

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Katheter-assoziierte Thrombosen an zentralvenösen Kathetern mit bzw. ohne Chlorhexidinbeschichtung - eine randomisierte kontrollierte Studie

1 Prüfplan-Synopsis

Bezeichnung der Studie

Katheter-assoziierte Thrombosen an zentralvenösen Kathetern mit bzw. ohne Chlorhexidinbeschichtung - eine randomisierte kontrollierte Studie

Englische Bezeichnung der Studie

Catheter-related thrombosis in central venous catheter coated with or without chlorhexidine - a randomised controlled trial

Kurzbezeichnung

CVC-Coating

Registrierungsnummer

DRKS00035159

Studienleiter

Dr. med. Sebastian Gibb

E-Mail: sebastian.gibb@med.uni-greifswald.de

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

Fragestellung

Unterscheiden sich unbeschichtete und antimikrobiell beschichtete zentralvenöse Katheter (ZVK) hinsichtlich ihrer Thromboseraten

Studiendesign

Monozentrische, randomisierte, kontrollierte, 2-armige Studie

Zeitraum Pilotphase

ab 01.03.2025 - voraussichtlich 2 Monate.

Studienzeitraum

ab 05.05.2025 - voraussichtlich 18 Monate.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Primäres Zielkriterium

Thromboseraten der ZVKs

Sekundäre Zielkriterien

- Art des Thrombus.
- Anzahl verschlossener Lumen.
- Größe des Thrombus.
- Wachstum des Thrombus.
- Inflammations- und Thrombosemarker.
- Herzrhythmus.
- Art des Tumors.
- Art des Eingriffs.

Patient*innenpopulation

Chirurgische Patient*innen zur elektiven
Tumorsektion eines Tumors im Oberbauch mit
Indikation für eine ZVK-Anlage.

Einschlusskriterien

- Vorliegen einer schriftlichen
Einwilligungserklärung.
- Erwachsene, mindestens 18 Jahre.
- Tumorerkrankung an Pankreas, Leber,
Ösophagus, Magen oder Duodenum.
- Elektive OP zur Tumorentfernung.
- Indikation zur Anlage eines ZVK.
- Anlage ZVK in rechter V. jugularis interna
möglich.

Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme.
- Nicht einwilligungsfähige Patient*innen.
- Nicht-elektive OP.
- Bekannter Thrombus in der rechten V. jugularis
interna oder V. cava superior.
- Bekannte Gerinnungsstörung.
- Bekannte Allergie ggü. Chlorhexidin.

Fallzahl Pilotphase

10

Fallzahl

120

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Version

1.1_9250b7e

Datum

02.12.2024

2 Änderungen gegenüber vorherigen Versionen

2.1 Version 1.1

- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung als weiteres Einschlusskriterium.

3 Verantwortlichkeiten und Kooperationen

3.1 Studienleitung

Dr. med. Sebastian Gibb

E-Mail: sebastian.gibb@med.uni-greifswald.de Telefon: 03834 865801

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin Ferdinand Sauerbruchstr

17475 Greifswald

3.2 Beteiligte Ärzte

- Philipp Sprenger, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
- Dr. med. Christian Emde, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
- Dr. med. Sven-Olaf Kuhn, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
- Dr. med. Martin Feig, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
- Dr. med. Eric Moegelin, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

- Prof. Dr. med. Falk von Dincklage, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

4 Wissenschaftlicher Hintergrund

Zentrale Venenkatheter (ZVK) werden bei chirurgischen Eingriffen zur differenzierten Katecholamin- und folgenden Intensivtherapie implantiert [1]. Katheter-assoziierte Thrombosen (catheter-related thrombosis; CRT) sind eine der Hauptkomplikationen des zentralvenösen Zugangs und ein wichtiger Risikofaktor für Lungenarterienembolien und katheter-assoziierte Blutstrominfektionen (central line-associated bloodstream infections; CLABSI) [1, 2].

Die meisten CRTs sind asymptomatisch. Patient*innen mit ZVK werden in der klinischen Routine nur selten auf CRTs untersucht. Während die Inzidenz der CRT bei internistischen Patient*innen zwischen 6 und 16,9 % liegt [3, 4], wurden bei chirurgischen Patienten*innen mit ZVK in 55-100 % der Fälle CRT festgestellt [2, 5, 6].

In unserer eigenen prospektiven Beobachtungsstudie (Stellungnahme der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald vom 01.02.2022, Registrierungsnummer BB 006/22, Titel: Katheter-assoziierte Thrombosen (CRT) bei Intensivpatienten einer operativ interdisziplinären Intensivstation) bei kritisch-kranken, chirurgischen Patient*innen mit ZVK fanden wir bereits am ersten Tag nach Implantation der Katheter in zwei Dritteln aller Fälle Thrombosen [6].

