

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H. Pavenstädt -

**Klinische Vergleichsstudie zwischen dem neuen FX60- und dem Standard-
F60S-Dialysator**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Johannes Kromczynski
aus Würzburg

2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kisters

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Kisters

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Vergleichsstudie zwischen dem neuen FX60- und dem Standard-F60S-Dialysator

Johannes Kromczynski

Die Hämodialyse ist die bevorzugte Behandlung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Nachfrage nach einer optimalen Membran- und Dialysatorkonfiguration ist weltweit groß, da nur eine bestmögliche Effektivität gepaart mit guter Verträglichkeit eine adäquate Nierenersatztherapie sicherstellen kann.

Die klinische Studie mit dem neuen FX60-Dialysator hat folgendes bestätigt:

1. Eine signifikant höhere Clearance-Rate für kleinmolekulare Soluta im Vergleich zum Standarddialysator F60S
2. Eine verbesserte diffusive Clearance für mittelmolekulare Stoffe aufgrund eines erhöhten Siebkoeffizienten (0,8 vs. 0,65) im Vergleich zum F60S-Dialysator
3. Vergleichbare Biokompatibilität wie die F60S- Membran
4. Die Sicherheit bei der Vorbereitung der Sitzung und demzufolge auch bei der Behandlung des Patienten
5. Die Akzeptanz der Handhabung trotz technischer Unterschiede

Die im Rahmen der Studie anhand des CE-geprüften Dialysators gesammelten Daten sollten erste *in vivo* Daten für die Einrichtung einer breiteren medizinischen und wissenschaftlichen Dialysatorinformationsbasis für den Patienten bereitstellen. Es konnten signifikante statistische Differenzen bei der Harnstoff-, Kreatinin- und β_2 -Mikroglobulin-Clearance nach 30 min festgestellt werden. Alle weiteren getesteten Parameter zeigten bei beiden getesteten Dialysatoren (F60S, FX60) keine bedeutenden Unterschiede.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Prinzipien der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren	1
1.2	Anwendung und mögliche Komplikationen der Hämodialyse	9
1.3	Beschreibung des FX60-Dialysators.....	10
1.4	Eigenschaften des FX60-Dialysators	12
1.5	Ziele der klinischen Studie	13
2	METHODEN UND PATIENTEN.....	14
2.1	Allgemeines	14
2.2	Einschlußkriterien	14
2.3	Ausschlußkriterien	15
2.4	Datenerhebung und Meßmethodik.....	15
2.5	Durchführung der Untersuchung.....	18
2.6	Statistische Methoden.....	19
3	ERGEBNISSE.....	21
3.1	Ergebnisse der Behandlungen.....	21
3.2	Reduktionsratenergebnisse und Auswertung	22
3.3	Clearance-Ergebnisse	24
3.4	Eiweißverlust und Hämatokritverhalten	28
3.5	Biokompatibilität.....	31
3.6	Leukozytenzahl	32
3.7	Thrombozytenzahl	34
3.8	Unverträglichkeitsreaktionen	36
3.9	Handhabung.....	36
4	DISKUSSION.....	37

5	ZUSAMMENFASSUNG	39
6	LITERATURVERZEICHNIS	41
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	46
8	DANKSAGUNG	47
9	LEBENS LAUF	48

1 Einleitung

1.1 Prinzipien der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren

Sowohl exogene, als auch endogene Intoxikationen machen eine Blutreinigung zwingend notwendig. Hierbei handelt es sich einerseits um unabsichtliche Vergiftungen und andererseits um Vergiftungen, die durch eine Niereninsuffizienz bedingt sind. [14]

Bei der exkretorischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anhäufung harnpflichtiger Stoffe im menschlichen Körper. Es entwickelt sich das Vollbild einer Urämie, welches unbehandelt zum Tode führt. Um die Homöostase der extrazellulären Flüssigkeit zu erhalten, übernimmt die gesunde Niere die Elimination von Endprodukten des Stoffwechsels, die Regulation von Elektrolythaushalt und Osmolarität sowie Regulation von Säure-Basen-Haushalt. [8, 14, 19] Die Funktion der menschlichen Niere zu ersetzen besteht darin, dafür zu sorgen, daß das Volumen, die Osmolarität, der pH-Wert, die Konzentration an Salz und anderen gelösten Substanzen der extrazellulären Flüssigkeit möglichst geringen Schwankungen unterworfen wird. Eine ausreichende Entgiftung gelingt durch die Anwendung der extrakorporalen Dialyse eines ausreichenden Blutvolumens pro Zeiteinheit. Diese Eliminationsleistung bezeichnet man als Clearance. [11, 12, 14, 21]

Das heißt, die Hämodialyse, eine Behandlungsmethode für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, hat folglich zum Ziel, angesammelte Stoffwechselprodukte zu entfernen und die Elektrolytzusammensetzung zu korrigieren und die Volumenhomöostase wiederherzustellen. Bei der Hämodialyse werden Stoffe per Diffusion über eine semipermeable Membran transportiert, wobei die Transportcharakteristika sowie die Biokompatibilität durch die physikalischen Eigenschaften und die chemische Struktur der Membran bestimmt werden. [12, 28]

Eine Hämodialyse ist vor allem bei einer starken Überwässerung, einer schweren Hyperkaliämie, einer urämischen Intoxikation, bei einem

Plasmakreatinin von 6-8 mg/dl, ZNS Symptomen und Perikarderguß vonnöten.
[30]

Voraussetzung der extrakorporalen Hämodialyse

Um die Hämodialyse durchführen zu können, bedarf es einen adäquaten Gefäßzugang. Die wesentliche und unabdingbare Aufgabe ist die zeitgerechte und kontinuierliche Bereitstellung des für eine effektive Hämodialyse notwendigen Volumens von mindestens 200 ml/min Blut am Dialysator, einschließlich dessen Rückgabe in den Kreislauf nach erfolgter Aufbereitung. [6, 8, 15, 17, 27] Um eine Langzeittherapie durchführen zu können, ist ein permanenter Zugang zu einem großlumigen Blutgefäß nötig. Es bestehen zwei Möglichkeiten dieses Ziel zu erreichen. Zum einen durch die Nutzung eines körpereigenen zentralen Gefäßes, z.B. durch das Anlegen eines Vorhofkatheters in Seldinger-Technik und zum anderen durch die Schaffung eines peripheren arteriovenösen Zuganges, z.B. „Cimino-Fistel“. Der temporäre Gefäßzugang, z.B. ein Vorhofkatheter kann für den Patienten von lebenswichtiger Bedeutung sein und sollte deshalb nicht für hochosmolare Infusionen, parenterale Ernährung oder Ähnliches verwendet werden. Dieser kann mehrere Monate funktionstüchtig bleiben, birgt aber ein Risiko in infektiologischer und thrombotischer Hinsicht. Des Weiteren ist der Patient in seiner körperlichen Unbescholtenheit eingeschränkt. [8, 20] Aus diesen Gründen ist der meist verwendete Hämodialysehunt die „Cimino Fistel“, eine chirurgisch angelegte Anastomose zwischen Ateria radialis und der Vena cephalica im Bereich des distalen, nicht dominanten Unterarms. [11, 18, 27] Durch die direkte Verbindung zwischen Arterie und der Vene wird der Blutfluß durch die Vene stark erhöht, sie weitet sich und „arterialisiert“. [16] Ziel der „Cimino Fistel“ ist also, die Erweiterung des Venenstromgebietes. Auch hier können allerdings Komplikationen, wie Shuntthrombose, Blutungen, Stenosen, Infektionen auftreten. [8, 18, 20, 27] Sind die Venen eines Patienten nicht für die Bildung einer „Cimino Fistel“ geeignet, so können auch Kunststoffprothesen aus Gore-Tex eingesetzt werden. [8, 23, 27]

Das entscheidende Kriterium für die Lebensdauer des Shunts ist die richtige Shuntpflege. Zu dieser gehören das so genannte Shuntraining, Shuntkontrolle und die richtige Shuntpunktion. Durch das Shuntraining, das aus Komprimieren eines Übungsschwammes oder einer Binde mit der Hand bei einer angelegten Blutdruckmanschette (60 bis 80 mmHg) für 10 min täglich besteht, wird eine Dilatation des Shunts erreicht. Das Shuntraining hat einen weiteren Vorteil, der Patient entwickelt ein Bewußtsein für seinen Shunt. Unter der Shuntkontrolle versteht man die Inspektion, Palpation und die Auskultation des Shunts. Dem Patienten wird empfohlen den Dialysearm täglich mit Wasser und Seife zu waschen. In der Dialysephase sollte der Shuntarm vor jeder Dialysebehandlung vorgereinigt werden. Die Punktion des Shunts sollte mit optimierter Technik unter sterilen Bedingungen und minimalen Punktionstrauma erfolgen. Man unterscheidet drei Arten von Punktionstechniken, die Arealpunktion, die Knopfpunktion und die Strickleiterpunktion. Die Punktion sollte in einem Winkel von 30° erfolgen. Durch die Strickleitertechnik ist eine längerstreckige Lumenerweiterung möglich. Mit Hilfe der Arealtechnik lassen sich beginnende Shuntstenosen wieder dilatieren. [7, 14, 27]

Um den Verschluß von Kapillaren oder des gesamten Kreislaufes durch Thrombogenität verhindern zu können, ist folglich bei jeder Dialyse eine Antikoagulation mit Heparin vonnöten. Bei einer bekannten heparininduzierten Thrombozytopenie darf der Patient kein Heparin bekommen. In diesem Falle ist die Antikoagulation mit Ausweichpräparaten, wie z.B. Hirudin oder Heparinoide vorzunehmen. [14]

Technische Aspekte, Bau und Funktion der Dialysatoren

Membranfilter, deren Membranen beidseitig flüssigkeitsbepült werden, bezeichnet man als Dialysatoren. Dialysiermembran und Stützstrukturen bilden den Dialysator. Im Dialysator geht der Stoff und Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Dialysat vonstatten. Man unterscheidet die Spulendialysatoren, die Plattendialysatoren und die Kapillar- oder Hohlfaserdialysatoren. Spulendialysatoren bestehen aus ein oder zwei

Cuprophanschläuche, die transversal um einen Zylinder gewunden sind. Ihr Vorteil ist die gute Dialysierleistung und die einfache Handhabung.

Bei den Plattendialysatoren werden die Strömungskanäle für das Dialysat von gerillten Platten in horizontaler oder vertikaler Anordnung gebildet. Ihr Vorteil ist der kleine Flüssigkeitsinhalt dank der geringen Blutkanalhöhle und der begrenzte blutseitige Strömungswiderstand, der den Entfall einer Blutpumpe ermöglicht. [8, 27]

Kapillardialysatoren bestehen aus 10000 bis 15000 Cuprophan oder Celluloseacetateinzelfaserbündeln. Ihr Vorteil sind der geringe Blutinhalte, Blutfilmdicke und der Druckverlust, die gut regelbare Ultrafiltrationsrate und die einfache Handhabung. Wichtige Charakteristika für Dialysatoren sind: Oberflächengröße, die einen Einfluß auf das Restvolumen und die Entfernung von kleinen und mittelgroßen Molekülen hat.

