

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Prospektive Studie zum Vergleich von Heparin versus Kochsalzlösung
zum Verschluss intermittierend verwendeter peripher-venöser
Zugänge bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Charis Cecilia Herfurth

aus

Bonn

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Reinhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Helmut Küster

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Grundlagen	4
1.2.1	Bisheriger Wissensstand	4
1.2.2	Studien mit dem Ergebnis der Gleichwertigkeit beider Verfahren bzw. besserer Wirksamkeit von Kochsalzlösung	4
1.2.3	Studien mit dem Ergebnis der besseren Wirksamkeit von Heparin	10
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	13
2	Material und Methodik	15
2.1	Studiendesign	15
2.1.1	Studienart	15
2.1.2	Studiendauer	15
2.1.3	Flow-Sheet zum Studienablauf	16
2.1.4	Rekrutierung und Randomisierung.....	16
2.1.5	Verblindung	17
2.2	Patienten	18
2.2.1	Prüfzentren	18
2.2.2	Einschlusskriterien.....	18
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	18
2.2.4	Aufklärung.....	19
2.2.5	Nachteile und Risiken.....	19
2.2.6	Abbruchkriterien	20
2.2.7	Versicherungsschutz.....	21
2.2.8	Honorierung.....	21
2.2.9	Datenschutz	21
2.2.10	Ethikkommission	21
2.2.11	Arzneimittelgesetz und Good Clinical Practice	22
2.2.12	Finanzierung	22
2.3	Durchführung	22

2.4	Datenerfassung	23
2.5	Auswertung	23
2.5.1	Statistische Methoden	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Patientengut	26
3.1.1	Patientenkollektiv	26
3.1.2	Diagnosen	27
3.2	Klinische Charakteristika	28
3.3	Haltbarkeitsdauer der Zugänge	31
3.3.1	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier	33
3.4	Komplikationen (Grund für Entfernung)	34
4	Diskussion	36
4.1	Interpretation der Ergebnisse und Literaturvergleich	36
4.1.1	Gesamtpopulation	36
4.1.2	Getrennte Auswertung von Früh- und Reifgeborenen	37
4.1.3	Getrennte Auswertung der Kanülengrößen	38
4.1.4	Komplikationen	39
4.1.5	Weitere Einflussfaktoren	40
4.2	Methodenkritik	41
4.3	Fazit	42
5	Zusammenfassung	44
	Literaturverzeichnis	46
	Anhang	50
	Danksagung	51
	Affidavit	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Sheet zum Studienablauf.....	16
Abbildung 2: Flow-Sheet Anzahl Patienten/Zugänge.....	28
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier.....	33
Abbildung 4: Beobachtungsprotokoll.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien bei Kindern mit dem Ergebnis der Gleichwertigkeit beider Verfahren bzw. besserer Wirksamkeit von Kochsalzlösung.....	5
Tabelle 2: Studien bei Kindern mit dem Ergebnis der besseren Wirksamkeit von Heparin.....	10
Tabelle 3: Patientenkollektiv.....	27
Tabelle 4: Klinische Charakteristika.....	30
Tabelle 5: Kanüldurchgängigkeit in Stunden.....	32
Tabelle 6: Nicht-elektive Gründe für die Entfernung eines Zugangs bei Früh- und Reifgeborene.....	35

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Intermittierend verschlossene, peripher-venöse Zugänge werden verwendet, wenn nicht kontinuierlich Flüssigkeit oder Medikamente gegeben werden müssen. Dieses Verfahren bietet sich in der Pädiatrie insbesondere bei der Behandlung von Infektionen an, da Antibiotika meist nur ein bis dreimal täglich als Bolus oder Kurzinfusion gegeben werden. Zwischenzeitlich können sich die Kinder dann frei bewegen, zudem wird eine bei Früh- und Neugeborenen relevante zusätzliche Flüssigkeitszufuhr vermieden.

Lange Zeit wurden derartige peripher-venöse Zugänge mit Heparin in unterschiedlicher Dosierung verschlossen. Laut der im Folgenden betrachteten Studien beträgt die Dosierung zwischen 0,1 und 10 IE/ml. Mittlerweile wird aber auch 0,9 % Kochsalzlösung allein mit Dosierungen von 0,6 ml bzw. 1 ml eingesetzt. Bei besonders "kritischen" venösen Zugängen wird jedoch von den behandelnden Ärzten meist rein gefühlsmäßig die Heparinisierung bevorzugt, obwohl gerade bei diesen kranken Kindern Heparin zusätzliche Nachteile mit sich bringt [19, 21, 23, 34, 37].

Insbesondere bei den kleinen Früh- und Neugeborenen ist die verwendete Heparinmenge bezogen auf das Körpergewicht relativ hoch. Sie ist meist eine absolute Menge, liegt also bezogen auf das Körpergewicht deutlich höher als beim Erwachsenen. Sie beträgt bei 4 Spülungen je 0,6 ml täglich 84 IE (35 IE/ml) und liegt damit bei kleinen Frühgeborenen bezogen auf das Körpergewicht im Bereich der Low-dose-Heparinisierung Erwachsener. Dies führt dazu, dass zur Vermeidung der üblicherweise eingesetzten hohen Heparindosis periphere Zugänge gar nicht verschlossen, sondern per Dauertropfinfusion offengehalten werden, obwohl die dafür benötigte zusätzliche Flüssigkeitsmenge nachteilig ist.

Die Gabe von Heparin birgt außerdem mehrere Risiken für Früh- und Neugeborene. Frühgeborene metabolisieren Heparin langsamer als Erwachsene [23], die Reaktion auf Heparin ist individuell unterschiedlich [5]. Bei Früh- und Neugeborenen wurden unter Heparin vermehrt Thrombozytopenien beobachtet [22, 34, 37]. Auch das Auftreten der in der Neonatologie am meisten gefürchteten Komplikation einer intraventrikulären Blutung (IVH) wurde mit der Gabe von Heparin in Verbindung gebracht [19, 21].

Passannante und Macik beobachteten 1988 das „Heparin Flush-Syndrom“, eine durch heparinabhängige IgG-Antikörper ausgelöste Plättchenaggregation, die vor allem bei routinemäßiger und nicht monitorüberwachter Spülung mit Heparin zu einer iatrogenen Hämorrhagie führt [29].

Des Weiteren ist eine Heparin-Unverträglichkeit bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente, wie z.B. Antibiotika oder Notfallmedikamente beschrieben worden [6, 11, 44].

Wird ein dauerhafter venöser Zugang benötigt, wie z.B. bei Frühgeborenen bei langfristig erforderlicher parenteraler Ernährung oder Infusionstherapie, wird meist ein peripher-invasiver zentral-venöser Katheter (PICC) bevorzugt, in manchen Fällen aber auch die V. subclavia oder die V. jugularis interna bzw. externa verwendet. Hierbei sind die Richtlinien zum Gebrauch von Heparin zum Offenhalten dieser Katheter ähnlich unklar wie bei den peripher-venösen Zugängen, jedoch zeigt die Literaturrecherche, dass ein Heparinzusatz bei fortlaufender Infusionstherapie die Lebensdauer der Kanülen signifikant verlängert [16, 42].

Bei peripheren arteriellen Kathetern (z.B. A. radialis), die zum Monitoring von Blutgasen, invasiver Blutdruckmessung und zur Blutprobenentnahme benötigt werden, ist die Situation hingegen eindeutiger. Hier ist Heparin Mittel der Wahl; Unklarheiten bestehen nur bei der Dosierung, wobei die Tendenz zur niedrigen Dosierung geht, da die höheren im Vergleich keine Vorteile erkennen lassen [33].

Ein weiteres Risiko in Bezug auf die Gabe von Heparin entsteht aufgrund der Tatsache, dass die einzige verfügbare niedrigdosierte Heparinlösung Vetren[®] (Heparin 100 IE/ml in 0,9 % Kochsalzlösung) seit dem 3.4.2000 nicht mehr auf dem Markt ist. Für die Herstellung der Gebrauchslösung zum Verschluss peripher-venöser Zugänge steht Heparin seither nur noch in einer Konzentration von minimal 2500 IE/ml zur Verfügung. Die Stationen müssen daher selbst Verdünnungen zum Gebrauch herstellen, wodurch die Gefahr von Verdünnungsfehlern gegeben ist.

Da die Verwendung von Heparin einen erheblichen Kostenpunkt darstellt, bietet sich als alternative Behandlungsmöglichkeit Kochsalzlösung für den Verschluss peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen an.

Es gibt Literaturhinweise, die belegen, dass Kochsalzlösung eine gleichwertige oder sogar bessere Wirksamkeit gegenüber Heparin hat, jedoch zeigen auch einige Studien mit diskrepanten Ergebnissen, dass international noch keine einheitliche Handhabung erfolgt [3, 7, 24, 25, 41].

Einen weiteren wesentlichen Gesichtspunkt stellt die Größe des peripheren Zugangs (Gauge) im Hinblick auf die verwendete Spüllösung dar. „Gauge“ ist die englische Bezeichnung und Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kanülen und somit für die Weite des Lumens. Je höher der Gauge-Wert, desto geringer ist der Außendurchmesser der Kanüle. Die entsprechenden Durchmesser in Millimeter und die Farbkodierung sind gemäß ISO (International Organization for Standardization) normiert.

In der Literatur finden sich bisher keine Untersuchungen zu kleinen Kanülenlumina der Größe 26 Gauge, die in dieser Studie zum ersten Mal berücksichtigt wurden. Da kleine Kanülengrößen, die insbesondere bei Frühgeborenen verwendet werden, häufiger von Obstruktionen betroffen sein können, ist eine Betrachtung eben dieser von großer Bedeutung für die Wahl der geeigneten Spüllösung.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Bisheriger Wissensstand

In sechs Metaanalysen wurden Studien zum Vergleich von Heparin und Kochsalzlösung zum Verschluss peripher-venöser Zugänge von Erwachsenen und Kindern untersucht und verglichen [8, 9, 14, 31, 33, 39].

Bei Erwachsenen belegen eine ausreichende Anzahl randomisierter Studien, dass eine Spülung mit verdünnter Heparinlösung hinsichtlich der Haltbarkeit der Zugänge und des Auftretens lokaler Komplikationen keine Vorteile gegenüber physiologischer Kochsalzlösung bietet [30, 43].

Bei Kindern, insbesondere Früh- und Neugeborenen, zeigt die Studienlage keine eindeutige Tendenz zugunsten einer der beiden Spüllösungen. Im Folgenden werden die bisher durchgeführten Studien dieser speziellen Prüfgruppe vorgestellt.

1.2.2 Studien mit dem Ergebnis der Gleichwertigkeit beider Verfahren bzw. besserer Wirksamkeit von Kochsalzlösung

14 Studien zum Vergleich von Heparin und Kochsalzlösung bei Kindern bzw. Neugeborenen deuten auf eine Gleichwertigkeit beider Verfahren hin (Tabelle 1):

Tabelle 1: Studien bei Kindern mit dem Ergebnis der Gleichwertigkeit beider Verfahren bzw. besserer Wirksamkeit von Kochsalzlösung

Autor	Patienten n	Alter	Zugänge		Heparin- dosis (IE/ml)	Spül- intervall (h)	Effekt/ p
			n	Gauge			
Arnts et al. (2011) [1]	88	FG, NG	88	24	10	8	p = 0,265
Cook et al. (2011) [3]	70	NG	70	24	10	4	KG p = 0,02
Danek & Noris (1992) [4]	k. A.	0 d – 18 J.	160	22 + 24	10	8	22-Gauge p = 0,36 24-Gauge HG p = 0,04
Goldberg et al. (1997) [7]	47	FG, NG	47	24	4	6	KG p<0,05
Hanrahan et al. (2000) [10]	123/117	FG	162	22 + 24	10	6	p>0,05
Heilskov et al. (1998) [12]	90	FG, NG	90	24	2 / 10	6	p = 0,879
Kleiber et al. (1993) [15]	124	> 28 d	124	22 + 24	10	6	p = 0,43
Kotter (1996) [17]	51	FG, NG	118	24	10	4	p = 0,34
Le Duc (1997) [18]	150	1 – 22 J.	150	22 + 24	10	k. A.	Keine signifikante Differenz bzgl. Kompl.
Lombardi et al. (1988) [20]	74	4 Wo – 18 J.	74	18, 20, 22, 24	10	8	p>0,05
McMullen et al. (1993) [24]	142	0 – 18 J.	142	18, 20, 22, 24	10	k. A.	KG p<0,05
Mok et al. (2007) [25]	123	1 – 10 J.	123	22 + 24	1 / 10	6 / 8	p>0,05
Nelson & Graves (1998) [27]	58	FG, 0 – 1 J.	74	24	10	8	p>0,05
Paisley et al. (1997) [28]	87	FG, NG	159	22 + 24	10	4	p>0,05

k. A. = keine Angaben; Kompl. = Komplikationen; HG = Heparin-Gruppe; KG = Kochsalz-Gruppe; FG = Frühgeborene; NG = Neugeborene

Die meisten Studien fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Heparin und Kochsalzlösung hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Haltbarkeit der Zugänge:

Arnts et al. [1] untersuchten in einer randomisierten Doppelblindstudie 88 Früh- und Neugeborene mit einem Gestationsalter von $> 27;0$ Schwangerschaftswochen (SSW), deren peripher-venöse Zugänge der Größe 24 Gauge alle 8 h mit 0,7 ml Heparin (10 IE/ml) ($n = 42$, Median 56 h) oder 0,7 ml Kochsalzlösung ($n = 46$, Median 61 h) gespült wurden. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lebensdauer der Zugänge ($p = 0,265$).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Heilskov et al. [12] in ihrer randomisierten Doppelblindstudie mit 90 Früh- und Neugeborene mit einem Gewicht zwischen 990 und 5110 g. Gegenübergestellt wurden 0,9 % Kochsalzlösung ($n = 27$), niedrigdosiertes Heparin (2 IE/ml, $n = 28$) und hochdosiertes Heparin (10 IE/ml, $n = 35$) zum sechsständlichen Spülen peripher-venöser Zugänge im Hinblick auf deren Lebensdauer und das Auftreten lokaler Entzündungen. Es ergaben sich keine statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich Dauer der Durchgängigkeit der Kanülen (Mittelwerte für Kochsalzlösung 67,1 h; niedrigdosiertes Heparin 63,8 h; hochdosiertes Heparin 68,0 h; $p = 0,879$) oder des Auftretens lokaler Komplikationen ($p = 0,808$).