Neben bekannten Risikofaktoren, wie Tumorerkrankungen oder pausierter Antikoagulation, sahen wir deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Kathetertypen. Insbesondere die antimikrobiell-beschichteten zentralen Venenkatheter fielen durch eine deutlich höhere Thromboserate auf (hazard ratio > 4). Aufgrund der heterogenen Patient*innencharakteristik und geringen Anzahl an einzelnen Kathetern je Kathetertyp konnte unsere Beobachtungsstudie jedoch nur die Hypothese für diese Studie bilden.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

In Anbetracht verbesserter Hygiene auf den Intensivstationen tragen antimikrobielle Beschichtungen gegenüber früheren Daten mittlerweile kaum noch zur Reduktion von CLABSI bei [7, 8]. Ihre Verwendung wird allerdings bei hoher CLABSI-Inzidenz, Patient*innen mit schwierigen Venenverhältnissen und/oder mit kürzlich implantierten Fremdmaterialien wie z.B. Herzklappen oder Aortenprothesen empfohlen [9]. Eine CRT ist allerdings ein entscheidender Risikofaktor für das Auftreten einer CLABSI [1]. Somit könnten die antimikrobiell-beschichteten ZVKs ihrer eigentlichen Intention entgegenwirken.

In bisherigen Studien sind materialbedingte Risikofaktoren der Katheter nicht untersucht worden.

5 Fragestellung / Arbeitshypothese

Die Studie soll klären, ob sich die Häufigkeit und die Morphologie von katheter-assoziierten Thrombosen nach Implantation zentralvenöser Katheter ohne und mit Chlorhexidinbeschichtung bei Patient*innen nach einem tumorbedingten chirurgischen Eingriff im Oberbauch unterscheiden.

6 Studientyp / Studiendesign

Monozentrische, randomisierte, kontrollierte, 2-armige Studie.

7 Zielkriterien

7.1 Primäres Zielkriterium

Zeitpunkt des Auftretens sonografisch nachweisbarer Thromben am ZVK.

7.2 Sekundäre Zielkriterien

Abhängigkeit der Thrombusenstehung bzw. Unterschiede in Bezug auf:

- Art des Thrombus: Fibrinummantelung (fibrin sheat/fibrin sleeve),

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

wandständiger Thrombus (mural thrombosis), venöser Thrombus.

- Anzahl verschlossener Lumen.
- Maximalen Ausdehnung (Durchmesser) des Thrombus.
- Maximale Länge des Thrombus.
- Wachstum des Thrombus über die Zeit.
- Inflammations- und Thrombosemarkern: Leukozyten, CRP, PCT, Thrombozyten, D-Dimere, Fibrinogen.
- Herzrhythmus: regelmäßig (Sinusrhythmus oder Herzschrittmacher), unregelmäßig (Vorhofflimmern).
- Art des Tumors.
- Art des Eingriffs.
- Alter.
- BMI.
- ASA-Klassifikation.
- Gerinnungsbeeinflussende Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer, Direkte orale Antikoagulantien, etc.) in der Vormedikation.
- Thrombose in der Anamnese.
- Nikotinabusus in der Anamnese.
- Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie/-cholesterinämie.
- Vorhandensein eines Ports/Schrittmachers/ICDs o.ä. Fremdmaterial in Vv. jugularis, subclavia oder cava superior.

8 Methoden der Datenerhebung

8.1 Patientendaten

8.1.1 Präoperativ

Erhebung Identifikationsdaten, biometrischer und anamnestischer Daten im

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Rahmen der Prämedikationssprechstunde.

- Fallnummer.
- Geschlecht.
- Größe.
- Gewicht.
- Alter (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses).
- ASA Klassifikation.
- ASS in der Vormedikation.
- Thrombozytenaggregationshemmer in der Vormedikation.
- Falithrom/Direkte Orale Antikoagulanzen/Heparine in der Vormedikation.
- Hormonpräparate/Kontrazeptiva in der Vormedikation.
- Thrombose in der Anamnese.
- Nikotinabusus in der Anamnese.
- Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie/-cholesterinämie.
- Vorhandensein eines Ports/Schrittmachers/ICDs o.ä. Fremdmaterial in Vv. jugularis, subclavia, oder cava superior.
- Art des Tumors.
- Nachbestimmung o.g. Inflammations- und Thrombosemarker aus möglicherweise vorhandenem Routinelabor als Ausgangswerte.

8.1.2 Postoperativ

Erhebung von Behandlungsdaten.

