg/l erhöht (Normalbereich 0-5 mg/l). In der Auswertung zeigte sich, dass das Auftreten jedes einzelnen Endpunktes unabhängig von der Höhe des CRP-Wertes zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation war. Somit stellt der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation keinen geeigneten Prädiktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Infektion beziehungsweise Komplikation innerhalb von drei Monaten nach Implantation dar. Das Auftreten der Endpunkte war ebenfalls

unabhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten sowie vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer immunsuppressiven Therapie.

Jedoch war eine MRSA-Besiedlung mit einer signifikant höheren Rate von Vorhofkatheter-assoziierten Komplikationen im Sinne von Infektion, Vorhofkatheter-Entfernung und oder/Revision, Re-Hospitalisierung und Behandlung mit Antibiotika innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation verbunden. Zusätzlich konnte ein vorheriger Vorhofkatheter-Infekt als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer erneuten Vorhofkatheter-Infektion identifiziert werden. Darüber hinaus zeigte sich, dass ein systemischer Keimnachweis (im Blut, Urin oder Venenkatheter-Spitze) innerhalb von drei Monaten vor einer Vorhofkatheter-Implantation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation im Sinne von Infektion, Re-Hospitalisierung oder Behandlung mit Antibiotika innerhalb von drei Monaten nach der Vorhofkatheter-Implantation einhergeht.

Zusammenfassend ist aufgrund unserer Daten zu schlussfolgern, dass der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorhofkatheter-Implantation kein geeigneter Prädiktor für das Auftreten Vorhofkatheter-assoziierten Komplikationen ist. Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten derartiger Komplikationen konnten jedoch eine MRSA-Besiedlung sowie ein Katheter-Infekt in der Vorgeschichte und eine systemische Infektion innerhalb von drei Monaten vor der Implantation ermittelt werden. Hier könnten weitere prospektive Studien hilfreich sein, die im Sinne eines präventiven Ansatzes bezüglich der ermittelten Risikofaktoren untersuchen, ob beispielsweise eine konsequente MRSA-Sanierung, eine prophylaktische oder verlängerte antibiotische Therapie oder ein verlängertes Zeitintervall zwischen Infektende und Katheterimplantation zu einer Reduktion Katheter-assoziierten Komplikationen bei Vorliegen der entsprechenden ermittelten Risikofaktoren führen können.

6. Anhang

6.1 Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Grunderkrankung der Patienten mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	27
Abbildung 2: Komorbiditäten der Patienten mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	28
Abbildung 3: Streudiagramm: Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen und CRP-Werte.....	31
Abbildung 4: Verwendete Antiinfektiva bei den 25 Fällen mit Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	33
Abbildung 5: Lokalisation der Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	36
Abbildung 6: Lokalisation des Keimnachweises mit Angabe der absoluten Anzahl der Fälle jeweils drei Monate vor und nach Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	38
Abbildung 7: Auflistung der 32 verschiedenen Keime und deren Häufigkeit in % von insgesamt 202 erbrachten Keimnachweisen jeweils drei Monate vor und nach Vorhofkatheter-Implantation (2004 bis 2013, UMG).....	43
Tabelle 1: p-Werte weiterer Einflussfaktoren (Immunsuppression (IS), temporärer Dialysekatheter (TDK), Diabetes mellitus (DM), Lokalisation des Vorhofkatheters (LK), Geschlecht (Sex) und Alter (Age)) bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte. Berechnung wenn nicht anders bezeichnet nach logistischer Regression, ansonsten nach Pearson-Chi-Quadrat-Test (Chi ²) oder Mann-Whitney U-Test (MWU).....	35

6.2 Dokumente an die weiterbehandelnden Ärzte

6.2.1 Anschreiben

Georg-August-Universität Göttingen • Bereich Humanmedizin
 Universitätsklinikum • Medizinische Fakultät
Zentrum Innere Medizin
 Medizinische Klinik und Poliklinik

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
 GÖTTINGEN

Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
 Leiter: Prof. Dr. med. G. A. Müller

Prüfarzt: Prof Dr. med. M. Koziolk
 Tel: 0551-39 6331
 Email: mkoziolk@med.uni-goettingen.de

Studienärztin: Fani Delistefani
 Tel: 0551-39 8509
 Email: fani.delistefani@med.uni-goettingen.de

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

zunächst bedanken wir uns für Ihre Teilnahme an unserer Datenanalyse.