Auch Kleiber et al. [15] verglichen in einer randomisierten Doppelblindstudie 0,9 % Kochsalzlösung mit verdünntem Heparin (10 IE/ml) für die sechsständliche Spülung 124 peripher-venöser Zugänge der Größen 22 und 24 Gauge bei 124 Kindern im Alter von über 28 Tagen. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Dauer der Haltbarkeit der Zugänge zwischen beiden Gruppen (Heparin ($n = 56$), Mittelwert 59,6 h; Kochsalzlösung ($n = 68$) Mittelwert 60,86 h; $p = 0,43$). Die Häufigkeit von Komplikationen war in der Kochsalzgruppe ($n = 20$) nicht höher als in der Heparingruppe ($n = 14$; $p = 0,58$), das Auftreten von Schmerzen bei den mit verdünntem Heparin gespülten Zugängen war jedoch signifikant erhöht ($n = 15$ vs. $n = 6$ in der Kochsalzgruppe; $p = 0,008$). Auch bei der Untersuchung nur der 24-Gauge-Zugänge zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kochsalzlösung ($n = 11$; Mittelwert 68,45 h) und Heparin ($n = 13$; Mittelwert 56,07 h; $p > 0,05$) bezüglich der Lebensdauer der Zugänge.

Kotter [17] beschäftigte sich in ihrer Studie mit 118 peripher-venösen Zugängen (24 Gauge) von 51 Früh- und Neugeborenen mit einer Reife zwischen 27 und

42 Schwangerschaftswochen, die alle 4 h mit 0,9 % Kochsalzlösung oder verdünntem Heparin (10 IE/ml) gespült wurden. Es ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Dauer der Durchgängigkeit der Zugänge (Mittelwert für Heparin 34,5 h (6-99); Mittelwert für Kochsalzlösung 36 h (6-98); $p = 0,34$) oder das Auftreten lokaler Komplikationen ($p = 0,93$).

Le Duc [18] berichtete in einer randomisierten Doppelblindstudie über 150 Kinder im Alter von unter 1 Jahr bis 22 Jahren, deren insgesamt 150 peripher-venöse Zugänge (22 Gauge, $n = 123$ und 24 Gauge, $n = 27$) mit 3 ml 0,9 % Kochsalzlösung bzw. 3 ml verdünntem Heparin (10 IE/ml) abgestöpselt wurden. Zum Spülintervall wurden keine Angaben gemacht. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von Komplikationen, definiert durch Phlebitis (Rötung, Erwärmung, Schmerzhaftigkeit) und Koagelbildung (Widerstand beim Spülen, Unfähigkeit, 1 ml Spüllösung innerhalb 30 Sekunden zu injizieren). In der Studie wurden keine p-Werte angegeben.

Lombardi et al. [20] führten eine nicht randomisierte, sequentielle Doppelblindstudie mit 74 Kindern im Alter von 4 Wochen bis 18 Jahren, deren 74 peripher-venöse Zugänge der Größen 18 bis 24 Gauge zunächst alle mit 1 ml 0,9 % Kochsalzlösung, danach alle 8 h entweder mit 1 ml 0,9 % Kochsalzlösung ($n = 34$) oder 1 ml verdünntem Heparin (10 IE/ml; $n = 40$) gespült wurden, durch. Die Mittelwerte für die Haltbarkeit der Zugänge in der Kochsalzgruppe ($62,2 \text{ h} \pm 42,2$) ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zu denen der Heparin-Gruppe ($62,2 \text{ h} \pm 42,9$; $p > 0,05$). Phlebitis trat tendenziell öfter in der Heparin-Gruppe auf ($n = 13$ vs. $n = 7$ in der Kochsalzgruppe), jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p > 0,05$).

Mok et al. [25] untersuchten in einer randomisierten Doppelblind-Studie 123 Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren, deren intravenöse 22- bzw. 24-Gauge-Zugänge alle 6 bis 8 h mit 0,9 % Kochsalzlösung oder verdünntem Heparin (1 IE/ml oder 10 IE/ml) gespült wurden. Die längste Haltbarkeit zeigten die mit 1 IE/ml verdünntem Heparin gespülten Zugänge (49,8 vs. 32,5 h bei 0,9 % Kochsalzlösung), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,16$). Bezüglich des Auftretens lokaler Komplikationen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nelson & Graves [27] beobachteten in ihrer Studie 74 peripher-venöse Zugänge (24 Gauge) bei 58 Kindern im Alter von bis zu 1 Jahr, Frühgeborene eingeschlossen. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Haltbarkeit zwischen

verdünntem Heparin (10 IE/ml; Mittelwert 42,7 h) und 0,9 % Kochsalzlösung (Mittelwert 41,4 h; $p > 0,05$) oder bezüglich des Auftretens von Komplikationen ($p > 0,05$) festgestellt. Das Spülintervall betrug 8 h.

Die oben beschriebenen Ergebnisse können durch Untersuchungen von Hanrahan et al. [10] untermauert werden. Die Autoren analysierten im Rahmen einer nicht-experimentellen Vergleichsstudie die über 2 Jahre verteilten Daten von 123 Frühgeborenen, deren insgesamt 162 peripher-venöse Zugänge (22 und 24 Gauge) alle 6 h mit verdünntem Heparin (10 IE/ml) gespült wurden. Es erfolgte dann eine Datenerhebung mit einer Kontrollgruppe von 117 Frühgeborenen, die reine Kochsalzlösung erhielten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensdauer der Zugänge im Vergleich zwischen Heparin (Mittelwert 42,7 h) und Kochsalzlösung (Mittelwert 39,5 h; $p > 0,05$).

Auch Danek & Noris [4] stellten 1 ml 0,9 % Kochsalzlösung 1 ml verdünntem Heparin (10 IE/ml) bei einer unbekanntem Anzahl an Kindern im Alter zwischen 0 Tagen und 18 Jahren gegenüber. Es wurden 160 peripher-venöse Zugänge der Größen 22 Gauge ($n = 40$) und 24 Gauge ($n = 120$) alle 8 h mit der jeweiligen Lösung gespült. Die Untersucher fanden keine signifikanten Unterschiede in der Lebensdauer von mit Kochsalzlösung (Median 24,5 (4-84) h) oder verdünntem Heparin (Median 33,5 (9-90) h; $p = 0,36$) gespülten 22-Gauge-Zugängen; bei den 24-Gauge-Zugängen hatten jedoch die mit Heparin gespülten eine signifikant längere Lebensdauer (Median 34 (5-91) h) als die mit Kochsalzlösung gespülten (Median: 22 (3-83 h); $p = 0,04$). Das Spülintervall verursachte keinen Unterschied.

Paisley et al. [28] verglichen in einer randomisierten, nicht geblindeten Studie an 87 Früh- und Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 33 bis 42 Wochen 0,6 ml 0,9 % Kochsalzlösung ($n = 54$) und 0,6 ml verdünntes Heparin (10 IE/ml; $n = 33$) zum vierstündlichen Spülen von insgesamt 159 peripher-venösen Zugängen der Größen 22 und 24 Gauge. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Haltbarkeit zwischen der Kochsalzgruppe (Mittelwert 76,4 h) und der Heparin-Gruppe (Mittelwert 66,24 h; $p > 0,05$). Die Dauer der Haltbarkeit war jedoch signifikant länger für reife Kinder als für Frühgeborene ($p < 0,001$) und ebenso verlängert bei Applikation der Zugänge an Kopf, Arm und Hand im Gegensatz zu Bein oder Fuß ($p < 0,05$).

In drei Studien konnte eine bessere Wirksamkeit von Kochsalzlösung festgestellt werden:

Die Untersuchungen von Cook et al. [3] aus einer deskriptiven Vergleichsstudie an 70 Neugeborenen, deren 24-Gauge-Zugänge alle 4 h entweder mit 0,4 ml Heparin (10 IE/ml) oder 0,4 ml Kochsalzlösung gespült wurden, zeigten eine statistisch signifikant längere Haltbarkeit der mit Kochsalzlösung gespülten Zugänge (54 vs. 41 h; $p = 0,02$).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Goldberg et al. [7], die 0,9 % Kochsalzlösung und verdünntes Heparin (4 IE/ml) zum sechsständlichen Spülen 47 peripher-venöser Zugänge der Größe 24 Gauge bei 47 Früh- und Neugeborenen mit einer Reife zwischen 27 und 42 Schwangerschaftswochen benutzten. Die mit Kochsalzlösung gespülten Zugänge ($n = 24$) waren signifikant länger durchgängig als die mit Heparin ($n = 23$) gespülten ($p < 0,05$); die Häufigkeit des Auftretens von Phlebitis war in beiden Gruppen vergleichbar (ohne Angabe eines p-Wertes). Es wurden keine Werte für die Haltbarkeit der Zugänge angegeben.

Mc Mullen et al. [24] führten eine randomisierten Doppelblindstudie an 142 Kindern zwischen 0 und 18 Jahren mit insgesamt 142 peripher-venösen Zugängen der Größen 18 bis 24 Gauge durch und fanden keinen signifikanten Unterschied in der Haltbarkeit zwischen mit 0,9 % Kochsalzlösung ($n = 74$, Mittelwert 41,02 h) und verdünntem Heparin (10 IE/ml) ($n = 68$, Mittelwert 43,61 h; $p = 0,69$) gespülten Zugängen. Zum Spülintervall wurden keine Angaben gemacht. Berücksichtigte man nur die aufgrund von Komplikationen gezogenen Zugänge, ergab sich eine signifikant längere Haltbarkeit für die Kochsalzgruppe (Mittelwerte 50,88 h vs. 36,6 h in der Heparin-Gruppe; $p < 0,05$). Beim Vergleich nur des jeweils ersten Zugangs eines Patienten hielten diese in der Kochsalzgruppe im Durchschnitt länger bis zum Auftreten von Komplikationen wie Ödem, Erythem und Veränderung der Hauttemperatur als in der Heparin-Gruppe. Dieser Unterschied war nur bezüglich des Auftretens von Ödemen statistisch signifikant (Mittelwerte für Kochsalz 66,53 h, für Heparin 14,79 h; $p < 0,05$). Die mit Kochsalzlösung gespülten Zugänge waren länger durchgängig bei Verwendung von Antibiotika (Mittelwerte 53,03 h vs. 39,31 h) und bei Kindern unter 3 Jahren (Mittelwerte 37,38 h vs. 28,27 h). Es wurden in der Studie keine Angaben darüber gemacht, ob diese Unterschiede statistisch signifikant waren.

1.2.3 Studien mit dem Ergebnis der besseren Wirksamkeit von Heparin

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien befürworten einige Autoren aufgrund ihrer Studienergebnisse den Gebrauch von Heparin, um intermittierend verwendete peripher-venöse Zugänge länger offen zu halten. Insgesamt 7 Studien sind dazu veröffentlicht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studien bei Kindern mit dem Ergebnis der besseren Wirksamkeit von Heparin

Autor	Patienten n	Alter	Zugänge		Heparin- dosis (IE/ml)	Spül- intervall (h)	Effekt/ p
			n	Gauge			
Beecroft et al. (1997) [2]	451	0 d – 13 J.	451	22 + 24	10	k. A.	HG p = 0,045 24 Gauge p = 0,024
Danek & Noris (1992) [4]	k. A.	0 d – 18 J.	160	22 + 24	10	8	24 Gauge HG p = 0,04
Gyr et al. (1995) [9]	53	1 Mo – 19 J.	68	16, 18, 20, 22, 24	10	1 - 8	KG lokale Kompl. p = 0,04
Mudge et al. (1998) [26]	61	NG – 18 J.	134	24	10	8; 12	HG p = 0,02
Schultz et al. (2002) [36]	49	NG	49	24	2	3	HG p = 0,0358
Treas et al. (1992) [40]	113	FG, NG	254	24	0,5	k. A.	HG p = 0,0001
Upadhyay et al. (2015) [41]	120	FG, NG	196	24	10	8 / 12	HG p < 0,005

k. A. = keine Angaben; Kompl. = Komplikationen; HG = Heparin-Gruppe; KG = Kochsalzgruppe; FG = Frühgeborene; NG = Neugeborene

Beecroft et al. [2] analysierten in einer randomisierten Doppelblind-Studie die Daten von 451 Kindern im Alter von 0 Tagen bis 13 Jahren mit insgesamt 451 peripher-venösen Zugängen der Größen 22 und 24 Gauge und fanden heraus, dass die mit verdünntem Heparin (10 IE/ml) gespülten Zugänge signifikant länger hielten (Mittelwert 35,0 h) als die mit Kochsalzlösung gespülten (Mittelwert 30,6 h; $p = 0,045$). Zur Dauer des Spülintervalls wurden keine Angaben gemacht. Außerdem stellten sie fest, dass das Risiko für das Auftreten von Komplikationen (Verlust der Durchgängigkeit, Phlebitis) innerhalb der ersten 12 h bei Kindern unter zwei Jahren in der Kochsalzgruppe signifikant erhöht war (Kochsalzlösung 28,42 %, Heparin 15,18 %; $p = 0,032$). Dasselbe galt für Kinder mit 24-Gauge-Zugängen (Kochsalzlösung 29,79 %, Heparin 15,79 %, $p = 0,024$).

