

# Die Infektionsproblematik bei zentralvenösen Zugangssystemen

---

**1**

**Die Zugangssysteme**

**2**

**Kathetertypen**

**3**

**Infektionswege**

**4**

**Ursachen für den Verlust von Kathetern**

**5**

**Die Biofilm-Problematik**

**6**

**Die Entwicklung von Locklösungen**

# 1 Intravaskuläre Katheter als künstliche Eintrittspforten

---

Hämodialyse

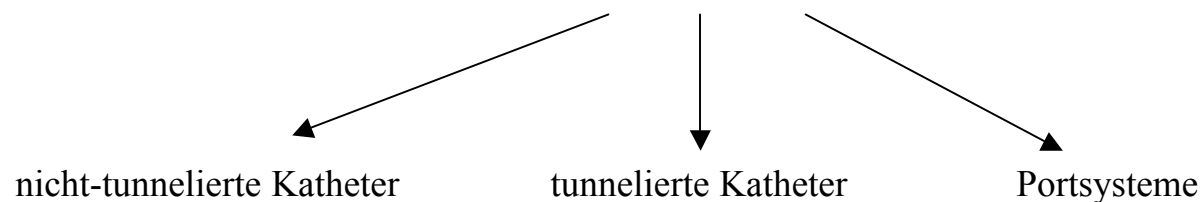
Parenterale Ernährung (TPN)

Medikamentenapplikation in der Onkologie (port Systeme)

Infusionstherapie

Nach Angaben der Infectious Diseases Society of America  
(IDSA)

werden in den USA 5 Millionen zentralvenöse Katheter (CVCs) pro Jahr  
gelegt



# Hemodialyse-Zugang (HDA)

## Arteriovenöse Fistel oder Shunt



Vene und Arterie werden verbunden und erzeugen eine **Fistel** durch hohen arteriellen Druck

Bis zu 6 Monate Reifungszeit!

Goldstandard !



Verbindung durch einen Teflon-Tubus erzeugt einen **Shunt**

1

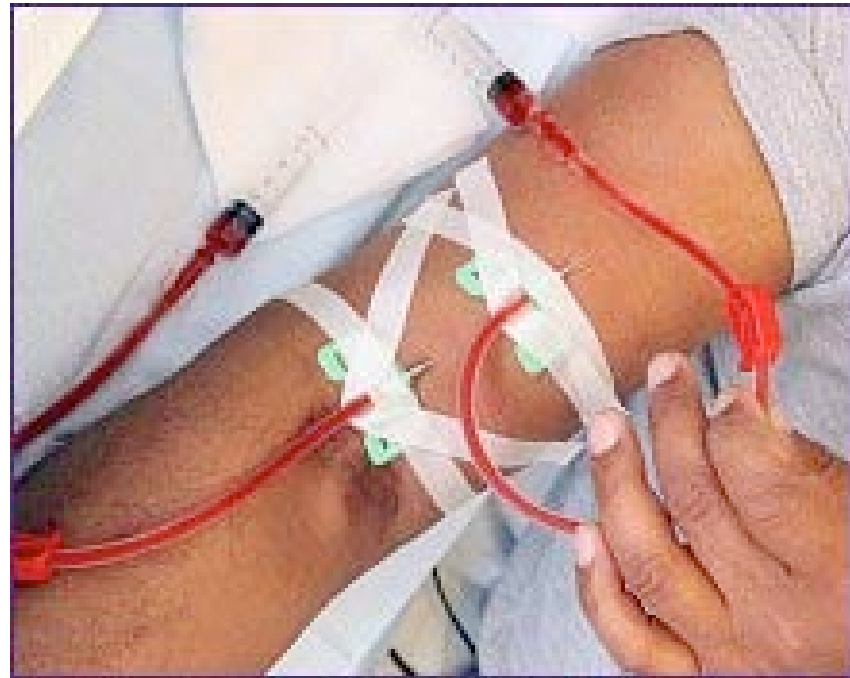
# Hemodialyse-Zugang (HDA)

## Arteriovenöse Fistel (AVF) oder Graft

“Goldstandard”



