1. TAUROLOCK™ – LEITLINIEN UND EMPFEHLUNGEN

1.1. Infektion

1.1.1. Allgemeine Empfehlungen

1.1.1.1. CDC Empfehlungen zur Vermeidung Katheter assoziierter Infektionen, 2011.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad, II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S, Healthcare Infection Control Practices Advisory C. Clin Infect Dis 2011;52(9):e162-193.

e175: Antibiotische Lock Prophylaxe, Antimikrobielle Katheter Flushlösungen und Katheter Block Prophylaxe
Die Verwendung antimikrobieller Locklösungen wird in Patienten mit Dauerkathetern und (trotz gutem Pflegestandard) rezidivierenden Katheterinfektionen empfohlen. [120-138]. Kategorie II

1.1.1.2. Infusion Therapy Standards of Practice 2021

Gorski L.A. et al. Infusion Nurses Society

41. Flushing and locking N. Verwenden Sie antimikrobielle Locklösungen für therapeutische und prophylaktische Zwecke in Patienten mit Langzeit ZVKs unter folgenden Umständen: Patienten mit mehrfachen, zurückliegenden CABSI, Populationen von Hochrisiko-Patienten, und in Einrichtungen mit nicht akzeptabel hohen Häufigkeiten von ZVK-assoziierten BSI trotz der Implementierung anderer Methoden zur Infektionsvermeidung. (II) N.1.b b. Antiseptische Locklösungen schließen Lösungen allein oder in zahlreichen Kombinationen mit u.a. Ethanol, Taurolidin, Citrat, konzentriertes Kochsalz, und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA). (II)

1.1.1.3. SF2H Prävention von Infektionen im Zusammenhang mit implantierbaren Portkathetern als Venenzugang

Hygienes 2012;Volume:92.

2-7-2 Empfehlungen, R89: Die präventive Verwendung einer antibakteriellen Blocklösung bietet sich bei einem Patienten an, der bereits einige Katheterinfektionen hatte, oder bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko im Falle einer Katheterinfektion haben (z.B. Herzklappen- oder Bypassträger). Ist eine antibakterielle Blocklösung indiziert, sollte vorzugsweise Taurolidin oder ein anderer Wirkstoff mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Prävention von Katheterinfektionen verwendet werden (einfacher Standard). Im Fall der Indikation einer Blocklösung darf das Präparat nicht mit einem anderen Produkt vermischt werden. Falls Vorgaben für die regelmäßige Katheterpflege eingehalten werden, muss seitens des Krankenhauses ein detailliertes schriftliches Protokoll festgelegt sein (hoher Standard).

1.1.1.4. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen Teil 1– Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter

Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Bundesgesundheitsbl 2017;60:171–206.

3.11.6: Bei Patienten mit nicht nur vorübergehender (z. B. postoperativer) zyklisierter parenteraler Ernährung über einen konventionellen, nichtgetunnelten ZVK kann die intermittierende Blockung mit Taurolidin oder Ethanol erwogen werden, wenn die erforderliche Verweildauer im Katheterlumen (Taurolidin 4 h, Ethanol 2 h) eingehalten werden kann (Kat. IB für Taurolidin, Kat. II für Ethanol).

1.1.2. Dialyse

1.1.2.1. Diagnose, Verhütung und Behandlung von Katheter assoziierten Infektionen in der Hämodialyse: ein Positionspapier der European Renal Best Practice (ERBP).

Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, Tordoir J, Van Biesen W. NDT Plus 2010;3(3):234-246.

Die prophylaktische Anwendung von antimikrobiellen Locklösungen zur Vermeidung Katheter assoziierter Infektion wird empfohlen. (ERBP Empfehlung B.3.1).

1.1.2.2. Dialysestandard Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2022 in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

B.14.2 Infektionsprävention bei zentralvenösen Kathetern Zwischen den Dialysebehandlungen kann der zentralvenöse Katheter mit verdünnter Heparinlösung blockiert werden. Diese weist jedoch keine antibakterielle Wirkung auf. Das Blocken mit antibakteriell wirksamen Blocklösungen ist vorzuziehen, da sich hierdurch die Rate katheterassoziierter Bakteriämien erheblich senken läßt. Die Verwendung von Antibiotika ist hierbei aufgrund der möglichen Resistenzentwicklung kritisch zu sehen. Alternativ kommen Citratlösungen in unterschiedlichen Konzentrationen (4%, 30% oder 46%) sowie Taurolidin-Citratlösungen in Betracht. Hochdosierte Citratlösungen müssen aufgrund der Gefahr schwerwiegender kardialer Arrhythmien von fachkundigem Personal streng nach Vorschrift des Herstellers angewandt werden. Vierprozentige Citratlösungen haben sich als wirksam erwiesen bei geringerem Komplikationspotential und sind heute weitgehend akzeptierter Standard unter den Citratlösungen.

1.1.2.3. Leitlinie zu Infektionsprävention und Hygiene 2019 als Ergänzung zum Dialysestandard

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

...Grundsätzlich ist in jedem Zentrum ein möglichst niedriger Wert anzustreben. Um dies zu erreichen, kann das Blocken mit antibakteriell wirksamen Locklösungen Bestandteil eines Maßnahmenpakets bei überhöhten Blutstrominfektionsraten bei Katheterpatienten sein (Kat. IB)...Taurolidin oder Gentamicin wirken ausschließlich antimikrobiell...Citratlösungen verfügen über... – in höheren Konzentrationen (30 %/46,7 %, nicht 4 %) – zumindest partiell antimikrobielle Wirksamkeit, die jedoch unzureichend gegen Staph. aureus wirkt.

...Eine weitere Option besteht im intermittierenden (1x wöchentlichen) Einsatz von Urokinase als Locklösung (Kat. IB)...

1.1.2.4. Clinical Practice Guideline - Vaskuläre Zugänge in der Hämodialyse 2015

Kumwenda M, Mitra S, Reid C. UK Renal Association, 6th Edition 2015

Leitlinie 7.4 Minimierung des Risikos Katheter assoziierter Infektionen.
Wir empfehlen die Verwendung einer antimikrobiellen oder antibiotischen Lock Lösung zur Reduktion Katheter assoziierter Bakteriämien oder anderer Infektionen (1A).

1.1.3. Onkologie und Parenterale Ernährung

1.1.3.1. Evidenzbasierte Kriterien für die Wahl und den klinischen Einsatz der geeignetsten Lock-Lösungen für zentralvenöse Katheter (ohne Dialysekatheter): ein GAVeCeLT-Konsensus.

Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, Biffi R, Lamperti M, Dal Molin A, Panocchia N, Petrosillo N, Venditti M, Rigo C, DeLutio E. J Vasc Access 2016;17(6):453-464

...die am besten geeignete Lock-Lösung für die Infektionsprävention sollte Citrat und/oder Taurolidin enthalten, die beide antibakterielle und Anti-Biofilm-Wirkung haben, mit vernachlässigbaren unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Antibiotika ...

1.1.3.2. ESPEN Leitlinie für die Heimparenterale Ernährung 2020

Pironi, L. Clinical Nutrition 39 (2020)1645e1666

Empfehlung 34: Als eine zusätzliche Maßnahme zur Vermeidung von CRBSI sollte wegen des günstigen Sicherheits- und Kostenprofils mit Taurolidin geblockt werden. Stärke der Empfehlung B – Starke Übereinstimmung (100% Zustimmung)

1.1.3.3. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Leitlinien für die pädiatrische parenterale Ernährung: Venöser Zugang 2018

Kolaček S., the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition

Empfehlung R 10.25: Taurolidin ist wirksam zur Vermeidung von CRBSI und sollte beim Einsatz von Langzeitkathetern verwendet werden (Extrapolierte Evidenz aus Studien mit Erwachsenen bewerted als LoE 1+, RGB, starke Empfehlung)

1.1.3.4. Leitlinien der Italienischen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022

Cellini M. et al. J Vasc Access. 2022;23(I):13-17.