Danek & Noris [4] beobachteten die Auswirkungen von 1 ml 0,9 % Kochsalzlösung im Gegensatz zu 1 ml verdünntem Heparin (10 IE/ml) bei einer unbekanntem Anzahl an Kindern im Alter zwischen 0 Tagen und 18 Jahren. Es wurden 160 peripher-venöse Zugänge der Größen 22 Gauge ($n = 40$) und 24 Gauge ($n = 120$) alle 8 h mit der jeweiligen Lösung gespült. Die Untersucher fanden keine signifikanten Unterschiede in der Lebensdauer von mit Kochsalzlösung (Median 24,5 h (4-84)) oder verdünntem Heparin (Median: 33,5 h (9-90)); $p = 0,36$) gespülten 22-Gauge-Zugängen, bei den 24-Gauge-Zugängen hatten jedoch die mit Heparin gespülten eine signifikant längere Lebensdauer (Median 34 (5-91) h) als die mit Kochsalzlösung gespülten (Median 22 (3-83) h; $p = 0,04$). Das Spülintervall verursachte keinen Unterschied.

Gyr et al. [9] untersuchten in einer randomisierten experimentellen Studie 0,9 % Kochsalzlösung und Heparin (10 IE/ml) an 53 Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 19 Jahren mit insgesamt 68 peripher-venösen Zugängen (16 bis 24 Gauge). Sie fanden signifikant häufiger einen Verschluss ($p = 0,00$) und lokale Verhärtungen ($p = 0,04$) bei Verwendung von Kochsalzlösung unabhängig vom Spülintervall und häufiger bei größeren (16-20 Gauge) Zugängen ($p = 0,01$). Bei längerem Spülintervall (5 bis 8 vs. 4 h oder weniger) gab es signifikant häufiger Druckalarm der Infusionspumpe ($p = 0,02$) und Thrombenbildung. Phlebitis, charakterisiert durch lokale Schmerzhaftigkeit, fand sich häufiger bei Verwendung von Kochsalzlösung ($p = 0,00$); die anderen lokalen Komplikationen waren bei beiden Verfahren gleich häufig ($p > 0,10$). Informationen über die Dauer der Durchgängigkeit der Zugänge und Häufigkeiten wurden nicht angegeben.

Ähnliche Ergebnisse fanden Mudge et al. [26] in ihrer nicht randomisierten, verblindeten Studie. Insgesamt 134 peripher-venöse Zugänge der Größe 24 Gauge bei

61 Kindern im Alter von unter 18 Jahren, Neugeborene eingeschlossen wurden alle 8 bzw. 12 h entweder mit 10 IE/ml Heparin (n = 56) oder mit 0,9 % Kochsalzlösung (n = 78) gespült. Es ergab sich eine signifikant längere Haltbarkeit für die mit verdünntem Heparin (Median 42 h) als für die mit Kochsalzlösung (Median 35,3 h) gespülten Zugänge (p = 0,02). Außerdem mussten die mit Kochsalzlösung gespülten Zugänge häufiger aufgrund lokaler Komplikationen entfernt werden (p = 0,027).

Die Untersuchungen von Schultz et al. [36] verglichen 0,9 % Kochsalzlösung mit verdünntem Heparin (2 IE/ml) für die dreistündliche Spülung von insgesamt 49 peripher-venösen Zugängen (24 Gauge) bei 49 Neugeborenen. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab, dass die mittlere Überlebensdauer der mit Heparin gespülten Zugänge signifikant länger war als die der mit Kochsalzlösung gespülten (Median 127 h vs. 39 h; p = 0,0358). Betrachtete man die aufgrund von Komplikationen gezogenen Zugänge, ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezüglich der Haltbarkeit von 6 mit Heparin gespülten peripher-venösen Zugängen (Median 41,5 h) verglichen mit 18 Zugängen, bei denen Kochsalzlösung verwendet wurde (Median 30,4 h; p = 0,841).

Ähnlich wie die o.g. Autoren argumentierten Treas et al. [40] in ihrer randomisierten, prospektiven Studie mit 113 Früh- und Neugeborenen mit einer Reife von 29 bis 43 Schwangerschaftswochen. 49 Kinder erhielten 0,9 % Kochsalzlösung, 63 Kinder verdünntes Heparin (0,5 IE/ml) über insgesamt 254 Zugänge der Größe 24 Gauge als Dauerinfusion oder intermittierend. Zum Spülintervall wurden keine Angaben gemacht. Die Häufigkeit des Auftretens von Phlebitis erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kochsalzgruppe (10 %) und der HeparinGruppe (13 %; p>0,05), jedoch war die Dauer der Haltbarkeit der Zugänge im Mittel in der HeparinGruppe mit 62,75 h im Vergleich zur Kochsalzgruppe mit 27,3 h signifikant erhöht (p = 0,0001).

Zuletzt untermauerten Upadhyay et al. [41] die o.g. Ergebnisse mit einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 120 Früh- und Neugeborenen >32 Gestationswochen, deren 24-Gauge-Zugänge alle 8 bis 12 h entweder mit 1,0 ml 0,9 % Kochsalzlösung oder 1,0 ml verdünntem Heparin (10 IE/ml) gespült wurden. Es zeigte sich eine signifikant längere Haltbarkeit der Zugänge in der HeparinGruppe (71,68 h) vs. 57,7 h in der Kochsalzgruppe (p<0,005).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, dass Heparin und Kochsalzlösung vergleichbar sind in ihrer Wirkung auf die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge und bezüglich des Auftretens lokaler Komplikationen. Die Ergebnisse vor allem der Studien mit Früh- und Neugeborenen deuten jedoch größtenteils darauf hin, dass gerade die kleineren Kanülen (24 Gauge) unter Verwendung von Heparin oft länger durchgängig waren und weniger Komplikationen auftraten [2, 4, 26, 40]. Besonders bei Frühgeborenen, bei denen es allein schon aufgrund der geringen Venengröße schwierig ist, einen peripher-venösen Zugang zu legen und es im Vergleich zu älteren Kindern aufgrund der zarten Venenbeschaffenheit infolge lokaler Nebenwirkungen häufiger zu einem Verlust des Zugangs kommen kann, wird von Ärzten oft die Heparinisierung bevorzugt. Diese Handhabung kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer intraventrikulären Blutung oder Thrombozytopenie erhöhen, wofür gerade bei Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko besteht. Es ist daher unbedingt notwendig, weitere Studien mit Frühgeborenen und kleineren Kanülengrößen durchzuführen, um eine sichere Behandlungsmethode zu etablieren.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die bisher veröffentlichten Studien klären nicht, inwieweit Heparin bei kleinen Zugängen von 26 Gauge und der im Prüfzentrum üblichen Heparindosis von 35 IE/ml die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge beeinflusst, da nur Zugänge bis zu einer Größe von 24 Gauge untersucht wurden. In der vorliegenden Studie wurde daher das Untersuchungsspektrum um die kleineren 26-Gauge-Zugänge erweitert.

Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Studien ergaben sich für die aktuelle Untersuchung folgende Fragestellungen:

1. Sind Heparin und Kochsalzlösung vergleichbar in ihrer Wirkung auf die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen, auch bezüglich des Auftretens lokaler Komplikationen?
2. Hat die Kanülengröße (Gauge) einen Einfluss auf die Lebensdauer des Zugangs oder auf das Auftreten lokaler Komplikationen beim Spülen mit verdünntem Heparin oder Kochsalzlösung?
3. Welche weiteren Faktoren beeinflussen die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge oder das Auftreten lokaler Komplikationen?

4. Wäre eine Etablierung der ausschließlichen Verwendung von Kochsalzlösung für den Verschluss peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen denkbar?

In der vorliegenden Studie wurden Heparin und Kochsalzlösung in ihrer Wirkung auf die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge und bezüglich des Auftretens lokaler Komplikationen verglichen. Im Literaturvergleich ist sie die bisher einzige Studie, die die bei Früh- und Neugeborenen verwendete Kanülengröße von 26 Gauge untersucht und diese mit 24-Gauge-Zugängen vergleicht.

Beim Nachweis einer Gleichwertigkeit beider Verfahren würde die Verwendung von Kochsalzlösung anstelle von Heparin das Risiko einer versehentlichen Überdosierung durch Verdünnungsfehler eliminieren.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienart

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Beobachtungsstudie. Verglichen wurden die beiden auf den Stationen im Prüfzentrum (s. Kapitel 2.2.1) gebräuchlichen Verfahren zum intermittierenden Verschluss peripher-venöser Zugänge: Heparin 35 IE/ml in 0,9 % Kochsalzlösung vs. 0,9 % Kochsalzlösung. Im Prüfzentrum wurden vor der Durchführung der vorliegenden Studie beide Verfahren täglich nebeneinander eingesetzt. Die Auswahl erfolgte bislang willkürlich nach persönlicher Erfahrung, da keine vergleichenden objektiven Beobachtungsdaten zu den beiden Verfahren vorlagen. Es bestand jedoch eine Tendenz zum erhöhten Gebrauch von Heparin auf der Früh- und Neugeborenen-Intensivstation, während auf der Säuglingsstation eher Kochsalzlösung verwendet wurde.

2.1.2 Studiendauer

Für die Studie wurde, entsprechend der Haltbarkeit der von der Apotheke hergestellten Studienlösungen, eine Dauer von 12 Monaten festgesetzt. Die Patienten wurden innerhalb eines Jahres rekrutiert.

Bei der Annahme eines α -Fehlers von 0,05, einer Power von 0,8, einer Haltbarkeit eines Zugangs von 40 ± 30 h wären 73 Patienten benötigt worden, damit im U-Test ein Unterschied zwischen den Gruppen von 10 h oder 25 % signifikant gewesen wäre.

Es wurde bei der Studienplanung angenommen, dass auf beiden teilnehmenden Stationen immer gleichzeitig 5 Früh- und Neugeborene bzw. Säuglinge stationär behandelt werden, die über einen peripher-venösen Zugang ausschließlich Antibiotika ohne zusätzliche Flüssigkeit erhalten. Bei einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 10 Tagen sollten bei einer Einwilligungsrate der Eltern von 50 % nach 12 Monaten etwa 100 Früh- und Neugeborene bzw. Säuglinge in die Studie eingeschlossen sein.

Die Studienhypothese sollte angenommen werden, wenn bei Verwendung von Kochsalzlösung als Spüllösung peripher-venöse Zugänge nicht häufiger aufgrund von

Verschluss oder lokalen Komplikationen neu gelegt hätten werden müssen als bei Verwendung von verdünntem Heparin.

2.1.3 Flow-Sheet zum Studienablauf

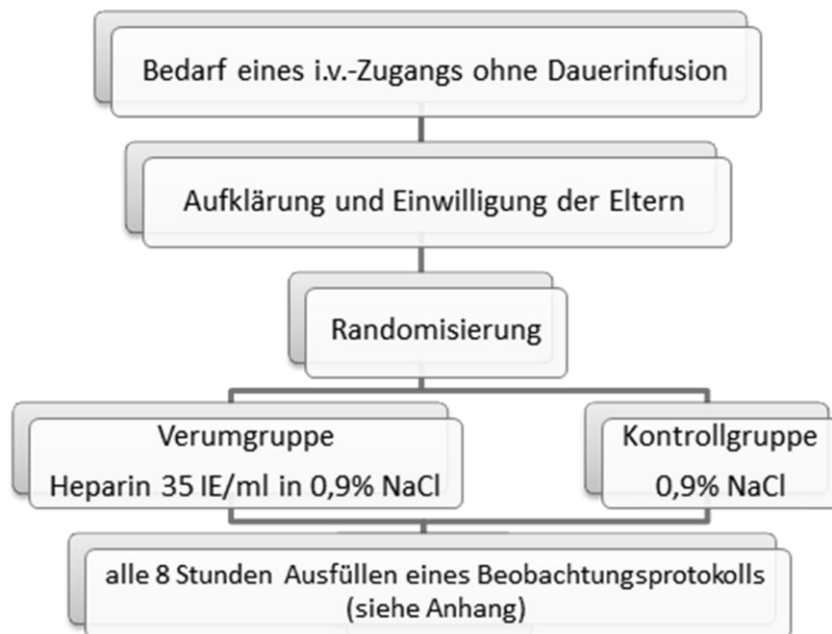


Abbildung 1: Flow-Sheet zum Studienablauf

2.1.4 Rekrutierung und Randomisierung

Um die Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe vergleichen zu können, sollten sich beide Gruppen hinsichtlich möglichst vieler Einflussfaktoren ähnlich sein. Daher wurden alle Kinder, die auf eine der beiden genannten Stationen im Prüfzentrum aufgenommen wurden, bei Erfüllung der Einschlusskriterien und unterschriebener Einverständniserklärung über eine computergefertigte Randomisierungsliste entweder der Verumgruppe (verdünntes Heparin) oder der Kontrollgruppe (Kochsalzlösung) zugeteilt. Die Aufklärung der Eltern erfolgte, sobald absehbar war, dass das Kind die Studienkriterien erfüllte, insbesondere dass die Verwendung eines intermittierend verwendeten, peripher-venösen Zugangs ohne Dauertropfinfusion notwendig war. Jeder Patient verblieb während des gesamten stationären Aufenthalts in der Gruppe, in die er zu Anfang randomisiert wurde. Auf ein Crossover, bei dem bei jedem Legen eines neuen Zugangs neu randomisiert wird und jeder Patient seine eigene Kontrolle

darstellt, wurde verzichtet, da Auswirkungen auf das Gerinnungssystem durch Heparin nicht auszuschließen waren und daher möglicherweise die Dauer der Durchgängigkeit auch des nachfolgenden peripher-venösen Zugangs beeinflusst worden wäre.

Aus den peripher-venösen Zugängen durfte kein Blut für Laborbestimmungen wie Gerinnung abgenommen werden, die einen Rückschluss auf die Randomisierung zugelassen hätte.

Am sonstigen therapeutischen oder diagnostischen Vorgehen wurden keine Änderungen vorgenommen. Besondere Indikationen sowie Art und Ort des peripher-venösen Zugangs wurden ausschließlich vom behandelnden Arzt und unabhängig von der Studie festgelegt.

2.1.5 Verblindung

Sinn der Studie war eine objektive Beurteilung der beiden zurzeit eingesetzten Verfahren, weshalb eine Verblindung essenziell war. Von der Apotheke des Klinikums Innenstadt wurden zwei Studienlösungen, Heparin 35 IE/ml in 0,9 % Kochsalzlösung vs. 0,9 % Kochsalzlösung, hergestellt und in 50 ml Flaschen abgefüllt, was dem Tagesbedarf einer Station entsprach. Eine der Lösungen wurde mit dem Buchstaben A, die andere mit B bezeichnet.