Blutführungsgeometrie, die einen Einfluß auf die Entfernung der kleinen Moleküle und Restblutvolumen hat.

Dialysatführungsgeometrie, die einen Einfluß auf Entfernung der kleinen Moleküle hat.

Membrandicke, die einen Einfluß auf die Ultrafiltration und die Entfernung von Mittel- und Kleinmolekülen hat.

Membranpermeabilität, die einen sehr starken Einfluß auf die Ultrafiltration und die Entfernung von Mittelmolekülen hat. [1, 8]

Grundsätzlich ist der „Re-Use“ eines Dialysators in Deutschland erlaubt, dass aber Patienten, die an einer Virusinfektion oder Bakteriämie leiden ausgeschlossen werden müssen, unterliegt dem mikrobiologischen Allgemeingut. Kommt es zu einem „Re-Use“ des Dialysators, so ist die Aufklärung des Patienten über diesen schriftlich zu beurkunden. Zieht man die Zahlen von progredienten Reaktionen und Mortalitätsraten von Dialysepatienten, die mit Wiederverwendung der Membran behandelt wurden in Betracht, so ist der „Re-Use“ des Dialysators unter medizinischen Gesichtspunkten als fraglich einzuschätzen. [5, 13, 14]

Bei den heute aus Kunststoff verwendeten Dialysatoren handelt es sich um Einmalartikel.

Dialysemembranen

Im Dialysator befindet sich eine semipermeable Membran, über die der Stofftransport erfolgt. [9] Die Membran ist nur für einen Teil der gelösten Substanzen durchlässig und heißt deshalb semipermeable Membran. Sie bildet die Grenze zwischen Blut und dem Dialysat. Ziel der Membran ist es, möglichst gute konvektive und diffusive Transporteigenschaften bei einer hohen Biokompatibilität zu erreichen. [14]

Man unterscheidet zwei Membrantypen, die Porenmembran und die Löslichkeitsmembran. Die Porenmembranen trennen Stoffe, die Unterschiede in der Molekülgröße aufweisen. Sie wirken wie ein Filter. Löslichkeitsmembranen dagegen absorbieren bestimmte Moleküle, wie ein Schwamm. In der Praxis kommen ausschließlich Porenmembranen vor. Ein wichtiges Charakteristikum einer Dialysemembran ist die Permeabilität. Diese ist proportional der Molekülgröße und –form der durchtretenden Substanz, der mittleren Porengröße und Gestalt einer Membranfolie, der Porenzahl pro Flächeneinheit und umgekehrt proportional der Membrandicke. Die Permeabilität wird durch das Membranmaterial definiert. Gängige semipermeable Dialysemembranen weisen eine symmetrische, mikroporöse Struktur auf, d.h. sie sind über die gesamte Membrandicke homogen und besitzen auf der Innen und Außenseite vergleichbare Porengrößen. Als Membranmaterial dienen Ausgangsstoffe, wie zum Beispiel Cuprophan, Celluloseacetat, Polyacrylnitril und Polysulfon. [4, 8, 9, 27]

Physikalische und chemische Grundlagen der extrakorporalen Hämodialyse

Die Konzentrationsdifferenz zwischen zu reinigenden Blut und Dialysat, der hydrostatische Druck der zu filtrierenden Flüssigkeit und der osmotische Druck der gelösten Stoffe stellen die Kräfte dar, die einen Stofftransport durch die Membran ermöglichen. [8] Physikalische und chemische Abläufe, wie Osmose und Diffusion, Filtration und Ultrafiltration, Konvektion und Adsorption,

Veränderung des pH-Werts gelten als Grundlage der extrakorporalen Nierenersatztherapie. [14, 27, 31]

Bei der Osmose werden die gelösten Substanzen durch die engen Membranporen zurückgehalten, nur die Lösungsmittelteilchen können durch diese passieren. Es kommt zur Ausbildung eines osmotischen Druckes, der das Lösungsmittel aus der verdünnteren in die konzentriertere treibt. Um den Gradienten entlang der Membran relativ groß zu halten werden das Blut und das Dialysat im Gegenstrom geleitet. Nur durch eine optimale Blutkanalgeometrie ist es möglich, die Strecke für den Stofftransport kurz zu halten. Dicke der strömenden Blutschicht, Flüssigkeitsviskosität und Lauflänge der Strömung im Dialysator beeinflussen die in der Zeiteinheit diffundierende Stoffmenge. Durch die Zusammensetzung des Dialysats mit Elektrolyte, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium werden extreme Elektrolyte und Flüssigkeitsverluste vermieden. Durch einen Überdruck auf der Blutseite und einem Unterdruck auf der Dialysatseite wird der osmotische Druck der Eiweißkörper überspielt. [8, 12, 14, 22, 27]

Unter Diffusion versteht man den Konzentrationsausgleich von Teilchen in der Flüssigkeit. Auf Grund der „Brown´schen Molekularbewegung“ unterliegen gelöste Teilchen in einer Flüssigkeit einem ständigen Platzwechsel. Dabei bewegen sich die Teilchen vom Ort der höheren Konzentration zum Ort niedriger Konzentration, um einen Konzentrationsausgleich herzustellen. Die Verteilungsgeschwindigkeit ist von der Molekülgröße der diffundierenden Stoffe, dem Konzentrationsgradienten sowie dem Porendurchmesser der Membran abhängig. Der Durchtrittsvorgang durch die Membran wird als Permeation bezeichnet. [1, 8, 12, 14, 22, 27, 31]

Mit Hilfe des hydrostatischen oder osmotischen Druckes können ungelöste Stoffe über einen Filter getrennt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Filtration. Diese Filter sind meist Porenmembranen. Parameter, wie Anzahl und geometrische Eigenschaften der Membranen bestimmen die physikalischen Eigenschaften dieser Filter. Die Filtrationsrate kann nach dem Gesetz von „Hagen Poiseuille“, in das der Radius, Länge und die Anzahl der Poren sowie

der hydrostatische Filtrationsdruck und die Viskosität der Flüssigkeit eingehen berechnet werden. [14]

Bei der Ultrafiltration wird Plasmawasser mittels hydrostatischer Druckdifferenz durch die semipermeable Membran gepresst, d.h. durch einen Unterdruck auf der Seite des Dialysats erreicht man ein verstärktes Übertreten des Wassers vom Blut ins Dialysat. [8, 12, 14, 27]

Je nach Membrandurchlässigkeit werden die gelösten Stoffe durch Konvektion d.h. durch den passiven Transport von Molekülen oder Ionen in einem Volumenstrom aus dem Blut entfernt, dies verstärkt den Reinigungsvorgang des Blutes. Die Konvektion ist eine Begleiterscheinung der Ultrafiltration. [8, 12, 14, 27]

Ein weiteres physikalisches Prinzip der Nierenersatztherapie stellt die Adsorption dar. Chemische, physikalische und elektrostatische Kräfte führen zur Anreicherung von gelösten Stoffen an der Oberfläche. Die Menge des adsorbierten Stoffes, dem so genanntem Sorbens pro Flächeneinheit des adsorbierten Stoffes, dem so genanntem Adsorbens ist sowohl von der gegebenen Oberflächenstruktur, als auch von der Temperatur und dem Druck bzw. Konzentration des Sorbenden abhängig. [14, 24]

Verfahrenstechniken der extrakorporalen Blutreinigung

Hämodialyse

Bei der Hämodialyse findet der Stofftransport mittels Diffusion gemäß eines Konzentrationgradienten statt, d.h. auf der Blutseite angehäufte Metaboliten (Stoffwechselprodukte, Medikamente) verteilen sich über eine für bestimmte Stoffe durchlässige Membran, von Orten höherer Konzentration zu Orten niedrigerer Konzentration. Der Konzentrationgradient, die Molekülgröße, Porengröße und -anzahl bestimmen die Verteilungsgeschwindigkeit. [8, 12, 14]

Hämofiltration

Bei der Hämofiltration handelt es sich um ein Druckfiltrationsverfahren, bei der das abgepresste Filtrat durch eine sterile Elektrolytlösung ersetzt wird. Die Abscheideleistung ist überwiegend nur von der Filtrationsmenge abhängig. Der Vorteil der Hämofiltration liegt im Abtrennen größerer Moleküle. Nicht nur membranpermeable Substanzen, sondern auch essentielle Blutinhaltsstoffe, wie Plasmaproteine werden durch den Konvektionsstrom mitgeführt und reichern sich an der Membranoberfläche an. Diese Anreicherung sorgt dafür, daß die Filtrationsleistung nicht unendlich durch eine Erhöhung des transmembralen Drucks gesteigert werden kann. [12, 14, 27]

Hämodiafiltration

Als Hämodiafiltration bezeichnet man die Hämodialyse mit überlagerter Ultrafiltration unter gleichzeitigem Ersatz des Ultrafiltrats durch eine sterile Substitutionslösung. Durch dieses Verfahren lassen sich sowohl kleinmolekulare als auch mittelmolekulare Substanzen recht gut abtrennen. Der Vorteil dieser Hämodiafiltration ist ein stabileres Blutdruckverhalten während der Behandlungsphase. Die Hämodiafiltration ist als ein Zwischenglied der Hämodialyse und der Hämofiltration zu verstehen. [27, 29, 31]

Bestimmung der Leistungsfähigkeit von Dialysatoren

Die Dialysatorleistung kann entweder unter klinischen Bedingungen während der Dialyse oder unter standardisierten Bedingungen in vitro bestimmt werden.

Die Clearance ist das Maß, mit der die Reinigungsleistung eines Dialysators gemessen wird. Sie kennzeichnet die Stoffelimination und ist definiert als Plasmamenge pro Zeiteinheit, die von einem Stoff befreit wird. Die Clearance ist durch den Blutfluß, Blutzusammensetzung, Dialysatfluß,

Dialysatzzusammensetzung, Membranmaterial, geometrischen Aufbau der Membran und Ultrafiltrationsmenge determiniert.

Der zweite Begriff, der die Leistungsfähigkeit beschreibt ist die Ultrafiltration, d.h. der Volumenstrom, der durch eine Membran fließt. [8, 14, 22, 27]

Ziel der Entwicklung eines neuen Dialysators ist es, die Clearance bei kleiner und mittlerer Molekülpermeabilität zu verbessern und gleichzeitig eine gute Biokompatibilität zu gewährleisten. Die Ultrafiltration des Dialysators wird durch den Ultrafiltrationskoeffizienten bestimmt. Er gibt an, wie viel Millimeter Flüssigkeit bei einem Transmembrandruck von einem mmHg Druckdifferenz pro Stunde entzogen werden. [27]

1.2 Anwendung und mögliche Komplikationen der Hämodialyse

Die Hämodialyse ist die am meisten angewandte Form der Organersatztherapie. Ihr Erfolg und weltweite Anwendung belegen ihre Sicherheit. Fortschritte in der Dialysetechnik (sowohl bei den Geräten selbst als auch bei den Einwegartikeln) tragen entscheidend zur Sicherheit dieses Therapieverfahrens bei. Viele der akuten Komplikationen bei der Hämodialyse sind nicht gleich lebensbedrohlich, sie erhöhen jedoch die Sterblichkeitsrate von Dialysepatienten und die Gesamtkosten der Therapie.