- Art und Dosierung Thromboseprophylaxe/therapeutischen Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung.
- Sepsis im Verlauf.

8.2 Katheter-assoziierte Daten

Dokumentation nach Anlage des Katheters durch betreuenden *Anästhesistin*

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

- LOT (Chargennummer) des ZVK.
- Punktionsort (V. jugularis rechts, V. jugularis links, ...).
- Anlagedauer.
- Stichinzision ja/nein.
- Herzrhythmus: regelmäßig/unregelmäßig.
- EKG-Lagekontrolle (erfolgreich/nicht erfolgreich/nicht durchgeführt/...).
- Erfahrung des/der Anwenderin (< 25 ZVKs, 25- <50 ZVKs, 50-100 ZVKs, >= 100 ZVKs).
- Komplikationen bei der Anlage: Mehrfachpunktion, frustraner Drahtvorschub, Pneumothorax, Sonstiges.
- Komplikationen im Verlauf:
 - klinisch diagnostizierte Thrombose.
 - Lumenverschluss.
 - Verdacht auf/Nachweis einer katheter-assoziierten Infektion.

8.3 Thrombusdiagnostik

8.3.1 Ultraschalluntersuchung

- Tägliche Sonografie des Halses durch eine*n Untersucher*in nach unten aufgeführtem standardisiertem Untersuchungsablauf bis Tag 14 oder bis ein Tag nach Zug des Katheters.
- Als Patient*innen-ID wird die Randomisierungs-ID und der Tag in dem Format [A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9], z.B. "WL03-01" eingegeben.
- Speicherung der Videos und Bilder im DICOM-Format auf dem Ultraschallgerät.

8.3.2 Auswertung Ultraschallbilder

- Sichtung der Videos und Bilder mittels DICOM Viewer.
- Feststellung des Vorhandenseins eines Thrombus.
- Ausmessen des Thrombus (Durchmesser, Länge) und Dokumentation.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

8.4 Laborwerte

- Anlage eines studieneigenen Laborprofils mit: Leukozyten, CRP, PCT, Thrombozyten, D-Dimere, Fibrinogen.
- Keine zusätzliche Blutentnahme, lediglich Nachmeldung (so noch möglich, da Gerinnungsparameter max. 4 Stunden nach Blutentnahme nachgemeldet werden können), wenn Blutabnahme routinemäßig erfolgt.

9 Patienten/Probandencharakteristika

9.1 Patienten/Probandenpopulation

9.2 Einschlusskriterien

- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung.
- Erwachsene, mindestens 18 Jahre alt.
- Tumorerkrankung an Pankreas, Leber, Ösophagus, Magen oder Duodenum.
- Elektive OP zur Entfernung dieser Tumore, z.B. Leberresektion, pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion, oder Gastrektomie
- Nach klinikinterner SOP "Anästhesiologische Versorgung von Patienten im Fachbereich Allgemein- und Viszeralchirurgie" (roxtra-ID: 7842) Indikation zur Anlage eines ZVK (siehe Anlage).
- Anlage ZVK in rechter V. jugularis interna möglich.

9.3 Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme.
- Nicht einwilligungsfähige Patient*innen.
- Nicht-elektive OP.
- Bekannter Thrombus in der rechten V. jugularis interna oder V. cava superior.
- Bekannte Gerinnungsstörung.
- Bekannte Allergie ggü. Chlorhexidin.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

10 Kompensation der Aufwendungen

Es ist keine Kompensation der Aufwendungen geplant.

11 Versuchsablauf

11.1 Vorbereitung der zentralen Venenkatheter

Die zu untersuchenden zentralen Venenkatheter (ZVK) sind bei uns gelistet und werden aktuell regelmäßig im OP verwendet. Entsprechend der Fallzahlschätzung (siehe 15.1) werden vor Beginn der Studie

- 60 Arrow ZVKs des Typs CVC 4-Lumen, Durchmesser 8,5 Fr, Länge 15 cm (Ref: EU-12854-N).
- 60 Arrow ZVKs des Typs CVC 4-Lumen mit ARROWg+ard Blue Protection (beschichtet mit Chlorhexidin-Acetat und Silber-Sulfadiazin), Durchmesser 8,5 Fr, Länge 15 cm (Ref: EU-22854-N).

bereitgelegt und mit dem angehängten Dokumentationsbogen beklebt. Der LOT-Aufkleber von der Verpackung wird auf den Dokumentationsbogen geklebt. Die so präparierten ZVKs werden im Lager der Anästhesie in einem gesonderten Fach aufbewahrt.