Die Flaschen wurden mit farbigen Etiketten versehen mit der Aufschrift: Heparinstudie, Lösung A bzw. Lösung B, 50ml, Lösung zur Injektion nach Angabe des Arztes!, Nach Anbruch 24 h im Kühlschrank haltbar!, Sterilisiert!, Zur klinischen Prüfung bestimmt!, Verwendbar bis:... (1 Jahr) Ch. B.: ...

Für den Notfall war bei den Studienkoordinatoren ein Umschlag mit der Dekodierung der Studienlösungen hinterlegt.

2.2 Patienten

2.2.1 Prüfzentren

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt)

Studienleiter: Dr. med. H. Küster

1. Neugeborenen-Intensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der
1. Frauenklinik Maistraße
Lokaler Studienkoordinator: Dr. med. H. Küster
2. Station Intern Säugling im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lokale Studienkoordinatorin: Dr. med. K. Kurnik

2.2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden nur Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge mit einem peripher-venösen Zugang, der nicht für eine Dauertropfinfusion verwendet, sondern intermittierend verschlossen wurde.

Eine Dauerinfusion hätte die Haltbarkeit der Zugänge dergestalt beeinflussen können, dass schon allein durch die kontinuierliche Gabe von Flüssigkeit die Wahrscheinlichkeit eines Verschlusses des Kanülenlumens geringer gewesen wäre. Außerdem wird gerade bei Früh- und Neugeborenen die Verwendung von Dauerinfusionen aufgrund der hohen Flüssigkeitsbelastung vermieden.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Primäre Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligung der Erziehungsberechtigten, bekannte Gerinnungsstörung in der Anamnese, pathologische Gerinnungswerte, Antikoagulantientherapie beim Kind innerhalb der letzten 48 h, ein zentraler arterieller oder venöser Zugang und eine alleinige Verwendung einer Dauertropfinfusion. Die Teilnahme an einer anderen Studie wurde nicht als Ausschlusskriterium definiert, was aber de facto keine Rolle spielte, da zeitgleich keine andere prospektive Studie durchgeführt wurde.

Sekundäre Ausschlusskriterien beinhalteten den Widerruf der Einverständniserklärung durch die Erziehungsberechtigten, falsche Randomisierung, Protokollverletzungen oder falsche Dokumentation. Bei Verlegung in eine andere Klinik endete die Studie für das individuelle Kind am Verlegungstag.

2.2.4 Aufklärung

Zur Aufklärung der Erziehungsberechtigten wurde ein schriftliches Informationsblatt mit einer schriftlichen Einverständniserklärung vorgelegt („informed consent“). Die Erziehungsberechtigten wurden vor Studienbeginn vom Stationsarzt über Art, Ziel und Risiken der Studie anhand dieses Informationsblattes aufgeklärt. In diesem wurde darauf hingewiesen, dass die Studie für das Kind mit keinerlei zusätzlichen Untersuchungen oder Risiken verbunden ist, da ausschließlich zwei im Prüfzentrum derzeit eingesetzte und als gleichwertig empfundene Verfahren verglichen wurden. Die freie Entscheidung der Erziehungsberechtigten zur Zustimmung oder Ablehnung der Studienteilnahme wurde besonders betont, sowie die jederzeitige Möglichkeit zur Rücknahme der Zustimmung, ohne dass dem Kind oder den Erziehungsberechtigten daraus irgendein Nachteil erwächst.

Ein Erziehungsberechtigter erklärte schriftlich das Einverständnis zur Teilnahme seines Kindes an der Studie. Ein Exemplar der Einverständniserklärung verblieb in der Akte des Kindes, ein zweites Exemplar wurde den Eltern ausgehändigt. Ein drittes Exemplar wurde mit den Studienunterlagen beim Studienleiter 15 Jahre lang aufbewahrt.

Alle an der Studie beteiligten Personen wurden mit Hilfe eines Informationsblattes durch den Doktoranden oder den Studienleiter in den genauen Ablauf der Studie eingewiesen.

2.2.5 Nachteile und Risiken

Beide zu prüfenden Verfahren waren auf den beiden beteiligten Stationen im Prüfzentrum bereits täglicher Standard und wurden subjektiv als gleichwertig angesehen. Es wurde keine neue Therapie eingeführt, sondern ausschließlich die beiden bereits eingesetzten Verfahren zum Verschluss peripher-venöser Zugänge verglichen. Es kamen weder neue Medikamente noch veränderte Dosierungen zum Einsatz. Es wurde weder ein zusätzliches Verfahren eingeführt noch ein anerkanntes Standard-Verfahren vorenthalten. Auch am übrigen, auf der Station üblichen

Procedere fanden keine Veränderungen statt. Auch Belastungen durch studienbedingte zusätzliche Untersuchungen oder Maßnahmen am Kind, wie z.B. Blutabnahmen, fanden nicht statt. Unbekannte oder zusätzliche Nachteile, Risiken oder Belastungen waren daher nicht zu erwarten.

Da die verwendeten Verfahren auf beiden Stationen schon länger im Einsatz waren, waren die üblichen Nebenwirkungen und deren Therapie gut bekannt. Zur deren frühzeitiger Erfassung fanden die auf den beiden Stationen bisher üblichen Überwachungsmaßnahmen statt. Lokale Komplikationen wurden behandelt wie auf den Stationen derzeit üblich, nämlich mit Entfernen des Zugangs, Kühlung und lokaler Pflege.

Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen waren in dieser Studie nicht zu erwarten, da kein neues Medikament oder therapeutisches Verfahren angewendet wurde.

Der geringen Belastung des Personals durch das zusätzliche Ausfüllen eines Beobachtungsprotokolls (s. Anhang) stand der erhebliche Nutzen für den Patienten gegenüber, da mit der eventuellen Elimination von Heparin das Risiko von Verdünnungsfehlern ausgeschaltet werden würde.

2.2.6 Abbruchkriterien

Bei lokalen Komplikationen beim einzelnen Patienten sollten diese im Beobachtungsprotokoll (s. Anhang) erfasst, der Zugang entfernt, und die auf Stationen derzeit üblichen lokalen Therapiemaßnahmen (s.o.) ergriffen werden. Für den Notfall war bei den Studienkoordinatoren ein Umschlag der Apotheke mit der Dekodierung der Studienlösung hinterlegt.

Die Gesamtstudie wäre abgebrochen worden, hätte sich bereits vor Ablauf der geplanten Studiendauer von 12 Monaten, insbesondere bei der geplanten Zwischenauswertung nach 6 Monaten, mit ausreichender statistischer Power erwiesen, dass eines der beiden Verfahren dem anderen signifikant überlegen ist.

Bei Widerruf der Einverständniserklärung durch die Erziehungsberechtigten oder falscher Randomisierung wäre der Patient vollständig von der Auswertung ausgeschlossen worden; ebenso bei Protokollverletzungen, unvollständiger Dokumentation oder Verlegung in eine andere Klinik. Dabei galt der Zeitpunkt des

Legens des beim ersten Zutreffen eines Ausschlusskriteriums vorhandenen peripher-venösen Zugangs.

2.2.7 Versicherungsschutz

Es erfolgte kein Abschluss eines besonderen Versicherungsschutzes für die Patienten, da beide zu prüfenden Verfahren auf den beiden beteiligten Stationen täglicher Standard waren. Es wurden ausschließlich die beiden auf den beteiligten Stationen bereits eingesetzten Verfahren zum Verschluss peripher-venöser Zugänge verglichen. Es kamen weder neue Medikamente noch veränderte Dosierungen zum Einsatz. Auch am übrigen, auf der Station üblichen Procedere, fanden keine Veränderungen statt. Beide zu prüfenden Verfahren unterschieden sich laut derzeit publizierter Literatur nicht eindeutig bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen.

2.2.8 Honorierung

Eine Honorierung der teilnehmenden Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten fand nicht statt.

2.2.9 Datenschutz

Die Datenerfassung erfolgte auf einem standardisierten vorgegebenen Beobachtungsprotokoll (siehe Anhang), das von den auf Station am Patient Tätigen ausgefüllt wurde. Die Datenerfassung erfolgte für die Auswertung anonymisiert, einschließlich gegenüber den Studienleitern, für die teilnehmenden Stationen jedoch dechiffrierbar für den Fall von Rückfragen. Dabei arbeiteten Untersucher und Auswerter vollständig unabhängig voneinander. Die Daten wurden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Es konnte zugesichert werden, dass keine individualisierten Daten weitergegeben wurden.

2.2.10 Ethikkommission

Eine schriftliche Zustimmung des verantwortlichen Leiters Prof. Dr. D. Reinhardt zur Durchführung der Studie wurde eingeholt.

Des Weiteren wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München gestellt, der alle wichtigen Informationen zu Planung und Ablauf der Studie enthielt. Nach Einreichen des nachträglich angeforderten Studienprotokolls

wurde das für den Studienbeginn vorausgesetzte positive Votum der Ethikkommission erteilt.

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokyo 1975, Venedig 1983, Hong Kong 1989 und Somerset West 1996 wurden bei der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt.

2.2.11 Arzneimittelgesetz und Good Clinical Practice

Die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) und die Grundsätze über die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln vom 09.12.1987, von „Good Clinical Practice“ in der damals aktuellen Version (ICH-GCP, Stand 1996) wurden eingehalten und von der Apotheke des Klinikums Innenstadt (Dr. Wenzel) überwacht. Es kamen weder neue Medikamente noch veränderte Dosierungen zum Einsatz, es handelte sich also nicht um eine Arzneimittelprüfung. Daher erfolgte keine Anmeldung beim Regierungspräsidium.

2.2.12 Finanzierung

Die verblindete Studienlösung (0,9 % Kochsalzlösung mit bzw. ohne 35 IE/ml Heparin) wurde von der Apotheke des Klinikums hergestellt (Dr. Wenzel) und als Sonderanforderung über die beteiligten Stationen abgerechnet. Weitere Kosten entstanden nicht.

Die Dokumentation und Auswertung erfolgt durch die Studienleiter und die Mitarbeiter der beteiligten Stationen ohne besondere Bezahlung.

2.3 Durchführung

Mindestens alle 8 h sowie nach jeder Gabe eines Medikaments wurde der Zugang mit 0,6 ml der dem Patienten zugeordneten Studienlösung gespült. Die Lösung wurde unter leichtem Druck in das Ende des Verbindungsschlauchs gespritzt, der Verbindungsschlauch mit seiner Klemme verschlossen, die Spritze entfernt und der Schlauch abgestöpselt.

2.4 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte prospektiv mit Hilfe eines Beobachtungsbogens (s. Anhang), der nach jedem Spülen des peripher-venösen Zugangs, zumindest jedoch alle 8 h, von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, Schwestern und Pflegern ausgefüllt wurde. Folgende Daten wurden erfasst:

Für jedes Kind: Erster und letzter Buchstabe des Nachnamens, Geburtsdatum, evtl. Mehrlingsnummer, Geschlecht, Schwangerschaftswoche, aktuelles Gewicht, Indikation für Zugang, aktuelle Diagnosen

Beim Legen eines neuen Zugangs: Datum/Uhrzeit, Typ/Größe der verwendeten Kanüle und Schlauchsysteme, Eintrittsort, Venengröße am Eintrittsort

Beim Entfernen des Zugangs: Datum/Uhrzeit, Grund für die Entfernung, Beurteilung des Lokalbefundes, Koagel im oder am Zugang

Bei jeder Injektion: Datum/Uhrzeit, injizierte Medikamente/Dosis, Injektion per Hand oder Kurzinfusion, Beurteilung des Lokalbefundes

Der Lokalbefund wurde nach 4 Kriterien beurteilt: Schwellung, Rötung, lokale Überwärmung, Schmerzhaftigkeit

Der Zugang wurde in folgenden Punkten beurteilt: Kein/geringer/starker Widerstand beim Spülen, Leck (Paravasat)

Alle an der Studie beteiligten Personen wurden vor Studienbeginn vom Doktoranden und seinem Betreuer in die Handhabung des Beobachtungsbogens und in die Beurteilung des Zugangs eingewiesen.

2.5 Auswertung

Mit Ablauf der Haltbarkeit der Studienlösungen wurde die Datenerfassung beendet und die Verblindung der beiden Lösungen aufgehoben. Lösung A erwies sich als verdünntes Heparin, Lösung B als Kochsalzlösung.

2.5.1 Statistische Methoden

Zur Überprüfung der Daten hinsichtlich ihrer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe angewandt. Dieser Anpassungstest prüft, ob die Verteilung einer Stichprobenvariable mit einer theoretischen Verteilung übereinstimmt oder nicht. Der Test basiert auf der kumulierten empirischen sowie kumulierten erwarteten (theoretischen) Häufigkeitsverteilung. Die größte Differenz zwischen beiden kumulierten Verteilungen und der Stichprobenumfang gehen in die Prüfungsgröße Z nach Kolmogorov-Smirnov ein [13]. Die Datenanalyse ergab, dass ein Großteil der Variablen nicht den Bedingungen einer Normalverteilung entsprach, weswegen zur Angabe der Ergebnisse und deren besserer Vergleichbarkeit ohne Ausnahme der Median gewählt wurde. Es muss jedoch erwähnt werden, dass vor allem bei getrennter Auswertung einzelner Gruppen (z.B. nur Kochsalzgruppe oder nur Frühgeborene) mehr Variablen den Bedingungen einer Normalverteilung entsprachen. Das Gewicht war sogar in allen Gruppen durchgehend normalverteilt.