Empfehlungen zum Blocken der ZVKs Das Blocken mit nicht-antibiotischen antibakteriellen Substanzen (insbesondere 2% Taurolidin) hat sich bei pädiatrischen Patienten hinsichtlich der Reduktion des Infektionsrisikos als effektiv erwiesen. Daten für pädiatrisch-onkologische Patienten sind noch begrenzt. (BI)

Die Verwendung thrombolytischer Substanzen (Urokinase 5000 IE/ml oder der Tissue Plasminogen Activator - rTPA 1 mg/ml) wird nur für den Fall der Okklusion des Katheterlumens durch Fibrinverschlüsse empfohlen. (AII)

1.1.3.5. Vermeidung von Infektionen in Verbindung mit zentralvenösen Kathetern für Patienten, Erwachsene und Kinder, mit Kurz- oder Langzeit parenteraler Ernährung

Schneider SM et al. Französische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (SFNCM) 2019

Es wird empfohlen die Verwendung einer auf Taurolidin-basierten Locklösung zur sekundären Prävention, nach der ersten Infektion des zentralen Katheters zu beginnen.
Darüber hinaus stimmen mehrere Gesundheitsorganisationen in der Verwendung dieser Locklösungen überein, wenn die Möglichkeiten des zentralvenösen Zugangs begrenzt sind und der Patient ein hohes Risiko einer CRBSI hat. Für Patienten mit früheren CRBSI kann die Verwendung dieser Locklösungen in einem neuen Katheter in Betracht gezogen werden (primäre Prävention für diesen Katheter, aber sekundär für den Patienten).

1.1.3.6. Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie 2018

Simon A. et al. GPOH 2018

21.4 Taurolidin zur Prophylaxe CVAD-assoziierter Infektionen
Zur Vermeidung CVAD-assoziierter Infektionen wird der Einsatz Taurolidin-haltiger Blocklösungen empfohlen (wissenschaftliche Evidenz Kat IB; Problem: Refinanzierung im ambulanten Bereich). Ebenfalls zu empfehlen sind Taurolidin-haltige Blocklösungen bei pädiatrischonkologischen Patienten mit zyklisierter (heim-)parenteraler Ernährung, wenn ein infusionsfreies Intervall von mindestens 4 Stunden zur Verfügung steht (Kat. IB für heimparenteral ernährte Patienten).

23.6.3 Taurolidin-Block zur adjuvanten Therapie
Taurolidin (z.B. 1,35 % Taurolidin, 4 % Citrat) kann als adjuvante Maßnahme zusätzlich zu einer systemischen Antibiotikatherapie eingesetzt werden (Kat. II). Die Mindestverweildauer im Katheterlumen beträgt dabei 4 Stunden.

1.1.3.7. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS.

Lamprecht G, Pape UF, Witte M, Pascher A, und das DSC. *Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen 2014;Volume:e57- e71*

Kapitel 2.6.4., Empfehlung 31: Taurolidin-Zitrat soll nach einer stattgehabten Katheterinfektion sekundär-prophylaktisch als Blocklösung verwendet werden [B (BM)]; es kann auch primär-prophylaktisch eingesetzt werden [C (BM)].

1.2. Durchgängigkeit

1.2.1. National Kidney Foundation, KDOQI Guidelines 2000, Leitlinien zum Gefäßzugang, Leitlinie 6, Table III-2. Protokolle zur Urokinase Anwendung.

KDOQI NKF-. National Kidney Foundation - KDOQI 2000.

1. Versuchen Sie Heparin aus dem okkludierten Katheterlumen zu entnehmen.
2. Injizieren Sie kontinuierlich 1 mL oder eine dem Katheterlumen angepasste Füllmenge an Urokinase in das okkludierte Lumen (Urokinase 5.000 IE/mL) mit Hilfe einer kleinen Spritze (z. B. 3 mL).
3. Befüllen Sie das Katheterlumen vollständig (Urokinase 5.000 IE/mL).
4. Aspirieren Sie den Katheter nach 30 Minuten. Dieser Vorgang kann bei Bedarf wiederholt werden.

(Hinweis: Dies ist nur ein Beispiel. Andere Urokinase-Protokolle können ebenfalls benutzt werden.)

Begründung: Ein Verschluß des Lumens ist die häufigste Ursache für einen Katheter- Ausfall. In 70 – 90% der Fälle ist das Urokinase-Protokoll erfolgreich in der Auflösung des Thrombus. Dies sollte daher als erster Schritt eingesetzt werden, da es die geringst invasive und kostengünstigste Methode zur Katheter-Sanierung darstellt.

1.2.2. Gefäßzugang zur Hämodialyse – Interdisziplinäre Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften

Hollenbeck M, Mickley V, Brunkwall J, Daum H, Haage P, Ranft JM, Schindler R, Thon P, Vorwerk D. Der Nephrologe 2009;Volume:158-176

Seite 175:... Die Katheter-Effektivität muss kontrolliert werden, um eine Dysfunktion zu erkennen. Dies kann durch Bestimmung von Flussrate, Rezirkulation oder Messung des Kt/V erfolgen. Zur Prävention von Thrombosen kann eine periodische lokale Lyse erwogen werden. Diese kann mittels Urokinase oder rTPA erfolgen, entweder durch Auffüllen des Katheters oder durch kontinuierliche Infusion. ...

2. META-ANALYSEN

2.1. Taurolidin Lock Lösungen zur Vermeidung Katheter-assoziierter Blutstrom Infektionen: Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien.

Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. PLoS One 2013;8(11):e79417

Hintergrund: Katheter-assoziierte Blutstrom Infektionen (CRBSIs) sind eine signifikante Ursache von Morbidität und Mortalität schwer kranker Patienten, was zu ausgedehnten Krankenhaus Aufenthalten und gesteigerten Kosten beiträgt. Es ist noch unklar ob sich Taurolidin-haltige Lock Lösungen (TLS) vorteilhaft auf die Vermeidung von CRBSIs auswirken. In der vorliegenden Meta-Analyse soll die Wirksamkeit von TLS bei der Vermeidung von CRBSIs bestimmt werden.

Methoden: Wir führten eine systemische Suche von PubMed, EMBASE, und dem Cochrane Central Register nach kontrollierten Studien durch. Unter den ausgewählten Studien waren randomisierte, kontrollierte Untersuchungen der Auswirkung von TLS auf die Vermeidung von CRBSIs. Der primäre Endpunkt in diesen Arbeiten waren Katheter-assoziierte Blutstrom Infektionen, sekundärer Endpunkt waren Angaben zu den Infektionskeimen und den Katheterverschlüssen. Die Daten wurden wegen signifikanter klinischer Heterogenität mit Hilfe eines random-effect Modells zusammengefasst.

Ergebnisse: Sechs randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs), die zwischen 2004 und 2013 unter Einschluss von 431 Patienten und 86078 Kathetertagen durchgeführt worden waren, wurden in diese Übersicht aufgenommen. TLS waren mit einem geringeren Auftreten von CRBSIs signifikant verbunden im Vergleich zu Heparin Lock Lösungen (Risk Ratio [RR], 0.34; 95% Confidence Interval [CI], 0.21–0.55). Die Verwendung von TLS senkte signifikant das Auftreten von CRBSIs durch gram-negative (G–) Bakterien (P = 0.004; RR, 0.27; CI, 0.11– 0.65), und war verbunden mit einer nichtsignifikanten Abnahme von Infektionen durch grampositive (G+) Bakterien (P = 0.07; RR, 0.41; CI, 0.15–1.09). TLS hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Katheterverschlüssen (RR, 1.99; CI, 0.75–5.28).

Schlussfolgerung: Die Verwendung von TLS reduzierte das Auftreten von CRBSIs ohne Auftreten erkennbarer Nebenwirkungen oder bakterieller Resistenzen. Aufgrund begrenzter Daten ist die Empfindlichkeit von G+ und G-Bakterien gegenüber Taurolidin und das Risiko von Katheterverschlüssen unter TLS jedoch nicht geklärt. Die Ergebnisse sollten wegen der begrenzten Datenmenge und methodischer Einschränkungen der eingeschlossenen Studien mit Vorsicht betrachtet werden. Weitere, gut angelegte und angemessen aussagekräftige („gepowerte") RCTs werden daher benötigt, die die vorliegenden Ergebnisse bestätigen.