<sup>1</sup>USA: AVF: 24% to 47% in 1996-2007



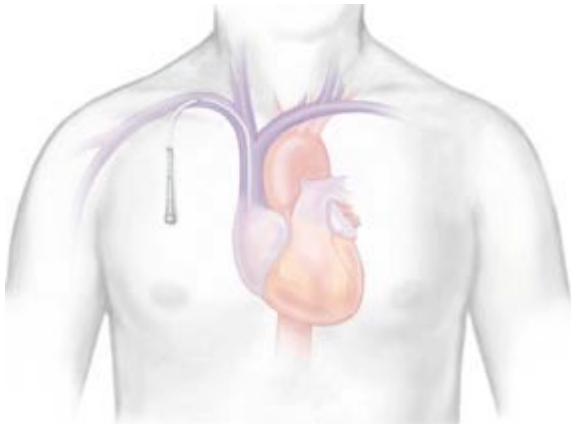
<sup>1</sup>In U.S., 77,000 (25%<sup>1</sup>) of end-stage renal disease patients requiring hemodialysis (HD) rely on grafts

# Die Alternative zu Fistel und Graft

---

## Zentralvenöse Katheter (CVC) and Port-Systeme

Vena jugularis oder Vena subclavia



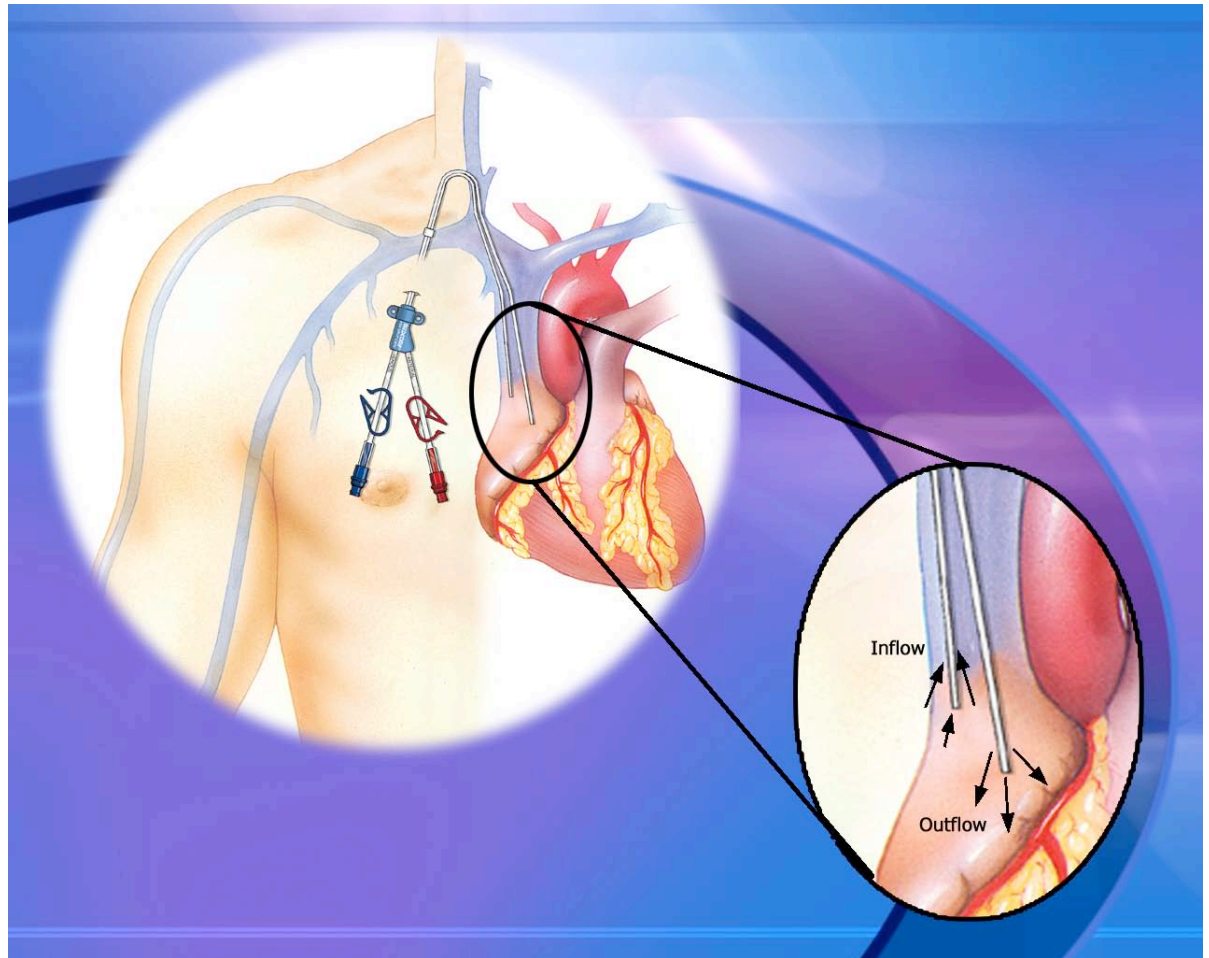
- + : Schneller Zugang, hohe Blutflüsse,  
Alternative zu erschöpften Fisteln  
bei chronisch kranken HD Patienten
  