11.2 Vorbereitung der Randomisierung

Es erfolgt eine stratifizierte Blockrandomisierung, wie unter 15.2 beschrieben. Das R-Script mit dem Code zur Erstellung der Randomisierungslisten wird einem unserer wissenschaftlichen Mitarbeiter (Dr. Gregor Lichtner), der nicht an der Studie beteiligt ist, ausgehändigt. Er wird einen Startwert für den Randomisierungsalgorithmus wählen (sog. seed) und die Listen sowie Randomisierungsbriefe erstellen (Beispiel der Liste und Briefe im Anhang). Die Briefe werden in der Prämedikationsambulanz hinterlegt.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

11.3 Einschluss der Patient*innen

Die Patient*innen stellen sich in der Prämedikationsambulanz zum Gespräch zur Vorbereitung auf die Anästhesie vor.

Wenn die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt sind, erfolgt die Aufklärung durch einen unserer Studienärzte.

Im Falle einer Zustimmung zur Studienteilnahme wird der Randomisierungsbrief entsprechend des zugehörigen Stratums (z.B. männlich - Leberresektion) am Prämedikationsprotokoll befestigt. Zusätzlich wird die Randomisierungspatient*innen-ID im (elektronischen) Narkoseprotokoll vermerkt.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung verbleibt bei der*dem Patient*in. Eine Kopie wird im Studienordner verwahrt, der in der Prämedikationsambulanz verbleibt.

Sollte eine Blutentnahme erfolgt sein, werden die studienspezifischen Laborparameter nachgemeldet.

11.4 Randomisierung der Patient*innen

Die Randomisierung erfolgt über die zugeordneten Randomisierungsbriefe. Im OP wird vor der Anlage des zentralen Venenkatheters der Brief durch die*den Anästhesist*in geöffnet und der entsprechende Katheter gewählt.

11.5 Anlage der zentralen Venenkatheter

Die sterile und sonografisch gestützte Anlage des zentralen Venenkatheters folgt dem klinikinternen Standard (roxtra-ID: 7864). Die Lage wird EKG-gestützt kontrolliert.

Nach Anlage füllt der*die Anästhesist*in den am Katheter befestigten

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Dokumentationsbogen aus (siehe Anhang Dokumentationsbogen ZVK). Dieser Dokumentationsbogen wird in die Patient*innenakte gelegt und die Studienleitung entsprechend über die ZVK-Anlage informiert.

Eine ZVK-Anlage in ein anderes Gefäß als die V. jug. int. rechts führt zum Ausschluss der*des Patient*in.

11.6 Tägliche Visite im postoperativen Verlauf

Der zentrale Venenkatheter wird täglich, beginnend am OP-Tag (Tag 0), durch eine*n speziell geschulten Untersucher*in sonografisch bis Tag 14 oder bis einen Tag nach Zug des Katheters kontrolliert. Die*Der Untersucher*in digitalisieren am ersten Visitentag den händisch ausgefüllten Dokumentationsbogen. An jedem Visitentag prüfen sie, ob eine Blutentnahme erfolgte und melden ggf. die studienspezifischen Laborparameter nach.

Soweit der postoperative Zustand es erlaubt, wird folgender Ablauf für die Ultraschalluntersuchung eingehalten.

11.6.1 Lagerung

- Flache Lagerung der*des Patient*in (Kopfende 0°)
- Kopf leicht nach links geneigt (ca. 30°)

11.6.2 Ablauf Ultraschalluntersuchung

- Verwendung eines in der Anästhesie vorhandenen und täglich genutzten Ultraschallgerätes GE Venue (Go).
- Anlage einer “Neue[n] Untersuchung” am Ultraschallgerät.
- Randomisierungs-ID und Tag im Format [A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9], z.B. “WL03-01” als Patienten-ID eingegeben.
- Auswahl des Linearschallkopfes mit 12 MHz, Preset “Vene, obere”.
- Übersichtsvideo kurze Achse: Index des Schallkopfes nach lateral, von

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

kranial (Oberrand Schallkopf an der kutanen Einstichstelle) nach kaudal gleiten und in die obere Thoraxapertur hineinschwenken, V. jug. int. zentrieren, Tiefe möglichst auf 4 cm begrenzen (6 bis 8 cm wenn V. jug. int. sonst nicht im vollständigen Umfang abgebildet), möglichst wenig Anpressdruck um Vene nicht zu komprimieren.