2.2. Metaanalyse zur Wirksamkeit von Taurolidin bei der Reduktion Katheter-abhängiger Blutstrominfektionen in Patienten mit parenteraler Ernährung

Vernon-Roberts A et al. 2022. J Parenter Enteral Nutr. 2022;1–18.

Hintergrund: Parenterale Ernährung, über zentral-venöse Katheter zugeführt, ist eine etablierte Behandlungsoption für Patienten mit Darmversagen. Eine schwerwiegende Komplikation zentral-venöser Katheter ist das hohe Risiko katheter-abhängiger Blutstrominfektionen (CRBSI). Katheter-Locklösungen sind eine Strategie zur Vermeidung von CRBSI, wobei Taurolidin-Lösungen vorteilhaft wirken. Das Ziel dieser Meta-Analyse war Evidenzen zu finden und zusammenzustellen, um die Wirksamkeit von Taurolidin bezüglich der Vermeidung von CRBSI in Patienten mit Darmversagen und parenteraler Ernährung gegenüber Vergleichssubstanzen zu bewerten.

Methode: Sechs Datenbanken medizinischer Literatur wurden auf Belege zur Wirksamkeit von Taurolidin auf die CRBSI-Rate in unserer Studienpopulation gegenüber einer Kontrolle durchsucht. Es gab keinerlei Einschränkungen des Studiendesigns. Die Ergebnisse der einzelnen Studien in Hinblick auf CRBSI und Kathetertage, und deren Verhältnis wurden vorgestellt. Die Daten wurden insgesamt zusammengefasst als pooled risk ratio, mit Subgruppen-Analysen hinsichtlich Studiendesign, Kontrolle, und Taurolidin-Lösung.

Ergebnisse: 34 Studien wurde in der abschließenden Analyse aufgenommen. Auf Ebene der einzelnen Untersuchungen wiesen alle Studien eine überlegene Wirksamkeit in der Vermeidung der CRBSI von Taurolidin gegenüber der Kontrolle auf. Das gepoolte Risikoverhältnis bei Zusammenfassung der Daten lag bei 0,49 (95% CI, 0,46–0,53; $P \leqslant 0{,}0001$), was eine 51% Abnahme des Risikos von CRBSIs aufgrund der Verwendung von Taurolidin bedeutet. Die Subgruppenanalyse zeigte keinen Unterschied in Abhängigkeit vom Studiendesign ($P = 0{,}23$) oder Kontrolle ($P = 0{,}37$) und einen signifikanten Unterschied bezüglich Art der Taurolidin-Lösung ($P = 0{,}0005$).

Schlussfolgerung: Taurolidin zeigte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Kontrollen unabhängig von Studiendesign oder Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse belegen, dass Taurolidin eine effektive CRBSI-Reduktion für Patienten mit Darmversagen und parenteraler Ernährung bietet.

3. PUBLIKATIONEN: DIALYSE

3.1. Wirkung von Taurolidin-Citrat und unfraktioniertem Heparin auf den Entzündungsstatus und die Dialysequalität in Hämodialysepatienten

Ezzat H. et al. 2021. JVA 2021. https://doi.org/10.1177/11297298211023295

Hintergrund und Ziel: Hämodialysepatienten mit Dialysekathetern wurden bereits mit chronischer Entzündung in Verbindung gebracht. In Ägypten verwenden 6.6% der HD Patienten Katheter, von denen 59.6% Kurzzeit- und 40.4% Langzeitkatheter sind. In dieser Studie wollten wir die Wirkung von Taurolidin-Citrat mit unfraktioniertem Heparin (Taurolock-Hep500™) als Locklösung im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin allein auf Entzündungsmarker bestimmen, die Inzidenz von Katheter-

assoziierten Blutstrominfektionen (CRBSI) und Dialysequalität in HD Patienten ausschließlich mit temporären HD Kathetern, über einen Zeitraum von vier Wochen.

Methoden: Sechzig ESRD Patienten von Hämodialyse Einrichtungen in Ain-Shams University hospitals (ASUH) wurden zum Zeitpunkt der Katheterinsertion in unsere Studie aufgenommen. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe 1: Dreißig Patienten erhielten Taurolock-Hep500™ als Katheter Locklösung am Ende jeder Hämodialysesitzung. Gruppe 2: Dreißig Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin als Katheter Locklösung. hsCRP und IL-6 wurden zu Beginn und nach 1 Monat der Verwendung der Locklösung gemessen. Blutkulturen wurden in Patienten durchgeführt, die Symptome nach Katheter-abhängigen Infektionen entwickelt hatten.

Ergebnisse: Am Ende der Studie waren die Entzündungsmarker signifikant höher in Gruppe 2 (p-Wert: 0,045, 0,001, und 0,018 für WBCs, hsCRP und IL-6). Gruppe 1 hatte bessere Dialysequalität, bestimmt durch URR (p-Wert: 0,007 und 0,001). CRBSI wurden in neun Patienten in Gruppe 2 nachgewiesen (30%) im Gegensatz zu einem in Gruppe 1 (3.3%) (p-Wert: 0,006) wobei Pseudomonas der am häufigsten isolierte Keim war (27.7%).

Schlussfolgerung: Verwendung von Taurolock-Hep500™ für temporäre Hämodialyse Katheter stand in Verbindung mit niedrigeren Werten für Entzündungsmarker und geringerer CRBSI Inzidenz und besserer Katheterfunktion.

3.2. Vermeidung der Dysfunktion von tunnelierten gecufften Kathetern durch die prophylaktische Verwendung eines Taurolidin-Urokinase Blocks: Eine randomisierte doppelblinde Untersuchung.

Bonkain F. 2021. PLoS ONE 16(5): e0251793

Hintergrund
Die Wirksamkeit und Kosteneffizienz eines prophylaktischen thrombolytischen Blocks in Hämodialyse-Patienten mit hohem Risiko einer thrombotischen Dysfunktion des Dialysekatheters ist unklar. Wir untersuchten diese Fragestellung in einer doppelblinden, kontrollierten randomisierten Studie.

Methoden
Bestehende Hämodialyse-Patienten aus 8 belgischen Einrichtungen, die in den 6 Monaten vor Einschluss in die Studie ≥2 voneinander unabhängige Ereignisse einer thrombotischen Dysfunktion ihrer tunnelierten gecufften Katheter erlitten hatten, wurden randomisiert für entweder: Taurolidin-Heparin Blocks dreimal wöchentlich (Kontroll-Arm) oder der gleiche Block zweimal wöchentlich in Kombination mit Taurolidin-Urokinase Bocks einmal wöchentlich vor dem längsten Intervall ohne HD (TaurolockU-Arm). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeitsrate thrombotischer Dysfunktion mit Bedarf an thrombotischen Locks zur Wiederherstellung der Funktion.

Ergebnisse
68 Hämodialyse-Patienten (32 Kontrollen, 36 Urokinase) wurden über 9875 Kathetertage zwischen Mai 2015 und Juni 2017 untersucht. Inzidenzraten thrombotischer Katheterdysfunktion waren 4,8 in der TaurolockU- vs 12,1/1000 Kathetertage in der

Kontrollgruppe (rate ratio 0,39; 95%CI 0,23–0,64). 15/36 (42%) Katheter in der Behandlungsgruppe benötigten wenigstens einen therapeutischen Urokinase Block vs 23/32 (72%) in der Kontrollgruppe (P = 0,012). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich katheter-abhängiger Blutstrominfektionen und der kombinierten Kosten für prophylaktische und therapeutische Blocks. Die TaurolockU-Gruppe wies eine numerisch höhere Anzahl an refraktären Thrombosen auf.