- : Endoluminale **Infektionen**,  
Thrombenbildung,  
**Ausbildung einen Biofilms**

- **„Temporär“** („Shaldon“), halbstarr, meist doppellumig (generell ohne Cuff)
  - Material Polyurethan
- **„Permanent“** (untertunnelt, meist mit Cuff):
  - Material Silikon oder Soft-Polyurethan
  - in Deutschland vorwiegend einlumig („Demers“)
  - in Frankreich meist 2 einlumige ohne Cuff („Canaud“ = „dual cath“)
  - in USA meist doppellumig („Ash-Split“)

2

# Ash Split Cath™

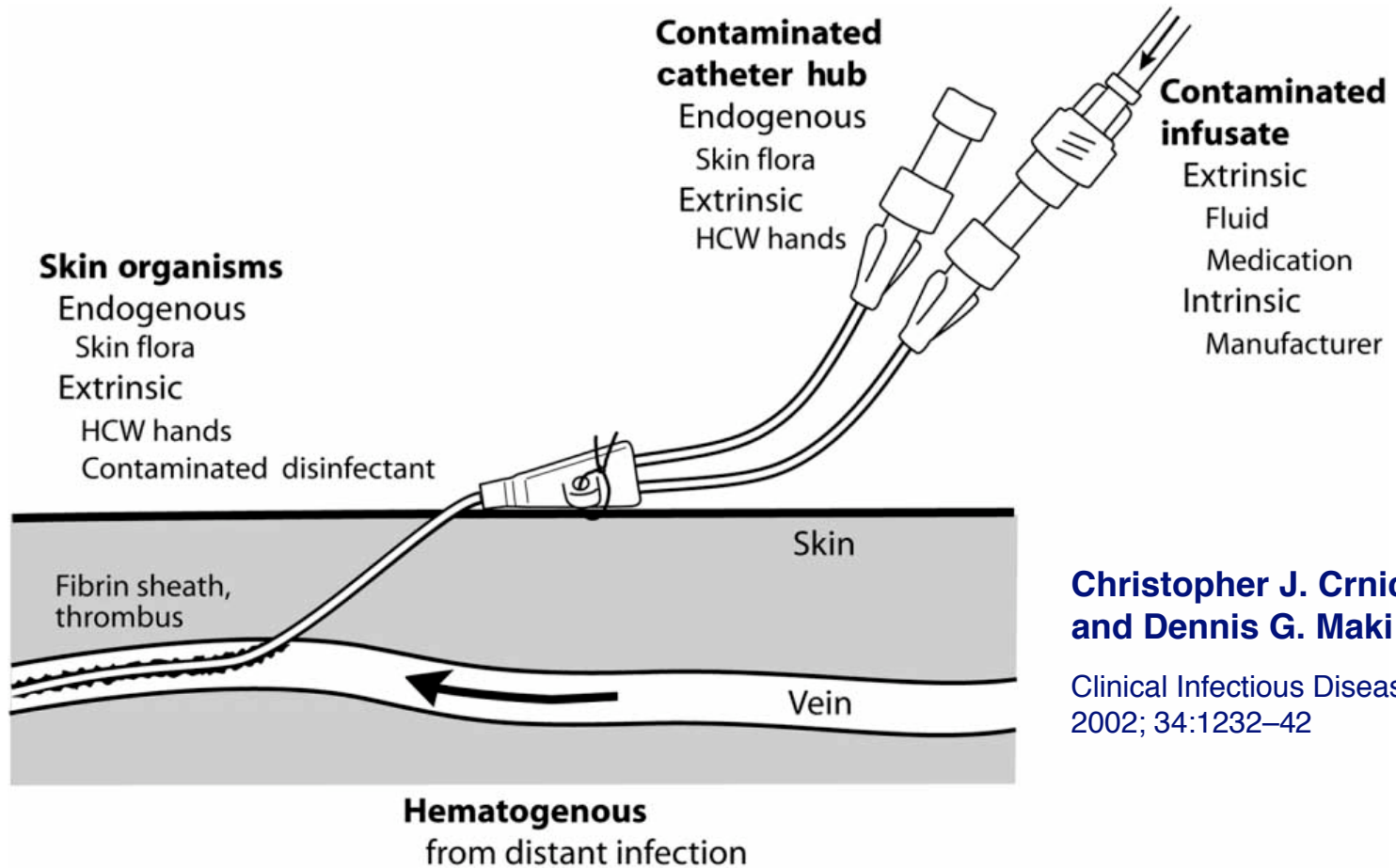
Insertiert in die Vena jugularis



## Das Zugangssystem in der Hämodialyse (HDA)



# Infektionswege



**Christopher J. Crnich  
 and Dennis G. Maki**

Clinical Infectious Diseases  
 2002; 34:1232–42

# 4 Die Ursachen für den Verlust von zentralvenösen Kathetern

---

Infektion/Sepsis

50 %

USA: 400.000 Katheter-assoziierte Infektionen a<sup>-1</sup> (KAI)

28.000 \$ pro Behandlung einer KAI

91.800 \$ pro ICU-Patient und einer KAI

Flussprobleme durch Thromben

25 %