Medizinische Komplikationen bei HD Patienten beziehen sich auf Symptomenkomplexe wie Blutdruckabfall, hypertensive Krise mit entsprechender zerebraler, kardialer oder respiratorischer Begleitsymptome, Dyspnoe, Vigilanzstörungen, Krampfanfälle und Schmerzen. [3, 14, 25, 27] Eine der am häufigsten bei der Hämodialyse beobachteten kardiovaskulären Komplikationen ist die intradialytische Hypotension (IDH). Besonders häufig sind ältere Patienten, Diabetiker sowie Patienten bei der Einleitung einer Dialysetherapie betroffen. Die IHD-Vorbeugung und –Behandlung werden erreicht durch therapeutische Maßnahmen, die sich auf die angewandten Ultrafiltrationsraten (0,3 ml/kg/min ~ 1,2 L/h für einen 70 kg schweren Patienten) bei kontinuierlicher Kontrolle der Blutvolumen gesteuerten Ultrafiltration, auf die

Dauer der Dialysesitzung und auf die Dialysatkühlung durch Anwendung eines Bluttemperaturmeßgeräts beziehen. Mit Hilfe der Gabe von Erythropoetin kann eine bestehende Anämie korrigiert werden. Eine hierdurch bedingte Erhöhung des Hämatokrit und eine Verbesserung der Sauerstoffkapazität erzielen eine Kreislaufstabilität. Eine weitere Komplikation ist die ventrikuläre Arrhythmie dagegen werden hypertensive Schübe eher selten beobachtet. [3, 14]

Die Membranen sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Eignung zur Komplementaktivierung und ihrer unterschiedlichen Fähigkeit, Neutropenie zu induzieren, entscheidend beim Auftreten von Hypoxämie. Der Kontakt von Blut mit den bei der Hämodialyse verwendeten Biomaterialien erzeugt eine organisierte Entzündungsreaktion, an der die Aktivierung der körpereigenen Abwehr gegen das Membranmaterial beteiligt ist. Diese Reaktionen sind nicht nur die enzymatische Spaltung von Proteinen wie etwa die Komplement-, Kontakt- und Gerinnungswege, sondern zusätzlich zelluläre Ereignisse, die Teil der Entzündungsreaktion sind. Die Aktivierung der zellulären Wege kann indirekt durch die Aktivierungsprodukte dieser Proteinwege hervorgerufen werden, oder durch die direkte Interaktion dieser Zellen mit fremden Oberflächen. Technische Probleme, z.B. verknickte Blutbahnen, Kontaminierung der Dialysatflüssigkeit, die bei der Dialyseprozedur selbst entstehen, verursachen eine klinisch relevante Hämolyse, was u.U. für den Patienten lebensbedrohlich sein kann. [3, 8, 14]

1.3 Beschreibung des FX60-Dialysators

Der getestete Dialysator (Abb. 1) (FX60, hergestellt durch Fresenius Medical Care AG) ist ein High-Flux-Dialysator, der für den Einsatz bei der Hämodialyse / Hämodiafiltration / Hämofiltration entwickelt wurde. Es wurde CE-geprüft (CE Nr. 7506721).

Abb. 1: Abbildung des FX60-Dialysators



Die Neuentwicklung des Hämodialysators FX60 zielte auf Optimierungen des Gehäuses, der Eingußmasse, der Spitzen, der Blutflanschgeometrie und der Faserbündeleigenschaften. Das Gehäusematerial wurde geändert (Polypropylen anstatt Polycarbonat). Das spezifische Gewicht von Polypropylen ist etwas leichter als das von Polycarbonat. Daher ist das Gewicht des FX60-Dialysators (108 g) fast 140 g leichter als das Gewicht eines F60S Dialysators (247 g). Die Farbe des Gehäuses ist durchsichtig (weiß). An der Einfüllstelle des Polypropylengehäuses wurden Spitzen eingeführt, die das Gehäuse mit der Eingußmasse verbinden. Dies ermöglicht einen laminären Fluß des Dialysats um die Kapillaren herum. Die blaue Eingußmasse wird per Laser mit dem Gehäuse verschweißt und mittels eines B-förmigen Rings verschlossen. Die Blut- und Dialysatflansche sind seitlich verbunden, wodurch ein Verknicken der Blutschläuche verhindert wird. Entscheidend verbessert wurde die Membran. Die Fasern haben eine verminderte Wandstärke (35 μm) und einen verminderten Kapillardurchmesser (185 μm). Eine spezielle dreidimensionale

Mikrowellenstruktur der Fasern und eine verbesserte Kapillarenbündelung ermöglichen ein gutes Durchmesser-Längenverhältnis sowie eine verbesserte Bündelgeometrie. Schließlich werden die Blutschläuche mittels neuentwickelter steriler Kappen verschlossen. Die INLINE Dampfsterilisation gewährleistet eine unübertroffene Reinheit. Hierbei wird jeder Dialysator in einem speziellen Sterilisationskreislauf blut und dialysatseitig kontinuierlich von reinem und sterilem Wasserdampf durchströmt. In-Prozeß-Kontrollen gewährleisten eine Temperierung aller Punkte auf 121°C für 15 min. Eine porenfüllstofffreie Membran ermöglicht ein nachfolgendes Spülen und einen daran anschließenden Druckhaltetest, der die Dichtigkeit des Dialysators gewährleistet. Bevor der Dialysator aus dem geschlossenen Kreislauf entnommen wird, wird er mit steriler Luft getrocknet und durch patentierte Sterilkappen verschlossen. [10]

1.4 Eigenschaften des FX60-Dialysators

- Wesentliche Verbesserung der Clearance
- Höhere Entfernung mittelmolekularer Moleküle (β 2-Mikroglobulin) bei niedrigem Albumin-Verlust hat einen höheren Siebkoeffizient (0,8 vs. 0,65) zur Folge
- Seitliche Blutbahnverbindung, verminderte Staugefahr, Hämolyseprävention und leichter Anschluss der Einwegteile garantiert eine erhöhte Sicherheit für den Patienten
- Neues Gehäuse, um Eingußmasse Delamination und Lecks auszuschließen garantiert eine erhöhte Sicherheit für den Patienten
- Möglichkeit eines reduzierten Dialysatverbrauchs im Vergleich zu Standarddialysatoren dank optimierter Bündeldichte und Flußgeometrie
- Vereinfachte / automatisierte Vorbereitung der Sitzung durch Befüllen des Dialysators von „oben nach unten“ garantiert eine vereinfachte Handhabung
- Kostengünstigeres Abfallmanagement durch die Gewichtsunterschiede (FX vs. F-Serie) reduziert die Kosten

1.5 Ziele der klinischen Studie

Die Ziele der Studie waren:

- Vergleich der Clearanceleistung des FX60-Dialysators mit derjenigen des herkömmlichen F60S-Dialysators
- Beurteilung der Biokompatibilität, insbesondere das thrombogene Potential, des neuen Dialysators unter normalen Hämodialysebedingungen zu bemessen.
- Erfassung der Akzeptanz des Handlings beim Pflegepersonal

2 Methoden und Patienten

2.1 Allgemeines

Die Studie war als in vivo Untersuchung eines Dialysators gemäß § 19 (Medizinproduktegesetz) und Anlage X (Teil 2) des Council Directive for Medical Devices 93/42/EEC (Medical Device Directive, MDD) geplant und sollte in Form einer offenen, monozentrischen Studie, bei 5/10 Patienten durchgeführt werden.

Die Dauer der Studie war angesetzt von 2 und höchstens 6 Hämodialysebehandlungen. Innerhalb der Behandlungsphase wechselten die Patienten nach einer oder zwei Hämodialysebehandlungen zu einem anderen Dialysator. Der einzelne Patient nahm im Rahmen der Studie an mindestens zwei Behandlungen teil. Die Studie wurde innerhalb von 6 bis 12 Wochen durchgeführt.

Stabile Patienten mit chronischem Nierenversagen mit Hämodialyseerfahrung waren Kandidaten für die Teilnahme an der Studie. Die Eignung des Patienten wurde anhand der Einschluß- oder Ausschlußkriterien ermittelt.

2.2 Einschlußkriterien

- Weiblich oder männlich
- Alter \geq 18 Jahre
- In Hämodialysebehandlung vor Teilnahme an der Studie seit \geq 3 Monaten
- Hämoglobinwerte $>$ 10,0 g/dl
- Schriftliche Einverständniserklärung abgegeben

2.3 Ausschlußkriterien

- Komplikationen in Verbindung mit der Hämodialyse (z.B. hypertensive Episode), die zu einem Abbruch der Hämodialysebehandlung geführt haben
- Behandlung mittels Single-needle Punktion
- Einnahme von Thrombozyten- / Aggregationsblockern oder ACE-Hemmern
- Jeder Zustand, der die Befähigung des Patienten, die Bedingungen der Studie zu erfüllen, beeinträchtigen könnte
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

2.4 Datenerhebung und Meßmethodik

Neben allgemeinen Parametern wie demographische Daten und Daten der Krankengeschichten, wurden Daten erfasst zu Leistung, Sicherheit und Handhabung des Dialysators, Retentionswerte, z.B. Harnstoff, Kreatinin-, Phosphat, β 2-Mikroglobulin, und Biokompatibilitätsparameter, z.B. Leukozyten- und Plättchenzählung. Die jeweilige Leistung des F60S- und des FX60-Dialysators wurde durch Messung der Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, anorganischem Phosphat, β 2-Mikroglobulin bestimmt. Des Weiteren wurden die Gesamteiweißkonzentration, der Hämatokritwert, der Leukozytenwert sowie das weiße Blutbild bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1:

Daten vor der Hämodialyse	
Demographische Daten	Geburtsdatum, Geschlecht
Allgemeine Anamnese	Grunderkrankung, Beginn der Dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, Dauermedikation
Ursache der Niereninsuffizienz	
Hämodialyseparameter	Dialysetermin, Dialysedauer, Gefäßzugang, Blutfluß, Dialysatzusammensetzung, Dialysattemperatur

Daten während der Hämodialyse	
Klinische Daten	Blutdruck, Puls, Blutfluß, UFR
Hämatologie	HKT, Leukozyten, Thrombozyten
Elektrolyte	Phosphat
Enzyme, Proteine, Metabolite	Harnstoff, Kreatinin, β 2-Mikroglobulin, Gesamteiweiß

Die Blutproben wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (zu Beginn, nach 15 min, nach 30 min und nach 240 min) entnommen (Tabelle 2).