Folgerungen
Die prophylaktische Verwendung von Urokinase-Blocks ist hochwirksam bei der Reduzierung der Anzahl von thrombotischen Katheter-Dysfunktionen in Kathetern mit einer Geschichte wiederkehrender Dysfunktion. Die prophylaktische Verwendung von Urokinase-Blocks verminderte nicht die Gesamtkosten im Zusammenhang mit Katheterblocks und war mit einer numerisch höheren Anzahl von Episoden refraktärer Thrombosen assoziiert.

3.3. Taurolidin-basierte Katheterlock-Therapien reduzieren signifikant Gesamtkosten, Infektionen und Dysfunktionsraten getunnelter Hämodialysekatheter.

Winnicki W, Herkner H, Lorenz M, Handisurya A, Kikic Ž, Bielesz B, Schairer B, Reiter T, Eskandary F, Sunder-Plassmann G, Sengoelge G. Kidney Int. 2017 Sep 7. pii: S0085- 2538(17)30495-7.

Katheter-assoziierte Infektionen und Dysfunktion sind die wichtigsten Katheterkomplikationen, die bei Hämodialysepatienten Morbidität und Mortalität verursachen. Es gibt jedoch keine konsistenten Daten für die Wahl von Katheter-Locklösungen für getunnelte Hämodialyse-Linien. In dieser prospektiven, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden zwei Lock-Protokolle, die drei handelsübliche Katheter-Lock-Lösungen verwenden, in 106 Hämodialysepatienten mit neu implantiertem getunneltem Zentralkatheter miteinander verglichen. In der Taurolidingruppe wurde TauroLock™ -Hep500 zweimal pro Woche und TauroLock™ -U25.000 einmal pro Woche verwendet. In der Citratgruppe wurde nach jeder Dialyse eine vierprozentige Citratlösung verwendet. Beide Gruppen wurden hinsichtlich katheterassoziierten Infektionen, Katheterdysfunktion und Kosten verglichen. Über einen Zeitraum von 15.690 Kathetertagen traten bei sechs von 52 Patienten in der Taurolidingruppe sechs katheterassoziierte Infektionen auf, im Gegensatz dazu 18 bei 13 von 54 Patienten in der Citratgruppe, entsprechend 0,67 und 2,7 Episoden Katheter assoziierter Infektionen pro 1000 Kathetertage. (Inzidenzratenverhältnis 0,25, 95 % Konfidenzintervall 0,09 bis 0,63). Die Katheter Dysfunktionsraten waren in der Taurolidingruppe signifikant niedriger (18,7 vs. 44,3/1000 Kathetertage) und die Alteplase-Anwendung in der Citratgruppe signifikant häufiger (9,8 vs. 3,8/1000 Kathetertage). Diese Unterschiede führten zu signifikanten Kosteneinsparungen von 43 % in der Taurolidingruppe gegenüber der Citratgruppe, wobei die Gesamtkosten pro Patient und Jahr verglichen wurden. Somit reduzierte die Verwendung von Taurolidin-basierten Katheter-Lock-Lösungen mit Heparin und Urokinase signifikant die mit getunnelten Hämodialysekathetern verbundenen Komplikationen im Vergleich zu einer vierprozentigen Citratlösung und war insgesamt kosteneffizienter.

3.4. Sicherheit und Wirksamkeit von Taurolidin/Urokinase gegenüber Taurolidin/Heparin als getunnelte Katheter-Lock-Lösung bei Hämodialysepatienten: eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie.

Al-Ali F, Hamdy AF, Hamad A, Elsayed M, Iqbal ZZ, Elsayed A, Ibrahim R, Tolba H, Buanan H, Fawzy A. NDT 2017:1-7.

Hintergrund: Taurolidincitrat mit Heparin (Taurolock/Hep) ist eine vielversprechende zentrale venöse Katheter-Lock-Lösung. Trotz ihrer universellen Verwendung bei unseren Hämodialysepatienten war die Häufigkeit von Katheterfehlfunktionen hoch. Es sollte Taurolock/Hep und Taurolock/U (Taurolidincitrat mit Urokinase) als Katheter-Lock-Lösung verglichen werden, um festzustellen, ob eine der beiden Lösungen die katheterassoziierte Dysfunktion reduzieren kann.

Methoden: In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Patienten randomisiert, um Taurolock/Hep oder Taurolock/U zu erhalten, und 6 Monate lang beobachtet. Episoden akuter Katheterthrombose, Erfordernis von rekombinantem Gewebe-Plasminogen- Aktivator (rt-PA) und Inzidenz von katheterassoziierter Blutbahninfektionen (catheter-related blood stream infection, CRBSI) wurden samt Dialyse-Adäquatheit (Kt / V), Blutflussraten (BFRs) und unerwünschten Ereignissen aufgezeichnet.

Ergebnisse: Es gab 93 Inklusionen (85 Patienten) in der Taurolock/Hep-Gruppe und 84 Inklusionen in der Taurolock/U-Gruppe (79 Patienten). Drei Katheter wurden in der Taurolock/Hep-Gruppe wegen akuter Thrombose entfernt, während kein Katheter aus dem gleichen Grund in der Taurolock/U-Gruppe entfernt wurde. Die Gesamtzahl an Katheter Wechsel wegen akuter Thrombose und CRBSI war in der Taurolock/U-Gruppe signifikant niedriger (P = 0,028): rt-PA wurde in der Taurolock/U-Gruppe signifikant seltener als in der Taurolock/Hep-Gruppe (p = 0,006) eingesetzt. Darüber hinaus wurden höhere BFR und Kt / V in der Taurolock/U-Gruppe als in der Taurolock/Hep-Gruppe festgestellt, obwohl die Unterschiede nicht einheitlich signifikant waren.

Fazit: Taurolock/U ist eine sichere und effektive Dialysekatheter-Lock-Lösung, die die Anzahl von Katheter Wechseln verringert.

3.5. Vermeidung Katheter-assoziierter Infektionen in der Dialyse mit Hilfe einer Katheter Fülllösung mit Taurolidin und Citrat.

Betjes MG, van Agteren M. Nephrol Dial Transplant 2004;19(6):1546-1551

Hintergrund. Der Gebrauch von Hämodialyse-Kathetern wird erschwert durch das Auftreten Katheter-abhängiger Infektionen. Die intraluminale Besiedelung des Katheters geht einher mit der Katheter-abhängigen Sepsis. Der Gebrauch einer Katheter Fülllösung mit der antimikrobiellen Substanz Taurolidin könnte die bakterielle Besiedelung des Katheters verhindern und das Problem einer Katheter-abhängigen Infektion reduzieren.

Methode. In einer randomisierten, prospektiven Studie wurden Patienten, die einen neuen Katheter implantiert hatten, entweder mit Taurolidin/Citrat Lösung oder mit Heparin geblockt. Alle zwei Wochen wurden routinemäßig Blutkulturen von jedem Katheter Lumen gezogen, um die bakterielle Besiedelung des Katheters zu

untersuchen. Blutkulturen wurden auch dann angelegt, wenn der Katheter explantiert wurde. Katheter-assoziierte Infektionen und exit-site- Infektionen wurden in beiden Gruppen dokumentiert.

Ergebnis. Insgesamt wurden 76 Katheter in 58 Patienten implantiert. Die bakterielle Besiedelung erfolgte gleichermaßen in beiden Gruppen mit Zunahme der Laufzeit des Katheters. Das Auftreten einer exit-site Infektion war ähnlich in beiden Gruppen. Allerdings traten in der Heparin-Gruppe 4 Katheter-assoziierte Infektionen auf. In der Taurolidin-Gruppe wurde keine Infektion beobachtet (P<0.5). Beim Gebrauch der Taurolidin/Citrat Lösung wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Zusammenfassung. Diese Studie zeigt, dass eine Katheter-Fülllösung mit Taurolidin das Auftreten von Katheterinfektion signifikant reduzieren kann. Taurolidin ist wirksam und sicher. Risiken auf Nebenwirkungen, wie sie für andere Katheter Fülllösungen wie z. B. hochprozentiges Citrat oder antibiotische Lösungen mit Gentamicin beschrieben sind, sind nicht zu erwarten.The use of haemodialysis catheters is complicated by catheter-related sepsis. Intraluminal colonization of the catheter with bacteria is important in the pathogenesis of catheter-related sepsis. The use of a catheter lock solution containing the antimicrobial taurolidine might prevent bacterial colonization, thereby reducing the incidence of catheterrelated sepsis.