Die Daten wurden mit Hilfe der Programme Excel und SPSS statistisch ausgewertet. Im Speziellen wurden dazu der Mann-Whitney U-Test und die Kaplan-Meier-Überlebenskurven angewandt. Der Mann-Whitney U-Test ist die Alternative zum parametrischen t-Test für den Vergleich von zwei Mittelwerten von Verteilungen (zentrale Tendenz bzw. Lage), wenn die Voraussetzungen für den t-Test nicht erfüllt sind: Es liegt keine metrische Skala vor und/oder die getestete Variable ist nicht normalverteilt. Der Test prüft auf Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz von Verteilungen [13]. Der Test ist ebenfalls gut geeignet bei kleinen Stichprobenumfängen, wie im Falle der vorliegenden Studie. Es wurde ein zweiseitiger Test verwendet, da in der Fragestellung eine ungerichtete Hypothese formuliert war, die nicht per se eine der beiden Lösungen ausschließen sollte. Für kleine Stichprobenumfänge (≤ 30) wurde die exakte Signifikanz [$2 \cdot$ (1-seitige Signifikanz)] angegeben, für größere Stichprobenumfänge (≥ 30) die asymptotische (2-seitige) Signifikanz. Als statistisch signifikant wurde gewertet, wenn der p-Wert $< 0,05$ betrug.

Die Methode nach Kaplan und Meier zur Ereignisdatenanalyse eignet sich ebenfalls besonders für kleine Fallzahlen, wenn die Einteilung der Überlebenszeit in Intervalle nicht möglich ist [38]. An Individuen oder Objekten, in unserem Falle die venösen Verweilkanülen, interessiert uns die Wahrscheinlichkeit, eine Zeitdauer t zu überleben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten mehrerer unterschiedlich behandelter prognostisch gleichwertiger Patientengruppen werden graphisch aufgetragen (x-Achse:

Zeit in h; y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit) und die resultierenden „Absterbetreppen“ verglichen. Die Kurve beginnt im Falle der vorliegenden Studie bei 100 % funktionsfähigen Verweilkathetern und bei der Zeit 0. Jedes Mal, wenn ein nicht mehr funktionsfähiger Zugang gezogen werden muss, sinkt die Kurve um eine Stufe. So ergibt sich eine Kurve, die mit der Zeit (gemessen in h) in (ungleichen) Stufen allmählich absteigt. Zensierte Fälle, bei denen die Zugänge zum Zeitpunkt der Beobachtung noch funktionsfähig waren, aber innerhalb der rechnerischen Auswertung aller Patienten zu dieser Zeit aus dem Beobachtungszeitraum ausschieden, werden bei der Auswertung und Erstellung der Kaplan-Meier Überlebensfunktionen berücksichtigt und innerhalb der Grafiken extra mit einem „+“ markiert.

Es wurde zunächst die gesamte Studienpopulation anhand ihrer Klassifikationsgrößen Geschlecht, Schwangerschaftswoche und Gewicht dargestellt, dann getrennt als Heparin- und Kochsalzgruppe nach Haltbarkeit des Zugangs und Komplikationen untersucht. Die Haltbarkeit eines Zugangs war dabei definiert als Lebensdauer in Stunden (h) ab dem Zeitpunkt des Legens des Zugangs bis zu seiner Entfernung. Komplikationen waren charakterisiert durch Widerstand beim Spülen, Leck, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Schmerzhaftigkeit. Der Grund für die Entfernung des Zugangs (entfernt aufgrund irgendeiner Komplikation bzw. aufgrund von Komplikationen, versehentlich und nutzlos) und die Kanülengröße (24 oder 26 Gauge) wurden dabei gesondert betrachtet. Störgrößen wie der Applikationsort des Zugangs (Kopf, Arm, Hand, Fuß), Venengröße (klein, mittel, groß) sowie venenreizende Medikamente (Tobramycin, Refobacin, Vancomycin, Penicillin) wurden dabei berücksichtigt.

Es wurden zusätzlich die Ergebnisse der Frühgeborenen (< 37;0 SSW) und der Reifgeborenen (> 37;0 SSW) getrennt ausgewertet und dann verglichen. Auf eine getrennte Auswertung der mit venenreizenden Antibiotika gespülten Zugänge wurde verzichtet, da nahezu alle Zugänge während einer Haltbarkeitsdauer zumindest einmal mit einem venenreizenden Antibiotikum (s.o.) gespült wurden und man allen Antibiotika eine venenreizende Wirkung zuschreiben kann.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

Die Datenerfassung erfolgte über einen Studienzeitraum von 11 Monaten (November 2000 bis September 2001).

Die Studie musste nicht frühzeitig aufgrund von Zwischenfällen oder einer signifikant erhöhten Tendenz zur längeren Haltbarkeit einer der beiden Lösungen abgebrochen werden. Dies ergab u.a. die Zwischenauswertung nach 6 Monaten.

Die Daten aller Kinder, deren Eltern die Einwilligungserklärung gelesen und unterschrieben hatten, wurden während der Untersuchung erfasst. Jedes dieser Kinder war aufgrund seiner Anamnese geeignet, an der Studie teilzunehmen. Keines der Kinder wurde durch Widerruf der Einwilligungserklärung, durch falsche Randomisierung, Protokollverletzung, falsche Dokumentation oder Verlegung in eine andere Klinik aus der Studie ausgeschlossen. Bei keinem der Kinder waren die Daten unvollständig, so dass sie zur Datenerfassung nicht hätten verwendet werden können.

3.1.1 Patientenkollektiv

Von insgesamt 2066 Patienten, die im Zeitraum von November 2000 bis September 2001 auf beiden beteiligten Stationen des Prüfzentrums behandelt wurden, konnten 38 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die anderen Patienten fielen entweder nicht in die Studienkriterien oder die Eltern verweigerten ihr Einverständnis an der Teilnahme.

Von den 38 Patienten waren jeweils 19 in der Heparin- bzw. der Kochsalzgruppe (Tabelle 3). In der Heparin-Gruppe waren die Hälfte männlich, in der Kochsalzgruppe betrug das Verhältnis 13 zu 6. Die Anzahl der Frühgeborenen war in der Heparin-Gruppe mit 5 Patienten etwas niedriger als in der Kochsalzgruppe. Die Schwangerschaftswoche und das aktuelle Gewicht waren in beiden Gruppen fast identisch. Das Gestationsalter zeigte sich in der Gruppe der Reifgeborenen, auch bei getrennter Auswertung der Kanülengrößen, signifikant höher in der Kochsalzgruppe (41 vs. 38 SSW; $p < 0,001$).

Tabelle 3: Patientenkollektiv

Variable		Heparin (n = 19)	Kochsalz (n = 19)	p
Geschlecht männlich weiblich	n (%)	10 (53) 9 (47)	13 (68) 6 (32)	0,418
Frühgeborene	n (%)	5 (26)	8 (42)	0,943
Reifgeborene	n (%)	14 (74)	11 (58)	0,501
Gestationsalter (SSW)	Median	38;1 (24;4-41;5)	38;6 (24;4-41;3)	0,665 ¹
Aktuelles Gewicht (g)	(range)	3080 (959-4940)	3120 (1061-5300)	0,751

¹ In der Gruppe der Reifgeborenen, auch bei getrennter Auswertung der Kanülengrößen, in der Kochsalzgruppe signifikant höher (41 vs. 38 SSW; $p < 0,001$)

3.1.2 Diagnosen

Die Diagnosen, aufgrund derer die Patienten eine medikamentöse Therapie über einen peripheren Zugang erhielten, wurden ebenfalls erfasst; Mehrfachnennungen waren möglich. Am häufigsten trat das Amnioninfektionssyndrom auf (39 %), gefolgt von B-Streptokokkeninfektion (16 %) und Pneumonie (14 %). In 11 % der Fälle musste eine Sepsis behandelt werden, eine Meningitis zu 5 %. Weitere Diagnosen, die zu jeweils 2 % der Fälle auftraten, waren Harnwegsinfektion, RSV-Infektion, bakterielle Coxitis, zerebraler Abszess, fetofetale Transfusion, Retionopathia praematurorum sowie Adrenogenitales Syndrom. Die Verteilung der Diagnosen auf die beiden Prüfgruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

3.2 Klinische Charakteristika

Ausschlaggebend für die Bewertung der Studienergebnisse waren die Zugänge, die aufgrund von Komplikationen gezogen werden mussten. Elektive Therapiebeendigung sowie versehentlich entfernte Zugänge wurden im Folgenden ausgenommen, da eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse nicht auszuschließen war. Eine getrennte Auswertung von Früh- und Reifgeborenen sowie der unterschiedlichen Kanülengrößen (24 und 26 Gauge) wurde vorgenommen, um mögliche Unterschiede bei dem sehr vulnerablen Patientengut zu differenzieren.

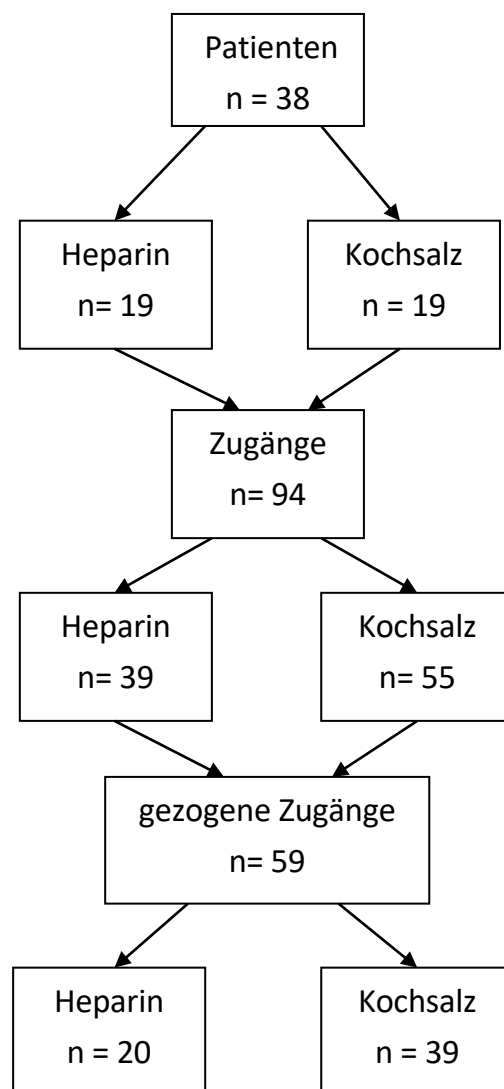


Abbildung 2: Flow-Sheet Anzahl Patienten/Zugänge

Von insgesamt 94 gelegten Zugängen (39 (41,5 %) in der Heparin- und 55 (58,5 %) in der Kochsalzgruppe) mussten 59 (62,8 %) aufgrund von Komplikationen (Widerstand beim Spülen, Leck, Schwellung, Rötung, Überwärmung, Schmerzhaftigkeit) gezogen werden. Davon waren 20 (51,3 %) Zugänge in der Heparin- und 39 (70,9 %) in der Kochsalzgruppe. Der höhere Anteil an aufgrund von Komplikationen entfernten Zugängen in der Kochsalzgruppe erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,108$).

Auch in dieser Untergruppe herrschte in Bezug auf die demographischen Charakteristika Strukturgleichheit zwischen den Prüfgruppen (Tabelle 4).

Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Insertionsortes der Zugänge ergaben sich bei getrennter Auswertung von Früh- und Neugeborenen bzw. der beiden Kanülengrößen 24 und 26 Gauge: Bei der Betrachtung nur der 24-Gauge-Zugänge waren in der Heparin-Gruppe die Zugänge zu je 33 % an der Hand und am Fuß gelegt, zu je 17 % an Kopf und Arm, in der Kochsalzgruppe wurde der Großteil der Zugänge am Kopf gelegt (75 %), gefolgt von Hand (13 %), Fuß und Arm (jeweils 6 %). Diese ungleiche Verteilung der Häufigkeiten erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,027$). Bei der Betrachtung nur der Frühgeborenen wurden in der Heparin-Gruppe 57 % der Zugänge am Fuß und 43 % an der Hand gelegt, keiner an Kopf oder Arm. In der Kochsalzgruppe wurden 38 % am Kopf, je 25 % an der Hand, am Fuß und 12 % am Arm gelegt. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant ($p = 0,047$). In der Gruppe aller 26-Gauge-Zugänge von Frühgeborenen wurden 57 % der mit Heparin gespülten Zugänge am Fuß gelegt, 43 % an der Hand und keiner an Kopf oder Arm. Bei den mit Kochsalzlösung gespülten Zugängen wurden 43 % der Zugänge am Kopf, 29 % an der Hand, 21 % am Fuß und 7 % am Arm gelegt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,038$). In der Gruppe der Reifgeborenen wurden 86 % der 24-Gauge-Zugänge in der Kochsalzgruppe am Kopf gelegt ($p = 0,012$); die 26-Gauge-Zugänge wurden in der Heparin-Gruppe zum Großteil am Kopf gelegt, in der Kochsalzgruppe an der Hand und am Fuß ($p = 0,042$).

Mit 95 % venenreizenden Antibiotika in der Heparin-Gruppe und 72 % in der Kochsalzgruppe ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,038$), jedoch ohne Einfluss auf die Haltbarkeit der Zugänge, wie im Verlauf noch gezeigt wird.

Bei der Betrachtung nur der aufgrund von Komplikationen gezogenen Zugänge ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters der Patienten bei Randomisierung: In der Heparin-Gruppe waren die Kinder im Median 9 (1-50) d alt, in

der Kochsalzgruppe 25 (1-103) d ($p = 0,249$).

Tabelle 4: Klinische Charakteristika

Variable		Heparin (n = 20)	Kochsalz (n = 39)	p
Gauge 24 G 26 G	n (%)	6 (30) 14 (70)	16 (41) 23 (59)	0,412
Insertionsort Kopf Arm Hand Fuß	n (%)	5 (25) 1 (5) 7 (35) 7 (35)	18 (46) 2 (5) 11 (28) 8 (21)	0,099 ¹
Venengröße klein mittel groß	n (%)	0 (0) 20 (100) 0 (0)	4 (10) 33 (85) 2 (5)	0,541
Venenreizende Antibiotika ²	n (%)	19 (95)	28 (72)	0,038 ³
Spülintervall	Median (h) (range)	6 (5-8)	6 (1-12)	0,968
Alter bei Randomisierung	Median (d) (range)	9 (1-50)	25 (1-103)	0,249

¹ signifikante Unterschiede bei getrennter Auswertung der Kanülengrößen 24 und 26 Gauge sowie bei Früh- und Neugeborenen

² Gentamicin, Penicillin, Tobramycin, Vancomycin

³ bei 24-Gauge-Zugängen signifikant erhöhter Anteil in der Heparin-Gruppe ($p = 0,027$), bei 26-Gauge-Zugängen kein signifikanter Unterschied

3.3 Haltbarkeitsdauer der Zugänge

Tabelle 5 zeigt die Haltbarkeitsdauer der untersuchten Zugänge der Gesamtpopulation, aller aufgrund von Komplikationen gezogenen Zugänge sowie deren Aufschlüsselung in Früh- und Neugeborene sowie 24- und 26-Gauge-Zugänge.