Tabelle 2:

		nach 15 min		nach 30 min		nach 60 min		nach 240 min	
		HD		HD		HD		HD	
	art.	art.	ven.	art.	ven.	Art.	ven.	art.	ven.
Harnstoff	X			X	X			X	X
Kreatinin	X			X	X			X	X
Anorganisches Phosphat	X			X	X			X	X
β2-Mikroglobulin	X			X	X			X	X
Gesamtprotein	X			X				X	
Hämatokrit	X			X				X	
Leukozytenzahl	X	X		X				X	
Thrombozytenzahl	X	X		X				X	

Die Handhabung des Dialysators während der Vorbereitung wurde durch das Pflegepersonal beurteilt. Die Sicherheit des zu untersuchenden Dialysators wurde ermittelt durch die Aufzeichnung aller im Laufe der Phase auftretenden Fehler und Patientenbeschwerden. Alle Parameter mußten durch das Pflegepersonal während der Untersuchung in der Krankenakte aufgezeichnet werden. Alle negativen Vorkommnisse, negativen Effekte des Dialysators und Zwischenfälle, die bei der Durchführung der klinischen Untersuchung auftraten, mußten in der Krankenakte unter der Rubrik „Bericht über Negative Vorkommnisse“ aufgezeichnet und vermerkt werden. Zur Untersuchung der Akzeptanz des Dialysators FX60, wurden die Bedienungsmerkmale während

der Behandlungsphasen anhand von Fragebögen, die vom Pflegepersonal auszufüllen waren, beurteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3:

Daten nach der Hämodialyse	
Klinische Daten	Gewicht, Blutdruck, Puls
Hämodialyseparameter	Abschluss Blutfluß, Rückgabevolumen, unerwünschte Vorkommnisse

Es wurde zunächst eine Auflistung in Rohfassung aller gesammelten Daten sowie, wenn zutreffend (Durchschnitt, Minimum, Maximum, Standardabweichung), eine statistische Zusammenfassung und zusammenfassende Tabellen mit Hilfe des Computerprogrammes SPSS für die relevanten Parameter angefertigt.

2.5 Durchführung der Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung ist das Pflegepersonal ausführlich über das zu testende Produkt informiert worden. Die Rekrutierung von 5 Patienten verlief problemlos. Alle durchgeführten Behandlungen wurden in Behandlungsprotokollen in den Krankenakten aufgezeichnet. Die Behandlungsphase konnte erfolgreich mit diesen Patienten beendet werden. Für den Gefäßzugang wurde die AV-Fistel punktiert. Zur Hämodialyse wurden die handelsüblichen Dialysatoren FX60 und F60S verwendet. Die Blutflußrate zur Hämodialyse war auf max. 240 mL/min beschränkt. Zur Antikoagulation erhielten die Patienten Heparin. Die Dialysattemperatur lag bei 37°C. Das Volumen der Spüllösung betrug 1000 ml.

2.6 Statistische Methoden

Mit Hilfe der erhobenen Daten wurden die einzelnen Clearance-Raten und Reduktionsraten im Gesamtblut für die Parameter Harnstoff, Kreatinin und Phosphat errechnet. Aus diesen wurden dann wiederum Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte errechnet.

Clearance

Die Werte basieren auf Formel 1:

$$K = Q_B \times ((C_{Bi} - C_{Bo}) / C_{Bi})$$

K	[ml/min]	Clearance
Q_B	[ml/min]	Blutflußrate
C_{Bi}, C_{Bo}	[mg/dl] oder [mmol/ml]	Konzentration [arteriell / venös] zum gleichen Zeitpunkt

Die Clearance Rate von β 2-Mikroglobulin im Plasma muß um den Hämatokritanteil korrigiert werden (Hkt). Daher muß der Q_B -Wert durch $(1 - (Hkt/100))$ multipliziert werden, bevor K ausgerechnet wird. [8]

Reduktionsrate

Die Konzentration der verschiedenen Substanzen wird aus der Arterienblutbahn ermittelt bei C_{t_0} (direkt vor Beginn der Hämodialyse) und $C_{t_{end}}$ (am Ende der Dialysesitzung) (Formel 2). Aus Rücksicht auf das Wohlergehen der Patienten wurde 30 Minuten nach der Dialyse keine Blutprobe entnommen

(Äquilibration und Konzentration zwischen den verschiedenen Kompartimenten -Harnstoffrebound). [2]

$$RR=(1-C_{tend}/C_{t0}) \times 100 (\%)$$

3 Ergebnisse

Fünf Patienten haben an der Behandlungsphase dieser klinischen Untersuchung teilgenommen. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von $57,6 \pm 16,2$ Jahren, ein mittleres Trockengewicht von $69,2 \pm 8,8$ kg und eine durchschnittliche Größe von $172,8 \pm 17,8$ cm. Der Hämatokritwert lag bei $28,5 \pm 2,7$. Bei 2 Patienten konnten Hämoglobinwerte von ca. 7-8 g/dl gemessen werden, obwohl während der Dialysesitzungen Bluttransfusionen durchgeführt wurden.

3.1 Ergebnisse der Behandlungen

Die Behandlungen wurden von 1 bis 11 durchnummeriert. Patient 15 wurde zweimal mit dem F60S-Dialysator dialysiert. Bei den Patienten 11 und 12 wurden keine Blutproben für die Bestimmung der Eiweißkonzentration entnommen. Die Ergebnisse dieser dritten Sitzung konnten nicht zur Berechnung der Reduktionsraten für Harnstoff und Kreatinin beitragen, da die ursprünglichen Konzentrationen fehlen. Die Konzentrationswerte für Harnstoff, Kreatinin und Phosphat (t=30 min) bei Patient 12 (zweiter Behandlungstag; identische arterielle und venöse Werte) und für β 2-Mikroglobulin (Patient 15, dritte F60S-Behandlung; β 2-Mikroglobulinerhöhung auf der venösen Seite im Vergleich zum arteriellen Wert) sind nicht plausibel. Sie wurden bei der Clearance-Berechnung ausgelassen. Der Teil der gesamten klinischen Untersuchung behandelt hauptsächlich die Leistung des neuen Dialysators FX60 und zum Teil einige grundlegende Biokompatibilitätsindikatoren wie Leukozyten- und Thrombozytenzahl. Jede an einem Patienten durchgeführte Behandlung wurde durch das Behandlungsdatum und den verwendeten Dialysatortypen gekennzeichnet.

3.2 Reduktionsratenergebnisse und Auswertung

Die Reduktionsraten (%) für Harnstoff, Kreatinin, Phosphat und β 2-Mikroglobulin wurden auf der Basis einer Behandlungszeit von 240 Min. ermittelt.

Tabelle 4:

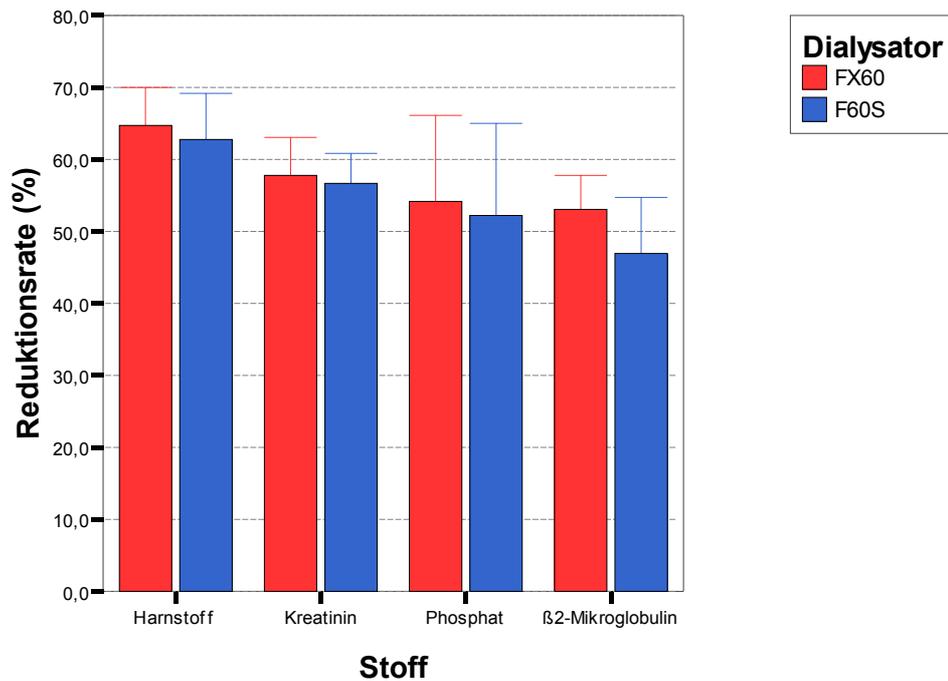
Die durchschnittlichen Reduktionsraten für Harnstoff, Kreatinin, Phosphat und β 2-Mikroglobulin.

Reduktionsrate	F60S	FX60
Harnstoff	62,8 %	64,6 %
Kreatinin	56,7 %	57,8 %
Phosphat	52,2 %	54,3 %
β 2-Mikroglobulin	48,0 %	53,0 %

Die Reduktionsraten für Harnstoff, Kreatinin und Phosphat waren für die FX60- und F60S-Dialysatoren vergleichbar gut. Die Reduktionsrate von β 2-Mikroglobulin zeigt jedoch eine bessere Entfernung mittelmolekularer Moleküle durch den FX60-Dialysator. Prozentual verbessern sich die Reduktionsraten vom F60S zum FX60-Dialysator um 3 % beim Harnstoff, 2 % bei Kreatinin, 4 % bei Phosphat und 10 % bei β 2-Mikroglobulin (Abb. 2).

Abb. 2:

Durchschnittliche (N=5 Patienten) Reduktionsraten für Harnstoff, Kreatinin, Phosphat und β 2-Mikroglobulin in Abhängigkeit vom Dialysatortyp (Mittel \pm SD)



Auf den ersten Blick ist es vorteilhaft, zur Dialyse den FX60- anstelle des F60S-Dialysator einzusetzen. Im Falle von β 2-Mikroglobulin wurde bei dem FX60- eine 10 % höhere Entfernung ermittelt, als bei dem F60S-Dialysator.

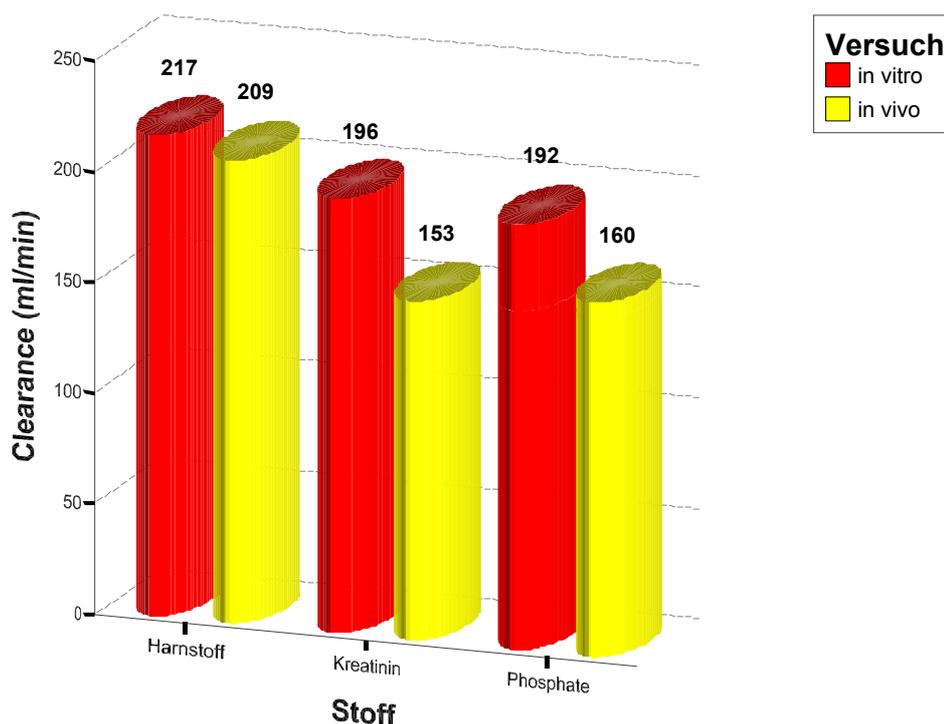
Des Weiteren wurden die Patienten mit leicht unterschiedlichem Blutflußraten behandelt (Mittel 229 ± 18 ml/min).