Mit dieser Datenanalyse wollen wir erkennen, welche Rolle die Entzündungsparameter im Blut zum Zeitpunkt der Implantation des Katheters als Risikofaktoren für eine zukünftige Komplikation des Katheters spielen, so dass ggf. eine Erhöhung der Qualität der Behandlung von Dialysepatienten erzielt werden könnte.

In diesem Rahmen bitten wir darum, uns gezielte Fragen (siehe Protokoll anbei) zu dem Krankheitsverlauf Ihres Patienten mitzuteilen.

Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor (#7/3/14). Über die notwendige Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht ist bereits mit dem Patienten telefonisch besprochen worden. Eine schriftliche Einverständniserklärung folgt und wird Ihnen nachgereicht, sobald sie uns vorliegt.

Bitte schicken Sie uns das Protokoll zurück unter der Fax-Nr. 0551-398507, per Post oder per Email.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung!



Prof. Dr. M. Koziolk

F.Delistefani

Oberarzt

Assistenzärztin

Klinik f. Nephrologie & Rheumatologie
 Georg-August-Universität Göttingen

Klinik f. Nephrologie & Rheumatologie
 Georg-August-Universität Göttingen

6.2.2 Fragebogen

Georg-August-Universität Göttingen • Bereich Humanmedizin
 Universitätsklinikum • Medizinische Fakultät

Zentrum Innere Medizin
 Medizinische Klinik und Poliklinik

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : **UMG**
 GÖTTINGEN

Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
 Leiter: Prof. Dr. med. G. A. Müller

Prüfarzt: Prof Dr. med. M. Koziolk
 Tel: 0551-39 6331
 Email: mkoziolk@med.uni-goettingen.de

Anfrage beim Nephrologen

‘Einfluss des CRP-Wertes zum Zeitpunkt der Dialysekatheter-Implantation als Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Komplikation’

Patientenname: _____
 Patientenvorname: _____
 Geb.datum: _____

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

bei Ihrem Patienten wurde eine Dialysekatheter-Implantation am ____.:____.:____. im Rahmen der vorliegenden terminalen Niereninsuffizienz durchgeführt. Mit dieser Datenanalyse wollen wir erkennen, welche Rolle die Entzündungsparameter im Blut zum Zeitpunkt der Implantation des Katheters als Risikofaktoren für eine zukünftige Komplikation des Katheters spielen, so dass ggf. eine Erhöhung der Qualität der Behandlung von Dialysepatienten erzielt werden könnte. In diesem Rahmen bitten wir darum, uns gezielte Fragen (siehe unten) zu dem Krankheitsverlauf Ihres Patienten mitzuteilen.

Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor (#7/3/14). Über die notwendige Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht ist bereits mit dem Patienten telefonisch besprochen worden. Eine schriftliche Einverständniserklärung folgt und wird Ihnen nachgereicht, sobald sie uns vorliegt.

Benötigte Daten nach Dialysekatheter-Implantation. Lagen bei Ihrem Patienten im Zeitraum vom ____.:____.:____. bis ____.:____.:____. folgende Umstände vor:

- Katheter-Infekte (KAST , systemisch): ja nein
- Anzahl der Katheterinfekte: 1 2 3 oder mehr
- Katheter-Entfernung/- Revision: ja nein
- Re-Hospitalisierung wegen einer Katheterproblematik oder Infektsituation: ja nein
- Notwendigkeit Antibiotika zu geben oder ändern wegen eines Katheterinfekts:
 - ja nein
 - Antibiotika-Gabe (welche Substanz/en): _____

- Nachweis von Keimen (Blut, Katheterspitze, Abstrich)(bitte Keime angeben):

-
- Tod: ja nein

Unsere Fax-Nr. lautet 0551-398507. Wir bedanken uns im Voraus und für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.