Insgesamt ergab sich zwischen Heparin- und Kochsalzgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied in der Haltbarkeit der Zugänge aller Untergruppen.

Die peripher-venösen Zugänge der Gesamtpopulation zeigten unter Verwendung von Heparin mit 45 (15-227) h eine um 9 h verlängerte Haltbarkeit als unter Kochsalzlösung mit 36 (1-165) h, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,267$).

Bei der Betrachtung aller aufgrund von Komplikationen gezogenen Zugänge war die Haltbarkeit der mit Heparin gespülten Zugänge mit 40 (15-212) h höher als in der Kochsalzgruppe (31 (1-165) h), jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,642$) (s. auch Abbildung 3).

In der Gruppe der Frühgeborenen waren die Zugänge nach Spülen mit heparinierter Kochsalzlösung mit 40 (15-52) h länger durchgängig als in der Kochsalzgruppe (31 (8-165) h), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,671$).

In der Gruppe der Reifgeborenen war die Haltbarkeit der Zugänge mit 40 h in beiden Spülgruppen gleich lang ($p=0,721$). Eine getrennte Untersuchung der beiden Kanülengrößen innerhalb der Gruppe der Reifgeborenen ergab eine Tendenz zur längeren Haltbarkeit der 24-Gauge-Zugänge unter Gebrauch von Heparin (32 (16-212) vs. 25 (5-114) h), jedoch ohne statistisch relevante Signifikanz ($p=0,602$). Die Lebensdauer der mit Kochsalzlösung gespülten 26-Gauge-Zugänge zeigte mit 48 (1-139) h eine Tendenz zur längeren Haltbarkeit als unter Verwendung von Heparin mit 43 (16-80) h; dieser Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=1,000$).

Bei der Betrachtung ausschließlich der 24-Gauge-Zugänge konnte eine Tendenz zur längeren Haltbarkeit der Zugänge unter Gebrauch von Kochsalzlösung beobachtet werden, die mit 41 (5-165) h 9 h länger war als in der Heparin-Gruppe (32; 16-212) h, jedoch ohne statistisch relevante Signifikanz ($p=0,858$).

Die 26-Gauge-Zugänge waren nach Spülung mit Heparin mit 40 (15-80) h 9 h länger durchgängig als unter Verwendung von Kochsalzlösung mit 31 (1-139) h, dieser Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0,429$).

Tabelle 5: Kanüledurchgängigkeit in Stunden

Zugang	Gruppe	n	Durchgängigkeit in h Median (range)	p
Alle Zugänge (n = 94)	Heparin	39	45 (15-227)	0,267
	Kochsalz	55	36 (1-165)	
Aufgrund von Komplikationen gezogene Zugänge (n = 59)	Heparin	20	40 (15-212)	0,642
	Kochsalz	39	31 (1-165)	
Frühgeborene (n = 23)	Heparin	7	40 (15-52)	0,671
	Kochsalz	16	31 (8-165)	
Reifgeborene (n = 36)	Heparin	13	40 (16-212)	0,721
	Kochsalz	23	40 (1-139)	
24 Gauge (n = 22)	Heparin	6	32 (16-212)	0,858
	Kochsalz	16	41 (5-165)	
26 Gauge (n = 37)	Heparin	14	40 (15-80)	0,429
	Kochsalz	23	31 (1-139)	

3.3.1 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

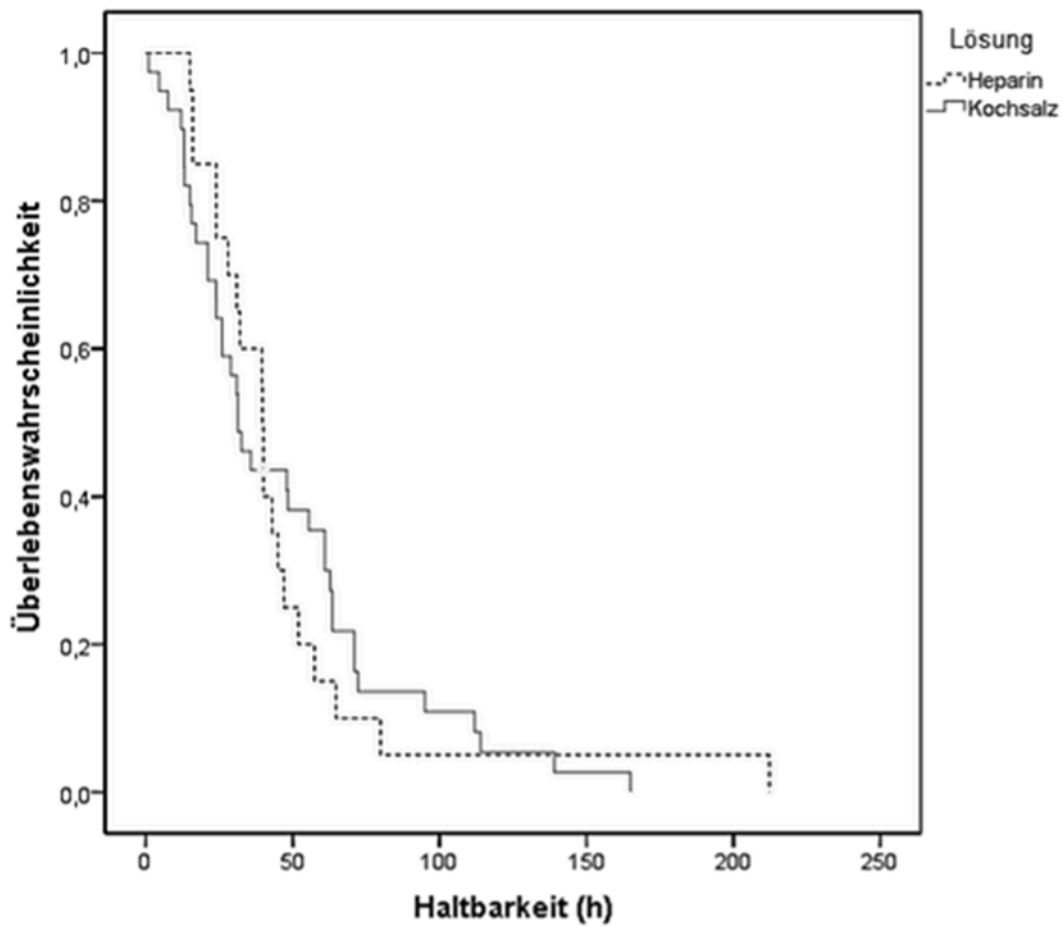


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier. Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Zugänge der Heparin- und der Kochsalzgruppe, die aufgrund von Komplikationen gezogen werden mussten ($p = 0,642$).

3.4 Komplikationen (Grund für Entfernung)

Tabelle 6 zeigt die Komplikationen, die innerhalb der Gesamtstudienpopulation zur Entfernung eines Zugangs führten. In der Heparin-Gruppe trat mit 80 % am häufigsten eine Rötung auf, gefolgt von Widerstand beim Spülen (65 %), Leck (50 %), Schwellung (40 %), Schmerzhaftigkeit (35 %) und Überwärmung (15 %). In der Kochsalz-Gruppe war am häufigsten Widerstand beim Spülen (85 %) zu beobachten, gefolgt von Rötung (59 %), Schwellung (56 %), Schmerzhaftigkeit (44 %), Leck (26 %) und Überwärmung (8 %). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erwiesen sich als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$), allerdings war im Hinblick auf das Auftreten von Lecks der p -Wert mit 0,064 nur knapp über dem Signifikanzniveau. In der Heparin-Gruppe fand sich kein Koagel im Zugang, während in der Kochsalz-Gruppe 2 Fälle (5 %) auftraten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,307$).

Bei Auswertung der Komplikationen unter Verwendung von 24-Gauge-Kanülen waren bei Früh- und Reifgeborenen in 100 % der Heparin-Gruppe und in 37 % der Kontrollgruppe Lecks als Ursache von Komplikationen zu beobachten ($p = 0,027$). In der Gruppe der Reifgeborenen, die einen 24-Gauge-Zugang erhalten hatten, war das Auftreten von Lecks ebenfalls mit 100 % in der Heparin-Gruppe gegenüber 29 % in der Kochsalz-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,012$).

Das Auftreten einer Schwellung war bei den Früh- und Reifgeborenen unter Verwendung von 24-Gauge-Zugängen mit 75 % in der Kochsalz-Gruppe gegenüber 0 % in der Heparin-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,006$). In der Gruppe der Reifgeborenen, die 24-Gauge-Zugänge erhalten hatten, war das Auftreten einer Schwellung ebenfalls mit 72 % in der Kochsalz-Gruppe gegenüber 0 % in der Heparin-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,012$).

Tabelle 6: Nicht-elektive Gründe für die Entfernung eines Zugangs bei Früh- und Reifgeborenen

Grund für Entfernung		Heparin (n = 20)	Kochsalz (n = 39)	p
Widerstand beim Spülen	n (%)	13 (65)	33 (85)	0,088
Leck	n (%)	10 (50)	10 (26)	0,064 ¹
Schwellung	n (%)	8 (40)	22 (56)	0,237 ²
Rötung	n (%)	16 (80)	23 (59)	0,109
Überwärmung	n (%)	3 (15)	3 (8)	0,383
Schmerzhaftigkeit	n (%)	7 (35)	17 (44)	0,528
Koagel im Zugang	n (%)	0 (0)	2 (5)	0,307

¹ in der Heparin-Gruppe signifikant erhöht bei allen 24-Gauge-Zugängen (p = 0,027) sowie den 24-Gauge-Zugängen der Reifgeborenen (p = 0,012)

² in der Kochsalz-Gruppe signifikant erhöht bei allen 24-Gauge-Zugängen (p = 0,006) sowie den 24-Gauge-Zugängen der Reifgeborenen (p = 0,012)

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse und Literaturvergleich

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen, intermittierend verwendete peripher-venöse Zugänge bei Früh- und Neugeborenen nach z. B. Medikamentengabe offenzuhalten, untersucht. Es wurde Heparin 35 IE/ml in 0,9 % Kochsalzlösung mit reiner Kochsalzlösung verglichen. Ziel der Untersuchung war, anhand der Lebensdauer der Zugänge sowie der entstandenen Komplikationen zu ermitteln, ob eine Etablierung der ausschließlichen Verwendung von Kochsalzlösung für den Verschluss peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen denkbar wäre, um die durch Heparin hervorgerufenen möglichen Nebenwirkungen gerade für kleine Früh- und Neugeborene zu vermeiden. Hierzu sollten vor allem Erkenntnisse bezüglich kleiner Kanülengrößen (26 Gauge) gewonnen werden, was in bisherigen Studien nicht erfolgt ist.

4.1.1 Gesamtpopulation

Bei der Betrachtung der Gesamtstudienpopulation zeigte sich in dieser Studie zwar eine tendenziell verlängerte Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dauer der Durchgängigkeit der Zugänge zwischen Gebrauch von Heparin und Kochsalzlösung trotz eines signifikant erhöhten Anteils verabreichter venenreizender Antibiotika in der HeparinGruppe.

Die meisten internationalen Studien fanden ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Spüllösungen im Hinblick auf die Haltbarkeit der Zugänge [1, 4, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 27, 28]. Die Dauer der Haltbarkeit der Zugänge in Stunden (h) zwischen den o.g. Studien und der hier beschriebenen war vergleichbar.

In einigen Studien wurde eine signifikant erhöhte Haltbarkeit der Zugänge unter Spülung mit heparinisierter Kochsalzlösung beschrieben [2, 4, 26, 36, 40, 41]. Nur wenige dieser Studien wiesen einen deutlich höheren Stichprobenumfang auf [2, 40, 41] als diejenigen mit nicht signifikanten Ergebnissen, so dass dies nicht zwangsläufig die Signifikanz erklärt.

Danek & Noris fanden im Vergleich zu 22-Gauge-Zugängen eine um 12 h signifikant verlängerte Haltbarkeit der 24-Gauge-Zugänge unter Heparinspülungen [4]. In unserer

Studie wiesen die kleineren 26-Gauge-Zugänge unter Heparin eine um 9 h erhöhte Haltbarkeit auf, allerdings ohne statistische Signifikanz. Umgekehrt wiesen die größeren 24-Gauge-Zugänge eine um 9 h längere Haltbarkeit nach Spülung mit Kochsalzlösung auf, ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Hier könnte die signifikant erhöhte Anzahl an verabreichten venenreizenden Antibiotika in der Heparin-Gruppe eine Rolle gespielt haben.

Ähnlich zeigten die Studien von Arnts et al. [1], Kleiber et al. [15], Kotter [17] und Paisley et al. [28] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Spüllösungen, während Cook et al. [3], Goldberg et al. [7] und McMullen et al. [24] sogar eine statistisch signifikant längere Haltbarkeit unter Kochsalzlösung feststellten.

4.1.2 Getrennte Auswertung von Früh- und Reifgeborenen

Bei getrennter Auswertung von Früh- und Reifgeborenen zeigte sich in unserer Studie in der Gruppe der Frühgeborenen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Heparin und Kochsalzlösung im Hinblick auf die Lebensdauer der Zugänge, wenngleich die Zugänge nach Spülung mit Heparin tendenziell länger hielten. In der Gruppe der Reifgeborenen fiel eine identische Haltbarkeit in beiden Vergleichsgruppen auf. Lombardi et al. [20] fanden ebenfalls keinen Unterschied in der Haltbarkeit der Zugänge in beiden Vergleichsgruppen. Auch in der Studie von Paisley et al. [28] wurden Früh- und Reifgeborene getrennt ausgewertet. Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kochsalzgruppe bezüglich der Haltbarkeit der Zugänge, jedoch blieben die Zugänge der Reifgeborenen signifikant länger durchgängig als die der Frühgeborenen.