3.3 Clearance-Ergebnisse

Die Clearance muß in Abhängigkeit von der Blutflußrate (Q_B) betrachtet werden. Die Blutflußrate wurde bei den Blutprobeentnahmen konstant ($Q_B=250$ ml/min) eingestellt. Der Dialysatfluß wurde während der gesamten Behandlungszeit konstant ($Q_D=500$ ml/min) gehalten. Generell haben beide Dialysatoren ihre Clearance-Leistung durch die Mindestreduktion von Urämietoxinen (30 min / 240 min) aufrechterhalten.

Abb. 3

Clearance-Vergleich *in vitro* / *in vivo* (N=5 Patienten) für den F60S-Dialysator.

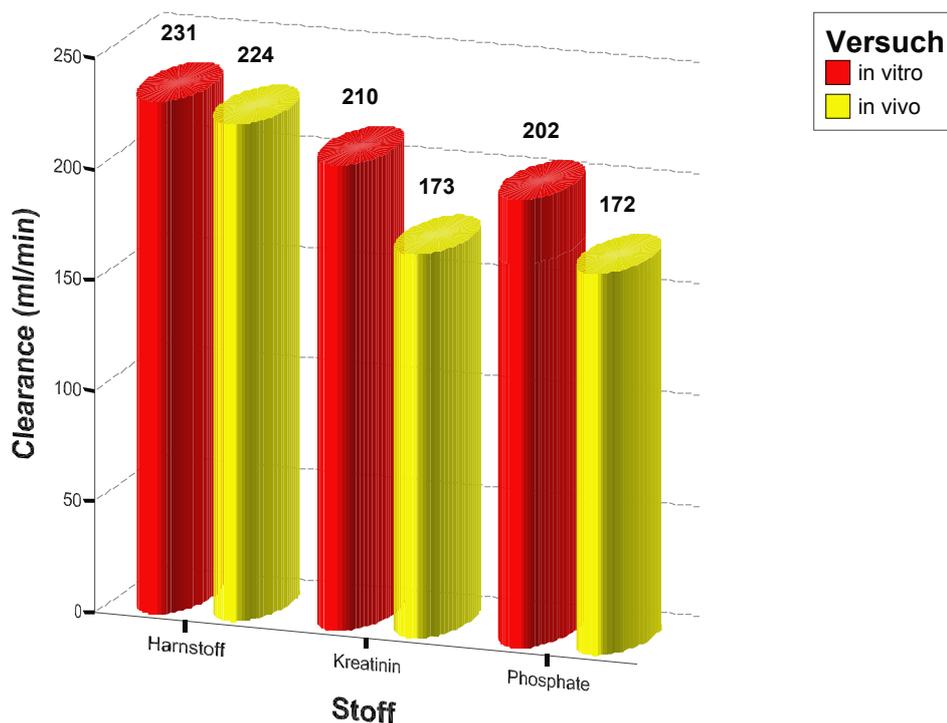


Ein Vergleich der mittleren Clearance-Werte (Harnstoff, Kreatinin und Phosphat) *in vivo* / *in vitro* bei beiden getesteten Dialysatoren (FX60 und F60S) zeigt, dass die *in vivo* Clearance generell niedriger ist als die theoretische *in vitro* Clearance (Abb. 3, 4). Beim F60S-Dialysator liegen die Clearance-Raten

um 4 % (Harnstoff), 25 % (Kreatinin) und 22 % (Phosphat) niedriger als *in vitro*. Die Unterschiede sind beim FX60-Dialysator geringer (Harnstoff 4 %, Kreatinin 19 %, Phosphat 15 %). Für kleinmolekulare Toxine zeigt der FX60-Dialysator eine etwa um 10% bessere Clearance als der F60S auf Dauer (30 min / 240 min) (Abb. 5, 6). Die Behandlungen wurden mit $Q_B=250$ ml/min und $Q_D=500$ ml/min durchgeführt.

Abb. 4

Clearance-Vergleich *in vitro* / *in vivo* (N=5 Patienten) für den FX60-Dialysator.



Die β_2 -Mikroglobulin-Clearance aus dem Gesamtblut und -plasma hat ein interessantes Verhalten gezeigt. Beim F60S-Dialysator ist sie kontinuierlich angestiegen ($\sim + 40$ %), beim FX60-Dialysator dagegen gesunken ($\sim - 25$ %). Es ist bekannt, daß sich anfangs eine Proteinschicht auf der inneren Oberfläche

der Membran absetzt. Die im FX60-Dialysator verwendete Membran, Helixone™, hat eine höhere Permeabilität und ist somit in der Lage, größere Moleküle über den Zeitraum der Dialyse besser zu entfernen. Wobei sich die β 2-Mikroglobulin-Clearance beim FX60-Dialysator genau gegensätzlich verhält zum F60S-Dialysator. Nach der Eliminationskinetik von β 2-Mikroglobulin, ist die β 2-Mikroglobulin-Clearance im Verlauf der Behandlung kontinuierlich gesunken (Abb. 7). Zum Zeitpunkt 30 min. sind die Harnstoff-, Kreatinin und β 2-Mikroglobulin-Clearances signifikant niedriger beim F60S- als beim FX60-Dialysator.

Abb. 5

Clearance-Vergleich des FX60- mit dem F60S-Dialysators zum Zeitpunkt 30 min. (N=5 Patienten)

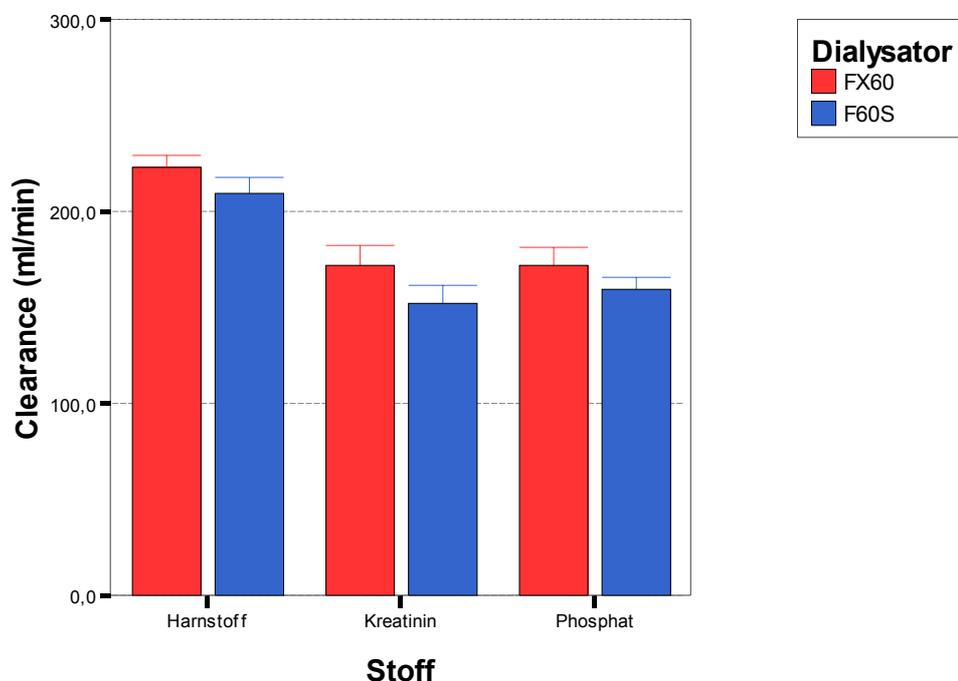


Abb. 6

Clearance-Vergleich des FX60- mit dem F60S-Dialysators zum Zeitpunkt 240 min. (N=5 Patienten)

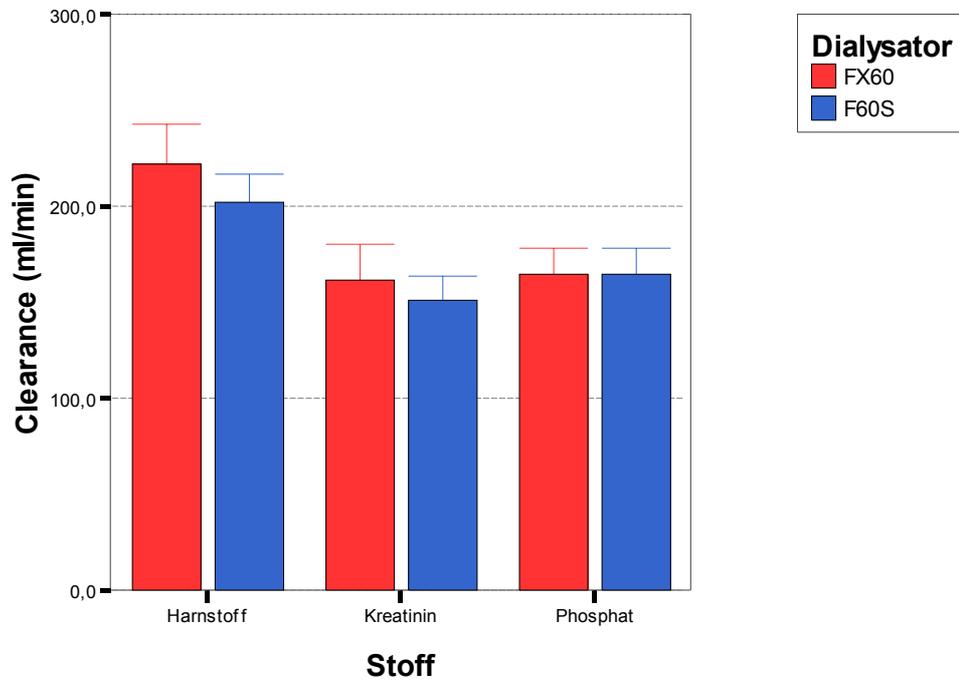
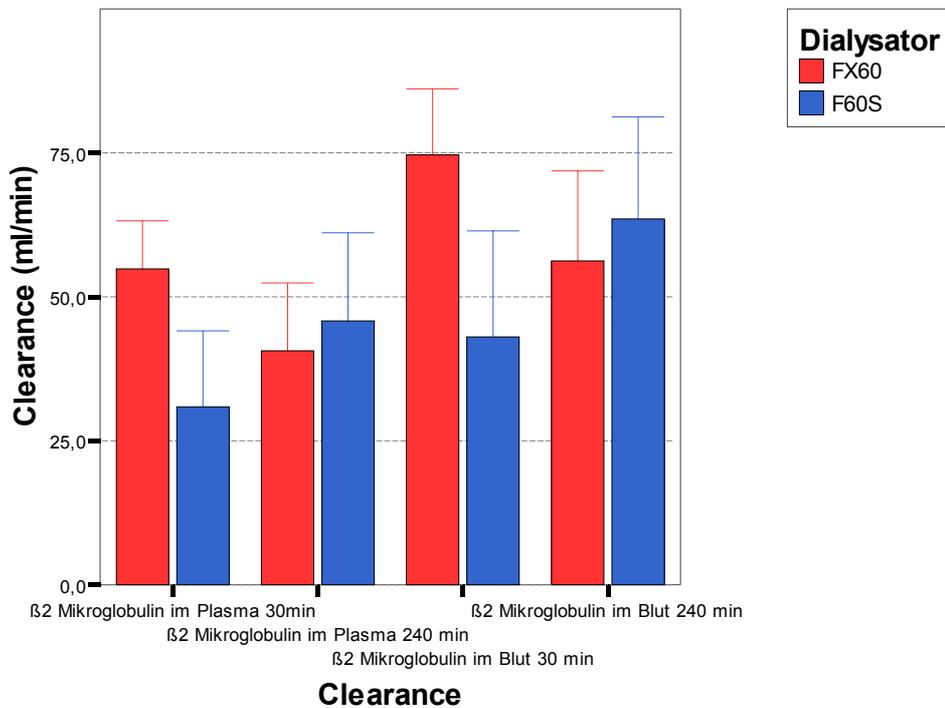