- Videos kurze Achse - Kompressions- und Duplexsonografie: Index des Schallkopfes nach lateral, von kranial (Oberrand Schallkopf an der kutanen Einstichstelle) nach kaudal im Abstand von jeweils 1 cm je ein Video mit Kompression und Entlastung der V. jug. int. ohne und mit aktiviertem Farbdoppler (Standardeinstellung im Preset "Vene, obere"; bei Farbdoppler Schallkopf leicht (ca. 10°) nach kaudal kippen, damit Fluss sichtbar und "blau" gefärbt; sonstige Einstellung wie oben: V. jug. int. zentrieren, Tiefe möglichst auf 4 cm begrenzen)
- Übersichtsvideo lange Achse: Index des Schallkopfes nach kranial (Index des Schallkopfes an kutaner Einstichstelle), V. jug. int. im Längsverlauf, dann nach medial schwenken und von medial nach lateral durchschwenken.
- Untersuchung auf dem Ultraschallgerät mit "Untersuchung abschließen" beenden.
- Videos im "DICOM USB"-Format auf USB-Stick überspielen.
- Videos vom USB-Stick auf Forschungslaufwerk übertragen und dort unter der Randomisierungs-ID abspeichern: `cvc-coating/sono/videos/[A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9]/`, z.B. `cvc-coating/sono/videos/WL03-01/`

11.7 Auswertung Ultraschallbilder

Zwei unabhängige Untersucher*innen (die nicht an der Aufnahme der Videos beteiligt waren) mit langjähriger Erfahrung im *point-of-care-ultrasound* und in sonografie-gesteuerter Anlage von Gefäßzugängen werden getrennt voneinander die Videos mit einem DICOM-Viewer sichten. Dabei werden sie das Vorhandensein eines Thrombus, die Art und die maximale Quer- und

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Längsausdehnung vermessen und dokumentieren, sowie Bilder der Messungen (kurze und lange Achse) speichern. Die Bilder werden auf dem Forschungslaufwerk unter dem Untersuchungskürzel sowie der Randomisierungs-ID mit folgendem Dateinamen gespeichert:
cvc-coating/sono/bilder/*Untersucherkürzel*/[A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9]-[LS].png, z.B. cvc-coating/sono/bilder/gibbs/WL03-01-L.png für WL03, Tag 1, lange Achse. Wird kein Thrombus identifiziert, entfällt die Bildspeicherung.

Die Einteilungen der Thrombusarten wären:

- Fibrinummantelung (fibrin sheath/fibrin sleeve): gleichförmige Ummantelung des Katheters, maximale 2 mm Dicke (Abstand Katheter zu äußerer Rand des Thrombus).
- Wandständiger Thrombus (mural thrombosis): Thrombus mit Kontakt zur Gefäßwand (in der Regel der Einstichstelle)
- Venöser Thrombus (nicht wandständiger Thrombus vom Katheter ausgehend, größer als 2 mm)

11.8 Statistische Auswertung

Das primäre Zielkriterium, die Thrombus-freie-Zeit wird als Überlebenszeitanalyse mit einem Kaplan-Meier-Schätzer moduliert. Unterschiede in der Thrombus-freien-Zeit zwischen den beiden Studienarmen werden mit dem Gehan-Wilcoxon-Test, wie im R-Paket *survival* implementiert, geprüft [10, 11]. Die Vergleiche werden sowohl als *per-protocol*- und *as-treated*-Analyse durchgeführt (letztere wird prinzipbedingt erst nach der Entblindung möglich sein).

Unterschiede in den sekundären Zielkriterien werden entsprechend des jeweiligen Skalenniveaus mit parametrischen bzw. nicht-parametrischen Hypothesentests (z.B. *t*-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) geprüft.

Um mögliche nicht-kontrollierte Einflussfaktoren zu finden, wird eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. [10–12]. Dabei wird für folgende Faktoren adjustiert:

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

- Geschlecht.
- Alter.
- BMI.
- Art des Tumors.
- Art des Eingriffs.
- Herzrhythmus: regelmäßig/unregelmäßig.
- Inflammations- und Thrombosemarker.
- Gerinnungsbeeinflussende Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer, Direkte orale Antikoagulanzen, Heparine, etc.) in der Vormedikation.
- Thrombose in der Anamnese.
- Nikotinabusus in der Anamnese.
- Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie/-cholesterinämie.
- Vorhandensein eines Ports/Schrittmachers/ICDs o.ä. Fremdmaterial in Vv. jugularis, subclavia, oder cava superior.
- Anlagedauer.
- Stichinzision.
- Erfahrung der*des Anlegenden.
- EKG-Lagekontrolle.
- Komplikationen.

In allen statistischen Tests wird ein p -Wert von 0,05 als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert. Mit Ausnahme des primären Zielkriteriums werden alle p -Werte mit der Benjamini-Hochberg Methode für multiples Testen korrigiert [13].