3.6. Ansätze zur Verlängerung der Lebensdauer von nicht gecufften Hämodialyse-kathetern: Ergebnisse einer randomisierten Studie.

Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, Trompouki S, Micha T, Lazarou D, Vlassopoulos D. Am J Nephrol 2011;33(3):260-268

Hintergrund: Der Gebrauch von nicht gecufften Kathetern (UCs) ist bei Hämodialysepatienten gängige Praxis. Der antibiotische Lock ist zur Vermeidung der Katheter-bezogenen Bakteriämie empfohlen, obwohl die Datenlage zum antimikrobiellen Wirkstoff und der Dosierung mit zunehmendem Gebrauch von UCs unzureichend ist.

Methoden: Diese offene, randomisierte Studie vergleicht Gentamycin/Heparin (Gruppe A) und Taurolidin/Citrat (Gruppe B) als Katheterlocklösungen bei 119 Dialysepatienten mit insgesamt 150 Kathetern. Eine vergleichbares historisches Kontroll-Kollektiv (Heparin) umfasste 67 UCs bei 58 Patienten (Gruppe C).

Ergebnisse: Katheter-assoziierte Infektionen entwickelten sich in 6 Patienten (Gruppe A) bzw. 8 Patienten (Gruppe B), jeweils signifikant weniger als in Gruppe C (20 Patienten). Die Überlebensrate der Katheter ohne Bakteriämie („cumulative CRB free catheter survival") lag nach 90 Tagen bei 82% in Gruppe A und 78% in Gruppe B und damit signifikant höher als in Gruppe C (26%). Die Gram-positive Infektionsraten waren in allen Gruppen vergleichbar. Die Gram-negativen Infektionen war in Gruppe B (Taurolidin-Citrat) signifikant niedriger als in Gruppe C. Zwischen den einzelnen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verschlussrate der Katheter beobachtet werden.

Schlussfolgerungen: Gentamycin/Heparin und Taurolidin/Citrat erwiesen sich über einen Zeitraum von 3 Monaten bis zur Verfügbarkeit eines funktionierenden dauerhaften

Gefäßzugangs als ähnlich wirksam im Schutz vor Katheter assoziierten Infektionen und Verschlüssen. Beide antimikrobiellen Locklösungen waren Heparin bei ähnlichen Verschlussraten überlegen zur Vermeidung Katheter assoziierter Infektionen.

3.7. Multizentrische, randomisierte Doppel-blind Studie von Taurolidin-Citrat Katheter-Locklösung gegen Heparin (5000 IU/mL) zur Verhinderung von Infektionen in Dialysepatienten.

Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, Waterhouse D, Mitra S, Curry A, Saxena R, Bhat R, Schulz M, Diggle P. Am J Kidney Dis 2010;55(6):1060-1068

Hintergrund: Infektionen sind eine wesentliche Krankheitsursachen von Patienten mit vaskulären Kathetern. Das Blocken mit Antibiotika zwischen den Dialysen reduziert die Häufigkeit von Infektionen, beinhaltet allerdings auch die Gefahr des Auftretens antibiotischer Resistenzen. Bisherige Studien von Taurolidin-Citrat lassen vermuten, dass die Häufigkeit Katheter assoziierter Infektionen reduziert werden kann und sich die Notwendigkeit der thrombolytischen Intervention in den Kathetern erhöht.

Studien Design: Doppel-blind randomisiert kontrollierte Studie.

Behandlung: Blocken des Katheters zwischen den Dialysen mit Taurolidin/Citrate (1.35% Taurolidin und 4% Citrate) oder mit Heparin (5,000 U/mL); Verwendung der Blocklösung sofort nach der Katheterimplantation.

Patienten: 110 erwachsene Hämodialyse Patienten mit tunnelierten gecufften intravaskulären Kathetern, implantiert in 3 Zentren in Nordwest England.

Studienendpunkte: Primäre Endpunkte sind die Zeit bis zur ersten Infektion (alle Infektionen, nicht nur Katheter assoziiert) und Zeit bis zur ersten thrombolytischen Intervention.

Ergebnisse: In der Taurolidin-Citrat Gruppe wurden 11 Infektion, in der Heparin-Gruppe 23 Infektionen beobachtet (1.4 und 2.4 Episoden/1,000 Patienten-Tage; p = 0.1). In der Zeit bis zur ersten Infektion wurde keine signifikanter Nutzen von Taurolidin-Citrat vs. Heparin gefunden (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.2-1.6: p = 0.4). Durch Verwendung von Taurolidine-Citrate wurde die Anzahl der Infektionen verursacht durch Gram-negative Organismen signifikant reduziert (0.2 vs 1.1 Infektionen/1,000 Patienten-Tage; p = 0.02). Bei den Gram-positiven Infektionen wurde kein Unterschied beobachtet (1.1 vs 1.2 Infektionen/1,000 Patienten-Tage; P _ 0.8). In der Taurolidin-Citrate Gruppe war ein größerer Bedarf an thrombolytischer Intervention notwendig (hazard ratio, 2.5; 95% CI, 1.3-5.2; p = 0.008).

Limitationen: Kleine Patientenanzahl. Die Studie macht keine Unterscheidung zwischen Katheter-assoziierter Infektion und sonstigen Infektionen.

Schlussfolgerung: Taurolidine-Citrat reduziert nicht signifikant Bakteriämien jeglicher Ursache in Dialyse-Patienten und erhöht die Notwendigkeit der thrombolytischen Intervention. Die Anzahl Gram-negativer Infektionen wurde signifikant reduziert und ein Trend zu weniger Infektionen beobachtet. Dieses Ergebnis rechtfertigt die Durchführung weiterer Studien.

Kommentar zur Studie 3.7:

a) Vermeidung von Infektionen

1. Kommentar der Autoren von 3.7, identisch mit den Autoren von 3.8, letzte Seite: „Unsere Studie könnte die Reduktion der Katheter assoziierten Infektionen unterschätzen, da Infektionen ALLER Ursachen ausgewertet wurden" (Anm: Trotz Auswertung ALLER Infektionen wurde mit p=0.1 eine fast statistisch signifikante Reduktion ALLER Infektionen erreicht).

2. Eine Infektion wurde der Taurolidin-Citrat Gruppe zugerechnet, obwohl der Patient fälschlicherweise in den drei Wochen vor Infektion mit Heparin geblockt wurde, siehe Seite 1063, Resultate, linke Spalte.

3. Infektionen in der Taurolidin Gruppe erfolgten durch Organismen mit typisch endogenem Ursprung. Infektionen in der Heparin Gruppe beinhalten zum großen Teil Organismen exogenen Ursprungs („from environmental reservoirs"), siehe Seite 1066, Diskussion, linke Spalte.

b) Durchgängigkeit der Katheter

1. Die Studie bestätigt die Resultate von Power et al, welche zeigen, dass Lock-Lösungen nur auf Citratbasis als alleiniges Antikoagulanz einen erhöhten Bedarf an trombolytischen Interventionen in der Dialyse benötigen. Dieser Effekt ist ähnlich bei 4% Citrat oder 46.7% Citrat (siehe unten stehende Tabelle):

Autor	Lock-Lösungen	Anzahl Patienten	Häufigkeit der Urokinase Verwendung in Citrat Gruppe	p-value
Solomon et al.	Taurolidin- Citrat (4%) (TauroLock™)	110	9 pro 1000 Kathetertage (vs. 4 in der Heparin Gruppe)	P = 0.008
Power et al.*	Citrat 46.7%	232	8 pro 1000 Katheter-Tage (vs. 4 in der Heparin Gruppe)	P = 0.001

* A. Power et al., American Journal of Kidney Diseases, Vol 53(6),2009,1034-1041

2. Die Ergebnisse in 3.8 zeigen, dass durch Zugabe von 500 IE/mL Heparin die Durchgängigkeit signifikant verbessert, d. h. vergleichbar mit Heparin (5000 IE/mL) wird.