Alteplase, Urokinase

Flussprobleme durch Koagelbildung

25 %



Heparin oder Citrat

- **Wahl der Einführungsstelle**
  - Für **temporäre** Katheter gilt:
    - V. femoralis >> V. jugularis >> V. subclavia
- Technik des Einführens
- Einführungscharakteristik
- Verweildauer

- Wahl der Einführungsstelle
- **Technik des Einführens**
  - Bedside >> aseptischer OP
- Einführungscharakteristik
- Verweildauer

- Wahl der Einführungsstelle
- Technik des Einführens
- **Einführungscharakteristik**
  - Ungetunnelt >> getunnelt > getunnelt mit Cuff
- Verweildauer

- Wahl der Einführungsstelle
- Technik des Einführens
- Einführungscharakteristik
- **Verweildauer**
  - Für **temporäre** Katheter gilt:
    - 4 Wo. >> 3 Wo. >> 2 Wo.
    - < 2 Wo.: Entfernung von 25 % aller Katheter
  - Für **permanente** Katheter gilt:
    - < 2 Wo.: Entfernung von 5 % aller Katheter

Weijmer M. C. et al.,  
NDT 2004

- **Geräte auf denen sich ein Biofilm entwickeln kann**

- Zentralvenöse Katheter (CVC)

- Kontaktlinsen

- Endotrachealtubus

- Herzschrittmacher

- Urinkatheter

- Herzklappen

- Stents

- **Biofilm assoziierte Keime auf Oberflächen von implantierten Geräten**

- Staphylococcus aureus

- Staphylococcus epidermidis

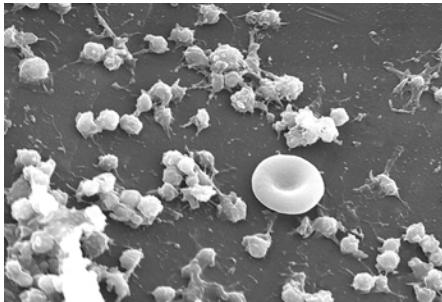
- Enterococcus faecalis

- Coagulase-negative staphylococci

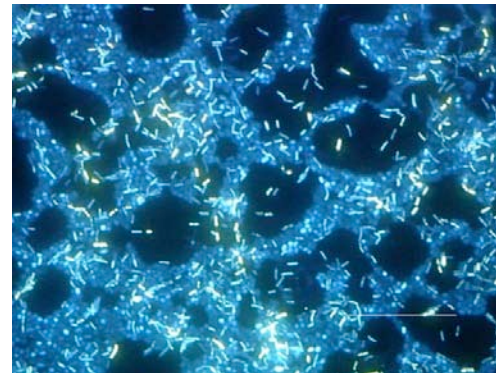
- Escherichia coli

- Pseudomonas aeruginosa

- **Irreversibles Attachment an Oberflächen**
- **Produktion extrazellulärer Polysaccharide (EPS)**
- **Ausbildung einer Matrixstruktur (98% hydratisiert)**
- **Zellwachstum im Biofilm**
  
- **Hohe Widerstandskraft gegen Antibiotika**



Biofilm  
auf der Katheteroberfläche  
24 Stunden nach Implantation



Biofilm  
auf einer Edelstahloberfläche  
nach 14 Tagen

Author	Year	Infections per 1000 catheterdays	Comments
Canaud	1999	4.3 (range: 0.5 – 20)	long term catheters (13% of patients)
Schwab	1999	4.0	
Kairaitis	1999	6.5	short term catheter
Saad	1999	5.5	
Churchill	1997	15.5	high risk patients
Bleyer	2007	4.0 – 15.4	high risk HD patients

# Die Entwicklung von Lock-Lösungen

International nicht zugelassen (off-label use)

Author	Year	Infections per 1000 catheter days (hemodialysis)	Comments
Sodemann	93/03-97/07	0.1 (fungal)	39 cuffed long term catheters, gentamycin (40mg/mL)/citrate (3,13%), 10796 catheter days, 13 exit site infections
McIntyre, Derby City	2000	0.3 (4)	50 patients, randomized either gentamycin (5mg/mL)/heparin (5000 IU/mL) or heparin (5000 IU/mL)
Weijmer	2005	1.1 (4.2)	291 patients, double-blind, randomized, multicenter either 30% citrate (CE) or heparin (5000 IU/mL)
Caratalá	1999	0 (6.3)	120 patients, randomized, vancomycin/heparin vs heparin
Dogra/Irish	2002	0.29	gentamycin/citrate vs heparin
Sodemann	2000	0.3	taurolidine/citrate (approved April 2004, CE)

# Die Entwicklung von Lock-Lösungen

## A. Bleyer: Hochrisikopatienten, Heparin vs. Antibiotika

Author	Year	Infections per 1000 catheter days hemodialysis	Comments
Bleyer	2007		
Patient 1		0 (6.86)	minocycline/EDTA (3mg/mL)/30mg/mL), 874 catheter days, 67 hospital days (heparin)
Patient 2		0 (13.7)	vancomycin/heparin (50mg/mL/3700 IU/mL) 730 catheter days, 100 hospital days (heparin)
Patient 3		0 (12.3)	gentamycin/heparin (5mg/mL/5000 IU/mL citrate) 728 catheter days, 90 hospital days (heparin)
Patient 4		3.3 (15.4)	minocycline/EDTA, gentamycin/heparin 390 catheter days, 58 hospital days (heparin)

# Use of Antimicrobial Catheter Lock Solutions to Prevent Catheter-Related Bacteremia

Anthony J. Bleyer

Table 2. Randomized, controlled trials of ACL solutions

Trial Solution	No. of Catheters (Intervention/Control)	Blinding	Infection Rate with Trial Solution (/1000 Patient-Days)	Infection Rate with Heparin (/1000 Patient-Days)	<i>P</i>
Gentamicin citrate (3) <sup>a</sup>	53/55	Double-blind, randomized	0.3	4.2	0.0003
Cefazolin/heparin/gentamicin (6) <sup>b</sup>	60/60	Double-blind, randomized	0.44	3.12	0.031
Trisodium citrate (5) <sup>c</sup>	148/143	Double-blind, randomized	1.1	4.1	0.001
Gentamicin heparin (2) <sup>d</sup>	25/25	Open-label, randomized	0.3	4	0.02
Cefotaxime heparin (7) <sup>e</sup>	51/58	Double-blind, randomized	1.56	3.68	<0.001
Taurolidine citrate (4) <sup>f</sup>	39/39	Open-label, randomized	0	2.1	0.047

*Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1073-1078, 2007.

## 6

**The excellent properties of taurolidine/citrate in clinical studies**

<b>Author</b>	<b>Year</b>	<b>Infections per 1000 catheterdays</b>	<b>Comments</b>
<b>Allon</b>	<b>2003</b>	<b>0.5 vs 5.6</b>	<b>Taurolidine/Citrat Lock vs Heparin Lock</b>
<b>Betjes/v. Agteren</b>	<b>2004</b>	<b>0 vs 2.1</b>	<b>Taurolidine/Citrat Lock vs Heparin Lock</b>
<b>Vernon</b>	<b>2006</b>	<b>2.5 vs 11.5</b>	<b>Taurolidine/Citrat Lock vs Heparin Lock (Savings: € 3000/patient)</b>
<b>Simon</b>	<b>2007</b>	<b>0.43 vs 2.3</b>	<b>TauroLock vs Heparin Lock (Pediatric cancer patients)</b>

**Details of the „TauroLock™- studies“:****Allon-Study 2003 (not randomized):**

<b>total catheter days with taurolidine/citrate</b>	<b>1679 (n = 20)</b>
<b>with heparin control</b>	<b>2760 (n = 30)</b>

**Catheter typ: Ash split (12), Tesio (2), Opti-flow (6)**

<b>infections per 1000 catheter days: pre-taurolidine/citrate:</b>	<b>5.6</b>
<b>with taurolidine/citrate:</b>	<b>0.5</b>

---

**Betjes-Study 2004 (randomized):**

<b>total catheter days with taurolidine/citrate</b>	<b>1519 (n = 37)</b>
<b>with heparin control</b>	<b>1885 (n = 39)</b>

**Catheter typ: tunnelled (8), nontunnelled (29)**

<b>infections per 1000 catheter days: pre-taurolidine/citrate:</b>	<b>2.1</b>
<b>with taurolidine/citrate:</b>	<b>0.0</b>

## 6 Clinical studies of taurolidine-citrate

---

### **Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock™) significantly reduces CVAD-associated Gram-positive infections in **pediatric cancer patients**** **Simon et al. study**

---

**total catheter days **heparin group**** **6086 (n = 90)**  
Catheter typ: Broviac (2414), port (3672)

No. of BSI with CoNS or MRSE  
14  
CoNS 4  
**MRSE 10**

Incidence density (per 1000 catheter days)  
**2.3**

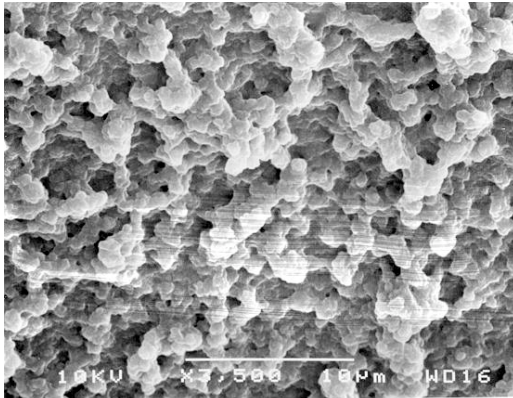
---

**total catheter days **TauroLock™ group**** **7065 (n = 95)**  
Catheter typ: Broviac (2866), port (4199)

No. of BSI with CoNS or MRSE  
3  
CoNS 3  
**MRSE 0**

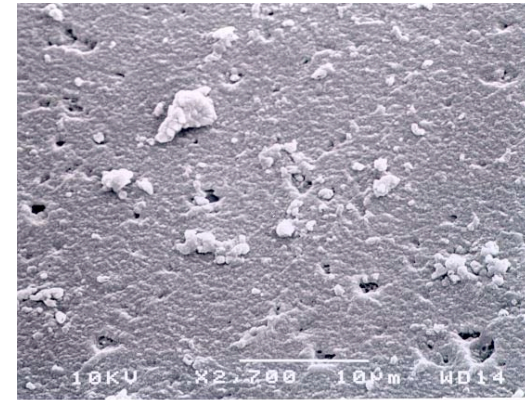
Incidence density (per 1000 catheter days)  
**0.43**

**Durch den Einsatz von Taurolidin/Citrat wird die Kolonisierung des Katheters verhindert.**



Heparin-Lock  
7 Monate implantierter  
Katheter

Vollständiger S.epidermidis  
Biofilm bedeckt die  
Oberfläche



Taurolidin & Citrat als Lock  
5 Monate implantierter Katheter

Keine mikrobielle Kolonisation

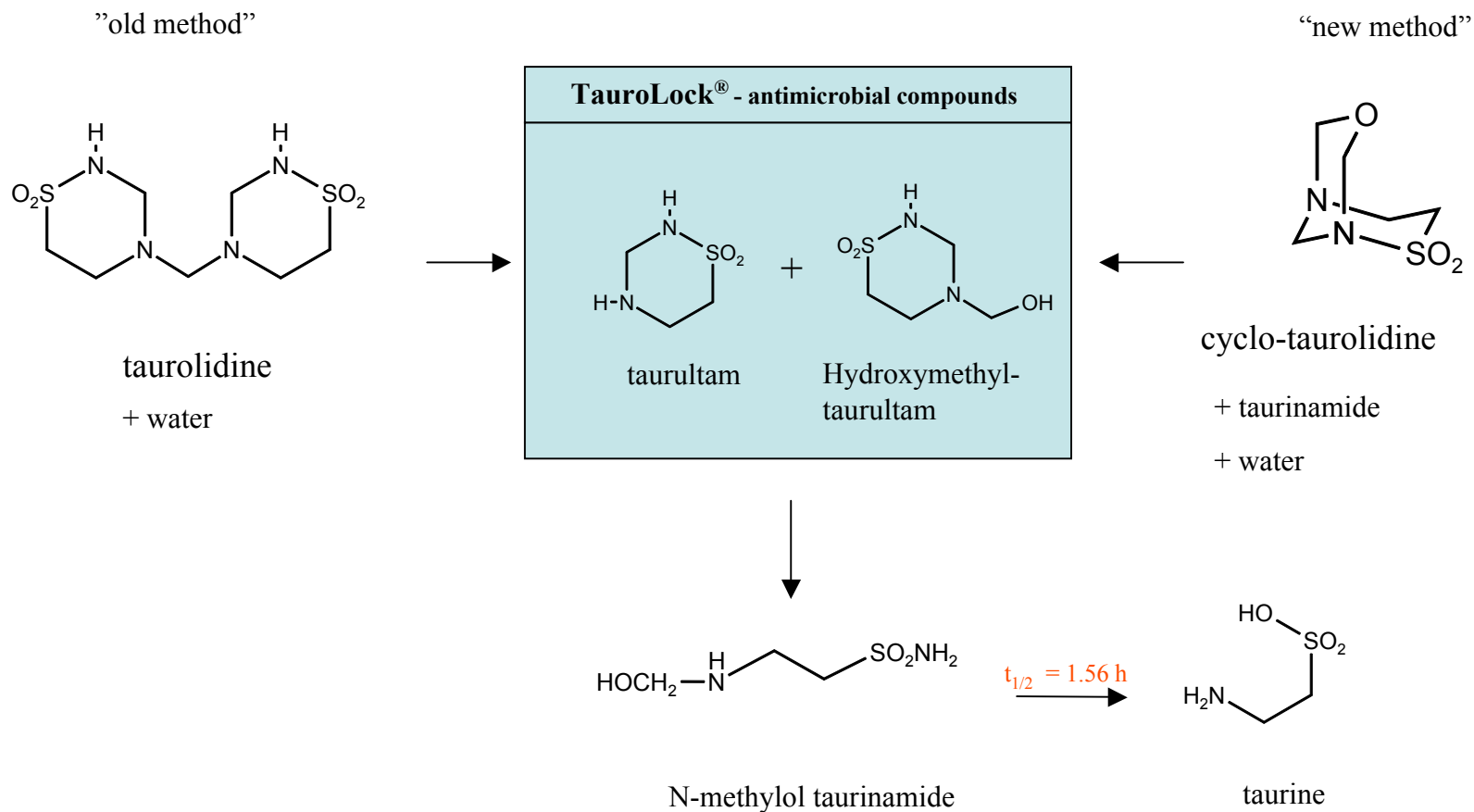
## Taurolidin/Cyclotaurolidin besitzt eine breite bakterizide und fungizide Wirkung