12 Patienten-/Probandensicherheit

Die Anlage der ZVKs erfolgt für die jeweilige geplante Operation indikationsgemäß entsprechend der hausinternen SOP "Anästhesiologische Versorgung von Patienten im Fachbereich Allgemein- und Viszeralchirurgie"

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

(roxtra-ID: 7842 und siehe Anlage). Beide Kathetertypen werden aktuell regelmäßig in unser Klinik verwendet. Zusätzliche Blutabnahmen erfolgen nicht. Wiederholte kurzzeitige Ultraschalluntersuchungen sind unbedenklich. Ultraschalluntersuchungen in dieser Form werden in der Routine häufig durchgeführt. Die*Der Ultraschalluntersucher*in nimmt lediglich die Videos auf. Eine Mitteilung des individuellen Untersuchungsbefundes an die Behandelnden findet nicht statt. Dies soll verhindern, dass zusätzliche Maßnahmen, die vom üblichen Standard abweichen, durchgeführt werden (z.B. systemische Antikoagulation aufgrund einer katheter-assoziierten, aber klinisch unauffälligen Thrombose, die sonst nie diagnostiziert und behandelt worden wäre).

12.1 Nebenwirkungen

Es sind keine studienbedingten Nebenwirkungen zu erwarten.

12.2 Risiken der Versuchsdurchführung

Es sind keine studienbedingten Risiken zu erwarten.

12.3 Abbruchkriterien

Es sind keine Abbruchkriterien vorgesehen.

13 Gesetze / Verordnungen, die bei dem Vorhaben zu beachten sind

- Deklaration von Helsinki (in der aktuellen Fassung)
- Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern (unter besonderer Berücksichtigung des §15 bzw. vergleichbare Abschnitte in dem jeweiligen Bundesland des teilnehmenden Zentrums).
- Gesetz über den Öffentlichen Gesundheitsdienst im Land Mecklenburg-Vorpommern vom 19. Juli 1994, §25 Umgang mit Personenbezogenen Daten
- Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

14 Überlegungen zum Abschluss einer Probandenversicherung/Wegeunfallversicherung

Da sich keine studienbedingten Risiken bzw. Wege ergeben, ist eine Versicherung nicht vorgesehen.

15 Statistische Planung

15.1 Fallzahlschätzung

In unserer vorherigen Beobachtungsstudie sahen wir im Durchschnitt bei 73 % aller Arrow ZVKs eine CRT [6]. Aufgrund der geringen Fallzahl von etwas mehr als 60 Kathetern erwarten wir in der Folgestudie entsprechend des *regression toward the mean*-Phänomens und der bisherigen Literatur eine geringere Inzidenz. Für die Fallzahlschätzung nehmen wir eine CRT-Inzidenz von 60 % an.

Zwischen den unbeschichteten und antimikrobiell-beschichteten ZVKs sahen wir in unserer Beobachtungsstudie eine Differenz der *hazard ratio* von 2,5. Aufgrund der geringen Anzahl beschichteter Katheter und damit wahrscheinlicherer Extremereignisse reduzieren wir auch die angestrebte *hazard ratio* auf 2,0.

Dies entspräche einer für uns weiterhin bedeutsamen *number needed to harm* von 5 [14].

Anhand der durchschnittlichen Eventrate von 60 % müssten für eine Power von 80 % und einem Alpha-Fehler von 5 % mindestens 52 CRTs und somit 87 ZVKs beobachtet werden [15, Eq. 11.3.2].

Table 15.1: Übersicht Fallzahlschätzung. Unter der Annahme einer durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit an katheter-assoziierten Thrombosen von 60 % notwendige Events für eine Power von 80 % und einem Alpha-Fehler von 5

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
 Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
 für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
 Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

%.

Delta HR	Anzahl der Events	Geschätzte Fallzahl
1.5	151	252
2.0	52	87
2.5	30	50

In unserer vorherigen Studie mussten wir aufgrund fehlender Dokumentation nach Anlage des ZVK im OP 12 % der Patient*innen ausschließen. Hinzu kamen einige Ausschlüsse (ca. 5 %) aufgrund von schlechten Bedingungen für die Ultraschalluntersuchungen (sehr kaudale Punktionsstelle, Hautemphysem, u.a.) bzw. technische Probleme bei der Speicherung der Bilder/Videos auf dem Ultraschallgerät (ebenfalls ca. 5 %). Aufgrund dessen erhöhen wir die Fallzahl um 30 %, um diese *drop-outs* bzw. *lost to follow-up* zu kompensieren.

Insgesamt erhalten wir somit eine Fallzahl von 120 Patient*innen (60 pro Studienarm).