Abb. 7

Clearance-Vergleich des β 2-Mikroglobulins im Plasma und im gesamten Blut zum Zeitpunkt 30min und 240 min



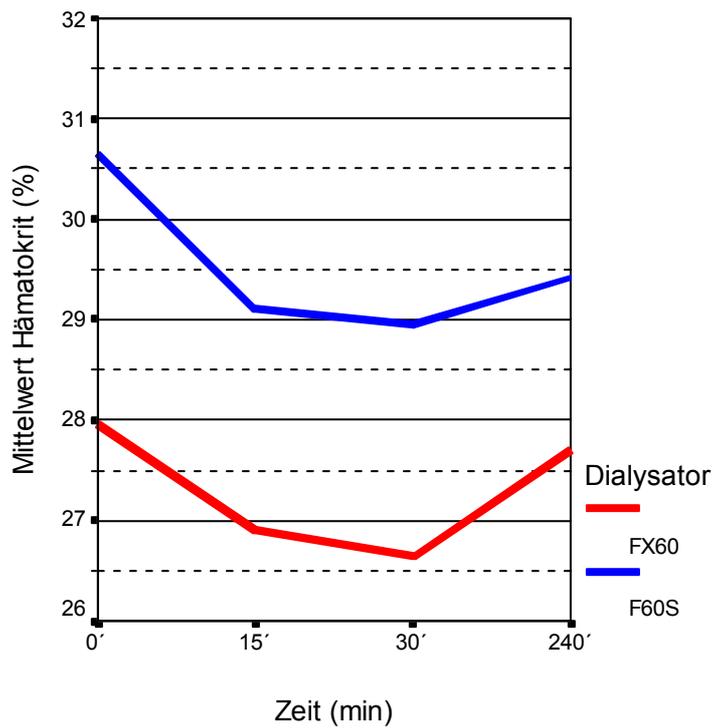
3.4 Eiweißverlust und Hämatokritverhalten

Die technische Veränderung, erhöhte Permeabilität, der FX-Faser begünstigt die Entfernung höhermolekularer Moleküle, einschließlich der Reduktion von Urämietoxinen sowie auch des Verlusts von Proteinen. Aus diesem Grund wurde während der Behandlung die Konzentration des Gesamteiweißes sowie der Hämatokritwert (Hkt) gemessen. Die um den Hkt-Wert korrigierte Eiweißkonzentration bleibt bei beiden Dialysatoren (F60S und FX60) konstant, was auf einen unbedeutenden Eiweißverlust im Laufe der Behandlung hindeutet. Zu Beginn lagen die Hämatokritwerte bei Patienten, die mit dem F60S-Dialysator behandelt wurden bei $30,6 \pm 2,9 \%$. Dieser Hkt-Wert war höher als bei der FX60-Behandlung ($27,9 \pm 2,1 \%$). Während der

Behandlungssitzungen verliefen die Hämatokritlinien parallel mit einer Differenz von 8 %.

Abb. 8a und 8b

Hämatokritwerte im Zeitverlauf während der Hämodialysebehandlung mit entweder dem FX60- oder dem F60S-Dialysator



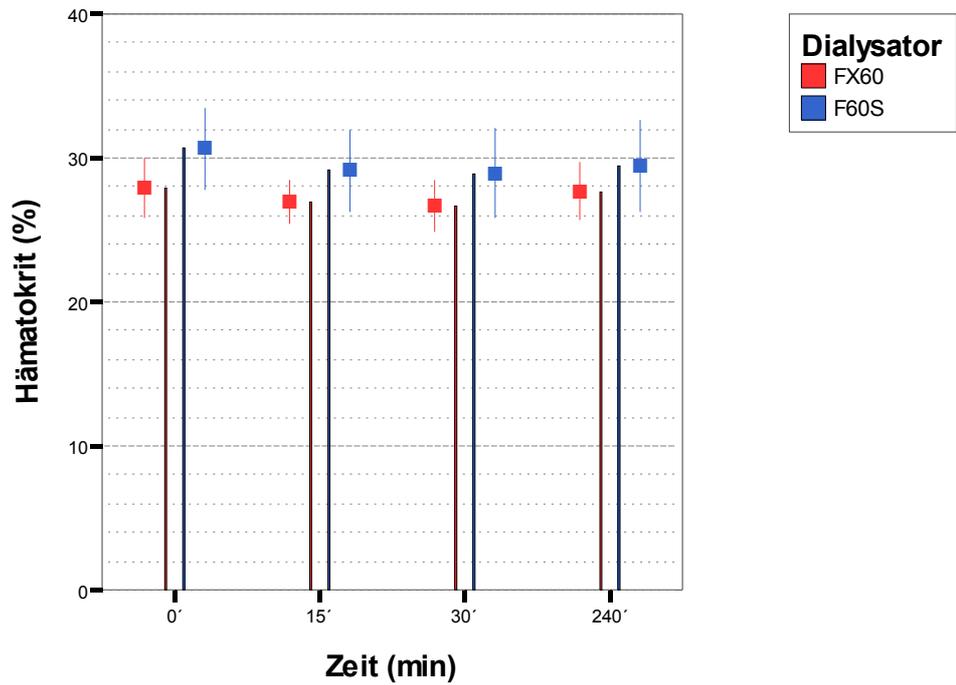
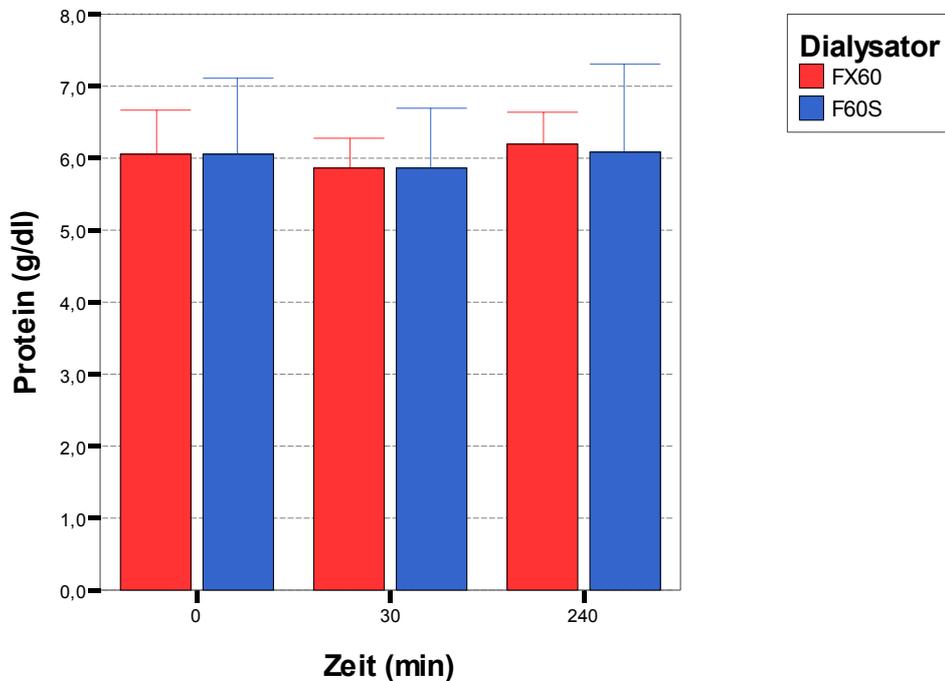


Abb. 9

Gesamteiweißkonzentration im Zeitverlauf während der Hämodialysesitzung mit dem FX60- oder F60-Dialysator



3.5 Biokompatibilität

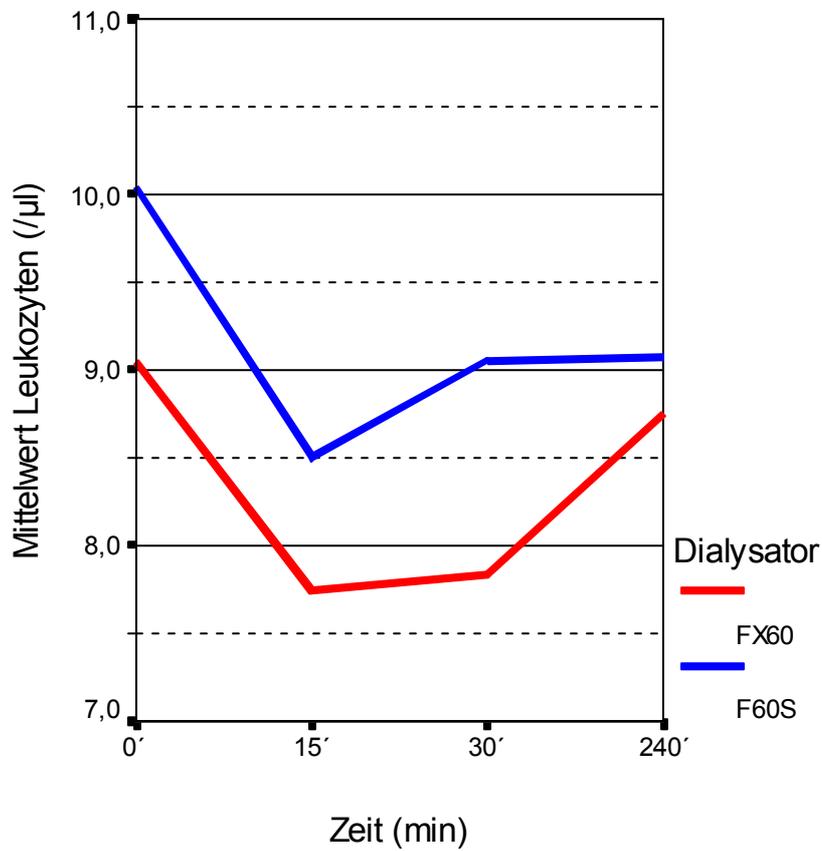
Die Biokompatibilität bei extrakorporalen Behandlungen stellt einen Zustand dar, bei dem das verwendete Material des extrakorporalen Systems minimal mit dem Blut interagiert und keine Freisetzung von toxischen Substanzen verursacht. Zur Evaluierung der neuen Hämodialysemembran wurde eine Reihe von Blutgerinnung- / Thrombogenese- / Fibrinolyseparametern zur Testung vorgeschlagen. Nach der Behandlungsphase wurden nur die gängigsten Parameter, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, ausgewertet.