Prof. Dr. M. Koziolk

Oberarzt

Klinik f. Nephrologie & Rheumatologie
Georg-August-Universität Göttingen

F.Delistefani

Assistenzärztin

Klinik f. Nephrologie & Rheumatologie
Georg-August-Universität Göttingen

7. Literaturverzeichnis

Ackland GL, Scollay JM, Parks RW, de Beaux I, Mythen MG (2007): Pre-operative high sensitivity C-reactive protein and postoperative outcome in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 62, 888-894

Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, Coyne DW, Gassman JJ, Kaufman AM, Kaysen GA (2003): Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 14, 1863-1870

Al-Solaiman Y, Estrada E, Allon M (2011): The spectrum of infections in catheter-dependent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 2247-2252

Arici M, Walls J (2001): End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59, 407-414

Astor BC, Eustace JA, Powe, Klag MJ, Sadler JH, Fink NE, Coresh J (2001): Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE Study. *Am J Kidney Dis* 38, 494–501

Banerjee T, Kim SJ, Astor B, Shafi T, Coresh J, Powe NR (2014): Vascular access type, inflammatory markers, and mortality in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 64, 954-961

Berman SJ (2001): Infections in patients with end-stage renal disease: an overview. *Infect Dis Clin North Am* 15, 709–20

Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ (1966): Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 275, 1089-1092

Brueck M, Waeger S, Braig S, Kramer W (2004): Permanent-implantierte subkutane Vorhofkatheter bei terminaler Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 129, 2529 – 2534

Cassidy FP, Zajko AB, Bron KM, Reilly JJ, Peitzman AB, Steed DL (1987): Noninfectious complications of long-term central venous catheters: radiologic evaluation and management. *AJR Am J Roentgenol* 149, 671–675

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005): Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56, 197-199

Cimino JE, Brescia MJ (1962): Simple venipuncture for hemodialysis. *N Engl J Med* 267, 608-609

D'Agata EM (2002): Antimicrobial-resistant, Gram-positive bacteria among patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Infect Dis* 35, 1212-1218.

Dryden MS, Samson A, Ludlam HA, Wing AJ, Phillips I (1991): Infective complications associated with the use of the Quinton 'Permcath' for long-term central vascular access in haemodialysis. *J Hosp Infect* 19, 257-262

Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, Canaud BJ, Pisoni RL (2008): Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 23, 3219–3226

Frei U, Schober-Halstenberg HJ (2008): Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007, Berlin, 5-39

Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM (1996): Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int* 16, 158–162

Hoehn B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M (1998): EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9, 869-876

Hollenbeck M, Mickley V, Brunkwall J, Daum H, Haage P, Ranft J, Schindler R, Thon P, Vorwerk D (2009): Gefäßzugang zur Hämodialyse *Nephrologe* 4, 158–176

Hoshal VL, Ause RG, Hoskins PA (1971): Fibrin sleeve formation on indwelling subclavian central venous catheters. *Arch Surg* 102, 353–358
Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM (1999): Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55, 1945-1951

Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K (1999): Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14, 1956-1960

James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR, Alberta Kidney Disease Network (2008): Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 148, 596–605

Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM, Laurent G (2002): Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron* 91, 399-405

- Kairaitis LK, Gottlieb T (1999): Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 14, 1710-1714
- Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA (2002): Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 35, 353-358
- Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, Michel MF, Verbrugh HA (1996): Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17, 780-785
- Köseoğlu O, Sayın Kutlu S, Cevahir N (2012): Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among outpatients undergoing hemodialysis treatment. *Mikrobiyol Bul* 46, 106-112
- Kolff WJ (1965): First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 62, 608-619
- Kozioł-Montewka M, Szczepanik A, Baranowicz I, Józwiak L, Ksiazek A, Kaczor D (2006): The investigation of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci nasal carriage among patients undergoing haemodialysis. *Microbiol Res* 161, 281-287
- Labriola L, Crott R, Jadoul M (2008): Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 23, 1666–1672
- Lai CF, Liao CH, Pai MF, Chu FY, Hsu SP, Chen HY, Yang JY, Chiu YL, Peng YS, Chang SC (2011): Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 167-174
- Laupland KB, Ross T, Gregson DB (2008): *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 198, 336-343
- Lemaire X, Morena M, Leray-Moragués H, Henriët-Viprey D, Chenine L, Defez-Fougeron C, Canaud B (2009): Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis. *Blood Purif* 28, 21-28
- Leman R, Alvarado-Ramy F, Pocock S, Barg N, Kellum M, McAllister S, Cheek J, Kuehnert M (2004): Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an American Indian population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25, 121-125