15.2 Randomisierung

Zur Randomisierung wird eine stratifizierte Blockrandomisierung mit variablen Blockgrößen von 2, 4 und 6 durchgeführt. Die Strata sind nach Geschlecht (männlich/weiblich) und hauptsächlicher Tumorlokalisation (Leber/Pankreas/Gastrointestinal) unterteilt.

Das R-Script mit dem Code zur Erstellung der Randomisierungslisten wird einem unserer wissenschaftlichen Mitarbeiter (Dr. Gregor Lichtner), der nicht an der Studie beteiligt ist, ausgehändigt. Er wird einen Startwert für den Randomisierungsalgorithmus wählen (sog. seed) und die Listen sowie Randomisierungsbriefe erstellen (Beispiel der Liste und Briefe im Anhang). Die Randomisierung der Patient*innen erfolgt anhand der in der Prämedikationsambulanz hinterlegten Briefe bei Studieneinschluss. Die eigentlichen Randomisierungslisten hält Herr Dr. Gregor Lichtner bis Abschluss der statistischen *per-protocol* Analyse unter Verschluss.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

15.3 Verblindung

Die ZVKs sind von Größe (Länge, Durchmesser) und Form (Anordnung der Lumen) identisch. Sie unterscheiden sich in der Beschichtung (unbeschichtet und antimikrobiell-beschichtet), Beschriftung des sog. Hub und Farbe des Katheters distal des Hubs (unbeschichtet gelb, beschichtet blau). Des Weiteren ist auf der Verpackung der Produktname angegeben.

Somit ist eine Verblindung der Anästhesist*innen, die den ZVK legen nicht möglich. Auch die sichere Verblindung der Kolleg*innen, die die Ultraschallvideos aufnehmen werden, ist nicht zu gewährleisten. Zur Beurteilung der Einstichstelle werden durchsichtige Pflasterverbände genutzt. Ein Wechsel auf blickdichte Pflasterverbände würde das Erkennen einer möglichen Katheterinfektion durch das Behandlungsteam behindern und den aktuellen Standard der ZVK-Pflege verändern.

Die Patient*innen könnten anhand der Farbe und der Produktbezeichnung mit Hilfe einer Internetrecherche die Verblindung aufheben. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass ein relevanter Teil der Patient*innen diesen Aufwand kurz nach einer umfangreichen OP betreibt. Da die Patient*innen weder Kontakt zu den Kolleg*innen haben, die die Ultraschallvideos bewerten noch die Datenanalyse durchführen, ist die Gefahr der Entblindung sehr gering.

Unverblindet sind:

- die Anästhesist*innen, die den ZVK anlegen,
- die Kolleg*innen, die die Ultraschalluntersuchungen durchführen.

Verblindet sind:

- die Patient*innen,
- die Kolleg*innen, die die Patient*innen aufklären und in die Studie einschließen,
- die Kolleg*innen, die die Ultraschallvideos bewerten/vermessen,
- die Kolleg*innen, die die Daten auswerten.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

16 Datenmanagement / Biologische Marker

Die tabellarischen Daten werden im UMG-eigenen REDCap-System erfasst (Masken im Anhang). In REDCap sind verschiedene Nutzungsrechte für die einzelnen Beteiligten hinterlegt, so dass die Studienärzt*innen nach Einschluss der Patient*innen nur die präoperativen Daten, die Ultraschalluntersucher*innen nur die Daten zur ZVK-Anlage und täglichen ZVK-Ultraschallvisite, und die Kolleg*innen, die die Ultraschallvideos bewerten nur die Daten zur CRT eingeben und einsehen können. Die Kolleg*innen, die die Daten auswerten, haben bis auf die Tabelle mit den Zuordnungen der ZVK-LOTs und Randomisierungs-IDs lesenden Zugriff auf alle Tabellen. Somit bleibt die Verblindung gewahrt.

Die Videos und Bilder der Ultraschalluntersuchungen werden auf der Forschungslaufwerk der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin in einem gesonderten Studienordner nach folgendem Schema gespeichert:

- **Videos:** `cvc-coating/sono/videos/[A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9]/`, z.B. `cvc-coating/sono/videos/WL03-01/`
- **Bilder:** `cvc-coating/sono/bilder/*Untersucherkürzel*/[A-Z][A-Z][0-9][0-9]-[0-9][0-9]-[LS].png`, z.B. `cvc-coating/sono/bilder/gibbs/WL03-01-L.png` für WL03, Tag 1, lange Achse.

Zugriff auf diesen Studienordner haben lediglich die Kolleg*innen, die die Videos erstellen und auswerten sollen. Zur Übertragung der Videos vom Ultraschallgerät auf das Studienlaufwerk werden diese temporär auf einem gesonderten USB-Stick gespeichert.