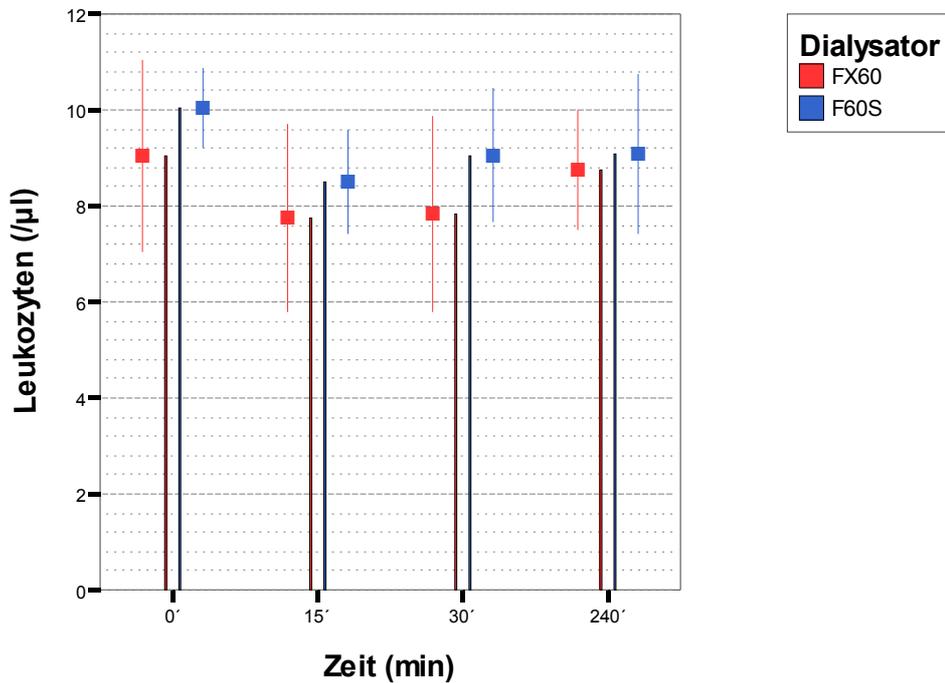
3.6 Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl fällt normalerweise 30 min. nach Beginn der Hämodialyse als Zeichen einer durch das Membranmaterial des extrakorporalen Systems verursachte Bioinkompatibilitätsreaktion. Das Ausmaß der Leukopenie hängt von der Bioinkompatibilität des Materials ab. Im Verlauf der Behandlung erlangt die Leukozytenzahl fast wieder ihren ursprünglichen Wert. Der Leukozytensturz bei 15 min ist bei der Behandlung mit dem F60S- und mit dem FX60-Dialysator gleich. Im Vergleich zu den ursprünglichen Werten zu Beginn der Behandlung sinken die Werte um 15 % (Abb. 10a und 10b). Die Leukozytenzahl erholt sich jedoch im Verlauf der Behandlung besser, wenn der FX60-Dialysator verwendet wird (erreicht werden 95 % der Anfangskonzentration) verglichen mit dem F60S-Dialysator (erreicht werden nur 90 % der Anfangskonzentration).

Abb. 10a und 10b

Die Leukozytenzahl im Zeitverlauf während der Hämodialysebehandlung mit dem FX60- oder F60S-Dialysator



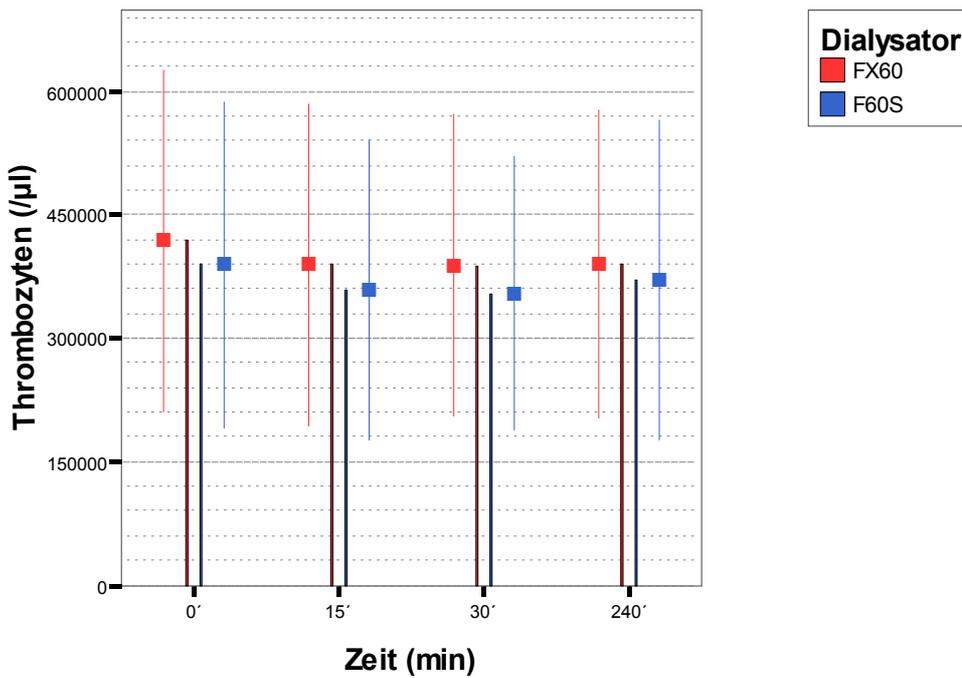
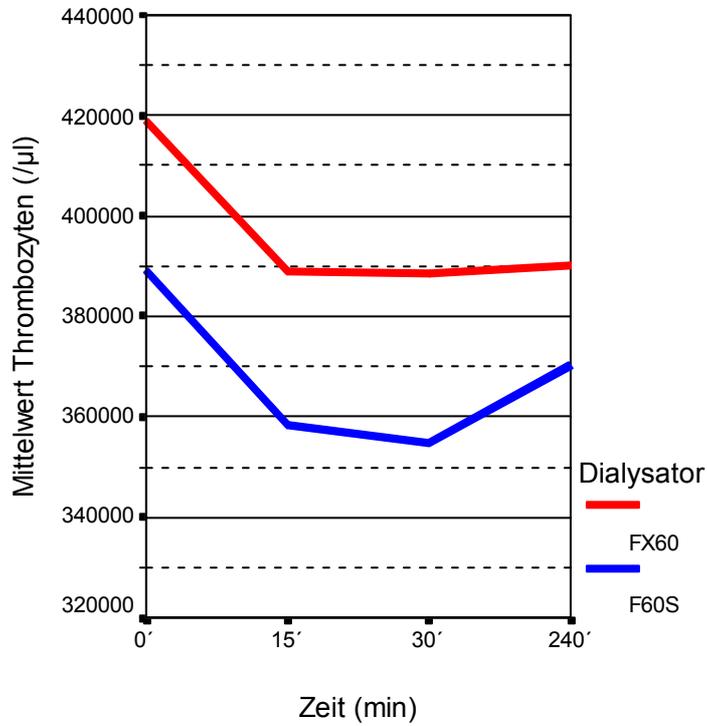


3.7 Thrombozytenzahl

Ein weiterer Indikator der Plättchenadhäsion ist die Thrombozytenzahl. Wenn eine extrakorporale Membran vermehrt Plättchenadhäsion verursacht, wäre das Thrombozytenniveau niedrig. Im Falle der beiden verwendeten Dialysatoren entwickelt sich die Thrombozytenzahl im Verlauf der Behandlung vergleichbar, die absoluten Thrombozytenwerte sind jedoch zu jedem Meßzeitpunkt etwa 7 % höher beim FX60-Dialysator als beim F60S-Dialysator.

Abb. 11a und 11b

Die Thrombozytenzahl im Zeitverlauf während der Hämodialysebehandlung mit dem FX60- und dem F60S-Dialysator



3.8 Unverträglichkeitsreaktionen

Es wurden keine negativen Vorfälle registriert.

3.9 Handhabung

Es haben zwei Personen des Pflegepersonals mit dem Dialysator gearbeitet. Bei der Befragung des Pflegepersonals stellte sich heraus, daß der FX60-Dialysator gut zu handhaben ist. Als Vorteil wurde die vereinfachte Vorbereitung bezeichnet. Alle Konnektionen und die Vorbereitung des extrakorporalen Kreislaufs können in einem Schritt durchgeführt werden. Die Luftfreiheit des Dialysators und des Schlauchsystems erfolgt ohne Drehung des Dialysators. Ein weiterer Vorteil ist, daß der extrakorporale Kreislauf in wenigen Minuten gefüllt und gespült ist.

4 Diskussion

Die Entwicklungen und Verbesserungen von Dialysatoren konzentrierten sich in den letzten Jahren auf Membrangestaltung und Biokompatibilität. Eine Vielzahl moderner Techniken wurde eingesetzt um die Funktionalität des FX60-Dialysators zu verbessern. Die Helixone™ Membran mit einer Nanostruktur, die hohe Faserbündeldichte sowie das neue Gehäuse ermöglichen eine Verbesserung der Leistungseigenschaften, der Hämodynamik, des Dialysierflüssigkeitsflusses, der Sicherheit und Handhabung. [26]

Ziel der Vergleichsstudie war es, die Clearanceleistung des FX60-Dialysators mit derjenigen, des herkömmlichen F60S-Dialysators zu vergleichen sowie die Biokompatibilität, insbesondere das thrombogene Potential, des neuen Dialysators unter normalen Hämodialysebedingungen zu bemessen und die Akzeptanz des Handlings beim Pflegepersonal zu erfassen.

Der Dialysator ist die Schnittstelle zwischen Blut und Dialysierflüssigkeit, der Ort der Dialyse, die eigentliche künstliche Niere. Die Aufgabe der Hämodialyse ist es die körpereigene glomeruläre Clearance zu ersetzen. Leitparameter für die Beurteilung der Leistungsdaten von Dialysatoren ist daher die Clearance für bestimmte Markersubstanzen, wie z.B. Harnstoff, Kreatinin, Phosphat und β 2-Mikroglobulin. [8, 12] Der neue Dialysatortyp FX60 hat, im Vergleich zum Standarddialysator der F-Serie, eine verbesserte diffusive Clearance kleiner und mittlerer Moleküle gezeigt. Dieser Effekt wird nicht durch Eiweißverlust negativ beeinflusst.

Unter der Biokompatibilität versteht man die biologische Verträglichkeit des Dialysators und des übrigen Materials, das mit Blut in Kontakt kommt. Darüber hinaus sollen durch das Dialyseverfahren weder immunologische, kanzerogene, noch pathologische Stoffwechseleränderungen im behandelten Organismus induziert werden. Ebenfalls soll eine Schädigung oder Zerstörung von

Blutzellen, wie z.B. Thrombogenität, Toxizität, Allergieauslösung oder die Initiierung von Entzündungsreaktionen ausgeschlossen werden. Biokompatibilität bedeutet auch, daß sowohl unphysiologische Verluste körpereigener Substanzen, wie z.B. von Eiweiß, als auch die physiologische Zufuhr dieser Stoffe ausbleiben sollen. Meßbare Größen, wie z.B. die Änderung der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl sowie nicht meßbare Symptome wie Übelkeit, Juckreiz, Kopfschmerzen usw. können zur Beurteilung der Biokompatibilität herangezogen werden. [27] Die technischen Änderungen der Membran (HelixoneTM), haben die Biokompatibilität nicht beeinflußt, was durch den geringen Abfall der Leukozyten und den stabilen Thrombozytenwert über den Behandlungszeitraum verdeutlicht wird.

Zusammen mit der positiven Beurteilung der Handhabung durch das Pflegepersonal, das mit dem Dialysator gearbeitet hat, bestätigen die Ergebnisse und die Erwartungen des Herstellers.

Nutzen- und Risikoabschätzung für den mit dem Dialysator behandelten Patienten.

Die vorliegende klinische Studie hat bewiesen, daß der Dialysator FX60, sofern er unter definierten Bedingungen und zum geplanten Zweck eingesetzt wird, die beabsichtigte und spezifische Leistung erbringt und weder den klinischen Zustand noch die Sicherheit des Patienten gefährdet. Der Dialysator weist selbst bei Diffusion eine verbesserte Clearance gelöster Stoffe im mittelmolekularen Bereich, z.B. β 2-Mikroglobulin, auf und ein größerer Eiweißverlust besteht nicht. Das Membranmaterial scheint nicht bioinkompatibel zu sein. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl weisen leicht verbesserte Charakteristika auf im Vergleich zur F60S-Membran. Es wurden während der Behandlungen keinerlei Beschwerden geäußert.

5 Zusammenfassung

Die Hämodialyse ist die bevorzugte Behandlung, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Nachfrage nach einer besseren Faser- / Dialysetechnik ist weltweit groß, da unerwünschte Reaktionen durch das Membranmaterial dem Patienten schaden könnten. Die Vergleichsstudie enthält die bewerteten Informationen der 11 Behandlungen an fünf Patienten mit dem F60S- und dem FX60-Dialysator. Die ersten Behandlungen wurden durchgeführt, um erste *in vivo* Daten bezüglich der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Dialysators zu sammeln.

Die klinische Studie mit dem neuen FX60-Dialysator hat folgende Ergebnisse erbracht:

1. Eine höhere Clearance für kleinmolekulare Stoffe im Vergleich zum F60S-Dialysator
2. Eine verbesserte diffusive Clearance für mittelmolekulare Substanzen aufgrund eines erhöhten Siebkoeffizienten (0,8 vs. 0,65) im Vergleich zum F60S-Dialysator.
3. Die gleiche Biokompatibilität wie die F60S-Membran
4. Die Sicherheit bei der Vorbereitung der Sitzung und demzufolge auch bei der Behandlung des Patienten
5. Die Akzeptanz der Handhabung trotz technischer Unterschiede

Die im Rahmen der Studie anhand des CE-geprüften Dialysators gesammelten Daten sollten erste *in vivo* Daten für die Einrichtung einer breiteren medizinischen und wissenschaftlichen Geräteinformationsbasis für den Patienten bereitstellen. Es konnten signifikante statistische Differenzen bei der Harnstoff-, Kreatinin- und β 2-Mikroglobulin-Clearance nach 30 min festgestellt werden. Alle weiteren getesteten Parameter zeigten bei beiden getesteten Dialysatoren (F60X, FX60) keine bedeutenden Unterschiede.

Erste Ergebnisse eines *in vivo* Versuchs mit dem FX60-Dialysator zeigten verbesserte Leistungsdaten, leichtere und sicherere Handhabung des neuen Dialysators im Vergleich zur Standard F-Serie. Diese *in vivo* Daten belegen die Verbesserung der Clearance des Dialysators durch die neu entwickelte Helixone™-Membran.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Blumberg A. (1973) Durchführung der Hämodialyse, Technik der Hämodialyse. In: Franz H.E. (Hrsg) Praxis der Dialysebehandlung. Thieme, Stuttgart, S. 62-92

- [2] Böhler J Hämodialyse. In Kuhlmann U, Walb D., Luft F. C., (Hrsg) Nephrologie Pathophysiologie Klinik Nierenersatzverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 4. Aufl., S. 538-539

- [3] Brunner F.P., Thiel G. (1981) Komplikation während der Hämodialyse. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 63-81

- [4] Bundschu D., Kraker H. (1981) Technik der Hämodialyse. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 50-62

- [5] Colombi A. (1981) Wiederverwendung von Dialysatoren. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 86-90

- [6] Colombi A. Hämodialyse-Kurs für Ärzte und Pflegepersonal mit Fragen und Antwort. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 22

- [7] Der Shunt 2002
(www.dialyse-in-berlin.de/willkommen/was_ist_Dialyse/der_Shunt.ht...)

- [8] Dieter K., Piazlo P. (1981) Verfahrenstechnische Aspekte der Hämodialyse, Hämofiltration und simultanen Hämodialyse/ Hämofiltration. Grundlagen der Hämo-perfusion. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 1-19
- [9] Fresenius Medical Care® Aktuelles Thema Entwicklung von Membranen für die Dialyse
- [10] Fresenius Medical Care® Aktuelles Thema Sterilisation von Medizinprodukten für die Dialyse
- [11] Geiger H. (1998) Nierenerkrankungen. In: Classen M., Diehl V., Kochsick K. Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 4. Aufl., S. 1299-1300
- [12] Grabensee B. (2002) Checkliste Nephrologie, Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 310-320
- [13] Hämodialyse in den USA: Peinlichkeit oder beispielhafter Erfolg? Cyberounds 2002 (www.healthandage.de/DPHome/gm=14!gid2=1306)
- [14] Kosch M., Gerhardt U., Schäfer R.M. (2003) Blutreinigungsverfahren. In: Geiger H., Jonas D., Lenz T. Kramer W (Hrsg) Nierenerkrankungen, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart New York, S. 199-232
- [15] Krönung G: Permanente Gefäßzugänge für die Hämodialyse. In: Franz H.E., Hörl WH (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. Thieme, Stuttgart New York, 5. Aufl. 1997 S. 61-77

- [16] Langau G.H. (1997) der Gefäßzugang für die chronische Hämodialysebehandlung aus gefäßchirurgischer Sicht. Spektrum der Nephrologie 10: 3-14
- [17] Loeprecht H, Proschek P, Franz H.E. (1990) Gefäßzugänge für extrakorporale Verfahren. In: Franz H.E. (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. Thieme, Stuttgart New York; 4. Aufl., S. 464-478
- [18] Loeprecht H. (1981) Gefäßzugänge für extrakorporale Verfahren. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 391-412
- [19] Losse H. Die Behandlung chronischer Nierenkranker mit Hämodialyse und Nierentransplantation. Rheinische- Westfälische Akademie der Wissenschaft Vorträge N 342
- [20] Meins K. (1973) Die Gefäßanschlüsse. In: Franz H.E. (Hrsg) Praxis der Dialysebehandlung. Thieme, Stuttgart, S. 20-47
- [21] Nederlof B., Mathieu B., Seyffart G. Entwicklung von Membranen für die Dialyse. Fresenius Medical Care® (= Sonderdruck aus Biomedizinische Technik 29 (1984), Schiele & Schön GmbH, S. 131-141)
- [22] Piazzolo P (1973) Definition und Beschreibung des Dialysevorganges. In: Franz H.E. (Hrsg) Praxis der Dialysebehandlung. Thieme, Stuttgart, S. 1-18
- [23] Porteous C. (1996) Vascular access. In: Briggs J.D. MB FRCP, Junior B.J.:R. BD FRCP, Rodger R.S.C. MB FRCP, Winchester J.F. MD FRCP FACP Renal Dialysis. Chapman & Hall Medical, London Glasgow Weinheim New York Tokyo Melbourne Madras, S. 135-154

- [24] Roche Lexikon Medizin (Hrsg) Hoffmann-LA Roche AG und Urban & Schwarzenberg, Urban & Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, S. 21
- [25] Rodger R.S.C. (1996) Long-term in dialysis patients. In: Briggs J.D. MB FRCP, Junior B.J.R. BD FRCP, Rodger R.S.C. MB FRCP, Winchester J.F. MD FRCP FACP Renal Dialysis. Chapman & Hall Medical, London Glasgow Weinheim New York Tokyo Melbourne Madras, S. 308-331
- [26] Ronco C., Bowry S.K., Brendolan A., Crepaldi C., Soffiati G., Fortunato A., Bordoni V., Granziero A., Torsello G., La Greca G.: Hemodialyzer: From macro-design to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers. *Kidney International*, Vol. 61, Supp. 80 (2002), pp. S. 126-S142
- [27] Schönweiß G. (1996) Dialysefibel, Plädoyer für die individuelle Dialyse, Abakiss, Bad Kissingen, 2. Aufl.
- [28] Silbernagel S. (1996) Die Funktion der Nieren. In: Klinker R., Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 325-327
- [29] Sprenger K.B.G., Franz H.E. (1981) Hämodiafiltration. In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 437-442
- [30] Sprenger K.B.G., Kratz W., Stadtmüller U. Lewis A.E.D. (1981) In: Franz H.E. (Hrsg) Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 120-132

- [31] Striebel H.W. (2000) Anästhesie und Intensivmedizin für Studium und Pflege. Schattauer, Stuttgart New York, 4. Aufl., S. 388-391
- [32] Winchester J.F., Rotellar C. (1994) Theory of dialysis. In: Briggs J.D. MB FRCP, Junior B.J.:R. BD FRCP, Rodger R.S.C. MB FRCP, Winchester J.F. MD FRCP FACP Renal Dialysis. Chapman & Hall Medical, London Glasgow Weinheim New York Tokyo Melbourne Madras, S. 1-12

7 Abkürzungsverzeichnis

art.	arteriell
C_{Bi}	Konzentration des einströmenden Blutes (arteriell)
C_{Bo}	Konzentration des austretenden Blutes (venös)
C_{tend}	Konzentration vor Beginn der Hämodialyse
C_{t0}	Konzentration am Ende der Hämodialyse
HD	Hämodialyse
Hkt	Hämatokrit
IDH	intradialytische Hypotension
K	Clearance
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Q_B	Blutstrom
Q_D	Dialysatfluß
RR	Reduktionsrate
SD	Standardabweichung
t	Zeit
UFR	Ultrafiltrationsrate
ven.	venös

8 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. R. M. Schaefer, der mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich sowohl während des Studiums als auch bei der Durchführung dieser Arbeit immer unterstützten.