3.8. Beobachtungsstudie: Notwendigkeit einer thrombolytischen Therapie und Häufigkeit von Bakteriämien bei Verwendung von Taurolidin-Citrat-Heparin (TCH), Taurolidin-Citrat (TC) und Heparin (5000 IE/mL) als Katheter Locklösung in Hämodialyse Patienten.

Solomon LR, Cheesbrough JS, Bhargava R, Mitsides N, Heap M, Green G, Diggle P. Semin Dial 2012;25(2):233-238

Katheter assoziierte Infektionen können durch Blockung des Katheters mit Taurolidin, einem nicht-toxischen antimikrobiellen Wirkstoff, verringert werden. Eine Zusammensetzung von 1.35% Taurolidin und 4% Citrat (TC) erhöht die Notwendigkeit einer thrombolytischen Therapie zur Erhaltung der Durchgängigkeit im Vergleich zu Heparin 5000 IE/mL. Unser Ziel war zu überprüfen, inwieweit die Zugabe von 500 IE/mL

Heparin zu Taurolidin-Citrat (TC) die Notwendigkeit der Thrombolyse reduziert. TCH (1.35% Taurolidin, 4% Citrate und 500 IE/mL Heparin) wurde mit retrospektiven Daten von TC und Heparin (5000 IE/mL) verglichen. 106 erwachsene Hämodialyse Patienten mit tunneliertem jugularis interna Katheter mit TCHKatheterblock wurden mit 34 Patienten (TC) und 34 Patienten (Heparin 5000 IE/mL) verglichen. Die Auswertung erfolgte nach der Zeit bis zur ersten thrombolytischen Intervention bzw. nach der Häufigkeit der Infektionen. TCH reduzierte die notwendigen Thrombolysen im Vergleich zu TC (hazard ratio, 0.2; 95%CI; 0.06, 0.5; $p < 0.001$) und war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Heparin 5000 IE/mL (hazard ratio, 1,4; 95%CI; 0.5, 3.9; $p = 0.5$). Die Häufigkeit ALLER INFEKTIONEN (Anm.: nicht nur der Katheter assoziierte Infektionen) waren 1.33 (TCH), 1.22 (TC) und 3.25 (Heparin) pro 1000 Kathetertage ($p < 0.001$). Somit reduziert die Zugabe von 500 IE/mL Heparin zu TC die notwendigen Thrombolysen ohne die Anzahl der Infektionen zu erhöhen und man erreicht eine Durchgängigkeit wie mit Heparin 5000 IE/mL.

3.9. Durchgängigkeit Wirksamkeit systematischen Katheter-Blockens mit Taurolidin/Heparin vs. Taurolidin/Urokinase in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz 5D

Fontseré et al. 2021 Nefrologia (Engl Ed). 22:S0211-6995(21)00087-4. doi: 10.1016/j.nefro.2021.02.004.

Hauptziel dieser Studie war zu untersuchen ob das systematische Blocken mit Taurolidin/Urokinase (T-UQ: Taurolidin-4% Citrat und 25.000 EI Urokinase) von Kathetern während des langen interdialytischen Intervalls zu einer niedrigeren Anzahl von Komplikationen im Vergleich zum konventionellen Regime Taurolidin-Heparin (T-Hep: Taurolidin, 4% Citrat und 500 EI Heparin) nach jeder Hämodialyse führt.

Eine Beobachtungs- und retrospektive Kohortenanalyse (2013-2018) wurde mit 57 Patienten mit CKD 5D (23 T-Hep und 34 T-UQ) mit einem Durchschnittsalter 66,2 ± 14,5 Jahre (35-93) und 61,4% männlich. Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sozio-demographischer Variablen, biochemischer Parameter oder Hämodialysequalität wurden zwischen den Subgruppen beobachtet.

Während der Follow-up Periode wurden 25 Katheter wegen Katheter-Dysfunktion ausgetauscht, 16 in der T-Hep Gruppe und 9 in der T-UQ Gruppe; p = 0,003. Insgesamt wurden 2 Bakteriämie-Episoden in der Follow-up Periode nachgewiesen, eine in jeder Gruppe (p = NS)... Die primäre Permeabilität (PP) in der T-UQ Gruppe war signifikant überlegen mit 1105,9 ± 202,9 Tage (708,1-1503,6) gegenüber der mit T-Hep 261,5 ± 53 Tage (157,5-365,4); p = 0,014. ...

In Tabelle 1 wurde die durchschnittliche Kosteneffizienz in jeder Subgruppe während der Follow-up Periode untersucht. Die durchschnittlichen Kosten für Verbrauchsmaterial waren – wie erfasst – in der Gruppe, die den T-UQ Block verwendete höher, allerdings mit geringeren Kosten für angio-radiologische Maßnahmen wegen Dysfunktion...

Den Ergebnissen unserer Studie zufolge reduziert die systematische Verwendung der Kombination von T-UQ während des langen interdialytischen Intervalls die Anzahl von Katheter-Austauschen aufgrund von Dysfunktion signifikant, steigert die Permeabilitätsraten ohne zusätzliche ökonomische Kosten. Diese Daten scheinen

allerdings vorläufig und sollten mit zukünftigen prospektiven und randomisierten Untersuchungen korreliert werden.

3.10. Die beste Lösung auf ganzer Linie: eine Beobachtungsstudie zu Taurolidin- vs. Citrat-basierten Locklösungen für zentralvenöse Katheter in Hämodialysepatienten

van Roeden et al. BMC Nephrology (2021) 22:308

Einführung: Verschiedene ZVK-Locklösungen sind zur Vermeidung von Infektion und Thrombose von zentralvenösen Kathetern (ZVK) in Hämodialyse-Patienten verfügbar. Taurolidin-basierte Lösungen und Citrat in verschiedenen Konzentrationen werden häufig verwendet, allerdings wurden keine abschließenden Folgerungen hinsichtlich der Überlegenheit gezogen.

Methoden: In dieser retrospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie sollte das Risiko für die Entfernung des ZVK aufgrund von Infektion oder Katheterdysfunktion in Hämodialyse-Patienten mit ZVK für verschiedene Locklösungen bestimmt werden: Taurolidin, hochkonzentriertes Citrat (46,7%) und niedrigkonzentriertes Citrat (4 oder 30%). Ein multivariables Cox-Regressionsmodell wurde zur Berechnung des Hazard Ratio's (HR) verwendet.

Ergebnisse: Wir identifizierten 1514 Patienten (mediane Alter 65 Jahre, 59% männlich). In 96 (6%) wurden die Taurolidin-basierte Locklösungen verwendet. In 1418 (94%) wurden Citrat-basierte Locklösungen verwendet (hochkonzentriert 73%, niedrigkonzentriert 20%). Taurolidin-basierte Locklösungen waren mit einem signifikant niedrigeren Risiko des ZVK-Austauschs aufgrund von Infektion und Dysfunktion kombiniert assoziiert (HR 0,34, 95% CI 0,19–0,64), und für den Austausch des ZVKs aufgrund von Infektion oder Dysfunktion getrennt (HR 0,36, 95% CI 0,15–0,88 und HR 0,33, 95% CI 0,14–0,79). Hochkonzentrierte Citrat-Locklösungen waren im Vergleich mit niedrigkonzentrierten Citrat-Locklösungen nicht mit einem niedrigeren Risiko assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Entfernung eines ZVK wegen Infektion oder Katheterdysfunktion erfolgte mit Taurolidin-basierten Locklösungen seltener. Wir stellen die bisher größte Kohortenstudie zum Vergleich von Taurolidin- und Citrat-basierten Locklösungen vor. Allerdings sollten Schlüsse hinsichtlich der Überlegenheit aufgrund der retrospektiven beobachtenden Natur dieser Studie mit Vorsicht gezogen werden.