Die Ergebnisse der Studie sollen veröffentlicht werden. Im Sinne guter Forschungspraxis und Reproduzierbarkeit planen wir mit Ausnahme der Zuordnungslisten (Fallnummer - Randomisierungs-ID) alle erhobenen Daten, Bilder, Videos und Auswertungen zu veröffentlichen.

Die Patient*innen werden vor Einwilligung während des Informationsgespräches

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

über die Studie und auch in der angehängten Patient*inneninformation darüber aufgeklärt.

Das “Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten” ist ebenfalls angehängt.

17 Patienten-/Probanden-Information und Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung

Siehe angehängtes Dokument.

18 Pilotphase

Vor Beginn der eigentlichen Studierphase ist eine Pilotphase von ca. 2 Monaten geplant.

Für die Pilotphase ist die Rekrutierung von 10 Proband*innen (5 je Gruppe) vorgesehen. Der Ablauf der Pilotphase entspricht dem hier dargestellten Protokoll. In der Pilotphase wird eine separate Randomisierungsliste genutzt. Nach Abschluss der Auswertung wird die Zuordnungsliste (Fallnummer - Randomisierungs-ID) gelöscht. Der Randomisierungs-ID wird ein “P” vorangestellt, z.B. “PWL03-01”. Die Pilotphase wird zur Testung und Optimierung der Abläufe genutzt. Ihre Ergebnisse gehen nicht in die finale Auswertung der Studie mit ein.

19 Unterschrift und Erklärung

Der Projektleiter bestätigt mit der Unterschrift,

- dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald die ärztliche und juristische Verantwortung uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitenden verbleibt.
- die Richtigkeit und Vollständigkeit dieses Antrages.

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

Greifswald, 02.12.2024

Dr. med. Sebastian Gibb

20 Referenzen

1. Geerts W (2014) Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology* 2014:306–311. <https://doi.org/f7k9gg>
2. Malinoski D, Ewing T, Bhakta A, et al (2013) Which central venous catheters have the highest rate of catheter-associated deep venous thrombosis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 74:454–462. <https://doi.org/gdwprfk>
3. Haggstrom L, Parmar G, Brungs D (2020) Central venous catheter thrombosis in cancer: A multi-centre retrospective study investigating risk factors and contemporary trends in management. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 14:117955492095309. <https://doi.org/gpvvd7>
4. Wu C, Zhang M, Gu W, et al (2023) Daily point-of-care ultrasound-assessment of central venous catheter-related thrombosis in critically ill patients: A prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 49:401–410. <https://doi.org/gtfdpq>
5. Yamashita T, Takamori A, Nakagawachi A, et al (2020) Early prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis using 1% chlorhexidine gluconate and chlorhexidine-gel-impregnated dressings: A retrospective cohort study. *Scientific Reports* 10: <https://doi.org/gtfdpr>
6. Gibb S, Engelhardt S, Dincklage F von, Kuhn S-O (2024) Incidence and onset of central venous catheter-related thrombosis in critically ill surgical patients: A prospective observational single-center study. *Journal of Clinical Anesthesia* 97:111556. <https://doi.org/gt7h72>
7. Cherry-Bukowiec JR, Denchev K, Dickinson S, et al (2011) Prevention of

Studienprotokoll

- CVC-Coating -

Prüfarzt

Dr. med. Sebastian Gibb
Tel. 03834 865801

Studienzentrum

Universitätsmedizin Greifswald, Klinik
für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und
Schmerzmedizin

DRKS-Nummer:

DRKS00035159

catheter-related blood stream infection: Back to basics? Surgical infections 12:27–32. <https://doi.org/d74bxbp>

8. Ullman AJ, Paterson RS, Schults JA, et al (2022) Do antimicrobial and antithrombogenic peripherally inserted central catheter (PICC) materials prevent catheter complications? An analysis of 42,562 hospitalized medical patients. Infection control and hospital epidemiology 43:427–434. <https://doi.org/gtdf7x>

9. Buetti N, Marschall J, Drees M, et al (2022) Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals: 2022 update. Infection control and hospital epidemiology 43:553–569. <https://doi.org/gtcm34>

10. Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000) Modeling survival data: Extending the Cox model. Springer, New York

11. Therneau TM (2024) [Survival: Survival analysis](#)

12. Cox DR (1972) Regression models and life-tables. J R Stat Soc Series B 34:187–202. <https://doi.org/gf2fbn>

13. Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B 57:289–300. <https://doi.org/gfpkdx>

14. Altman DG, Andersen PK (1999) Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 319:1492–1495. <https://doi.org/b8qn92>

15. Moore DF (2016) [Applied survival analysis using R](#). In: Applied survival analysis using r. Springer International Publishing, pp 157–175