### Aktiv gegen:

- Oxacilline-resistent staph. aureus
- Methicilline-resistent staph. aureus
- Coagulase-negative staph.
- Vancomycine-resistent enterococci
- Pseudomonas aeruginosa
- Candida albicans
  
- Porphyromonas gingivalis<sup>1</sup>
- Prevotella intermedia<sup>1</sup>
- Actinobacillus actinomycetemcomitans (Serotyp B, ATCC 2638)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Own results

Torres-Viera C et. al. Activities of Taurolidine in Vitro and in Experimental Enterococcal Endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44:1720-1724



To prepare the active ingredients of TauroLock solution (taurultam and hydroxymethyltaurultam) the manufacturing process switched from dissolving taurolidine (“old process”) to cyclotaurolidine and taurinamid (“new process”). The solution itself never contained taurolidine, neither with the old manufacturing process, nor with the new manufacturing process.

## Taurolock™ - Literature

---

### A. Studies:

1. Betjes, M. G. H., van Agteren, M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant*, **2004**, 19: 1546-1551
2. Allon, M. Prophylaxis against Dialysis Catheter-Related Bacteremia with a Novel Antimicrobial Lock Solution. *Clin Infect Dis* **2003**, 36:1539-1544
3. Sodemann, K. Polaschegg, H.-D. Feldmer, B. Two Years' Experience with Dialock® and CLS™ (A New Antimicrobial Lock Solution). *Blood Purif.* **2001**; 19:251-254
4. Geron, R. Preventing infections of central venous catheters with a taurolidine/citrate solution, Western Galilee Haospital, Dialysis Unit, Nahariya, Israel, Presentation at EDTNA, Madrid 2006
5. Vernon, M.A., Goddard, J. the targeted use of TauroLock in Reduction of Episodes of Line Sepsis in the High Risk Haemodialysis Population, Renal Unit, Royal Infirmary of Edinburgh, Posterpresentation British Renal, Harrogate 2006
6. Jurewitsch B. J. Jeejeebhoy, K. N. Taurolidine Lock: The Key to the Prevention of Recurrent Catheter-Related Bloodstream Infections. *Clin. Nutr.* **2005**, 24, 462-465.
7. Koldehoff, M., Zakrzewski, J. L. Taurolidine is effective in the treatment of CVC-RBI in cancer patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2004**, 24: 491-495.

### B. Antibacterial Properties:

1. Shah, C. B. Mittelman, M. W. Costerton, J. W. Parenteau, A. S. Pelak, M. Arsenault, R. Mermel, L. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46:1674-1679.
2. Torres-Viera C et. al. Activities of Taurolidine in Vitro and in Experimental Enterococcal Endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44:1720-1724

### C. Miscellaneous:

1. Polaschegg, H.-D. Sodemann, K. Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol Dial Transplant.* **2003**, 18: 2688-2690.
2. Srivastava, R., Murphy, M. J., Card, J., Sever, A., Fraser, C.G., The case of the Floating Gel, *J. Clin Pathol.*, **2004**, 57;1333-1334.

### D. Side effects: Punt, C. D. Boer, W. E. Cardiac arrest following injection of **concentrated trisodium citrate**, *Clin Neph*, **2008**, 69, 317-318,.