3.11. Eine neue Hämodialyse Katheter-Lock-Lösung vermindert Infektionen in Hämodialyse Patienten.

Taylor C, Cahill J, Gerrish M, Little J. J Ren Care 2008;34(3):116-120

Hintergrund: Die Verwendung von intravenösen Hämodialyse-Katheter erhöht das Sepsis- Risiko. Diese Studie untersucht die Verwendung einer Taurolidine/Citrate als Katheter-Lock Lösung (TauroLock™) bei Krankenhaus-Patienten nach Durchführung einer Dialyse. Die Infektionshäufigkeit und die Infektionsfolgekosten wurden vor und während der Verwendung von TauroLock™ ausgewertet.

Methode: Die Häufigkeit von Katheterinfektionen und die Kosten der Behandlung der Katheterinfektion in Hämodialyse-Patienten mit Katheter wurden jeweils über einen 6-Monats- Zeitraum vor und nach der Einführung von TauroLock™ erfasst.

Ergebnis: Die Infektionshäufigkeit reduzierte sich nach Einführung von TauroLock™ um 88.5% von 5.2 Infektionen pro 1000 Kathetertage auf 0.6 Infektionen pro 1000 Kathetertage. Die Kosten der Infektionsbehandlung beliefen sich für den 6-Monats-Zeitraum vor Einführung von TauroLock™ auf € 52.500 und reduzierten sich während des 6-Monats-Zeitraums mit TauroLock™ auf € 33.300.

Schlussfolgerung: Der Einsatz von Taurolidine/Citrate als Katheter Locklösung in der Hämodialyse hat die Infektionshäufigkeit in unseren Hämodialysepatienten signifikant gesenkt mit entsprechend positiven Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität und Kosten.

3.12. Tunnelierte Katheter mit Taurolidin-Citrat-Heparin Lock verbessern signifikant das Entzündungsprofil von Hämodialyse Patienten.

Fontseré N, Cardozo C, Donate J, Soriano A, Muros M, Pons M, Mensa J, Campistol JM, Navarro-Gonzalez JF, Maduell F. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(7):4180-4184

Mortalität und Morbidität sind bei Patienten mit Hämodialysekathetern signifikant erhöht, was mit chronischer Aktivierung des Immunsystems assoziiert wird. Unsere Hypothese war, dass Keime, die das Katheterlumen besiedeln eine Entzündungsreaktion auslösen. Unser Ziel war das Entzündungsprofil von Hämodialysepatienten vor und nach Blocken der Katheter mit einer antimikrobiellen Locklösung zu bewerten.

Methoden: High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6), IL-10, und Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-α) wurden im Serum gemessen, und die Spiegel der mRNA Expression an IL-6. IL-10 und TNF-α in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) bestimmt. Blutproben wurden genommen bei Studienbeginn und nach 3 Monaten Verwendung der Taurolidin-Citrat-Heparin Lock Lösung (TCHLS) in Hämodialyse Patienten.

Ergebnisse: Die Häufigkeit Katheter-verbundener Blutstrominfektionen (CRBSI) war 1,08 pro 1000 Katheter-Tage während der Heparin Behandlung und 0,04 in der mit TCHLS (P=0,023). Verglichen mit den Daten zu Studienbeginn waren die Serumspiegel von hs-CRP und IL-6 im Mittel um 18,1% und 25,2% vermindert (P<0,01). TNF-α und IL-6 waren nicht signifikant verändert. Die mittlere mRNA Expression der Cytokine TNF-α und IL-6 war um 20% (P<0,05) und 19,7% (P=0,01) vermindert. Die IL-10 Expression blieb unverändert.

Schlussfolgerungen: Der Einsatz von TCHLS zum Erhalt der Sterilität des Katheterlumens reduziert das Auftreten von CRBSI signifikant und verbessert das Entzündungsprofil von Hämodialyse Patienten mit tunnelierten Kathetern. Weitere Studien sind nötig, um die möglichen positiven Einflüsse auf klinische Ergebnisse zu untersuchen.

3.13. Taurolidin-Citrat-Heparin Katheter Lock Lösung reduziert die Häufigkeit Staphylokokken assoziierter Bakteriämien in Hämodialyse Patienten.

Murray EC, Deighan C, Geddes C, Thomson PC. QJM 2014;107(12):995-1000

Hintergrund: Infektionen werden bei Hämodialyse (HD) Patienten nur noch von kardiovaskulären Erkrankungen als Todesursache übertroffen.

Ziel: Bestimmung der Auswirkung der Katheter Lock Lösung Taurolidin-Citrat-Heparin (TauroLock Hep500) in tunnelierten zentral venösen Kathetern (TCVCs) auf die Häufigkeit der Staphylokokken induzierten Blutinfektion in Patienten mit chronischer Hämodialyse.

Design: Prospektive Anwendungsbeobachtung der Häufigkeit durch Staphylokokken ausgelöster Bakteriämien im National Health Service (NHS) Greater Glasgow & Clyde und NHS Forth Valley im Zeitraum April 2011 bis Juni 2013 unter Einsatz von Taurolidin-Citrat-Heparin Katheter Lock Lösungen seit deren Einführung im Juli 2012.

Methoden: Die Datensammlung erfolgte über die elektronische Patientendatenbank der nephrologischen Abteilung und wurde quartalsweise aktualisiert. Die Bakteriämien wurden pro 1000 Tagen Gefäßzugang angegeben. Der Vergleich von Prä- und Postinterventions-Periode wurde mit dem Student's t-test erstellt.

Ergebnisse: 239 Bakteriämien traten bei 565 Patienten in 424 835 HD-Tagen auf; im Vergleich dazu 81 Ereignisse in 289389 arterio-venösen Fistel- oder Katheter- (AVF/AVG) HD Tagen und 158 Ereignisse in 135446 TCVC HD Tagen. Nach Einführung von Taurolidin-Citrat-Heparin fiel die Häufigkeit des Auftretens von Bakteriämien in Patienten, deren Dialyse über TCVC erfolgte von 1,59 pro 1000 HD Tagen auf 0,69 pro 1000 HD Tagen, P=0,004. Die Häufigkeit der durch Staphylokokken ausgelösten Bakteriämien in AVF/AVGs war unverändert bei 0,30 gegenüber 0,26 pro 1000 HD Tagen, P=0,52.

Schlussfolgerung: Der Austausch von Heparin 5000 IE gegen Taurolidin-Citrat-Heparin als Katheter Lock Lösung führte zu einer statistisch signifikanten 56% igen Reduktion der Häufigkeit der durch Staphylokokken ausgelösten Blutstrominfektionen in unserer TCVC HD Population.

4. PUBLIKATIONEN: DURCHGÄNGIGKEIT

4.1. Prophylaktische Anwendung von Urokinase zur Pflege von Langzeitgefäßzugängen bei Kindern: Studie in pädiatrischer Onkologie-Gruppe.

Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA, Buckley JD, Wiener ES, Haase GM, Children's Oncology G. J Clin Oncol 2004;22(13):2718-2723

Zweck: Infektionen und Verschlüsse stellen gravierende Komplikationen für Langzeitgefäßzugänge bei Kindern unter Chemotherapie dar. Da eine generelle fibrinolytische Therapie diese Komplikationen zu reduzieren vermag, bestand der Hintergrund dieser Studie im Vergleich der Wirksamkeit einer prophylaktischen zwei-wöchentlichen Urokinaseapplikation (als Locklösung) mit dem gängigen Heparinflush mit dem Ziel der Reduktion von Zugangsassoziierten Infektionen und Okklusionen.

Material und Methodik: Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, Phase III, multizentrische Studie, durchgeführt von der Kinderkrebsgruppe, in der Patienten mit implantierten Ports oder getunnelten Kathetern alle zwei Wochen Heparin oder Urokinase über einen Zeitraum von 12 Monaten erhielten. Studienendpunkt war jeweils der Zeitpunkt der ersten Okklusion bzw. der ersten gefäßassoziierten Infektion.