Little MA, O' Riordan A, Lucey B, Farrell MI, Lee M, Conlon PJ, Walshe JJ (2001): A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 16, 2194-2200

Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994): The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331, 417-424

Lok CE, Mokrzycki MH (2011): Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 79, 587–598

Malovrh M (1998): Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13, 125–129

Malovrh M (2002): Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 39, 1218–1225

Malovrh M (2003): Approach to patients with end-stage renal disease who need an arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* 18, 50–52

Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB (1997): Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 127, 275–280

Moss AH, Vasilakis C, Holley JL, Foulks CJ, Pillai K, McDowell DE (1990): Use of a silicone dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16, 211–215

Nath I, Nath CK, Baruah M, Pathak M, Banerjee R, Goyal S (2013): A Study of Inflammatory Status in Nephropathy Patients with History of Type-II Diabetes Mellitus Undergoing Haemodialysis. *J Clin Diagn Res* 7, 2143-2145

NKF-KDOQI: National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates (2006): Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48, 1-322

Naumovic RT, Jovanovic DB, Djukanovic LJ (2004): Temporary vascular catheters for hemodialysis: a 3-year prospective study. *Int Jof Artif Organs* 27, 848-854

Nguyen DB, Lessa FC, Belflower R, Mu Y, Wise M, Nadle J, Bamberg WM, Petit S, Ray SM, Harrison LH (2013): Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients on chronic dialysis in the United States, 2005-2011. *Clin Infect Dis* 57, 1393-1400

Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, Jimenez J, Gutierrez M, Oliet A, Vigil A (2002): Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17, 1105-1109

Overbosch EH, Pattynama PM, Aarts HJ, Schultze Kool LJ, Hermans J, Reekers JA (1996): Occluded hemodialysis shunts: Dutch multicenter experience with the hydrolyser catheter. *Radiology* 201, 485–488

Peña C, Fernández-Sabe N, Domínguez MA, Pujol M, Martínez-Castelao A, Ayats J, Gudíol F, Ariza J (2004): Staphylococcus aureus nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect* 58, 20-27

Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Body SC, Shernan SK (2010): Preoperative C-reactive protein predicts long-term mortality and hospital length of stay after primary, nonemergent coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 112, 607-613

Price A, Sarween N, Gupta I, Baharani J (2015): Meticillin-resistant Staphylococcus aureus and meticillin-susceptible Staphylococcus aureus screening in a cohort of haemodialysis patients: carriage, demographics and outcomes. *J Hosp Infect* 90, 22-27

Quinton W, Dillard D, Scribner BH (1960): Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 6, 104-113

Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R, MacLeod AM, Moore C, Besarab A (2009): Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 24, 3763–3774

Ravani P, Gillespie BW, Quinn RR, MacRae J, Manns B, Mendelssohn D, Tonelli M, Hemmelgarn B, James M, Pannu N (2013): Temporal risk profile for infectious and noninfectious complications of hemodialysis access. *J Am Soc Nephrol* 24, 1668-1677

Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH (1998): C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97, 2007-2011

Rodriguez JA, Armadans L, Ferrer E, Olmos A, Codina S, Bartolomé J, Borrellas J, Piera L (2000): The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 15, 402–408

Saad TF (1999): Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 34, 1114-1124

Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W et al. (2015): US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 66, 1-305

Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E et al. (2016): US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 67, 1-434

Schmid H, Romanos A, Schiffel H, Lederer SR (2013): Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. *BMC Nephrol* 14, 93

Schröders C, Steinke T (2012): Dialysekatheter. Wann, wie, welche? *Gefäßchirurgie* 17, 384-389

Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, Bollinger RR, Stickel DL (1988): Prospective evaluation of a Dacron cuffed hemodialysis HC for prolonged use. *Am J Kidney Dis* 11, 166-169

Seldinger SI (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 39, 368-376

Sethi D, Muller BR, Brown EA, Maini RN, Gower PE (1988): C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 3, 269-271

Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD (2013): The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 1718–1724

Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM (1997): Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 35, 928-936

Silva TN, de Marchi D, Mendes ML, Barretti SL, Ponce D (2014): Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: A critical review. *Hemodialysis International* 18, 15–23

Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM (2003): Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 37, 1629–1638

Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, Messaoudi A, Zemour L, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K (2013): Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol* 2, 31-37

Thomson P, Stirling C, Traynor J, Morris S, Mactier R (2010): A prospective observational study of catheter-related bacteraemia and thrombosis in a haemodialysis cohort: univariate and multivariate analyses of risk association. *Nephrol Dial Transplant* 25, 1596-1604

Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F (2007): EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 22, 88–117

Trerotola SO, Johnson MS, Shah H, Kraus MA, McKusky MA, Ambrosius WT, Harris VJ, Snidow JJ (1998): Tunneled Hemodialysis catheters: Use of a silver-coated catheter for prevention of infection- a randomized study. *Radiology* 207, 491-496

Turchetti G, Bellelli S, Amato M, Bianchi S, Conti P, Cupisti A, Panichi V, Rosati A, Pizzarelli F (2016): The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ* [Epub ahead of print]

Uldall PR, Woods F, Merchant N, Crichton E, Carter H (1980): A double-lumen subclavian cannula (DLSC) for temporary hemodialysis access. *Trans Am Soc Artif Organs* 26, 93-98

Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul R, Labriola L, Marti-Monros A, Tordoir J, Van Biesen W (2010): Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant Plus* 3, 234–246

Windus DW, Jendrisak MD, Delmez JA (1992): Prosthetic fistula survival and complications in hemodialysis patients: effects of diabetes and age. *Am J Kidney Dis* 20, 448–452

Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M (2008): Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 47, 83–93

Yeoh LY, Tan FL, Willis GC, Ooi ST (2014): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in hospitalized chronic hemodialysis patients and its predisposing factors. *Hemodial Int* 18, 142-147

Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C (1999): Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55, 648–658

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Michael Koziolk für das Ermöglichen der Durchführung der hier vorliegenden Arbeit sowie für die umfassende Betreuung und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern der Medizinstatistik sowie explizit Herrn Dr. Manuel Wallbach für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei unserem Abteilungsdirektor, Herrn Prof. Dr. Müller bedanken für die stetige Unterstützung.

Ferner danke ich den zahlreichen niedergelassenen Nephrologen für die Beantwortung und die Rücksendung der Fragebögen, ohne die eine Nachbeobachtung in diesem Umfang nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Ich wurde am 29.07.1987 als erstes Kind von Ioannis Delistefanis und Theodota Ntina in Kozani (Griechenland) geboren. Im Juni 2005 beendete ich in Thermi (Griechenland) mit dem griechischen Abitur (Gesamtnote 19,8/20) meine Schullaufbahn. Von September 2005 an studierte ich Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Aristoteles-Universität von Thessaloniki (Griechenland) und schloss das Studium im Juli 2011 erfolgreich mit dem Diplom ab (Diplomnote „ausgezeichnet“). Vor dem Abschluss absolvierte ich von August 2010 bis Juli 2011 das Praktische Jahr an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen im Rahmen des ERASMUS-Mobilitätsprogramms der Europäischen Union. Von Februar 2012 bis Juni 2013 arbeitete ich als Assistenzärztin der Abteilung Innere Medizin/Nephrologie im Nephrologischen Zentrum Niedersachsen in Hannoversch Münden. Im September 2013 begann ich meine bis heute andauernde Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie (Direktor: Prof. Dr. Gerhard A. Müller) der Universitätsmedizin Göttingen. Im Februar 2014 fing ich mit der Bearbeitung der hier vorliegenden Dissertation an.