Ein getrenntes Betrachten der zwei verschiedenen Kanülengrößen (24 und 26 Gauge) innerhalb der Früh- bzw. der Reifgeborenen-Gruppe zeigte eine ungleiche Verteilung derselben. Während bei den Frühgeborenen bis auf 2 Zugänge in der Kochsalzgruppe ausnahmslos 26-Gauge-Zugänge verwendet wurden, war in der Gruppe der Reifgeborenen eine höhere Anzahl an 24-Gauge-Zugängen festzustellen. Dies ist dadurch zu erklären, dass bei Frühgeborenen aufgrund der dünneren Venenbeschaffenheit ein 26-Gauge-Zugang gewählt wurde, bei den etwas größeren Venen der reifen Kinder öfter ein 24-Gauge-Zugang.

In der Kochsalzgruppe wurde grundsätzlich eine höhere Anzahl an Zugängen als in der Heparin-Gruppe gezählt, allerdings ohne statistisch erhöhte Signifikanz. Eine Erklärung

hierfür könnte die zwar nicht signifikante, jedoch geringfügig längere Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin sein, also häufiger in der Kochsalzgruppe ein neuer Zugang gelegt worden sein. Diese Beobachtung machten auch Schultz et al. [36], die trotz signifikant erhöhter Haltbarkeit der Zugänge unter heparinisierter Kochsalzlösung in ihrer Studie die grundsätzliche Verwendung von Kochsalzlösung favorisierten, um durch Heparin hervorgerufene mögliche Komplikationen und Kosten zu minimieren. Sie machten jedoch deutlich, dass eine häufiger erforderliche Neuanlage von Zugängen unter Kochsalzlösung einen Nachteil darstelle. Treas et al. [40] bemerkten zudem, dass weniger häufige Katheteranlagen den Stress v.a. für Frühgeborene reduziere.

4.1.3 Getrennte Auswertung der Kanülengrößen

Eine getrennte Auswertung der Kanülengrößen 24 und 26 Gauge ergab in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied in deren Haltbarkeit unter der jeweiligen Spüllösung trotz einer Tendenz zur längeren Haltbarkeit der 24-Gauge-Zugänge unter Kochsalzlösung und der 26-Gauge-Zugänge unter Heparin. Die 26-Gauge-Zugänge waren sowohl in der Früh- als auch in der Reifgeborenenengruppe ohne statistisch signifikante Differenz in der Haltbarkeit unter Verwendung von Heparin und Kochsalzlösung. Die 24-Gauge-Zugänge konnten nur in der Gruppe der Reifgeborenen verglichen werden und zeigten trotz signifikant erhöhter Gabe venenreizender Antibiotika keine statistisch signifikante Differenz in der Haltbarkeit zwischen den beiden Spüllösungen.

Einige Autoren nahmen ebenfalls getrennte Untersuchungen der unterschiedlichen Kanülengrößen vor: Wie bereits in Kapitel 1.2.3 beschrieben, fanden Danek & Noris [4] im Vergleich zu 22-Gauge-Zugängen eine um 12 h signifikant verlängerte Haltbarkeit der 24-Gauge-Zugänge unter Heparinspülungen. Beecroft et al. [2] stellten neben der signifikant verlängerten Haltbarkeit der 22- und 24-Gauge-Zugänge unter Heparin ein signifikant erhöhtes Risiko für den Verlust der Durchgängigkeit der 24-Gauge-Zugänge unter Kochsalzlösung fest. Kleiber et al. [15] fanden hingegen keinen signifikanten Unterschied der Haltbarkeit der 24-Gauge-Zugänge zwischen Heparin- und Kochsalzgruppe.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass gerade jüngere Kinder mit kleineren Venen, die vermehrt Zugänge mit kleinerem Lumen erhalten, häufiger der Gefahr des früheren Verlustes des Zugangs unter Kochsalzlösung, jedoch auch der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen wie intraventrikuläre Blutungen oder

Thrombozytopenien unter Heparin-gabe ausgesetzt sind.

Abschließend muss bemerkt werden, dass sich in dieser Studie jegliche Unterschiede in der Haltbarkeit der Zugänge ohne statistische Signifikanz abbildeten und diesbezüglich also kein statistischer Trend beschrieben werden konnte. Nach Expertenmeinung sei eine 8 h-Differenz in der Haltbarkeit als klinisch signifikant zu werten [24], andere Autoren nennen eine Differenz von 12 h [12].

4.1.4 Komplikationen

In der hier besprochenen Studie wurden Komplikationen, also Gründe, aufgrund derer ein Zugang entfernt werden musste, wenn dieser nicht versehentlich oder aufgrund des Endes seiner klinischen Notwendigkeit gezogen werden musste, wie folgt angegeben: Widerstand beim Spülen, Leck, Schwellung, Rötung, lokale Überwärmung und Schmerzhaftigkeit. Mehrfachnennungen waren möglich.

Widerstand beim Spülen trat gehäuft in der Kochsalzgruppe auf, in der auch mehrfach ein Koagel im Zugang gefunden wurde, was unter Heparinzusatz in keinem Fall auftrat. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, können aber die antikoagulative Wirkung von Heparin untermauern und erklären, warum in der Kochsalzgruppe häufiger ein neuer Zugang gelegt werden musste.

Das in der Gesamtpopulation häufigere Auftreten von Lecks in der Heparin-gruppe war zwar statistisch nicht signifikant, mit einem p-Wert knapp über 0,05 kann jedoch ein statistischer Trend beschrieben werden. Bei der Untersuchung ausschließlich der 24-Gauge-Zugänge aller Altersgruppen sowie der Reifgeborenen fiel mit je 100 % ein signifikant häufigeres Auftreten von Lecks in der Heparin-gruppe auf; eine Schwellung im Bereich der Einstichstelle trat signifikant häufiger in der Kochsalzgruppe auf. Ähnliche Beobachtungen machten Cook et al. [3] in ihrer Studie, in der Leck als Ursache für die Entfernung eines Zugangs häufiger in der Heparin-gruppe als in der Kochsalzgruppe auftrat.

Auch in anderen Studien wurde auf das Auftreten von Komplikationen eingegangen. Die Autoren, die grundsätzlich eine statistisch signifikant erhöhte Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin feststellten, fanden ein signifikant häufigeres Auftreten von Komplikationen in der Kochsalzgruppe: Beecroft et al. [2] sahen den Verlust der Durchgängigkeit sowie das Auftreten von Phlebitis bei Kindern unter 2 Jahren sowie 24-Gauge-Zugängen häufiger in der Kochsalzgruppe. Mudge et al. [26] fanden in der

Gruppe der 24-Gauge-Zugänge signifikant häufiger Komplikationen in der Kochsalzgruppe. Auch Gyr et al. [9] sahen ein signifikant erhöhtes Aufkommen von Phlebitis in der Kochsalzgruppe. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit denen von Kleiber et al. [15], Lombardi et al. [20] und McMullen et al. [24], die ein vermehrtes Auftreten von Phlebitis in der Heparin-Gruppe vermerkten. Kotter [17] fand keinen signifikanten Unterschied zwischen mit Heparin und mit Kochsalzlösung gespülten Zugängen bezüglich des Auftretens von Phlebitis, Verschluss des Zugangs, Infiltration und Leck.

4.1.5 Weitere Einflussfaktoren

Neben der Kanülengröße (24 und 26 Gauge) hatten 3 weitere Faktoren einen möglichen Einfluss auf die Haltbarkeit der Zugänge.

Der Ort, an dem der Zugang gelegt wurde, zeigte in mehreren Fällen eine statistisch signifikante Verteilung. Bei der Betrachtung aller aufgrund von Komplikationen gezogenen 24-Gauge-Zugänge bzw. jeweils der Früh- und Reifgeborenen wurde in der Kochsalzgruppe der Großteil der Zugänge am Kopf gelegt. Bei Früh- und Neugeborenen sind die Venen am Kopf oft größer, was eine Erklärung für die o.g. Ergebnisse sein könnte. Die 26-Gauge-Zugänge wurden in der Heparin-Gruppe zum Großteil am Kopf gelegt, in der Kochsalzgruppe an der Hand und am Fuß.

Lediglich in der Gruppe der 24-Gauge-Zugänge aller Patienten könnte die signifikant häufigere Anlage von Zugängen am Kopf einen möglichen Einfluss auf deren Haltbarkeitsdauer gehabt haben, die unter Spülungen mit Kochsalzlösung erhöht war, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Das Gestationsalter zeigte sich in der Gruppe der Reifgeborenen, auch bei getrennter Auswertung der Kanülengrößen, signifikant höher in der Kochsalzgruppe. Ein Zusammenhang mit der Lebensdauer der Zugänge zeigte sich dabei nicht. Hanrahan et al. [10] fanden ein signifikant niedrigeres Gestationsalter in der Kochsalzgruppe ohne Auswirkung auf die Haltbarkeit der Zugänge.

Die Gabe venenreizender Medikamente hatte, im Gesamtkollektiv sowie bei Früh- und Reifgeborenen, in unserer Studie keinen Einfluss auf die Haltbarkeit der Zugänge. Lediglich bei den aufgrund von Komplikationen gezogenen 24-Gauge-Zugängen aller Patienten zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil venenreizender Antibiotika in der Heparin-Gruppe. In dieser Gruppe zeigte sich eine Tendenz zur verkürzten Haltbarkeit

der Zugänge unter Heparin, jedoch ohne statistische Signifikanz.

In den meisten Vergleichsstudien waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Heparin- und Kochsalzgruppe bezüglich der o.g. Faktoren zu vermerken [12, 17, 20, 26].

4.2 Methodenkritik

Der niedrige Stichprobenumfang dieser Studie kam durch eine geringe Einwilligungsrates der Eltern zustande. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Eltern im Rahmen der Aufklärung erst darauf aufmerksam wurden, dass ein potenzielles Risiko (z.B. intraventrikuläre Blutung durch Heparin) bestehen könnte und sie das Schicksal ihres Kindes nicht dem Zufall (Randomisierung im Rahmen der Studie) überlassen wollten.

Der niedrige Stichprobenumfang führte dazu, dass ein Großteil der Variablen nicht den Bedingungen einer Normalverteilung entsprach, so dass zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse ohne Ausnahme der Median gewählt wurde, da er robust gegenüber Ausreißern ist. Die Studienergebnisse bei kleiner Fallzahl sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da ein möglicher Typ II Fehler angenommen werden muss, also bestehende signifikante Unterschiede zwischen den Prüfgruppen nicht erkannt werden und die Nullhypothese angenommen werden muss, obwohl diese bei ausreichender Stichprobengröße zurückgewiesen worden wäre [32].

Eine weitere mögliche Störgröße könnte die in unserer Studie mit 35 IE/ml höhere Heparindosis gewesen sein. In den Vergleichsstudien wurde diese mit maximal 10 IE/ml angegeben. Eine längere Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin im Vergleich zu anderen Studien konnte darunter jedoch nicht festgestellt werden.

Die wiederholte Neuanlage eines Zugangs bei einem Patienten mit der Gefahr des Venenschadens sowie der mehrfache Kathetergebrauch kann ebenfalls die Haltbarkeit eines Zugangs beeinflusst haben, wurde aber in nur einer der Vergleichsstudien ausgeschlossen [1].

Zusammenfassend müssen folgende Vorteile unserer Studie angemerkt werden: Die prospektive, randomisierte, doppelblinde Beobachtungsstudie erlaubte eine objektive Beurteilung der zu vergleichenden Verfahren. Dieses Studiendesign wurde von den meisten Vergleichsstudien verwendet. In unserer Studie wurden nur diejenigen Zugänge in die Endauswertung eingeschlossen, die aufgrund von

Komplikationen gezogen werden mussten. Elektive oder versehentliche Therapiebeendigung wurden ausgeschlossen, um das Ergebnis nicht zu verzerren. In nur einer zum Vergleich herangezogenen Studie wurden für deren Auswertung die Zugänge, die aufgrund elektiver Therapiebeendigung, Umstellung auf kontinuierliche Infusionstherapie, Dislokation oder Phlebitis entfernt werden mussten, eliminiert [4]. Einige Autoren nahmen eine getrennte Auswertung zwischen elektiv und nicht-elektiv entfernter Zugänge vor [1, 25, 26]. Zwar wurden in einigen Vergleichsstudien Frühgeborene eingeschlossen [1, 27, 28, 41], jedoch wurden nur in unserer Studie die Daten für das Kollektiv der Frühgeborenen getrennt ausgewertet. Obwohl die Erhebung der Ergebnisse in unserer Studie schon längere Zeit zurückliegt, ist sie, verglichen mit der Literatur, die bisher einzige, die die kleinen 26-Gauge-Zugänge untersucht hat.

4.3 Fazit

Im Hinblick auf die Fragestellung (Kapitel 1.3) ergeben sich folgende Aussagen:

Verdünntes Heparin und Kochsalzlösung sind vergleichbar in ihrer Wirkung auf die Dauer der Durchgängigkeit peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen. Bei der Betrachtung der Gesamtstudienpopulation zeichnete sich zwar eine Tendenz zur längeren Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin ab, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Die leicht erhöhte Überlebensdauer der kleinen 26-Gauge-Zugänge unter Heparin und der größeren 24-Gauge-Zugänge unter Kochsalzlösung war ebenfalls statistisch nicht signifikant. Lokale Komplikationen waren signifikant häufiger unter Verwendung von 24-Gauge-Zugängen zu beobachten, darunter Lecks vermehrt in der Heparin-Gruppe, Schwellungen in der Kochsalzgruppe.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren wie dem Ort, an dem der Zugang gelegt wurde, dem Gestationsalter oder der Anzahl verabreichter venenreizender Antibiotika und der Haltbarkeitsdauer der Zugänge bzw. dem Auftreten von Komplikationen konnte nicht festgestellt werden.