Ergebnisse: 577 Patienten aus 29 Institutionen nahmen an der Studie teil, von denen 51% Katheter und 49% Ports als Gefäßzugang hatten. Bei der Anwendung von Urokinase wurden weniger Okklusionen als bei Verwendung von Heparin beobachtet (23% zu 31%; P = .02). Die Überlebenszeit bis zum ersten Verschluß war länger (Log-Rang Analyse, P = .006) und die Okklusionsrate um den Faktor 1,6 erniedrigt (Poisson Regression, P = .003). Die Ergebnisse bei Ports und getunnelten Kathetern waren ähnlich. Die Urokinase-Gruppe zeigte auch hier eine um den Faktor 1,4 reduzierte Infektionshäufigkeit (Poisson regression, P = .05) und einen längeren Zeitraum bis zur ersten Infektion (Log-Rang, P = .07). Der Unterschied war jedoch nur in der Gruppe mit getunnelten Kathetern signifikant.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu Heparin verbessert die zwei-wöchentliche Anwendung von Urokinase (als Locklösung) die Okklusionsraten in Ports und getunnelten Kathetern sowie die Infektionsrate in externen Kathetern signifikant.

4.2. Überprüfung und Aktualisierung der Anwendung von Urokinase zur Prävention und Handhabung CVAD-bezogener Komplikationen bei pädiatrischen Onkologiepatienten

A. Simon, U. Bode, K. Lieber, K. Beutel und G. Fleischhack, American Journal of Infection Control, Vol. 36 (1), 2008, 54-58

Deutsche Kinderonkologen sichteten systematisch die seit 1998 publizierte Literatur zur Anwendung von Urokinase in ihrem Fachbereich und kamen zu folgendem Ergebnis: Die Anwendung von Urokinase zur Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen in der pädiatrischen Onkologie stellt einen Evidenz-basierten Zugang dar, zumindest bei externen, getunnelten Kathetern (z.B. Hickman, Broviac). Die Wirksamkeit der Urokinase-Prophylaxe zur Infektions- und Verschlußreduktion steht möglicherweise nicht nur in Zusammenhang mit der Konzentration sowie dem zeitlichen Ablauf der Urokinasegabe, sondern ebenso mit der Art des Gefäßzugangs und möglicherweise mit der Intensität der begleitenden Chemotherapie. Urokinase kann bei zentralen Gefäßzugängen mit intraluminalem Verschluß in einer Konzentration von 5000 IE/mL oder als Sanierungslösung über 3 Stunden (1000 IE/h) sicher und effektiv angewandt werden. Im Gegensatz hierzu basiert die unterstützende Anwendung von Urokinase zur Infektionsvermeidung noch auf Fallstudien bzw. kleineren Fallserien. In diesem Bereich bedarf es einer kontrollierten randomisierten Studie.

5. PUBLIKATIONEN DER ANTIMIKROBIELLEN WIRKSAMKEIT VON TAUROLOCK – VERMEIDUNG VON BIOFILM

5.1. In-vitro-Ansatz zur Identifizierung der wirksamsten Wirkstoffe für die antimikrobielle Lock-Therapie bei der Behandlung von intravaskulären Katheter bedingten Infektionen durch *Staphylococcus aureus*.

Hogan S, Zapotoczna M, Stevens NT, Humphreys H, O'Gara JP, O'Neill E. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(5):2923-2931

Die Infektion von intravaskulären Kathetern durch Staphylococcus aureus ist ein signifikanter Risikofaktor in der Gesundheitsversorgung. Um diese Infektionen zu behandeln und eine Sanierung eines intravaskulären Katheters zu versuchen, werden zunehmend antimikrobielle Lock-Lösungen ((ALSs) verwendet. Die effektivsten ALSs gegen diese durch Biofilm vermittelten Infektionen müssen jedoch noch bestimmt werden, und die klinische Praxis variiert stark. Zweck dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Antibiotika und Antiseptika, die in der gegenwärtigen klinischen Anwendung sind, gegen Biofilme, die durch Referenz- und klinische Isolate von S. aureus hergestellt wurden, zu bewerten und zu vergleichen. Statische und fließende Biofilm-Assays wurden unter Verwendung von neu beschriebenen in vivo-relevanten Bedingungen entwickelt, um die Wirkung jedes Wirkstoffs auf S. aureus innerhalb der Biofilm- Matrix zu untersuchen. Die Antibiotika Daptomycin, Tigecyclin und Rifampicin und die Antiseptika Ethanol und Taurolock inaktivierten die erzeugten S. aureus -Biofilme, während andere häufig verwendete Antistaphylococcus-Antibiotika und antiseptische Substanzen weniger wirksam waren. Diese Erkenntnisse wurde durch Lebend/Tot-Färbung von in einem Fließzellenmodell gebildeten und behandelten S. aureus -Biofilmen bestätigt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die wirksamsten klinisch verwendeten Wirkstoffe und ihre Konzentrationen, die im Rahmen einer ALS verwendet werden sollten, um durch S. aureus ausgelöste intravaskuläre kathetherassoziierte Infektionen zu behandeln.

5.2. Antimikrobielle Aktivität einer neuen Katheter Lock-Lösung.

Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, Mermel LA. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1674-1679

Intravaskuläre Katheter-assoziierte Infektionen erhöhen die Sterblichkeit und die Behandlungskosten der Patienten erheblich. Die mikrobielle Besiedelung und die Ausbildung eines Biofilms, welche bekanntlich therapieresistent gegen antibiotische Behandlungen sind, führen oft zum Verlust des Katheters. Wir untersuchten eine neue Taurolidin/Citrat Katheter Fülllösung (Neutrolin; Biolink Corporation, Norwell, Mass.) auf ihre Aktivität auf planktonische Mikroben, ihre antimikrobielle Wirkung im Katheter Modell und auf Ihren Einfluss zur Beseitigung von Biofilmen. Durch die Wirkung von 675 mg/L Taurolidin/Citrat reduzierte sie die Besiedelung bei planktonische Mikroben um mehr als 99% (Teststämme: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, and Entercoccus faecalis). 1350 mg/L führen zum gleichen Ergebnis bei Candida albicans. Ports und Katheter wurden mit 50- 600 CFU geimpft und dann mit Heparin bzw. Taurolidin/Citrat Lösung geblockt. Nach 72 Stunden wurde in den mit Taurolidin/Citrat gefüllten Kathetern kein Wachstum entdeckt. In den Heparin

geblockten Kathetern wurde signifikantes Wachstum (6 × 102 bis 5 × 106 CFU/ml) beobachtet. Biofilme wurden auf einer Silikon-Scheibe entwickelt (Anfangskonzentration 106 to 108 CFU/cm2). Die Biofilme wurden 24 h mit Taurolidine/Citrat bzw. mit Heparin behandelt. Die mittlere Reduktion in Anwesenheit von Taurolidin/Citrat betrug 4.8 logs, bei Anwesenheit von Heparin 1.7 logs (P < 0.01). Die Behandlung der Biofilme von P. aeruginosa and C. albicans waren in beiden Gruppen vergleichbar. Diese Ergebnisse zeigen, dass CLS eine viel versprechende Lösung für die Behandlung und Vermeidung von Katheter-assoziierten Infektionen ist.

5.3. Aktivität von Taurolidin In-Vitro und in experimenteller Enterococcus Endocarditis.

Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, DeGirolami P, Farris MG, Wennersten CB, Sofia RD, Eliopoulos GM. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(6):1720-1724

Die antimikrobielle Substanz Taurolidin hemmt in vitro alle getesteten Bakterienstämme wie z. B.. Vancomycin resistente Enterokokken, Oxacillin-resistente Staphylokokken und Stenotrophomonas maltophilia bei Konzentration von 250 – 2.000 µg/mL. Taurolidin war nicht wirksam in der experimentellen Endocarditis. Die systemische Anwendung von Taurolidin ist nicht erfolgreich, da die Substanz zu rasch abgebaut wird. Die antibakterielle Aktivität und die beobachteten Resistenzraten (<10-9) sind günstige Eigenschaften für die Entwicklung einer topischen Anwendung.