Geht man davon aus, dass die oben beschriebenen Ergebnisse auch bei einer größeren Fallzahl bestehen bleiben, wäre die Einführung von Kochsalzlösung anstelle von Heparin zum Verschluss peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen ein wichtiger Schritt, um potenzielle Nebenwirkungen durch Heparin zu verhindern. Außerdem würden auf diese Weise Kosten eingespart, v.a. Personalkosten bei der

Herstellung der Heparinlösung. Dementsprechend ist die alleinige Verwendung von Kochsalz zum Offenhalten peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen im Prüfzentrum nach Beendigung der Studie und Auswertung der Ergebnisse auch etabliert worden.

5 Zusammenfassung

Ob intermittierend verwendete, peripher-venöse Zugänge bei Früh- und Neugeborenen mit verdünntem Heparin oder mit Kochsalzlösung gespült werden sollten, ist seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung. Die Datenlage ist vor allem bezogen auf Frühgeborene mit kleinen Zugängen (26 Gauge) gering und uneinheitlich. Zahlreichen Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Spüllösungen im Hinblick auf die Dauer der Durchgängigkeit der Zugänge feststellen konnten, steht eine nicht geringe Anzahl an Arbeiten gegenüber, die eine signifikant längere Haltbarkeit unter Verwendung heparinierter Kochsalzlösung fanden, gerade bei kleinen Zugängen. Dagegen stellten 3 Studien eine statistisch signifikante Verlängerung der Durchgängigkeit unter Kochsalzlösung fest. Die Fragestellung nach der zu verwendenden Spüllösung ist auch deshalb relevant, da Nebenwirkungen und Komplikationen wie intraventrikuläre Blutungen oder Thrombozytopenien befürchtet werden müssen und die Abschaffung auf die Pädiatrie zugeschnittener, verdünnter Heparinampullen im klinischen Alltag Verdünnungsfehler befürchten lässt.

Im Rahmen der vorliegenden Doppelblindstudie wurde daher der Frage nachgegangen, ob Heparin und Kochsalzlösung als Spüllösung peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen länger halten. Dazu wurden über 11 Monate 38 Früh- und Neugeborene mit einem Gestationsalter zwischen 25 und 42 Schwangerschaftswochen randomisiert. Diese Kinder hatten 94 Zugänge, von denen 54 vorzeitig aufgrund lokaler Komplikationen gezogen werden mussten und damit in die Auswertung eingingen. Früh- und Neugeborene sowie die beiden verwendeten Kanülengrößen 24 und 26 Gauge wurden getrennt ausgewertet.

Bei in allen Fällen statistisch nicht signifikantem Unterschied in der Haltbarkeit der Zugänge zwischen Heparin und Kochsalzlösung ergab sich in unserer Studie eine tendenziell leicht erhöhte Haltbarkeit der Zugänge unter Heparin. Zu beobachten war zudem eine Tendenz der längeren Haltbarkeit kleinerer Kanülen (26 Gauge) unter Heparin und größerer Kanülen (24 Gauge) unter Verwendung von Kochsalzlösung, beides ebenfalls statistisch nicht signifikant. Lokale Komplikationen traten signifikant häufiger nach Spülung der 24-Gauge-Zugängen auf; in der Kochsalzgruppe musste häufiger ein neuer Zugang gelegt werden, jedoch ohne statistisch erhöhte Signifikanz.

Die Ergebnisse sprechen für eine Gleichwertigkeit beider Verfahren und rechtfertigen die ausschließliche Gabe von Kochsalzlösung, um intermittierend verwendete peripher-venöse Zugänge zu spülen. Dies wurde nach Beendigung der Studie in beiden Prüfzentren eingeführt. Aufgrund des niedrigen Stichprobenumfangs müssen die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da mögliche Vorteile einer niedrigdosierten Heparinlösung, v.a. zur Spülung der kleinen 26-Gauge-Zugänge der Frühgeborenen, aufgrund der niedrigen Fallzahl eventuell nicht erkannt wurden.

Weitere Studien mit Frühgeborenen und insbesondere kleinen Kanülengrößen von 26 Gauge und weniger mit höherem Stichprobenumfang sind erforderlich, um die beste Behandlungsmethode definitiv festzulegen.

Literaturverzeichnis

1. Arnts IJ, Heijnen JA, Wilbers HT, van der Wilt G, Groenewoud JM, Liem KD. Effectiveness of heparin solution versus normal saline in maintaining patency of intravenous locks in neonates: a double blind randomized controlled study. *J Adv Nurs*. 2011; 67: 2677-2685
2. Beecroft P, Bossert E, Chung K. et al. Intravenous lock patency in children: dilute heparin versus saline. *J Pediatr Pharm Pract*. 1997; 2(4):211-223
3. Cook L, Bellini S, Cusson RM. Heparinized saline vs normal saline for maintenance of intravenous access in neonates. *Adv Neonatal Care*. 2011 Jun; 11(3):208-15
4. Danek GD, Noris EM. Pediatric i.v. catheters: efficacy of saline flush. *Pediatr Nurs*. 1992; 18(2):111-3
5. D'Errico C, Shayevitz JR, Martindale SJ. Age-related differences in heparin sensitivity and heparin-protamine interactions in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996; 10(4):451-7
6. Epperson EL. Efficacy of 0.9% sodium chloride injection with and without heparin for maintaining indwelling intermittent injection sites. *Clin Pharm*. 1984; 3(6):626-9
7. Goldberg M, Givelichian L, Sankaran K. Maintaining patency of peripheral infusion devices with saline and heparinized saline. A randomized control trial. *Pediatr Res*. 1997; 42:406
8. Goode CJ, Titler M, Rakel B, Ones DS, Kleiber C, Samll S, Triolo PK. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: Quality and cost implications. *Nurs Res*. 1991; 40(6):324-30
9. Gyr P, Smith K, Pontious S, Burroughs T, Mahl C, Swerczek L. Double blind comparison of heparin and saline flush solutions in maintenance of peripheral infusion devices. *Pediatr Nurs*. 1995; 21(4):383-9, 366
10. Hanrahan KS, Kleiber C, Berends S. Saline for peripheral intravenous locks in neonates: evaluating a change in practice. *Neonatal Netw*. 2000; 19(2):19-24
11. Harrigan CA. Intermittant i.v. therapy without heparin: a study. *NITA*. 1985; 8(6): 519-20

12. Heilskov J, Kleiber C, Johnson K, Miller J. A randomized trial of heparin and saline for maintaining intravenous locks in neonates. *J Soc Pediatr Nurs.* 1998; 3(3):111-6
13. Janssen J, Laatz W, *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine Anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests.* 2007: Springer London, Limited
14. Jordan L. Should saline solution be used to maintain heparin locks? *Focus On Critical Care.* 1991; 18(2):144-151
15. Kleiber C, Hanrahan K, Loebig Fagan C, Zittergruen MA. Heparin vs. saline for peripheral iv locks in children. *Pediatr Nurs.* 1993; 19(4):405-409
16. Klenner AF, Fusch C, Rakow A, Kadow I, Beyersdorff E, Eichler P, Wander K, Lietz T, Greinacher A. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: a placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003 Dec; 143(6):741-5
17. Kotter RW. Heparin vs saline for intermittent intravenous device maintenance in neonates. *Neonatal Netw.* 1996; 15(6):43-7
18. Le Duc K. Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children. *J Emerg Nurs.* 1997; 23(4):306-309
19. Lesko SM, Mitchell AA, Epstein MF, Louik C, Giacoia GP, Shapiro S. Heparin use as a risk factor for intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 1986; 314(18):1156-1160
20. Lombardi TP, Gundersen B, Zammet LO, Walters K, Morris BA. Efficacy of 0.9% sodium chloride injection with or without heparin sodium for maintaining patency of intravenous catheters in children. *Clin Pharm.* 1988; 7(11):832-6
21. Malloy MH, Cutter GR. The association of heparin exposure with intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *J Perinatol.* 1995; 15(3):185-91
22. Martchenke J, Boshkov L. Heparin-induced thrombocytopenia in neonates. *Neonatal Netw.* Sept-Oct 2005; 24(5):33-7
23. McDonald, MM, Jacobson LJ, Hay Jr. WW, Hathaway WE. Heparin Clearance in the newborn. *Pediatr Res.* 1981; 15(7):1015-1018

24. McMullen A, Fioravanti ID, Pollack V, Rideout K, Scierca M. Heparinized saline or normal saline as a flush solution in intermittent intravenous lines in infants and children. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 1993; 18(2):78-85
25. Mok E, Kwong TKY, Fai Chan M. A randomized controlled trial for maintaining peripheral intravenous lock in children. *Int J Nurs Pract.* 2007 Feb; 13(1):33-45
26. Mudge B, Forcier D, Slattery MJ. Patency of 24-gauge peripheral intermittent infusion devices: a comparison of heparin and saline flush solutions. *Pediatr Nurs.* 1998; 24(2):142-5, 149
27. Nelson TJ, Graves SM. 0.9% sodium chloride injection with and without heparin for maintaining peripheral indwelling intermittent-infusion devices in infants. *Am J Health Syst Pharm.* 1998; 55(6):570-3
28. Paisley MK, Stamper M, Brown J, Brown N, Ganong LH. The use of heparin and normal saline flushes in neonatal intravenous catheters. *Pediatr Nurs.* 1997; 23(5):521-4, 527
29. Passannante A, Macik BG. The heparin flush syndrome: a cause of iatrogenic hemorrhage. *Am J Med Sci.* 1988; 296(1):71-3
30. Pérez-Granda MJ, Bouza E, Pinilla B, Cruces R, González A, Millán J, Guembe M. Randomized clinical trial analyzing maintenance of peripheral venous catheters in an internal medicine unit: Heparin vs. saline. *PLoS One.* 2020 Jan 6;15(1):e0226251
31. Peterson FY, Kirchhoff KT. Analysis of the research about heparinized versus nonheparinized intravascular lines. *Heart Lung.* 1991; 20(6):631-40
32. Pospeschill M, Siegel R. Methoden für die klinische Forschung und diagnostische Praxis. Ein Praxisbuch für die Datenauswertung kleiner Stichproben. Springer Verlag, 2018
33. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 316(7136):969-75
34. Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients - a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr.* 1999; 158 Suppl 3:S130-3
35. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H. Checkliste Neonatologie. 3. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 2008; S. 425-426

36. Schultz AA, Drew D, Hewitt H. Comparison of normal saline and heparinized saline for patency of IV locks in neonates. *Appl Nurs Res.* 2002; 15(1):28-34
37. Spadone D, Clark F, James E, Laster J, Hoch J, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg.* 1992; 15(2):306-11; discussion 311-2
38. Toutenburg H, Heumann C. *Induktive Statistik: Eine Einführung mit R und SPSS.* Springer Verlag, 2008
39. Trautmann M, Dannecker G, Kretz FJ, Vochem M. Intermittierende Spülung peripherer Venenverweilkanülen, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2006; 154:255-262
40. Treas LS, Latinis-Bridges B. Efficacy of heparin in peripheral venous infusion in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1992; 21(3):214-9
41. Upadhyay U, Verma KK, Lal P, Chawla D, Sreenivas V. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2015; 35, 274-277
42. Wright A, Hecker J, McDonald G. Effects of low-dose heparin on failure of intravenous infusions in children. *Heart Lung.* 1995; 24(1):79-82
43. Xu L, Hu Y, Huang X, Fu J, Zhang J. Heparinized saline versus normal saline for maintaining peripheral venous catheter patency in China: An open-label, randomized controlled study. *J Int Med Res.* 2017 Apr; 45(2):471-480
44. Young G. Heparin use in children. *Pediatr Res.* 2007; 61(2),139-140

Anhang

Geschlecht:	Name:
Schwangerschaftswoche:	Geburtsdatum: <i>oder Adressette</i>
aktuelles Gewicht:	Mehrlingsnummer:
Indikation für Zugang	
aktuelle Diagnosen:	

Datum															
Uhrzeit															
Zugang gelegt Typ/ Größe															
Ort															
Venengröße	±	+	++	±	+	++	±	+	++	±	+	++	±	+	++
Widerstand beim Spülen	∅	+	++	∅	+	++	∅	+	++	∅	+	++	∅	+	++
Leck	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
Schwellung	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
Rötung	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
lokale Überwärmung	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
Schmerz- haftigkeit	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
Medikamente/ Dosis															
per Hand / KI	Hand		KI	Hand		KI	Hand		KI	Hand		KI	Hand		KI
Zugang entfernt	Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos		Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos		Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos		Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos		Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos		Zeit: obige Gründe versehentlich nutzlos				
Koagel im / am Zugang	∅	+		∅	+		∅	+		∅	+		∅	+	
Sonstiges															

Lösung

Abbildung 4: Beobachtungsprotokoll

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Reinhardt und Herrn Dr. med. Helmut Küster für die Bereitstellung des Themas meiner Doktorarbeit sowie Ihre Betreuung sowohl während des klinischen Teils als auch in der Zeit der schriftlichen Ausarbeitung aussprechen.

Herrn Dr. Wenzel von der Apotheke des Klinikums Innenstadt danke ich für die Bereitstellung der Studienlösungen, Frau Professor Dr. med. Karin Kurnik für die Studienkoordination auf der Station Intern Säugling.

Den Ärztinnen und Ärzten sowie Schwestern und Pflegern der beiden beteiligten Stationen danke ich herzlich für die im Rahmen der Studie angefallene Mehrarbeit durch Rekrutierung geeigneter Patienten, Aufklärung der Eltern, Ausfüllen der Beobachtungsprotokolle und Aufziehen der Studienlösungen.

Ganz besonders gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung während der gesamten Zeit.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Herfurth, Charis Cecilia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prospektive Studie zum Vergleich von Heparin versus Kochsalzlösung zum Verschluss intermittierend verwendeter peripher-venöser Zugänge bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.02.2022

Charis Herfurth

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand