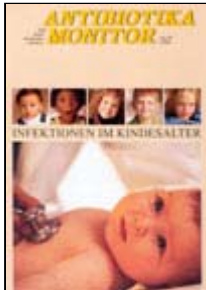

Inhalt

20. Jahrgang
Heft 3/2004



Em.Univ.-Prof. DDr. K. H. Spitzzy

Laudatio

Em.Univ.-Prof. DDr. K. H. Spitzzy

Vorwort

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

Dosierung von Antibiotika im Kindesalter - Schnittstelle zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

Nosokomiale Infektionen in der Intensivmedizin - Inzidenz und Diagnose

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

Fremdkörper-assoziierte Infektionen in der Intensivmedizin - Therapie und Prävention

[zurück zur Übersicht](#)

Laudatio

J. Peter Guggenbichler ein 60er



J. Peter Guggenbichler wurde vor 60 Jahren in Kitzbühel geboren, begann ein Medizinstudium an der Universität Innsbruck und promovierte 1969 zum Dr. univ. med. Nach seiner Assistentenzeit am Kufsteiner Krankenhaus absolvierte er 1972 eine dreijährige Ausbildung in Kinderheilkunde in den USA an der Mayoklinik in Rochester, Minnesota, nachdem er mit Erfolg die Nostrifikationsprüfung in den USA abgelegt hatte. Von 1976 – 1979 war er als Facharzt für Kinderheilkunde als Oberarzt an der Universitätsklinik für Kinderheilkunde in Innsbruck tätig. Nach einer Sonderausbildung in Pädiatrischen Infektionskrankheiten an der University of Texas in Dallas habilitierte er 1982 für Kinderheilkunde mit dem Habilitationsthema „Behandlung der eitrigen Meningitis im Kindesalter“. 1987 erfolgte an der Universität Innsbruck seine Ernennung zum Extraordinarius. Am 3.9.1990 wurde J.P. Guggenbichler an die Universität Erlangen berufen und übernahm dort als Univ.-Prof. C3 die Leitung der Abteilung für Infektionskrankheiten und Präventive Medizin an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche.

Eine Reihe von Preisen (Max Rubner-, Pirquet-, Hubner-, Ges. f. Chemotherapie-, Van Swieten-, Spitzzy-Preis und Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektionologie) zeugen von der Vielfalt, dem großen Erfolg und vor allem der hervorragenden Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten Guggenbichlers. Neben 186 von ihm verfassten Originalarbeiten, 3 Buchbeiträgen, 2 Büchern meldete er 24 Patente und 5 Patentfamilien an.

Als Forschungsschwerpunkte von Guggenbichler und seinen Mitarbeitern können gelten:

1. Pathogenese rezidivierender Infektionen: Mukosa-Immunität

2. Optimierung der Antibiotikagabe

Pharmakodynamik + Absterbekinetik. Kombinationen von Antibiotika, Dosierungsintervalle, Tagesdosen

Pharmakokinetik von Antibiotika und anderen Medikamenten im Kindesalter

3. Beeinflussung der körpereigenen Flora durch Antibiotika

4. Resistenzuntersuchungen von Keimen und Verhinderung der Resistenzentwicklung

Von besonderer Bedeutung sind aber seine neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der nosokomialen Infektionen:

1. Die Entwicklungen von infektionsresistenten Kunststoffen für Katheter

2. Die Entdeckung und Entwicklung von Rezeptoranalogen, die die Adhärenz bakterieller Mikroorganismen

an Epithelien der Darmschleimhaut blockieren

J. Peter Guggenbichler ist ein Wissenschaftler, wie man sich ihn wünscht: den Zufall beobachtend, dem Einfall aufgeschlossen und ihn konsequent bis zur praktischen Anwendung durchziehend. Das galt für seine (patentierten) Entdeckungen im Katheterbereich ebenso wie für seine bahnbrechenden Forschungen auf dem Gebiet der kindlichen Durchfallerkrankungen, an denen weltweit so viele Kinder leiden und zu Grunde gehen. Das gilt nicht zuletzt auch für die Verhinderung und Behandlung nosokomialer Infektionen.

Das vorliegende Heft des *ANTIBIOTIKA MONITOR'S* zeigt deutlich die konsequente Forschung des Meisters auf dem Gebiet der kindlichen Infektionen, deren Ergebnisse aber auch für die Infektionen beim Erwachsenen von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind.

Wir haben vom 60 Jahre jungen J. Peter Guggenbichler sicher noch einiges an Neuem zu erwarten und wünschen ihm noch viele Jahre Erfolg und Gesundheit.

Karl H. Spitzky
im eigenen wie im Namen der Redaktion

[zurück zum Inhalt](#)

Vorwort

Der bedeutende und fleißige Autor im ANTIBIOTIKA MONITOR J. Peter Guggenbichler und seine Mitarbeiter legen eine Anzahl interessanter Arbeiten auf dem Gebiet der Infektionen vor. Dabei geht es durchwegs um Theorie (vor allem der Kinderinfektionen) und ihre Anwendung in der Praxis.

Das wichtige Verhältnis von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in normalen und pathologischen Situationen mit den Parametern Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit, Metabolismus und Verteilung im Gewebe macht die Ausführungen Guggenbichlers nicht nur für die Kinderheilkunde interessant, sondern gilt in entsprechender Umsetzung auch für den erwachsenen Patienten. Auch hier sollte die Auswahl und Dosierung von Antibiotika dem Einzelpatienten angepasst sein und auf Konstitution, Stoffwechsel und unterschiedliche Resorptions- und Verteilungsverhältnisse der Einzelpatienten Rücksicht nehmen.

Ähnliches gilt auch für die beiden eindrucksvollen Arbeiten Guggenbichlers über die Fremdkörper-assoziierten Infektionen in der Intensivmedizin. Morbidität und Mortalität durch nosokomiale Infektionen sind nicht zu unterschätzen und nicht nur in der Kinderheilkunde ein heikles und in vielen Fällen vermeidbares Problem. Es ist ein besonderes Verdienst von Guggenbichler, sich so intensiv mit der Prävention dieser Bedrohung nicht nur des kindlichen Patienten zu befassen.

Wir danken ihm sehr für seine diesbezüglichen Bemühungen. Sie stellen einen wesentlichen Beitrag zur Infektionsforschung und -praxis dar.

*Em. Univ.-Prof. DDr. Karl H. Spitzy
E-Mail: ddr.karl.h.Spitzy@aon.at*

[zurück zum Inhalt](#)

Dosierung von Antibiotika im Kindesalter - Schnittstelle zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Pharmakokinetik / Bioverfügbarkeit**
 - **Pharmakodynamik**
 - **Rationelle Wahl der Tagesdosis und Dosierungsintervalle unter besonderen klinischen Bedingungen**
 - **Schlussfolgerung**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Resorptionseinbuße, subinhibitorische Konzentrationen

Zusammenfassung

Es bestehen erhebliche Unterschiede in der Resorption, Verteilung und im Metabolismus von Antibiotika in verschiedenen Lebensabschnitten. Durch eine beschleunigte Peristaltik im Säuglingsalter sowie bei verschiedenen Grundkrankheiten kommt es zu Resorptionseinbußen von 50%, gemessen an der Fläche unter der Resorptionskurve und der im Harn wiederentdeckten Wirkstoffmenge. Auch Resorptionseinbußen durch gleichzeitige Verabreichung von Nahrung sind zu berücksichtigen. Dadurch kann man nicht mit einer regulären Pharmakokinetik, wie sie bei Erwachsenen zur Definition von effektiven Tagesdosen und Dosierungsintervallen geführt hat, rechnen. Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Infektionsbehandlung von Säuglingen und Kleinkindern besteht in der Beachtung der Pharmakodynamik von Antibiotika, d.h. Wirkstoffkonzentrationen auch über einen ausreichenden Zeitraum am Infektionsort aufrechtzuerhalten. Für das Kindesalter werden Wirkstoffkonzentrationen über dem MHK-Wert von 75-90% der Zeit bis zur nächsten Dosis empfohlen. Dies resultiert in einer raschen Keimelimination und klinischen Heilung sowie Verhinderung der Resistenzentwicklung. Im Gegensatz dazu sind subinhibitorische Konzentrationen von Antibiotika mit verzögerter klinischer Besserung, dem Übergang in eine chronisch schwelende Infektion und der Induktion/Selektion von resistenten Mikroorganismen verbunden. Die Beachtung der für Säuglinge und Kleinkinder relevanten Besonderheiten ermöglicht eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Key-words:

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, impairment of absorption, subinhibitory concentrations

Summary

Substantial differences are seen in the absorption, distribution, metabolism and elimination

of antimicrobial substances in infants and children. Due to a faster transit time in the intestinal tract in infants and due to acute and chronic diarrhea, frequently seen with infections of the respiratory tract, a reduction of absorption of 50%, determined by the area under the curve and the urinary recovery of the antimicrobial substance is observed. Also a significant impairment of absorption of antibiotics with concomitant administration of food has to be taken into consideration for various substances. Of critical importance in the selection and evaluation of any antiinfective drug regimen is also the conjoint consideration of the drug action i.e. the pharmacodynamics of the antibiotic. This means that adequate concentrations of an antimicrobial substance must be present at the site of the infection for a sufficient period of time. For children optimum eradication of microorganisms is achieved by surpassing the MIC for a minimum of 75 to 90% of the time until the next dose. This results in a rapid eradication of the infectious agent, fast improvement of the clinical condition and the prevention of emergence of resistant microorganisms. In contrast subinhibitory concentrations result in functional disturbances with chronic smoldering infections and selection of less sensitive or resistant microorganisms. The observation of this unique situation for infants and children has been largely neglected in the past for the determination of the total daily dose and dosage intervals in these age groups. Proper attention to the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface unique to children results in an improved clinical outcome and prevention of therapeutic failures.

Einleitung

Infektionen spielen in der Kinderheilkunde eine wesentliche Rolle. Es ist selbstverständlich, dass die erfolgreiche Behandlung einer Infektion die Wahl eines wirksamen Antibiotikums voraussetzt. Sie erfolgt nach Isolierung des Keimes durch die Empfindlichkeitsprüfung mittels Hemmhofbestimmung oder MHK-Testung. Meist erfolgt die Wahl eines Antibiotikums jedoch nach klinischen Gesichtspunkten noch vor dem Vorliegen mikrobiologischer Ergebnisse als empirische oder kalkulierte Therapie. Dies ist jedoch in den letzten Jahren durch das Auftreten resistenter Mikroorganismen auch im ambulanten Bereich erheblich schwieriger geworden [1, 2].

Der therapeutische Erfolg der Behandlung einer Infektion, aber auch die Entwicklung resistenter Mikroorganismen werden entscheidend dadurch beeinflusst, dass antimikrobiell wirksame Konzentrationen im Gewebe, in Körperhöhlen, in Körperflüssigkeiten wie dem interstitiellen Flüssigkeitskompartiment und in der die Mukosa bedeckenden Schleimschicht (**Epithelial Lining Fluid, ELF**), d.h. am Infektionsort für eine ausreichend lange Zeit aufrechterhalten werden. Durch das Überschreiten von Wirkstoffkonzentrationen, die über dem MHK-Wert liegen, ist eine schnelle und effiziente Elimination der pathogenen Mikroorganismen möglich, woraus ein rascher Rückgang der Entzündungsreaktion resultiert. Damit ist einerseits eine rasche klinische Heilung und die Vermeidung des Übergangs einer akuten Infektion in eine chronisch schwelende Infektion verbunden. Zusätzlich kann die Induktion und Selektion resistenter Mikroorganismen verhindert werden [3].

Eine wichtige Orientierungsgröße für die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist die **Pharmakokinetik**, d.h. die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes, die durch die Messung der Serum- und Gewebkonzentrationen und ihre Beeinflussung durch Resorptions-, Diffusions- und Exkretionsvorgänge bestimmt wird. Die **Pharmakodynamik** beschreibt einerseits die Wirkung eines Antibiotikums auf den Keim, vor allem aber den Zeitraum, während dem ausreichende Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion für eine erfolgreiche Keimelimination notwendig sind.

Dabei unterscheiden sich alle oben genannten Parameter bei Kindern erheblich von denen

Erwachsener. Aber selbst im Kindesalter sind wesentliche Unterschiede in den einzelnen Lebensabschnitten – z.B. zwischen Früh- und Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern zwischen 2 und 6 Jahren, Schulkindern und Adoleszenten – zu beobachten, bei denen sich die pharmakologischen und pharmakokinetischen Parameter dem Erwachsenenalter annähern. Zudem sind besondere Grundkrankheiten zu berücksichtigen, die die oben genannten Parameter zusätzlich überlagern [4].

Pharmakokinetik / Bioverfügbarkeit

Die Pharmakokinetik umfasst nach der klassischen Pharmakologie die Beschreibung der **A**bsorption, der Verteilung (**D**istribution), des **M**etabolismus und der **E**limination (**ADME**) von Medikamenten [5]. Bei der Verabreichung von Antibiotika ist dies jedoch in einem breiteren Sinn zu sehen, da zusätzliche „Variable“ wie der Mikroorganismus mit einer unterschiedlichen Empfindlichkeit, Inokulumgröße, die Entzündungsreaktion sowie die spezifische und unspezifische körpereigene Abwehr dazukommen. Zudem besteht in den verschiedenen Lebensabschnitten ein deutlicher Unterschied im Gesamtkörperwasser sowie in der Zusammensetzung der einzelnen Kompartments, was einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration hat: Während bei Erwachsenen das Gesamtkörperwasser 60% und das extrazelluläre Flüssigkeitskompartiment ca. 26% des Körpergewichtes ausmachen, beträgt dies bei Frühgeborenen < 1.500 g GG 80% und 45% respektive. Bei reifen Neugeborenen geht das extrazelluläre Flüssigkeitskompartiment auf 40% zurück und pendelt sich im Laufe des ersten Lebensjahres auf 26-28% des Körpergewichtes ein. Dementsprechend ist das Verteilungsvolumen von β -Laktam-Antibiotika in diesen Lebensabschnitten um > 40% größer und es sind die erreichbaren maximalen Wirkstoffkonzentrationen bei äquimolarer Resorption um den entsprechenden Faktor niedriger [6].

Eine Vielzahl von pharmakokinetischen Parametern wie die Absorption und die Bestimmung der Invasionshalbwertszeit, die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) sowie die Bestimmung der im Harn wiedergefundenen Wirkstoffmenge als Maß der Bioverfügbarkeit eines Medikamentes, die Eliminationshalbwertszeit, die Verteilung in verschiedenen Körper-Kompartimenten und das Verteilungsvolumen, der „First Pass Effect“ wie auch die Biotransformation von Prodrugs im Darmlumen sind für die Wahl der Tagesdosis und der Dosierungsintervalle zu beachten.

Alle diese Parameter bestimmen – abgesehen von unterschiedlichen Empfindlichkeiten von Mikroorganismen – die Wirksamkeit und Sicherheit von Antibiotika, die Wahl einer korrekten Tagesdosis und die Dosierungsintervalle.

Orale Therapie und Bioverfügbarkeit

Vor allem im ambulanten Bereich erhält die Mehrzahl der Patienten Antibiotika oral, wobei das Ausmaß von Resorption und Bioverfügbarkeit wesentlich zum therapeutischen Erfolg beiträgt. Untersuchungen der Bioverfügbarkeit erfolgten bisher im Rahmen der Zulassungsuntersuchungen von Antibiotika an gesunden, nüchternen Probanden. In der Praxis werden die Präparate an Säuglinge und Kleinkinder mit verschiedenen Grundkrankheiten ohne Rücksicht auf den Füllungszustand des Magens verabreicht.

Die Resorption hängt von

- dem Füllungszustand und der Entleerungszeit des Magens,
- dem pH-Wert im Magen,
- der intestinalen Oberfläche und Permeabilität,
- der Peristaltik des Dünndarms,
- der Durchblutung im Splanchnikusgebiet,
- der mikrobiellen Besiedelung

ab [7].

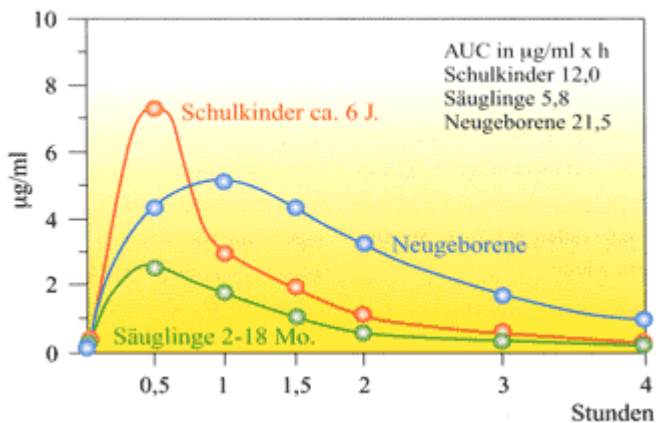
Bei der Erhebung pharmakokinetischer Daten von Säuglingen und Kleinkindern ergibt sich eine Reihe von Schwierigkeiten. Bei den wenigen bisher in der Literatur zur Verfügung stehenden Untersuchungen konnten erhebliche Unterschiede in den einzelnen Lebensabschnitten beobachtet werden, was die Notwendigkeit entsprechender klinischer und pharmakologischer Untersuchungen unterstreicht. Aus ethischen Gründen ist die Erhebung eines kompletten pharmakokinetischen Profils mit Bestimmung der Invasions- und Eliminationshalbwertszeit, des Verteilungsvolumens etc. oft nicht möglich, da dies Blutabnahmen von 2 ml in 1/2-stündlichen Intervallen bis zu 6 Stunden erfordern würde.

Als Ausweg aus diesem Dilemma bieten sich an:

a) Die Untersuchung erfolgt im Rahmen einer Therapieüberwachung als therapeutisch gerechtfertigtes Drugmonitoring. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt aus Einzelproben von verschiedenen Patienten, die in bestimmten Zeitabständen entnommen werden. Einzelwerte von zahlreichen Patienten, die zu unterschiedlichen Zeiten gewonnen wurden, werden gepoolt und ergeben ein Gesamtbild der Bioverfügbarkeit eines Präparates. Diese Daten sind für die Beantwortung fast aller klinisch relevanter Fragestellungen ausreichend [8, 9].

b) Die Reduktion des Probenvolumens und die Bestimmung der Serumkonzentration aus einer für Kinder akzeptablen geringen Blutmenge. Bereits mit einem Probenvolumen von 50 µl konnte mit einer mikrobiologischen Methode in einem Doppeldiffusionsagar die Konzentrationsbestimmung mit Mehrfachbestimmungen durchgeführt werden, wobei die Nachweisgrenze für β -Laktam-Antibiotika bei 0,1 µg/ml und einer Fehlerquote <10% lag. Diese Blutmenge wurde – gleichzeitig mit einer diagnostisch notwendigen Blutabnahme – aus einem Fingerprick abgenommen, wobei die Stichstelle mit Heparin Vaseline verschlossen wurde. Dies erlaubte Mehrfachentnahmen ohne erneuten Stich. Die Bestimmung der im Harn wiederentdeckten Wirkstoffmenge ist ohne wesentliche Belastung für den Patienten möglich. Die Gewinnung des Harnes und die genaue Bestimmung der Harnmenge über die entsprechenden Zeiträume bedürfen jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern einer sorgfältigen Betreuung. Das Legen eines Dauerkatheters ist nicht zulässig, aber auch nicht nötig. Diese Methode ist nur bei Präparaten mit vorwiegend renaler Elimination bzw. bei bekannter renaler Eliminationsmenge bei Erwachsenen oder älteren Kindern zielführend (Abbildung 1) [10].

Abbildung 1: Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Lebensabschnitten bei einer Dosierung des Kaliumsalzes von Phenoxymethylpenicillin von 12.500 IE pro Kilogramm Körpergewicht [11]



Schulkinder im Alter von ca. 6 Jahren resorbieren Oralpenicillin sehr gut, die maximale Serumkonzentration wird bereits nach 30 Minuten erreicht, die Halbwertszeit beträgt ca. 50 Minuten. Die Bioverfügbarkeit bei Schulkindern entspricht weitgehend der Bioverfügbarkeit von Adoleszenten und Erwachsenen. Neugeborene haben zwar wegen des größeren Verteilungsvolumens niedrigere Spitzenkonzentrationen, wenn man jedoch die im Harn ausgeschiedene Wirkstoffmenge als Maß der Bioverfügbarkeit heranzieht, resorbieren Neugeborene sogar um ca. 40% mehr als Schulkinder. Dies beruht möglicherweise auf einer erhöhten Membranpermeabilität des Intestinaltraktes bei Früh- und Neugeborenen mit besserer Penetration des Wirkstoffes im Darm. Als weitere Möglichkeit kommen auch eine verzögerte Magenentleerung und eine verminderte intestinale Motilität im Neugeborenenalter in Betracht. Auch die Fläche unter der Kurve ist bei Neugeborenen größer. Dies hängt nicht zuletzt mit einer durch die Unreife der Nierenfunktion bedingten verzögerten renalen Elimination zusammen. Bisweilen ist aber die Darmmotilität unvorhersagbar, wodurch eine exakte Vorausberechnung der Resorption nicht möglich ist [12].

Die Bioverfügbarkeit hängt neben der Membranpermeabilität wesentlich von der Größe der resorptiven Oberfläche und der Peristaltik ab. Oralpenicilline und Aminopenicilline werden im Magen, im Duodenum und in den obersten 25-30 cm Jejunum resorbiert. Da bei Säuglingen zwischen dem 2. und dem 15. Lebensmonat eine um das 2- bis 3fach beschleunigte Passagezeit besteht, kommt es zu einer substantiellen Verminderung der Resorptionsmenge [13].

Auch bei Azlozillin, Amoxicillin + Clavulansäure sowie bei Sulbactam Ampicillin konnte eine ähnliche Resorptionsminderung in diesem Lebensabschnitt festgestellt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Mittelwert aus 12 Patienten, 2 Stunden nach Gabe von jeweils 17,5 mg/kg KG des Antibiotikums

Antibiotikum	Alter	
	3 - 15 Monate	6 Jahre
Amoxicillin + Clavulansäure	2,20 µg/ml	6,5 µg/ml
Sulbactam Ampicillin	1,36 µg/ml*	5,0 µg/ml

* Bei 3 von 12 Patienten < 12 Monate lag die Wirkstoffkonzentration unter der Nachweisgrenze von 0,20

µg/ml [14].

Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil und Loracarbef werden im gesamten Intestinaltrakt resorbiert. Dabei besteht keine Resorptionsminderung im Säuglingsalter. Für oral verabreichte Cephalosporine der III. Generation wie Cefixim, Ceftibuten, Cefpodoxim-Proxetil werden unterschiedliche Resorptionsraten beschrieben. Nach Gabe von Cefixim und Ceftibuten werden nur ca. 50% der verabreichten Dosis, von Cefetamet-Pivotil und Cefpodoxim-Proxetil werden 75% der verabreichten Menge resorbiert [15]. In der Literatur wird über eine verminderte Bioverfügbarkeit von Prodrugs = veresterten Substanzen auf Grund der im frühen Säuglingsalter verminderten Ausstattung mit intestinalen Hydrolasen berichtet. Dies konnte von uns in Einzeluntersuchungen in Form eines Drug-Monitorings bei Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten für Cefpodoxim-Proxetil nicht bestätigt werden [16].

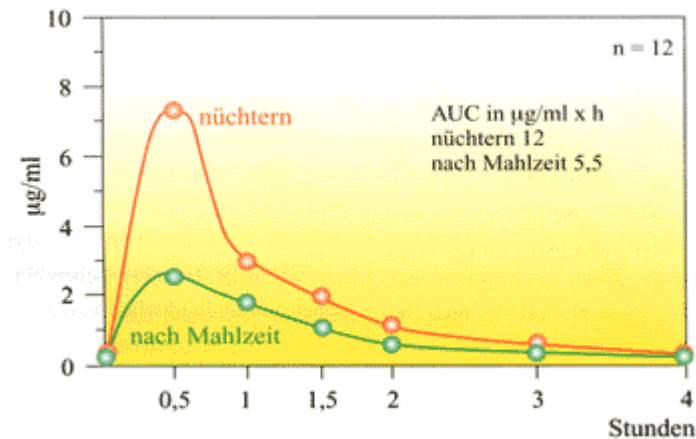
Makrolid-Antibiotika, vor allem die neueren Makrolide wie Roxithromycin, Clarithromycin und Josamycin, zeigen eine gute Bioverfügbarkeit in Form von bakterizid wirksamen Serumkonzentrationen. Im Gegensatz zu β -Laktam-Antibiotika, die sehr rasch über die Blutbahn in das interstitielle Kompartiment verteilt werden, füllen Makrolid-Antibiotika nach der Resorption zuerst das interstitielle und intrazelluläre Flüssigkeitskompartiment auf, und erst der nicht gewebegebundene „Überlauf“ ist im Blut nachweisbar. Daher sind Gewebkonzentrationen um das 100fache, Konzentrationen in der ELF um das 10fache höher als die Serumkonzentrationen. Roxithromycin zeichnet sich durch die höchsten Serumkonzentrationen (10 µg/ml Spitzenkonzentration), Clarithromycin durch die höchsten ELF- (50 µg/ml) und Gewebkonzentrationen (500 µg/g alveoläre Makrophagen) aus [17]. Azithromycin hingegen wird sowohl als Kapsel als auch in Saftform schlecht resorbiert und resultiert in Serumkonzentrationen von ca 0,1-0,25 µg/ml und ELF-Konzentrationen um 1-2 µg/ml. Die intrazellulären Wirkstoffmengen z.B. in alveolären Makrophagen betragen 40 µg/g alv. Makrophagen und überschreiten die MHK-Werte für Infektionen der Atemwege durch intrazelluläre Mikroorganismen. Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen besitzen eine nahezu 100%ige Bioverfügbarkeit [18].

Resorptionsbeeinflussung durch Nahrungsmittel

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme – insbesondere von Milch mit einem hohen Kalziumgehalt – führt zu substanziellen Resorptionseinbußen von β -Laktam-Antibiotika. Dies ist gerade im Säuglingsalter mit den üblichen 5 Milchmahlzeiten von besonderer Relevanz.

Abbildung 2 zeigt die Resorptionseinbußen von Penicillin VK bei Schulkindern nüchtern und nach einer Milchmahlzeit.

Abbildung 2: Resorptionseinbußen von Penicillin VK bei Schulkindern nüchtern und nach einer Milchmahlzeit



Penicillin VK liegt als Salz vor, dissoziiert aber im Magen zu Phenoxymethylpenicillin und Kalzium. Wenn gleichzeitig Milch mit dem Antibiotikum verabreicht wird, rekombiniert sich das Phenoxymethylpenicillin mit dem im Überschuss in der Milch vorhandenen Kalzium, und es entwickelt sich ein schwer lösliches Kalziumsalz, das schlecht resorbiert wird. Auch Cefaclor wird in der Bioverfügbarkeit – individuell unterschiedlich zwischen 10% und >50% – durch die Nahrung beeinträchtigt. Es werden jedoch bei weitem nicht alle Antibiotika in ihrer Bioverfügbarkeit verändert. Das Benzathinsalz des Penicillin V wird, da weniger gut wasserlöslich, unabhängig vom Füllungszustand des Magens resorbiert; Cefalexin und Loracarbef werden in ihrer Bioverfügbarkeit nicht beeinflusst. Auch die Resorption von Cefpodoxim-Proxetil wird durch gleichzeitige Verabreichung von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst. Makrolid-Antibiotika zeigen mit Ausnahme von Azithromycin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Milch sogar höhere Wirkstoffkonzentrationen [19, 20].

Auch die Art der Nahrung hat einen Einfluss auf die Resorption: Klare Flüssigkeit und Fruchtsäfte steigern die Resorption von β -Laktam-Antibiotika, Fett und Eiweiß beeinträchtigen die Resorption stärker als Kohlenhydrate.

Resorptionsbeeinflussung bei verschiedenen Grundkrankheiten

Wie bereits beschrieben, wird die Resorption oral verabreichter Antibiotika durch verschiedene Grundkrankheiten wesentlich beeinflusst. So hat die Durchblutung des Splanchnikusgebiets für die Resorption einen entscheidenden Einfluss. Bei Fieber über 39,5°C wird Blut in die Peripherie zur Wärmeabstrahlung umgeleitet und es resultiert eine Minderdurchblutung im Intestinaltrakt mit einer Resorptionseinbuße von bis zu 40%.

Auch eine Änderung der Peristaltik zeigt einen erheblichen Einfluss auf die Resorption: Akute und chronische Durchfallerkrankungen, oft Begleiterscheinungen von Infektionen der oberen und unteren Luftwege oder von Harnwegsinfektionen, führen zu einer erratischen Resorption, insgesamt jedoch zur deutlichen Einschränkung der Bioverfügbarkeit, wobei die Spitzenkonzentrationen um 50%, die Fläche unter der Kurve um bis zu 25% reduziert ist [21].

Bei chronischen Durchfallerkrankungen, wie z.B. bei Zottenatrophie durch Zöliakie, beobachtet man ebenfalls eine Verminderung der Resorption um 50% insgesamt, durch Änderung der Magenentleerung können aber noch nach Stunden unerwartet Resorptionsspitzen auftreten [22].

Bei Mukoviszidose wurde als Ursache für niedrigere Serumspitzenspiegel eine Resorptionsminderung durch das zähflüssige Intestinalsekret vermutet. Weitere Untersuchungen konnten jedoch die beobachteten niedrigen Serumkonzentrationen auf eine beschleunigte renale Elimination für Isoxazolympenicilline und Aminopenicillin zurückführen. Cephalosporine werden zwar langsamer resorbiert und resultieren in niedrigeren Serum-Spitzenkonzentrationen, die Fläche unter der Kurve und die im Harn wiederentdeckte Menge entsprechen jedoch denen der Kontrollpatienten [23].

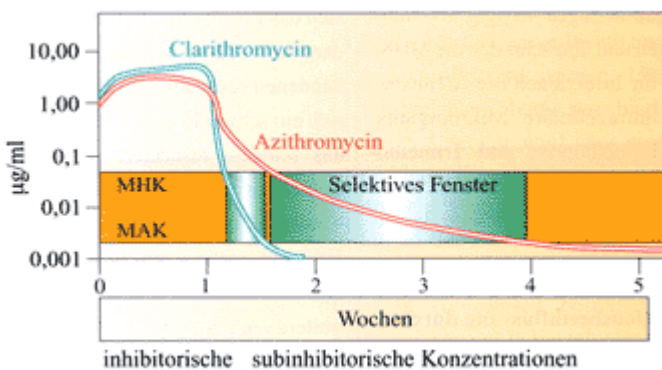
Es ist von großer Bedeutung, bei der Wahl der Tagesdosis und der Dosierungsintervalle diese resorptionsmindernden Faktoren zu berücksichtigen. Bei oraler Verabreichung von Antibiotika fehlt einerseits die nicht resorbierte Wirkstoffmenge am Infektionsort, andererseits führt sie im Intestinaltrakt zur Störung der normalen Flora und zu osmotischer Diarrhoe. Damit ergibt sich ein „Circulus vitiosus“ aus verminderter Resorption, gesteigerter Peristaltik und damit wieder verminderter Resorption.

Halbwertszeit

Durch die im frühen Säuglingsalter bestehende Unreife der Leber kommt es bei verschiedenen Präparaten zu einer verzögerten Glukuronierung und Ausscheidung und damit zu einer verlängerten biologischen Halbwertszeit. Die Unreife der Nierenfunktion bei Früh- und Neugeborenen bzw. eine Dehydratation durch Erbrechen im Rahmen eines Infektes oder einer begleitenden Durchfallerkrankung führt zu einer verzögerten renalen Clearance und einer Verlängerung der Halbwertszeit.

Präparate mit einer unerwartet langen Halbwertszeit, wie z.B. Azithromycin mit einer Halbwertszeit von 4 Tagen, resultieren in subinhibitorischen Wirkstoffkonzentrationen in der ELF für ca. 5-6 Wochen. Dies hat einen bemerkenswerten Einfluss auf die Stabilität der normalen Rachenflora und bedingt eine Selektion/Induktion Makrolid-resistenter Mikroorganismen (Abbildung 3) [24].

Abbildung 3: Subinhibitorische Wirkstoffkonzentrationen führen im selektiven Fenster einerseits zu einer verminderten Virulenz und einer besseren Phagozytierbarkeit von Mikroorganismen, andererseits zu einer erheblichen Steigerung der Resistenz



Metabolismus

Die Metabolisierung eines Medikamentes ist vielfach notwendig, damit ein Präparat renal oder über die Galle besser ausgeschieden werden kann. Dies bedeutet eine Veränderung

des Moleküls, meist eine Steigerung der Hydrophilie. Durch Veränderungen des Moleküls, z.B. Phosphorylierung von Acyclovir, kommt es zu einer Aktivierung des initial inerten Wirkstoffes [25]. Bisweilen bleibt die antimikrobielle Wirksamkeit auch bei Metaboliten (Josamycin und Clarithromycin) oft mit synergistischer Wirksamkeit erhalten. Meist kommt es jedoch zur Abnahme – Cefotaxim wird zum weniger aktiven Desacetylcefotaxim – oder zur Aufhebung der Wirksamkeit [26].

Wenig ist über klinische Konsequenzen aus einem veränderten Metabolismus antimikrobieller Substanzen im frühen Säuglings- und Kleinkindesalter im Vergleich zu älteren Kindern bekannt. Bei Neugeborenen ist eine verminderte Eiweißbindung von antimikrobiellen Substanzen beschrieben, die zu Verdrängungsmechanismen bei Bilirubin führt. Bei intravenöser Verabreichung von Ceftriaxon mit einer Eiweißbindung von 98% kann dies möglicherweise zu einem Kernikterus beitragen, bei oral verabreichten Präparaten spielt dies jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Viele Medikamente, einschließlich Antibiotika, werden durch Cytochrom P-450 metabolisiert. Da dieses Enzym induzierbar ist, bestehen neben einer großen intraindividuellen Variabilität auch erhebliche Unterschiede in den einzelnen Lebensabschnitten und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [27]. Die verminderte Glukuronierung von oral verabreichten Präparaten in der Leber im Neugeborenenalter ist klinisch nicht relevant. Zu beachten ist eine höhere Toxizität von Trimethoprim im ersten Trimenon, was die Verabreichung dieses Präparates in diesem Lebensalter ausschließt. Bei Chloramphenicol wurde als schweres toxisches Erscheinungsbild das Gray-Syndrom beschrieben. Da das Präparat gegenwärtig nur noch bei besonderen Indikationen verabreicht wird, spielt diese Nebenwirkung heute praktisch keine Rolle mehr.

Zu beachten ist außerdem die Interaktion von Antibiotika mit gleichzeitig verabreichten anderen Präparaten. Die Verabreichung von Erythromycin z.B. gleichzeitig mit Theophyllin kann zu toxischen Theophyllinkonzentrationen mit Erbrechen und Krampfanfällen führen. Für neuere Makrolid-Antibiotika wie Clarithromycin oder Roxithromycin gilt diese Interaktion jedoch in einem erheblich geringeren Maße und ist bei der üblichen niedrigeren Dosierung von 10 mg/kg KG nicht mehr zu erwarten. Verschiedene Makrolid-Antibiotika reduzieren jedoch die Wirksamkeit von Antiepileptika [28, 29].

Die Annahme, dass veresterte Präparate wie Cefuroxim-Axetil oder Cefpodoxim-Proxetil – sog. Prodrugs – wegen der verminderten intestinalen Enzymausstattung im ersten Trimenon weniger gut resorbiert werden, hat sich in eigenen Untersuchungen im Rahmen eines therapeutischen Drug-Monitorings nicht bestätigt.

Die Unreife der Niere im Neugeborenenalter bis ins erste Trimenon hinein in Verbindung mit einem Flüssigkeitsverlust kann zu einer verzögerten renalen Clearance und dadurch zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führen.

Gewebsverteilung

Nach der Resorption eines Antibiotikums aus dem Intestinaltrakt verteilt sich das Antibiotikum in verschiedenen Körper-Kompartimenten. Es ist von Bedeutung, dass ausreichend hohe aktive Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort erreicht werden. Dabei ist jedoch entscheidend, in welchem Kompartiment sich die Infektionserreger befinden. Für intrazellulär gelegene Mikroorganismen wie Mykoplasmen und Chlamydien, Legionellen, aber auch Listerien, Borrelien, Leptospiren und Rickettsien, sind intrazelluläre Wirkstoffkonzentrationen von

entscheidender Bedeutung. Zur Eradikation von Mikroorganismen, die im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment oder in Körperhöhlen zu Infektionen führen (Staphylokokken, Pneumokokken, *H. influenzae*, Streptokokken), sind besonders interstitielle Wirkstoffkonzentrationen wichtig. Hohe, überwiegend intrazelluläre Wirkstoffkonzentrationen sind dabei sogar hinderlich. Zur Eradikation von Mikroorganismen an Epitheloberflächen muss die Wirkstoffkonzentration im Epithelial-Lining-Fluid ausreichend groß sein.

Bei der Bestimmung von Gewebskonzentrationen muss man berücksichtigen, dass in einer Gewebprobe die gesamte Wirkstoffkonzentration gemessen wird. Sie besteht aus 5% Wirkstoff im Blutkompartiment, 35% im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment und 60% im intrazellulären Kompartiment. Konzentrationen im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment werden am besten in der Hautblasenflüssigkeit gemessen. Die verschiedenen Antibiotikagruppen verteilen sich jedoch nicht gleichmäßig im Gewebe. Lipid-unlösliche Substanzen, wie alle β -Laktam-Antibiotika, verteilen sich weitgehend im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment, in Körperhöhlen und Exsudaten. Lipidlösliche Substanzen wie Makrolide, Chinolone und Rifampin erreichen hohe Wirkstoffkonzentrationen intrazellulär. Außer der Lipid-Löslichkeit wird die Gewebsgängigkeit eines Präparates auch von der Eiweißbindung, von aktiven Transportmechanismen und der unterschiedlichen Fensterung des Kapillarbettes in bestimmten Organen gesteuert. Während β -Laktam-Antibiotika gut ins Mittelohrsekret penetrieren – es werden ca 30% der gleichzeitig gemessenen Serumkonzentrationen auch im Mittelohrsekret gefunden –, besteht für die Meningen im Rahmen der Blut-Liquor-Schranke eine besonders geringe Durchlässigkeit. Die sog. „tight junctions“ sind jedoch bei akuten Entzündungsprozessen weit geöffnet und erlauben eine Penetration von Antibiotika in den Liquorraum im akuten Stadium (erster Behandlungstag) einer Meningitis von 40% gleichzeitig gemessener Serumkonzentrationen. Chloramphenicol ist das einzige Antibiotikum, das auch zu Wirkstoffkonzentrationen im Gehirn führt.

Granulozyten und alveoläre Makrophagen tragen aktiv Wirkstoffe in den Infektionsort. Dies ist jedoch mengenmäßig eher zu vernachlässigen. Wesentlich bei der Betrachtung der Verteilung und Gewebspenetration von Antibiotika ist auch eine „balanzierte“ Kinetik, d.h. eine ausreichende Wirkstoffkonzentration in allen Kompartimenten.

Pharmakodynamik

Es ist bemerkenswert, dass man gerade in der pädiatrischen klinischen Praxis Situationen beobachtet, bei denen ein in der traditionellen Wirksamkeitsprüfung als empfindlich getesteter Mikroorganismus nicht eliminiert werden kann oder bei gleicher antimikrobieller Wirksamkeit von 2 Präparaten ein deutlich besseres Behandlungsergebnis mit dem einen Antibiotikum im Vergleich zu einem zweiten Präparat zu beobachten ist, ohne dass sich dieses durch die traditionelle antimikrobielle Wirksamkeitsprüfung mittels MHK-Wert erklären ließe [30]. Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) gibt einen wesentlichen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit eines Antibiotikums. Von großem Interesse ist jedoch auch, für welchen Zeitraum Wirkstoffkonzentrationen über dem MHK-Wert am Infektionsort aufrechterhalten werden müssen. Dies wird als Pharmakodynamik bezeichnet und besteht in einer Kompilation von Pharmakokinetik und MHK-Wert. Sie erfasst die Wirkstoffmenge, die über eine bestimmte Zeitspanne am Infektionsort nötig ist, um eine effiziente Eradikation der Bakterien zu gewährleisten. Diese Daten sind zwar auch für die Auswahl eines Antibiotikums, in einem viel höheren Maße jedoch für die Wahl der

Tagesdosis und der Dosierungsintervalle von Bedeutung [31, 32].

Unterscheidung in zeitabhängige und konzentrationsabhängige Wirksamkeit von Präparaten

Bezüglich ihrer Wirksamkeit unterscheidet man zwischen Präparaten, deren Wirksamkeit durch die Fläche unter der Serum- oder Gewebekonzentrationskurve (zeitabhängige Wirksamkeit, $T > MIC$), und anderen Präparaten, deren Wirksamkeit von ihrer Spitzenkonzentration (konzentrationsabhängige Wirksamkeit) bestimmt wird [33]. Bei zeitabhängiger Wirksamkeit wird eine maximale Absterbegeschwindigkeit bereits bei Konzentrationen wenig über dem MHK-Wert beobachtet, die jedoch durch eine höhere Dosis nicht mehr steigerbar ist [34]. Als wesentliches Merkmal ergibt sich, dass diese Konzentrationen für eine ausreichende Zeit über dem MHK-Wert aufrechterhalten werden müssen. Je kürzer die Zeitspanne über dem MHK-Wert liegt, umso eher kommt es zum Wiederaanwachsen der Mikroorganismen [35]. Inwieweit ein postantibiotischer Effekt eine Rolle spielt, ist für die Klinik noch nicht abschließend geklärt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass der postantibiotische Effekt nicht zuletzt der Aktivität der körpereigenen Abwehr zuzuschreiben ist.

Typische Beispiele von Präparaten, bei denen die Fläche unter der Kurve ausschlaggebend ist, sind β -Laktam-Antibiotika und Glykopeptide.

Bei den konzentrationsabhängigen Präparaten (C_{max}/MIC), die vor allem von Aminoglykosiden und Fluorchinolonen repräsentiert werden, ist die Dosissteigerung direkt proportional mit einer schnelleren Keimelimination. Auch Metronidazol gehört zu dieser Gruppe von Antibiotika. Während man bei zeitabhängigen Präparaten durch eine Verkürzung der Dosierungsintervalle bis hin zur Dauerinfusion eine Verbesserung der antimikrobiellen Wirksamkeit erzielt, ist bei den konzentrationsabhängigen Präparaten durch eine Steigerung der Initialdosis vor allem zu Beginn der Behandlung eine bessere Wirksamkeit zu erzielen. Dadurch ist eine Verlängerung der Dosierungsintervalle möglich [36]. Bei subinhibitorischen Konzentrationen dieser Präparate kommt es jedoch zu einer Steigerung der adaptiven Resistenz.

Makrolid-Antibiotika liegen zwischen zeit- und konzentrationsabhängigen Präparaten. Es ist einerseits eine Wirkstoffkonzentration über dem MHK-Wert über einen ähnlichen Zeitraum wie bei der Verabreichung von β -Laktam-Antibiotika aufrechtzuerhalten, andererseits kann man durch Dosissteigerung eine raschere Keimeradikation bzw. eine bakterizide Wirkung erzielen.

***In vitro*-Untersuchung der Absterbegeschwindigkeit unter dem Einfluss von *in vivo* beobachteten Wirkstoffkonzentrationen**

In einem noch an der Kinderklinik Innsbruck entwickelten kinetischen Modell wurden *In vitro*-Wirkstoffkonzentrationen, die *in vivo* erreicht werden, mit einer künstlichen Niere nachgeahmt und stündlich Keimzahlbestimmungen durchgeführt. Je nach Durchflussgeschwindigkeit in den Kompartimenten konnte man Konzentrationsverläufe nachahmen, die *in vivo* z.B. im Serum, im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment oder im Mittelohrsekret beobachtet wurden. Die Keimelimination wurde unter dem Einfluss zahlreicher Antibiotika aus verschiedenen Wirkstoffgruppen unter dem Einfluss

verschiedener Konzentrationsverläufe bestimmt [38, 39].

Abbildung 4a zeigt die stündliche Messung der Keimzahlen (CFU) von *Staphylococcus aureus* (MHK-Wert 0,25 µg/ml) unter 2,5 µg/ml, 25 µg/ml, 250 µg/ml Cefamandol. Die obere Kurve zeigt die Absterbegeschwindigkeit unter fixen Konzentrationen, die untere Kurve die Absterbegeschwindigkeit und das Wiederanwachsverhalten bei einer Eliminations-Halbwertszeit von 1 Stunde. Es zeigt sich, dass auch bei 10-, 100- und 1.000facher Überschreitung der MHK-Werte gleich schnelle Absterbegeschwindigkeiten von *S. aureus* zu beobachten sind. Sobald der MHK-Wert im Kulturmedium jedoch unterschritten wird, kommt es zum Wiederanwachsen der Keime, bei niedrigeren Konzentrationen früher als bei höheren Konzentrationen.

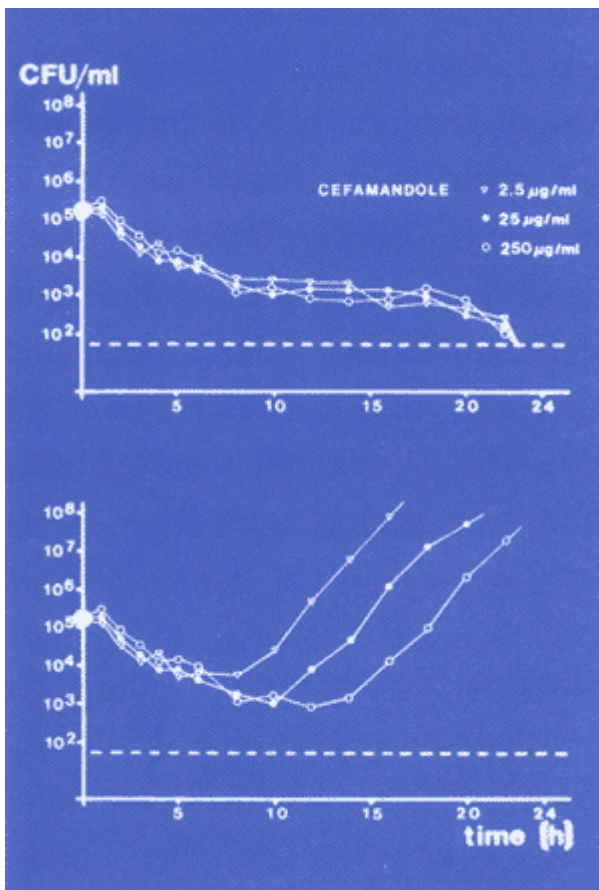
Abbildung 4b zeigt die Absterbegeschwindigkeit von *S. aureus* unter dem Einfluss verschiedener Konzentrationen von Gentamicin. Bei fixen Konzentrationen ist durch eine Verdoppelung der Wirkstoffkonzentration eine erheblich beschleunigte Absterbegeschwindigkeit zu beobachten. Bei abnehmenden Konzentrationen kann man ein Wiederanwachsen nach Unterschreiten des MHK-Wertes beobachten. Bei einer 10 x höheren Dosis ist jedoch eine komplette Keimelimination zu sehen.

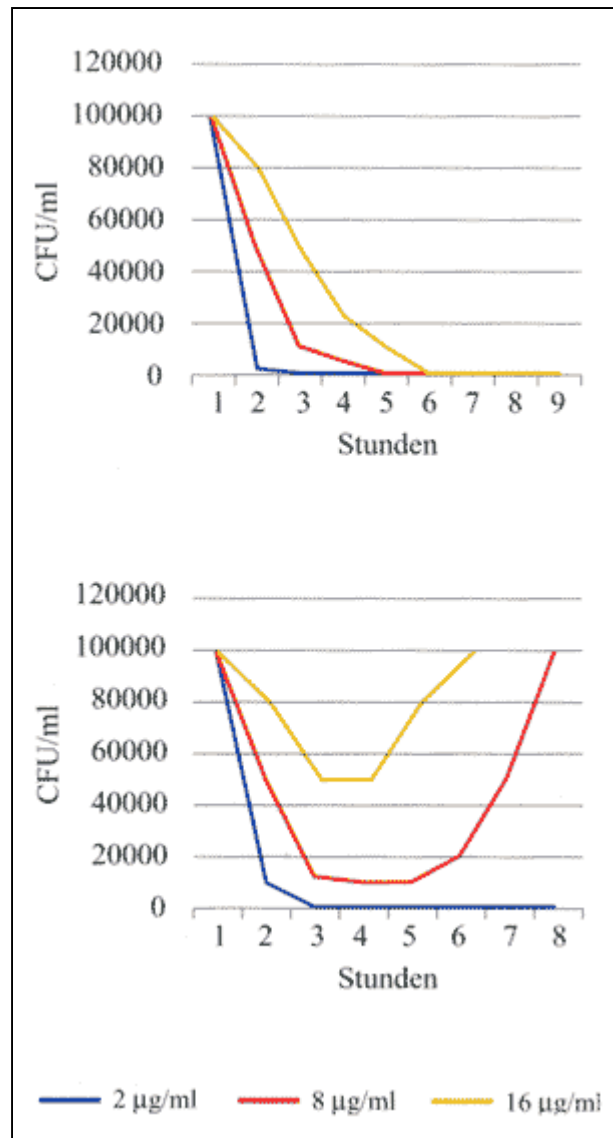
Abbildung 4a:

Stündliche Messung der Keimzahlen (CFU) von *Staphylococcus aureus* /MHK-Wert 0,25 µg/ml) unter 2,5 µg/ml, 25 µg/ml, 250 µg/ml Cefamandol

Abbildung 4b:

Absterbegeschwindigkeit von *S. aureus* unter fixen Konzentrationen von Gentamicin (oben) und fallenden Konzentrationen (unten), Halbwertszeit 1 Stunde

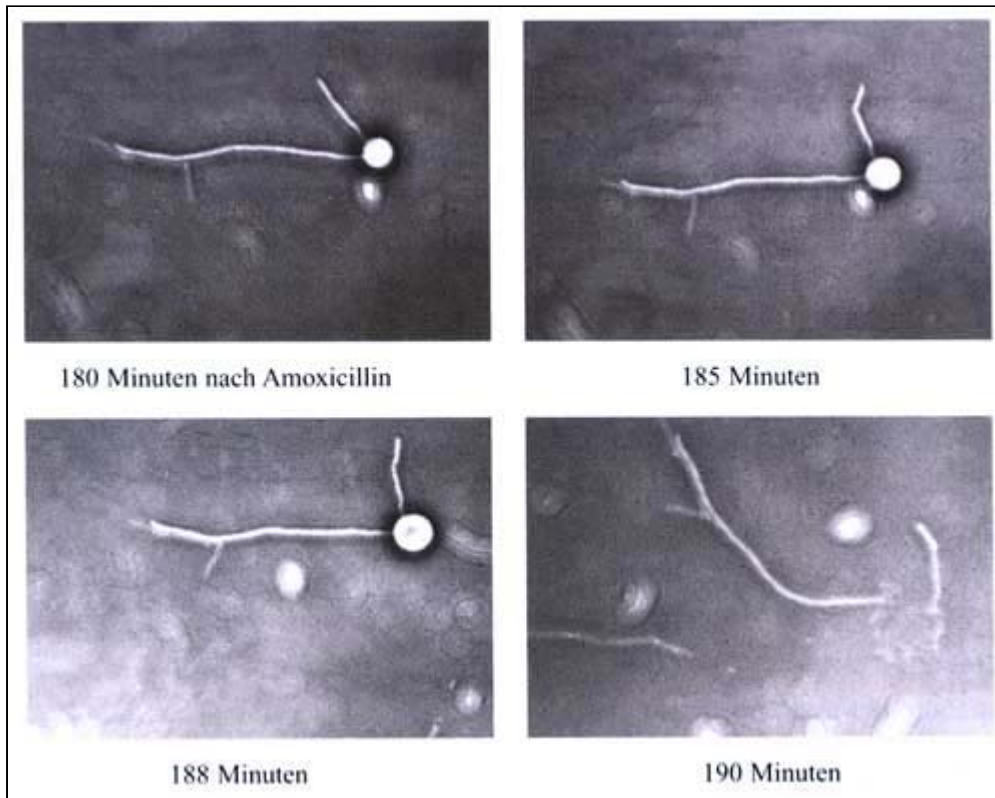




Gleichzeitig wurde auch eine Beobachtung der Veränderung der Morphologie eines Mikroorganismus unter dem Einfluss von Antibiotika durchgeführt.

Ein Antibiotikum wird der Nährlösung (Isosensitest Bouillon + Faktor X + NADH + Supplement B) mit 10^6 CFU/ml *H. influenzae* (MHK-Wert $0,25 \mu\text{g/ml}$) zugegeben. Im vorliegenden Experiment wurde initial eine Konzentration von $25 \mu\text{g/ml}$ Amoxicillin gewählt, das mit einer Halbwertszeit von 1 Stunde mittels einer künstlichen Niere eluiert wurde. Stündlich wurden Wirkstoffkonzentrationen von Amoxicillin, die Keimzahlen und die morphologischen Veränderungen bestimmt (Abbildung 5).

Abbildung 5: Absterbekinetik von *H. influenzae* unter fluktuierenden Konzentrationen von Amoxicillin in einem kinetischen Modell



Die Betrachtung der Mikroorganismen im Phasenkontrastmikroskop ergab, dass der erste Effekt eines β -Laktam-Antibiotikums in einer Hemmung der Zellteilung an der vorgesehenen Teilungsstelle besteht. Somit bildet sich ein sog. Filament, das die vielfache Länge des ursprünglichen Mikroorganismus aufweist (Abbildung 5a).

Die nächste Wirkung des β -Laktam-Antibiotikums besteht im Eingriff in den bakteriellen Stoffwechsel: Es kommt zur Blockade der Transpeptidase, welche die festen Zellwandbausteine aus Muraminsäure verschweißt. Dadurch entstehen Schwachstellen in der Zellwand, und bei fortgesetztem Bakterienwachstum entstehen in dieser Risse. Die Bakterienzelle wird an dieser Stelle nur noch durch die elastische Zellmembran zusammengehalten. Die Ausbuchtungen der Zelloberfläche werden als Sphäroplast bezeichnet. In der Folge platzt auch die Zellmembran (Abbildung 5d), was den Tod des Keimes zur Folge hat. Wenn die antimikrobielle Wirkstoffkonzentration schon frühzeitig einen kritisch niedrigen Spiegel – weitgehend identisch mit dem MHK-Wert – unterschreitet, kommt es zur Aufhebung der ersten Wirkung eines Antibiotikums, der Hemmung der Zellteilung und dadurch zur Abtrennung der Enden eines Bakteriums.

Die aus dem absterbenden Keim unter dem Einfluss von Antibiotika entstehenden neuen Tochterkeime zeichnen sich durch eine geringere Menge von Lipopolysacchariden und Lipooligosacchariden in der Zellwand aus. Dadurch wird das Bakterium etwas weniger virulent, da diese Zellwandbestandteile für die Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Gleichzeitig haben Untersuchungen ergeben, dass diese Mikroorganismen wegen einer geringeren Elektronegativität der Oberfläche leichter durch Phagozyten aufgenommen werden können [40]. Ausreichende Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion über einen entsprechenden Zeitraum können dieses Phänomen verhindern.

Für welchen Zeitraum der MHK-Wert für eine effiziente Keimelimination überschritten werden muss, hängt von der erreichbaren Wirkstoffkonzentration am Infektionsort, vom MHK-Wert des Mikroorganismus und von der Funktionstüchtigkeit der körpereigenen Abwehr ab. Über den notwendigen Zeitraum gibt es aber nur Spekulationen und einzelne

klinische Studien bzw. Untersuchungen im Tiermodell, die einen Hinweis erlauben. Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass der MHK-Wert am Infektionsort für β -Laktam-Antibiotika für mindestens 50% der Zeit bis zur nächsten Dosis aufrechterhalten werden muss [41, 42]. Dies stimmt vor allem für erwachsene Patienten mit intakter körpereigener Abwehr, die imstande sind, einen durch das Antibiotikum geschädigten Mikroorganismus zu eliminieren. Bei eingeschränkter spezifischer, aber auch unspezifischer körpereigener Abwehr sind für eine effiziente Keimelimination aber erheblich längere Wirkstoffkonzentrationen $>$ MHK-Wert am Infektionsort aufrechtzuhalten.

Wir können heute annehmen, dass bei intakter körpereigener Abwehr bei einem Erwachsenen oder älteren Kindern und Adoleszenten mit einer „community acquired infection“ Wirkstoffkonzentrationen, die den MHK-Wert für 50-60% bis zur nächsten Dosis überschreiten, genügen. Bei Patienten, bei denen man sich auf eine intakte körpereigene Abwehr nicht verlassen kann, z.B. bei neutropenischen Patienten, Patienten unter Zytostatikatherapie und bei Früh- und Neugeborenen, ist die Überschreitung des MHK-Wertes für die gesamte Zeit bis zur nächsten Dosis erforderlich. Bei verminderter körpereigener Abwehr oder schweren Infektionen mit einem hohen Inokulum, die im Säuglings- und Kleinkindesalter häufig vorliegen, ist ebenfalls eine längere Dauer als bei Schulkindern und Adoleszenten, d.h. ein Zeitraum von 75%-90% Überschreitung des MHK-Wertes bis zur nächsten Dosis erforderlich.

Klinische Beobachtung

Zwangsläufig ergibt sich die Frage, ob eine effektive Keimelimination *in vitro* mit besseren klinischen Ergebnissen korreliert. So ist von Interesse, ob bei längerer Aufrechterhaltung bakterizider Wirkstoffmengen in der Paukenhöhle, was mit einer rascheren Keimelimination einhergeht, bei einem geringeren Prozentsatz von Patienten mit einem persistierenden Tuben-Paukenhöhlenkatarrh zu rechnen ist [43].

Ein persistierender Tuben-Paukenhöhlenkatarrh ist ein multifaktorielles Geschehen: Obstruktion der Tubenmündung durch vergrößerte Adenoide, eine Tubenfunktionsstörung bei anatomischen Fehlbildungen (Gaumenspalte, abnormer Ansatz des M. tensor veli palatini, Knorpelschwäche) und einer spezifischen und unspezifischen Abwehrschwäche einschließlich einer verminderten Mukosa-Immunität spielen eine wichtige Rolle. Noch größere Bedeutung kommt aber einer ungenügenden antimikrobiellen Wirksamkeit sowie einer zu langsamen Eradikation von Mikroorganismen zu [44].

Die Untersuchungen von Gehanno bei akuter Otitis media geben dafür einen klinisch relevanten Hinweis: Bemerkenswert an dieser Studie war, dass alle Mikroorganismen sowohl auf Amoxicillin/Clavulansäure als auch auf Cefpodoxim empfindlich waren und der unmittelbare Behandlungserfolg am Therapieende mit 96% bei beiden Behandlungsregimen gleich gut war. Trotzdem belegt diese Studie nach Gabe von Cefpodoxim Proxetil einen erheblich niedrigeren Prozentsatz an Patienten mit persistierendem Tuben-Paukenhöhlenkatarrh, was auch mit einem niedrigeren Prozentsatz an Rezidiven korreliert [45] (Tabelle 2).

Tabelle 2 : Cefpodoxim bei akuter Otitis media, Vergleich mit Amoxicillin und Clavulansäure, Studie 2 (6) [Gehanno et al. 1992]

Befunde*	Cefpodoxim	Amoxicillin u. Clavulansäure	Unterschied

Normaler otoskopischer Befund	81,1 % (90/111)	63,8 % (60/94)	signifikant
Normales Tympanogramm	78,0 % (90/111)	61,4 % (60/94)	signifikant
Seröse Otitis	14,4 % (90/111)	28,7 % (60/94)	signifikant
* Befunde bei Nachuntersuchung (10-20 Tage nach Behandlungsende)			

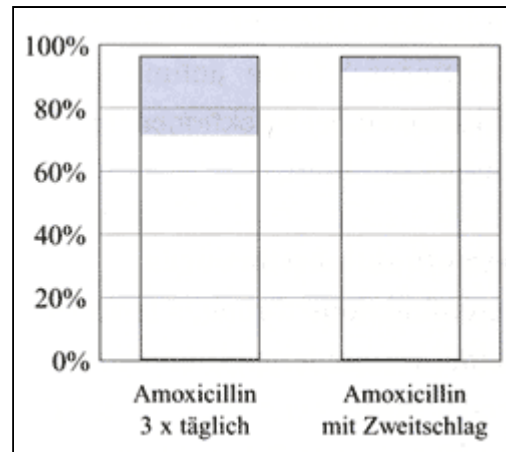
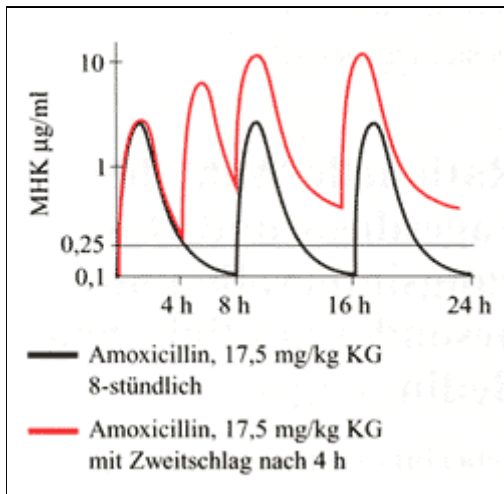
Diese Ergebnisse scheinen im Moment nach bisherigen Gesichtspunkten nicht erklärbar. Vergleicht man jedoch die Interaktion Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Amoxicillin und Cefpodoxim Proxetil, kann man feststellen, dass nach Gabe von 50 mg/kg KG Amoxicillin, aufgeteilt auf 3 Tagesdosen, der MHK-Wert für *H. influenzae* nur für 50% der Zeit bis zur nächsten Dosis im Mittelohrsekret überschritten wird, vorausgesetzt, dass das Präparat in 8-stündlichen Intervallen verabreicht wird. Nach Gabe von Cefpodoxim Proxetil in einer Tagesdosis von 12-15 mg/kg KG, aufgeteilt auf 2 Dosen, beobachtet man über dem MHK-Wert liegende Wirkstoffkonzentrationen für *Moraxella catarrhalis* für 90% der Zeit bis zur 2. Dosis, bei *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* und Pneumokokken für 100% der Zeit [46].

Abbildung 6 zeigt den Konzentrationsverlauf von Amoxicillin im Mittelohrsekret nach Gabe von 20 mg/kg KG 8-stündlich (schwarze Linie) und mit dem sog. „Zweitschlag“, wobei eine zusätzliche Dosis nach 4 Stunden verabreicht wird (rote Linie). Bei einer 8-stündlichen Verabreichung wird der MHK-Wert für *H. influenzae* nur für 50% der Zeit überschritten, beim „Zweitschlag“ über 100% der Zeit in den ersten 24 bzw. 32 Stunden.

Dieses Phänomen wurde in einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie an 100 Patienten untersucht: Nach Gabe von 60 mg/kg KG Amoxicillin, auf 2 bzw. 3 Tagesdosen aufgeteilt, wurde bei 25% und 26,5% der Patienten resp. 18-24 Tage nach Therapieende ein persistierender Paukenhöhlenkatarrh beobachtet. Im Gegensatz dazu persistierte beim sog. „Zweitschlag“ mit Verabreichung einer zusätzlichen Dosis von 20 mg/kg KG 4 Stunden nach der ersten Gabe (80 mg/kg KG Tagesdosis am ersten Tag) nur bei 8% der Patienten ein Tuben-Paukenhöhlenkatarrh. Eine Verdoppelung der Erstdosis kann hingegen zu einer Überschreitung des Resorptionsmaximums führen und hat keine wesentlich höheren Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Paukenhöhlensekret zur Folge (Abbildung 7) [47].

Abbildung 6: Konzentrationsverlauf von Amoxicillin im Mittelohrsekret nach Gabe von 20 mg/kg KG 8-stündlich (schwarze Linie) und mit dem sog. Zweitschlag, wobei eine zusätzliche Dosis nach 4 Stunden verabreicht wird (rote Linie)

Abbildung 7: Behandlungsergebnisse bei akuter Otitis media: Paukenhöhlenkatarrh 3 Wochen nach Therapieende, a) 3x tägliche Gabe, b) "Zweitschlag" 4x20 mg/kg KG



Bei Verabreichung von Makrolid-Antibiotika, z.B. von Clarithromycin, wird diese Dosierungsstrategie bereits durch die Gabe von Klacid pro® (Verdoppelung der Dosis am ersten Tag) erfolgreich praktiziert. Allerdings besteht für Clarithromycin kein Transportmaximum im therapeutischen Dosierungsbereich.

Rationelle Wahl der Tagesdosis und Dosierungsintervalle unter besonderen klinischen Bedingungen

Leberfunktionsstörungen

Eine antimikrobielle Therapie kann einerseits eine bestehende Leberfunktionsstörung verstärken, andererseits durch die verminderte Glukuronierung und Ausscheidung der Substanz bei bestehender Leberfunktionsstörung zu Kumulation führen. Nachdem bisher keine Parameter beschrieben wurden, anhand derer eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion möglich wäre, sind Antibiotika und Chemotherapeutika, die in der Leber metabolisiert werden, zu vermeiden. Zu diesen Substanzen gehören in erster Linie Makrolid-Antibiotika und Lincosamine, Rifampicin und praktisch alle Tuberkulostatika, Tetrazykline und Metronidazol. Bei Leberfunktionsstörungen sind meist auch die Wirkstoffkonzentrationen in der Galle vermindert, woraus eine eingeschränkte antimikrobielle Wirksamkeit bei Infektionen der Gallenwege resultiert.

Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen resultieren in einer verminderten Elimination der Wirksubstanz. Dadurch kommt es zu Kumulation und Toxizität, die wiederum die Nierenfunktionsstörung verstärkt. So kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion bereits durch therapeutische Dosen von Aminoglykosiden zu Innenohrschwerhörigkeit und neurologischen Reaktionen mit muskulärer Hypotonie, bei Verabreichung von Imipenem-Cilastatin zu Krampfanfällen, und nach Gabe von Penicillin zu neuromuskulärer Hyperexzitabilität kommen. Eine Nierenfunktionsstörung steigert die Nephrotoxizität von Aminoglykosiden und Glykopeptiden. Die toxische Wirkung von Aminoglykosiden kann durch Interaktion mit anderen Medikamenten, z.B. Furosemid, durch Konkurrenz in der Elimination verstärkt

werden. Die gleichzeitige Gabe von Fosfomycin reduziert die Nephrotoxizität dieser Präparate. Eine Dosisanpassung erfolgt bei den meisten Medikamenten anhand der Kreatinin-Clearance durch Anpassung der Tagesdosis. Die Dosisanpassung kann aber auch dadurch erfolgen, dass als erste Dosis die Regeldosis verabreicht wird und entsprechend der Kreatinin-Clearance die Dosierungsintervalle verlängert werden. Die Feinabstimmung erfolgt durch die Bestimmung der Talspiegel. Aminoglykoside, Glykopeptide und Cephalosporine der I. Generation bedürfen im Fall einer Nierenfunktionsstörung unbedingt einer Dosisanpassung.

Schlussfolgerung

Es bestehen erhebliche Unterschiede in der Resorption, Verteilung und im Metabolismus von Antibiotika in verschiedenen Lebensabschnitten. Dadurch kann man nicht mit einer regulären Pharmakodynamik, wie sie bei Erwachsenen zur Definition von effektiven Tagesdosen und Dosierungsintervallen geführt hat, rechnen. Dies führt nicht selten zu subinhibitorischen Konzentrationen von Antibiotika mit verzögerter klinischer Besserung, Übergang in eine chronisch schwelende Infektion und Induktion/Selektion von resistenten Mikroorganismen. Die Beachtung der für Säuglinge und Kleinkinder relevanten Änderungen ermöglicht eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Literatur:

1. Baquero F.: „Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study.“ *J. Antimic. Chemoth.* 38 Suppl. A (1996) 117-132.
2. Felmingham D., Grüneberg R.N.: „The Alexander Project 1996 – 1997. Latest susceptibility data from this institutional study of bacterial pathogens from community acquired lower respiratory tract infections.“ *J. Antimic. Chemoth.* 46 (2000) 767-773.
3. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., Baquero F.: „Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infections is an important aim of anti bacterial therapy.“ *J. Antimic. Chemoth.* 47 (2001) 129-140.
4. Gilman J.T., Gal P.: „Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. A quiet frontier.“ *Clin. Pharmacokinet.* 23 (1992) 1-9.
5. Abdel-Rahman S., Kearns G.L.: „The pharmacokinetic – pharmacodynamic interface: Determinants of Anti-infective Drug Action and Efficacy in Pediatrics.“ In Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases II* (2004) 2965-2987. Saunders.
6. Bourne Ed: „A first Course of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.“ <http://gaps.cpb.ouhsc.edu> 2001.
7. Ritschel W.A., Kearns G.L.: „Pediatric Pharmacokinetics.“ In Ritschel und Kearns: *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 5th Ed. American Pharmaceutical Association (1999) 304-321.
8. Reed M.D., Blumer J.L.: „Therapeutic drug monitoring in the pediatric intensive care unit.“ *Ped. Clin. North. Am.* 42 (1994) 1127-1143.
9. Kearns G.L.: „Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges.“ *J. Allergy Clin. Immunol.* 106 Suppl. (2000) 128-138.
10. Guggenbichler J.P., Kienel G.: „Pharmakokinetische Untersuchung mit neuen galenischen Zubereitungen von Cephalexin.“ *Päd. Pädol.* 13 (1978) 315-320.
11. Guggenbichler J.P.: „Resorption oral verabreichter Antibiotika und Chemotherapeutika bei Kindern und ihre Beeinflussung.“ *Päd. Pädol.* 17 (1982) 565-584.
12. Leeder J.S., Kearns G.L.: „Pharmacogenetics in pediatrics.“ *Ped. Clin. North. Am.* 44 (1997) 55-77.
13. Weingärtner L.: „Experience with Amoxicillin in neonates and premature babies.“ *Int. J. Clin. Pharm. Ter. Tox.* 15 (1977) 184-188.

14. Renner Ch., Überall M., Guggenbichler J.P.: „Unpublizierte Beobachtungen“ (1992).
15. Hughes G.S.: „The effect of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxim proxetil.“ *Clin. Pharm. Ther.* 46 (1989) 647-685.
16. Guggenbichler J.P.: „Unpublizierte Beobachtungen bei 6 Säuglingen <3 Monate.“ 1996.
17. Frascini F., Scaglione F., Demartini G.: Clarithromycin clinical pharmacokinetics.“ *Clin. Pharmacokinetics* 25 (1993) 189-204.
18. Guggenbichler J.P., Tacacs F.: „Relative klinische Bioverfügbarkeit der Kombination Trimethoprim-Sulfametrol nüchtern und nach einer Mahlzeit bei Kindern.“ *Päd. Pädol.* 15 (1980) 305-320.
19. McCracken G.: „Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: Effect of feeding on bioavailability.“ *Pediatrics* 62 (1978) 738-743.
20. Petrick R.J., Kleimann K.: „Meal interference with antibiotics administered orally in hospitals.“ *Am. J. Hosp. Pharm.* 32 (1975) 1008-1013.
21. Elliott J.P.: „Effect of acute gastrointestinal disorders on the bioavailability of antibiotics.“ *Chemoth. Rev.* 3 (1976) 254-268.
22. Parsons R.L., Paddock G.M.: „Drug absorption of two antibacterial drugs cepha-lexin and co-trimoxazol in malabsorption syndromes.“ *J. Antimic. Chemoth.* 1 Suppl (1975) 59-67.
23. Guggenbichler J.P.: „Resorption oral verabreichter Antibiotika und Chemotherapeutika bei Kindern und ihre Beeinflussung.“ *Päd. Praxis.* 27 (1982) 669-695.
24. Kastner U., Guggenbichler J.P.: „Influence of Macrolide Antibiotics on promotion of Resistance in the oral flora of children.“ *Infection* 29 (2001) 251-256.
25. Black M.E., Hruby D.E.: „A single amino acid substitution abolishes feedback inhibition of vaccinia virus thymidine kinase.“ *J. Biol. Chem.* 267 (1992) 9743-9748.
26. Kearns G.L., Young R.A., Jacobs R.F.: „Cefotaxime dosing in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosing interval.“ *Clin. Pharmacokinetics.* 4 (1992) 284-297.
27. Raucy J.L., Allen S.W.: „Recent advances in P 450 Research.“ *Pharmacogenomics J.* 1 (2001) 178-186.
28. Periti P., Mazzei Th., Mini E., Novelli A.: „Pharmacokinetic drug interactions of macrolides.“ *Clin. Pharmacokinetics* 23 (1992) 105-131.
29. Principi N., Esposito S.: „Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in pediatric patients.“ *Drug Saf.* 20 (1999) 25-41.
30. Autret E.: „Comparative safety and efficacy of cefpodoxime proxetil and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute maxillary sinusitis in children.“ 18th Intern. Congress of Chemoth. 26 Suppl. E (1990) 29-34.
31. Chalmers J.P., Tiller D.J.: „Effects of treatment on the mortality rate in septicemia.“ *BMJ* 2 (1969) 338-341.
32. Craven D.E., Kollisch N.R., Hsieh C.R.: „Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*. Comparison between β lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin sensitive *Staphylococcus aureus*.“ *J. Infect. Dis.* 147 (2001) 137-143.
33. Craig W.A.: „Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics.“ *Ear Nose Throat J.* 77 Suppl. (1998) 7-11.
34. Craig W.A., Ebert S.C.: „Killing and re-growth of bacteria in vitro. A review.“ *Scand. J. Infect. Dis.* 74 Suppl. (1991) 63-70.
35. Hanberger H., Nilsson L.E., Maller R., Nilsson M.: „Pharmacodynamica of β lactam antibiotics on Gram-negative bacteria: initial killing, morphology and postantibiotic effect.“ *Scan. J. Inf. Dis. Suppl.* 74 (1991) 118-123,
36. Begg E.J., Peddie B.A., Chambers S.T., Boswell D.R.: „Comparison of gentamicin dosing regimens using an in vitro model.“ *J. Antimic. Chemoth.* 29 (1992) 427-433.
37. Guggenbichler J.P., Semenitz E., König P.: „Kill kinetics and regrowth pattern of bacteria exposed to antibiotic concentrations simulating those observed in vivo.“ *J. Antimic. Chemoth.* 15 Suppl. A (1985) 139-146.
38. Guggenbichler J.P., Allerberger F., Bonatti H., Semenitz E., Dierich M.P.: „Absterbekinetik unter fluktuierenden Konzentrationen von Antibiotika.“ *Wiener Klin. Wochenschr.* 101 (1989) 224-229.
39. König P., Guggenbichler J.P., Semenitz E., Foisner W.: „Kill kinetics of bacteria under fluctuating concentrations of various antibiotics. II description of experiments.“ *Chemotherapy* 32 (1986) 44-58.
40. Guggenbichler J.P.: „Eigene unpublizierte Beobachtungen“ (1991).

41. Vogelman B., Gudmundsson S., Leggett J.: „Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model.“ J. Inf. Dis. 158 (1988) 831-847.
42. Gengo F.M., Mannion T.W., Nightingale C.H., Schentag J.J.: „Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of methicillin in curative treatment of experimental endocarditis.“ J. Antimicrob. Chemoth. 14 (1984) 619-631.
43. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D., Yagupsky P., Fliss D.M., Leiberman A.: „Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved outcome.“ Pediatric Infectious Dis. Journal 17 (1998) 778-782.
44. Gillespie M.B.: „Recurrent otitis media in children.“ JAMA 289 (2003) 1383-1384.
45. Gehanno P.: „Twice daily cefpodoxime proxetil compared with thrice daily amoxicillin/clavulanic acid for treatment of acute otitis media in children.“ Scan. J. Infect. Dis. 26 (1994) 577-584.
46. Safran C.: „Cefpodoxime proxetil: dosage, efficacy and tolerance in adults suffering from respiratory tract infections.“ J. Antimicrob. Chemoth. Suppl. E (1990) 93-101.
47. Guggenbichler J.P.: „Eigene unpublizierte Beobachtungen“ (1991).

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. J. Peter Guggenbichler
Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Loschgestraße 15
E-Mail: prof.guggenbichler@gmx.de

[zurück zum Inhalt](#)

Nosokomiale Infektionen in der Intensivmedizin - Inzidenz und Diagnose

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Inzidenz**
 - **Spezifische nosokomiale Infektionen**
 - **Nosokomiale Pneumonien**
 - **Nosokomiale Harnwegsinfektionen**
 - **Weitere Fremdkörper-assoziierte Infektionen**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Nosokomiale Infektion, verminderte körpereigene Abwehr, implantierbare Fremdkörper, multiresistente Mikroorganismen

Zusammenfassung

Nosokomiale Infektionen sind ein häufiges Ereignis im Krankenhaus. Diese Infektionen werden in ca. 75% durch implantierbare Biomaterialien verursacht. Diese implantierbaren Kunststoffe sind einerseits in der Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken, andererseits sind sie besonders leicht bakteriell besiedelbar. Pathomechanismen sind eine verminderte körpereigene Abwehr und die gute Haftfähigkeit bakterieller Mikroorganismen und von Pilzen an Kunststoffen, wo sie von der körpereigenen Abwehr nicht mehr angreifbar sind. Dadurch sind Fremdkörper-assoziierte Infektionen mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität, insbesondere in der Kinderheilkunde, verbunden. Präventiven Maßnahmen ist daher besondere Bedeutung beizumessen.

Key-words:

Nosocomial infections, impaired host defense mechanisms, implantable biomaterials, multiresistant microorganisms

Summary

Nosocomial infections are frequent events in hospitals. Approximately 15% of patients in intensive care units and 3.5% of patients admitted to a regular ward suffer from a hospital acquired infection not present at the time of admission. These infections result in approximately 75% of patients from implantable biomaterials. These foreign bodies e.g. central venous catheters, endotracheal tubes and transurethral catheters are indispensable in the management of critically and chronically ill patients, improve the therapeutic outcome substantially, save human lives and greatly enhance the quality of life of these patients. At the same time these plastic devices in use at present are easily colonized with bacteria and fungi. Multiresistant nosocomial pathogens are the most common organisms colonizing the outer and inner surface of

these plastic devices. The common pathomechanism of all foreign body related infections is a decreased bodys defense mechanism largely due to the inherent disease process leading to the admission to the hospital and/or concomitant immunosuppressive therapy. Also the strong adherence of bacteria on plastic surfaces plays an important role. A thick biofilm is formed within 24 hours on the entire surface of these plastic devices once inoculated with a small number of bacteria. Septic infections originating from these implantable foreign bodies are difficult to diagnose and great discrepancies exist regarding the true incidence. These infections result in a substantial morbidity and mortality particularly at either end of life i.e. in premature and newborn infants and in the elderly. The treatment of nosocomial infections puts a large burden on the health budget.

Einleitung

Eine im Krankenhaus erworbene Infektion wird als nosokomiale Infektion bezeichnet, wenn sie bei der Aufnahme in ein Krankenhaus weder als Inkubation noch als manifeste Erkrankung besteht [1]. Durch das Auftreten 48 -72 Stunden nach der Aufnahme lassen sich nosokomiale Infektionen von ambulant erworbenen (community acquired) Infektionen weitgehend abgrenzen.

Zwei Schlüsselfaktoren sind für das Auftreten einer nosokomialen Infektion verantwortlich:

1) Verminderte körpereigene Abwehr:

Diese besteht bei vielen Patienten bereits auf der Basis ihrer Grundkrankheit, die zur stationären Aufnahme führt. Es sind dies Frühgeburtlichkeit oder hohes Alter, Malnutrition, Fehlbildungen, Tumorerkrankungen und die Verabreichung von Medikamenten wie Zytostatika, Kortikosteroide, Cyclosporin A, die die körpereigene Abwehr einschränken. Auch Diabetes mellitus, Alkoholismus, chronische Lungenerkrankungen beeinträchtigen die körpereigene Abwehr erheblich [2]. Die körpereigene Abwehr ist nach einem großen chirurgischen Eingriff, aber auch bei Traumata und ausgedehnten Brandverletzungen wesentlich eingeschränkt. Eine Infektion führt durch die Freisetzung von Interleukin 10 und anderen antiinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-Rezeptor-Antagonisten und TNF-Rezeptoren zu einer Art "Immunparese" und einem weiteren, wesentlich gesteigerten Risiko für infektiöse Komplikationen [3]. Gleichzeitig sind auch unspezifische Abwehrmechanismen wie die mukoziliäre Clearance bei intensivbehandelten Patienten wesentlich beeinträchtigt. Die Implantation von Fremdmaterial wie zentralen Venenkathetern, Kathetern zur Harnableitung oder die endotracheale Intubation umgeht spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen des Körpers und hat zur Folge, dass fakultativ pathogene Mikroorganismen auch bei intakter Abwehr nur schwer eliminiert werden können [4].

2) Besiedlung mit pathogenen oder fakultativ pathogenen Mikroorganismen:

Prinzipiell kann jeder Keim einschließlich apathogener Mikroorganismen der normalen Flora für eine nosokomiale Infektion verantwortlich sein. Bei den Mikroorganismen, die bei einer nosokomialen Infektion isoliert werden, handelt es sich meist um multiresistente Mikroorganismen wie MRSA, multipel resistente Enterokokken oder Gram-negative Mikroorganismen wie *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* mit "extended spectrum"- β -Laktamasen sowie *C. albicans*. Überwachungsdaten im SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance)-Projekt zeigten, dass gegenwärtig Gram-positive Mikroorganismen mit 60% bei nosokomialen Infektionen überwiegen, während Gram-negative Mikroorganismen nur 27% ausmachen [4]. In der EPIC-Studie wurden folgende Mikroorganismen nach Häufigkeit isoliert: *S. aureus* (30%), *Pseudomonas*

aeruginosa (29%), Coagulase-negative Staphylokokken (19%), *Candida spp.* (17%), *E. coli* (13%), Enterokokken (12%), *Acinetobacter* (9%) und *Klebsiella spp.* (8%) [5]. In der Kinderheilkunde spielen zudem *Enterobacter cloacae*, z.B. bei Patienten mit Harnwegsfehlbildungen unter Antibiotikaprophylaxe oder bei Patienten unter antineoplastischer Behandlung, eine große Rolle. Auch hier kommt implantierbaren Biomaterialien eine zunehmende Bedeutung zu, da Mikroorganismen auf Biomaterialien gut haften und rasch proliferieren [6].

Übertragungswege

Die Übertragungswege dieser Mikroorganismen bestehen entweder in einer exogenen Kolonisation durch Kontamination über die Hände des Personals oder durch kontaminiertes Equipment wie Beatmungsgeräte und Aerosole [7]. Das Hauptreservoir dieser multiresistenten Kolonisationskeime ist jedoch die körpereigene Flora im Oropharynx, im Intestinal- und Urogenitaltrakt. Dabei ist heute bekannt, dass nicht nur lebende Mikroorganismen, sondern auch Keimbruchstücke über bakterielle Translokation die proinflammatorische Entzündungskaskade anheizen und zum klinischen Bild einer Sepsis, dem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), jedoch ohne Keimnachweis im Blut, führen [8]. Sedativa, Antazida zur Stressulkusprophylaxe, Kortikosteroide, eine vorangegangene Antibiotikatherapie und multiple Bluttransfusionen wurden als weitere Risikofaktoren identifiziert [9].

Entscheidend für die Entstehung einer nosokomialen Infektion ist die Kolonisation von Oberflächen. Das betrifft sowohl die Schleimhäute als auch die implantierten Biomaterialien. Bei der Behandlung lebensbedrohlich kranker und chronisch kranker Patienten sind implantierbare Kunststoffe zur Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und zur Steigerung der Lebensqualität nicht mehr verzichtbar. Sie werden neben vielen anderen Einsatzmöglichkeiten als nicht tunnelierte zentralvenöse Kurzzeitkatheter bei intensivgepflegten Patienten und zu Beginn einer Hämodialyse sowie als tunnelierte Langzeitkatheter bei onkologischen Patienten zur kontinuierlichen Verabreichung von Infusionslösungen, Blutprodukten und Medikamenten sowie als endotracheale Tuben, als Ureterkatheter zur Harnableitung, zur Wunddrainage oder als Ventrikeldrainagen etc. verwendet.

Katheter-assoziierte Infektionen können auf mehreren Wegen entstehen (Abbildung 1):

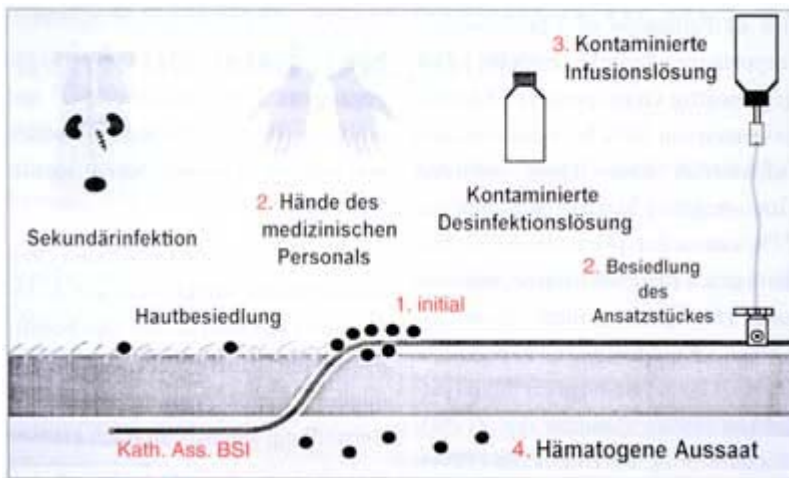
1) Bei der extraluminalen Infektion geht die Kolonisation des Katheters von der Einstichstelle aus, wobei Mikroorganismen der Hautflora entlang der Außenseite des Katheters in die Tiefe wandern. Dieser Infektionsweg besteht vor allem in den ersten Tagen nach dem Legen des Katheters, insbesondere wenn bei der Implantation des Katheters nicht größte Asepsis gewahrt wird [10].

2) Der luminale Infektionsweg gewinnt bei längerer Liegedauer an Bedeutung, wobei ab dem 5. Liegetag die Majorität der Katheter, ausgehend vom Luer-Lock, auf der Innenseite besiedelt werden. Die Mikroorganismen gelangen durch das Konnektionsstück in das Katheterlumen. Bei tunnelierten, mit Cuff versehenen Langzeitkathetern vom Hickman-Typ ist dies praktisch der einzige Infektionsweg [11].

3) Auch eine Kontamination der Infusionslösung kann als Quelle einer nosokomialen Katheter-assoziierten Infektion in Frage kommen. Z.B. Mischbeutel bei parenteraler Ernährung können bei der Zubereitung bakteriell kontaminiert werden, wenn sie nicht in einer Laminar-Flow-Einheit gemischt werden [12]. Das selbe gilt auch für Tenckhoff-Katheter zur Peritonealdialyse (CAPD).

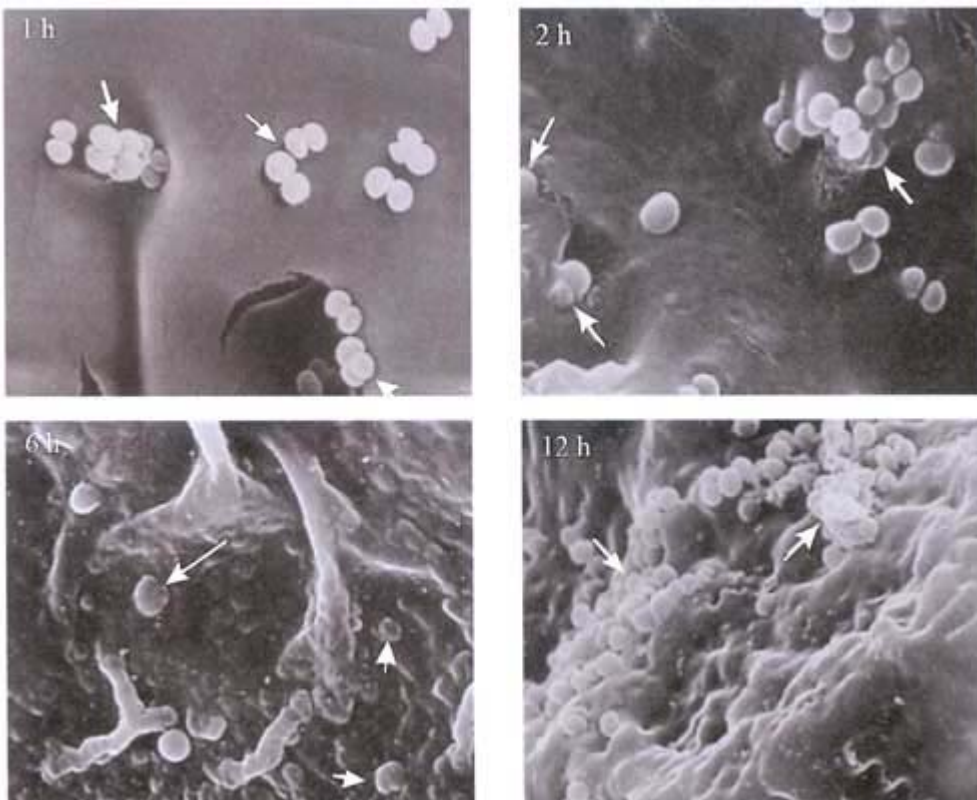
4) Letztlich können auch Mikroorganismen, die sich im Rahmen einer Bakteriämie oder Sepsis in der Blutbahn befinden, den intravasalen Teil des Katheters, insbesondere bei Thrombenbildung, besiedeln.

Abbildung 1: Pathogenese der Katheterinfektionen (Widmer 1993)



Der Nachteil bisher benutzter Kunststoffe ist die leichte, aber folgenschwere Besiedelbarkeit mit Bakterien und Pilzen. Daraus resultieren einerseits lokale Infektionen an der Eintrittsstelle, aber auch lebensbedrohliche Komplikationen wie die Katheter-assoziierte Blutstrominfektion (BSI), eine septische Thrombophlebitis, Endokarditis und metastatische Infektionen in verschiedenen Organen (Lunge, Meningen/Gehirn, Knochen, Niere) [13] (Abbildung 2a, b, c, d).

Abbildung 2: Proliferation von Mikroorganismen auf Kunststoffoberflächen



Inzidenz

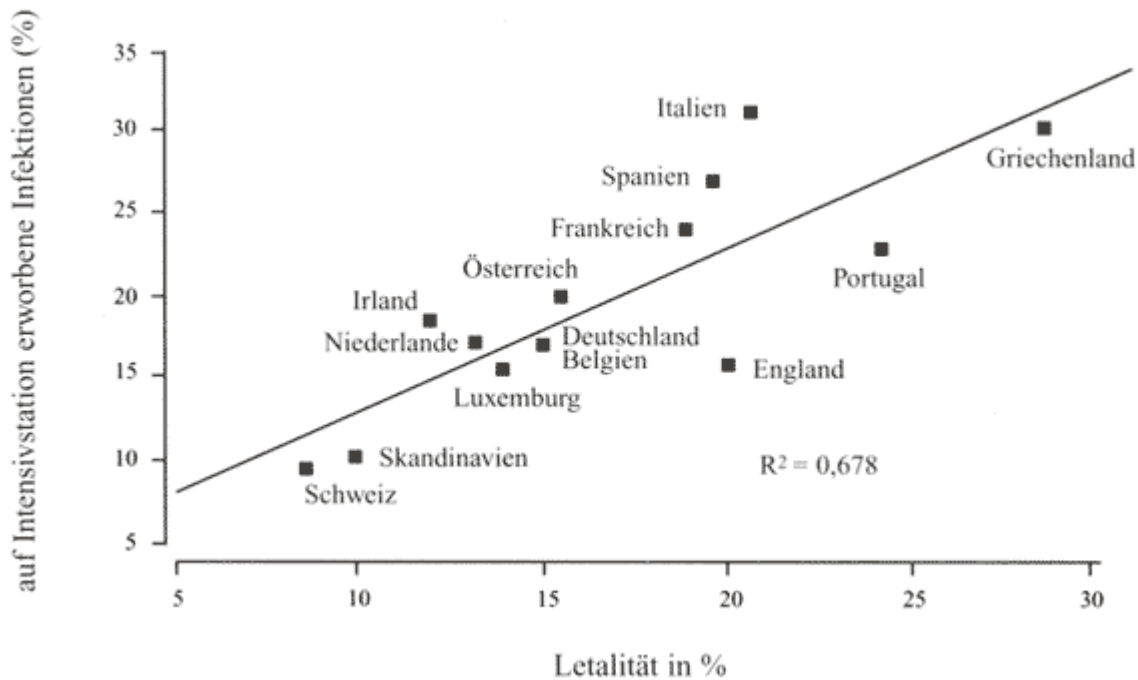
Nosokomiale Infektionen sind ein häufiges Problem: In einem Unterhausbericht des englischen Parlaments aus dem Jahr 2000 wird über 100.000 Fälle von nosokomialen Infektionen in Großbritannien mit mindestens 5.000 Todesfällen berichtet, was zu einem großen Aufruhr in der Öffentlichkeit führte [14]. Die Deutsche Ärztezeitung vom Februar 2004 berichtet, dass nach Angaben des Robert-Koch-Institutes in Deutschland pro Jahr etwa 600.000 Patienten an einer nosokomialen Infektion erkrankten [15]. Dies wurde von der Ärzteschaft mit Unglauben und Verwunderung ohne weiteren Kommentar registriert.

Die klinische Diagnose einer nosokomialen, insbesondere einer Katheter-assoziierten Infektion kann beim multimorbiden Intensivpatienten, nach großen chirurgischen Eingriffen, Polytrauma, Myokardinfarkt oder Schlaganfall schwierig sein. Insgesamt hängt die Inzidenz und Letalität nosokomialer Infektionen von einer Vielzahl von Variablen ab: Es wurde über Inzidenzraten zwischen 9 und 37% berichtet. Sie hängen allerdings wesentlich von der Art des Krankenhauses, der Intensivstation, der Patientenpopulation und den Definitionen, die man für das Vorliegen einer nosokomialen Infektion anlegt, ab. Entsprechend der NIDEP (Nosokomiale Infektionen in Deutschland - Erfassung und Prävention)-Studie mit 15.000 Klinikpatienten aus dem Jahr 1994 infizieren sich bei Klinikaufenthalten 15,3% der Patienten auf Intensivstationen und 3,8% der Patienten auf chirurgischen Stationen [16]. Nach der Häufigkeit gegliedert sind es Harnwegsinfekte (40%), Infekte der unteren Luftwege (20%), Wundinfektionen (15%) und Sepsis (8%). In einer Untersuchung des National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)-Systems, bei der die Krankenakten von 498.998 Patienten beurteilt wurden, sind 83% der nosokomialen Pneumonien mit einem liegenden endotrachealen Tubus und künstlicher Beatmung, 97% der nosokomialen Harnwegsinfektionen mit einem Blasen-Nieren- Katheter oder einem Ureterstent und 87% der Fälle von Sepsis mit einem zentralen Venenkatheter assoziiert [17].

Eine der größten Datensammlungen bezüglich nosokomialer Infektionen liegt in der EPIC-Studie aus dem Jahr 1992 vor. In dieser 1-Tages-Punkt-Analyse wurden aus 2.064 Intensivstationen in Westeuropa 10.038 Patienten beurteilt. 4.501 Patienten litten an einer Infektion und 21% davon an einer im Krankenhaus erworbenen Infektion. Gleichzeitig wurde auch die Prävalenz und die Letalität nach Ländern beurteilt [5].

Die Inzidenz hängt auch wesentlich von der Pflegeintensität und der Qualität präventiver Maßnahmen, wie einer speziellen hygienischen Ausbildung des Pflegepersonals sowie strikter Asepsis bei der Pflege der Patienten - insbesondere der Pflege implantierter Biomaterialien - ab. Ein Faktor, der sich intensiv auf die Inzidenz nosokomialer Infektionen im Allgemeinen, insbesondere aber auf die Inzidenz Katheter-assoziiierter Infektionen auswirkt, ist die Pflegeintensität. Bei einer Abnahme der Pflegeintensität, d.h. bei verminderter Personaldecke, ist die Rate an Katheter-assoziierten Infektionen um ein Vielfaches gesteigert [40]. Außerdem bestehen weitere Variable wie die Anzahl der Manipulationen am Katheteransatz und insbesondere die Zahl der Blutentnahmen aus dem Katheter [41]. Aber auch der Transfer auf eine Normalstation hat einen Einfluss, wobei auf die Diagnose einer Katheter-assoziierten BSI häufig weniger Augenmerk gelegt wird und Infektionen mit dem gegenwärtigen Meldesystem auch nicht erfasst werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Korrelation zwischen Prävalenz von auf Intensivstationen erworbenen Infektionen und der Letalität nach Ländern [2]



In Südeuropa besteht sowohl eine höhere Inzidenz als auch eine höhere Letalität im Vergleich zu den skandinavischen Ländern und der Schweiz. Deutschland und Österreich liegen sowohl bezüglich Inzidenz als auch Letalität im Mittelfeld.

Nosokomiale Infektionen sind mit einer wesentlich erhöhten Morbidität, einer um mindestens 10 Tage verlängerten stationären Verweildauer und dadurch mit Kosten von ca. 10.000 Euro bis 32.000 \$ pro Fall verbunden [18,19]. Je nach verwendeter Definition wurde eine Letalität zwischen 4 und 25% beschrieben [20, 21].

Spezifische nosokomiale Infektionen

Katheter-assoziierte Infektionen

Bei der Beurteilung der Inzidenz Katheter-assoziiierter Infektionen bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den publizierten Daten. Seit 1970 wurden durch das **NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance)**-System des CDC Daten bezüglich der Inzidenz Fremdkörper-assoziiierter nosokomialer Infektionen in ca. 300 Kliniken in den USA erhoben. Zwischen 1992 und 2001 berichteten Kliniken, die am NNIS-System teilnahmen, ZVK-assoziierte Infektionsraten zwischen 2,9/1.000 Kathetertage (auf kardiochirurgischen Intensivstationen) und 11,3 (auf neonatologischen Intensivstationen bei Frühgeborenen < 1.000 g) pro 1.000 Kathetertage [22].

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erfasste als nationale Referenzdatenbank zwischen 1996 und 2002 Daten von 1.282.564 ZVK-Tagen aus 274 regelmäßig teilnehmenden Intensivstationen in Deutschland [23]. Dabei wurde ein Mittelwert bei der Anwendung der CDC-Definitionen von 1,8 Fällen pro 1.000 ZVK-Tage beobachtet. Es bestanden jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Intensivstationen. Die geringste Rate wurde auf neurochirurgischen Intensivstationen (1,0/1.000 Kathetertage), die höchste Rate auf

pädiatrischen Intensivstationen (5,5/1.000 Kathetertage) beobachtet. Die statistischen Daten beruhen jedoch auf einer freiwilligen Meldung des Infektionsgeschehens. Gleichzeitig wurde jedoch seit 1997 eine erhebliche Zunahme der Isolate von MRSA auf über 25% nachgewiesen.

Die in der KISS-Studie (1,7/1.000 Kathetertage) erhobenen Daten liegen erheblich niedriger als die im NNIS-System für US-amerikanische interdisziplinäre Intensivstationen ermittelte Rate von 4,5 ZVK-assoziierten BSI pro 1.000 Kathetertage, die nach Analyse von 600.367 ZVK-Tagen errechnet wurde. Auch in der neuesten internationalen Literatur wurden erheblich höhere Inzidenzdaten beschrieben: Safdar und Maki gehen 2002 von einer Rate an Katheter-assoziierten Infektionen von 5,9 BSI pro 1.000 Kathetertage aus und schätzen das Auftreten einer ZVK-assoziierten BSI in den USA auf 250.000 Fälle pro Jahr [42]. Donnelly schätzt die Inzidenz auf über 200.000 Fälle von nosokomialen BSI in den USA, 90% davon Katheter-assoziiert [43]. Hiramatsu spricht ebenso von > 200.000 Fällen von Katheter-assoziierten Infektionen jährlich in den USA [44].

Diese Unterschiede bedürfen einer Beurteilung bzw. einer Erklärung:

Bei der Bewertung der Inzidenz der BSI sind zahlreiche Variable wie Größe und Art der Klinik, Art des zentralen Venenkatheters (tunneliert versus nicht tunneliert), Anzahl der Lumina, Art und Schwere der Grundkrankheit und das Lebensalter zu berücksichtigen. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Situation, in der ein Katheter gelegt wurde, d.h. als Notfallkatheter unter limitierten aseptischen Kautelen oder als elektiver Eingriff im Operationssaal. Auch Unterschiede in den verwendeten Definitionen einer Katheter-assoziierten BSI führen zu erheblichen Unklarheiten. Der Begriff der Katheter-assoziierten Sepsis ist in der Fachliteratur mindestens doppelt besetzt, einmal im Sinne der klinischen Studien zur Sepsis-Prävention (z.B. in randomisierten klinischen Studien mit imprägnierten Kathetern), andererseits im Sinne von Surveillance-Studien [26].

Bei 17 kontrollierten, randomisierten prospektiven Vergleichsstudien eines antimikrobiell ausgestatteten Katheters mit einem unbehandelten Kontrollkatheter entsprach keiner der Kontrollkatheter der Inzidenz im Rahmen der RKI-Daten. Bei 2 Studien lag die Inzidenz beim Kontrollkatheter mit 2,1 und 2,6 BSI/1.000 Kathetertage in der Größenordnung der KISS- bzw. NNIS-Daten. In 15 Studien wurde bei Kontrollkathetern eine erheblich höhere Inzidenz, die zwischen 3,8 und 14,2/1.000 Kathetertage liegt, beobachtet (Tabelle 1) [47].

In einer eigenen multizentrischen Studie unter Verwendung eines mit Nanosilber antimikrobiell ausgestatteten Katheters ergab sich bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 12,2 Tagen bei insgesamt 294 Patienten mit einem Kontrollkatheter eine Rate an BSI von 12,2% [42].

Tabelle 1: Infektionsrate von Kontrollkathetern im Rahmen kontrollierter Studien ohne antimikrobiell ausgestattete Vergleichskatheter

Autor	Patienten- anzahl	Liegedauer in Tagen	Infektionsrate in %
Tennenberg	145	5,3	6,2
Maki	195	6,0	4,6
Hannan	60	8,0	7,0

Bach	117	7,7	2,6
Heard	157	9,0	3,8
Collin	139	7,3	2,9
Ciresi	127	9,1	11,7
Pemberton	40	11	7,5
Trazzera	99	6,7	5,1
George	35	--	8,6
Karthaus	55	16	14,2
Ranuci	100	8	5,5
Corral	104	13	4,0
Raad	151	6,0	5,0
Böswald*	86	12,0	14,5
Böswald*	226	12,5	12,2
Ramsay	189	10,9	2,1

* gesicherte und wahrscheinliche Katheter-assoziierte Infektionen

Patientenbezogene Variable

Altersabhängigkeit

Besonders auffällig ist die Altersabhängigkeit von Katheter-assoziierten Infektionen: Bei pädiatrischen Intensivstationen wurde ein Mittelwert von 5,5/1.000 Kathetertage mit einer Streubreite zwischen 3,6/1.000 (25%) und 10,3/1.000 Kathetertage (75 Perzentile) gefunden [24].

Gemäß NNIS-Bericht vom Januar 1992 bis Juli 2002 wurde auf 74 pädiatrischen Intensivstationen in den USA ein Mittelwert von 7,4/1.000 Kathetertage mit einer Variation zwischen 1,3 (10%) und 11,9 (90%) erhoben [25, 26]. Eine weitere Erhebung von nosokomialen Infektionen in 50 pädiatrischen Intensivstationen in den USA ergab einen Mittelwert von 8,6 BSI pro 1.000 Kathetertage [27]. Die höchsten Raten wurden bei Nabelvenen- oder -arterienkathetern bei Frühgeborenen < 1.000 g mit 12,8/10.000 Kathetertage beobachtet. Eine Übersicht ZVK-assoziiertes Infektionen auf pädiatrischen Intensivstationen in Spanien ergab eine Rate an Katheter-assoziierten BSI von ebenfalls 12,8/1.000 Kathetertage [28]. Auch eine erhöhte Prävalenz von BSI bei peripheren Venenkathetern wurde bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet.

Grundkrankheit

Eine überproportional höhere Rate an Infektionen wurde bei Erwachsenen mit bestimmten Grundkrankheiten nachgewiesen. Die Rate an ZVK-assoziierten Infektionen bei schwer Brandverletzten beträgt 12% [29]. Eine erhebliche Steigerung der Rate ZVK-assoziiertes Infektionen besteht bei Kurzdarmsyndrom, malignen Tumoren und Leukämie, zystischer Fibrose, spezifischen Immundefekten und Neutropenie sowie nach Verabreichung von Medikamenten (Zytostatika, Kortikosteroide) und Infusionslösungen (Lipide) [30]. Karthaus berichtet über eine Rate ZVK-assoziiertes Infektionen von 15% bei Tumorpatienten mit einer

durchschnittlichen Liegedauer von 16 Tagen. In einer weiteren kontrollierten, randomisierten Studie wurde bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 12 Tagen bei 3 Lumenkathetern über eine Häufigkeit von Katheter-assoziierten BSI zwischen 12% und 14% Prozent berichtet [32].

Liegedauer

Ein wesentlicher Einflussfaktor für Katheter-assoziierte BSI ist die Liegedauer der Katheter. Bei zunehmender Liegedauer nimmt die Rate an septischen Komplikationen, ausgehend vom Katheter, überproportional zu. Milliken korrelierte die Rate an Infektionen mit der Liegedauer der Katheter für Neugeborene (Tabelle 2) [31].

Tabelle 2: Liegedauer der Katheter und Prozentsatz der Patienten mit behandlungsbedürftigen BSI [31]

Liegedauer	Nabelvenenkatheter	Nabelarterienkatheter
1 - 6 Tage	2,8 %	2,7 %
7 - 13 Tage	9,8 %	9,3 %
14 - 20 Tage	8,2 %	21,2 %
21 - 27 Tage	62,5 %	47,4 %
28 - 34 Tage	83,3 %	100,0 %

Sheldonkatheter, die in den ersten Wochen einer Hämodialyse üblicherweise als Jugulariskatheter gelegt werden, haben eine besonders hohe Inzidenz Katheter-assoziiertes Infektionen. 14% bis 36% aller Patienten erkrankten daran [33].

Bei langzeitimplantierten, tunnelierten, mit Cuff versehenen Hickman-, Broviac-Type-Kathetern wurde eine Infektionsrate von 0,7- 1,2 BSI pro 1.000 Kathetertage nachgewiesen. Nachdem diese Katheter jedoch generell ca. 250 Tage liegen, kommt es bei einem von 4 Patienten mit einem Hickman-Katheter zu einer Katheter-assoziierten BSI, was einer Rate von ca. 25% entspricht [34,35]. Die Erfassung nosokomialer Infektionen bei Einsatz von Hickman-Kathetern an pädiatrisch-onkologischen Patienten in Deutschland ergab eine Rate von 1,93 Infektionen pro 1.000 Kathetertage und Infektionen bei 48% der Patienten. Diese Ergebnisse, die in der Literatur sowohl für Kinder als auch Erwachsene beschrieben werden, wurden an unserer Klinik in einer prospektiven Untersuchung bestätigt [36].

Bei subkutan implantierten Port-Kathetern wird eine Infektionsrate von 8 -12% beschrieben, von denen 80% als intraluminale Infektion, 10% als Infektion der Außenseite und 10% als kombinierte intraluminale und Oberflächen-Infektionen auftreten [37, 38].

Über den Einfluss peripherer Venenkatheter existieren wenige kontrollierte Studien. Vor allem wurde septischen Komplikationen wegen der kurzen Liegedauer und dem häufigen Wechsel der Punktionsstelle bisher wenig Bedeutung beigemessen. Da diese peripheren Venenverweilkatheter meist nicht unter strengen aseptischen Kautelen (sterile Handschuhe, Maske, Haube) gelegt werden, ist die Phlebitisinzidenz jedoch erheblich. In einer prospektiven Untersuchung von 412 peripheren Venenkathetern bei 175 Patienten wurde bei einer durchschnittlichen Liegedauer eine Häufigkeit von Thrombophlebitiden, die

regelmäßig durch Mikroorganismen besiedelt waren, von 12,8% beschrieben [39]. In einer Studie aus der Türkei wird von einer Phlebitis-Rate von 36% berichtet, wobei ein Teflonkatheter mit 48% Phlebitisrate wesentlich schlechtere Ergebnisse erbrachte im Vergleich zu einem Vialon-Katheter. Auch bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Rate an thrombosierten und infizierten peripheren Venenkathetern hoch, dafür sind allerdings keine verlässlichen Zahlen verfügbar [40].

Klinische Diagnose, Datenerhebung/Falldefinition

Symptome

- 1) Fieber (> 38°C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie
- 2) Kultureller Nachweis von pathogenen Erregern im Blut, welche nicht mit Infektionen an anderer Stelle assoziiert sind. Für eine Katheter-assoziierte Sepsis mit Erregernachweis gilt die Ausnahme, dass auch dann eine Katheter-assoziierte Infektion vorliegt, wenn keine lokalen Infektionszeichen an der Kathetereintrittsstelle ersichtlich sind [45].
- 3) Gewöhnlicher Hautkeim, der aus mindestens 2 zu verschiedenen Zeiten entnommenen Blutkulturen isoliert wird.
- 4) Gewöhnlicher Hautkeim, der in mindestens einer Blutkultur isoliert wird, auch wenn eine entsprechende antimikrobielle Therapie begonnen wird.
- 5) Jede primäre Sepsis wird als Katheter-assoziierte Sepsis betrachtet, wenn innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der klinischen Symptomatik, die auf eine Sepsis hinweist, ein zentraler Venenkatheter in Gebrauch war.
- 6) Ein starker Hinweis auf eine Katheter-assoziierte Infektion besteht dann, wenn keine anderen lokalen oder peripheren Entzündungsherde gefunden werden.

Ad 1) Die Leitsymptome Fieber und Hypotonie/Oligurie werden auch durch eine Reihe anderer Ursachen wie eine Pneumonie, eine Harnwegsinfektion, eine Wundinfektion oder eine Thrombophlebitis verursacht. Dieselben Symptome können aber auch als Resorptions- oder Durstfieber bei verminderter Flüssigkeitszufuhr bestehen. Außerdem kommen Fremdkörper wie Beatmungstubus, Drainagen, Blasenkatheter oder periphere Verweilkanülen als weitere Infektionsquellen für dieses Krankheitsbild in Frage und führen zu falsch positiven Resultaten.

Ad 2,3,4) Der Nachweis des gleichen Keimes in mehreren Blutkulturen, die aus zwei verschiedenen Stellen (mindestens 2-mal aus dem Katheter, 1-mal aus einer peripheren Entnahmestelle) und zu unterschiedlichen Zeiten (30 Minuten Abstand) abgenommen werden, gibt einen Hinweis, benötigt aber Zeit. Üblicherweise wird bei Mehrlumenkathetern die Blutkultur aus dem Hauptlumen abgenommen, da sich die Abnahme aus einem kleineren Lumen - z.B. durch die Katecholamine zur Kreislaufrehaltung - mit einer niedrigen Durchflussrate schwieriger gestaltet. Für einen gesicherten Nachweis einer Katheter-assoziierten Sepsis ist es jedoch nötig, dass bei einem Multilumen-Katheter aus jedem Lumen eine Blutkultur entnommen wird, da gerade in den Lumina mit langsamer Durchflussrate oder den stillgelegten Lumina leichter Keime proliferieren. Zudem begünstigen Katecholamine wie Dopamin die Proliferation und Biofilmbildung von Mikroorganismen. Dabei ist zu betonen, dass ab dem 5. Liegetag eine

Infektion, ausgehend vom Luer-Lock, insbesondere bei ständigen Manipulationen vorzugsweise im Lumen vorliegt [46].

Es ist festzuhalten, dass nicht zuletzt wegen des geringen Anteils an mikrobiologisch bestätigten BSI die für Deutschland nach der KISS-Surveillance ermittelte Rate als Mindestwert der ZVK-assoziierten BSI-Rate aufzufassen ist, da häufig bei Fieber ein zentraler Venenkatheter entfernt wird und keine weitere mikrobiologische Untersuchung des explantierten Katheters erfolgt. Damit ist keine lückenlose statistische Erfassung Katheter-assoziiertes Infektionen möglich.

Andererseits kann eine falsch negative Beurteilung, z.B. durch eine negative Blutkultur oder eine klinische Besserung nach Entfernung des Katheters, aufgrund einer begonnenen oder gleichzeitig geänderten Antibiotikatherapie bedingt sein.

Score-System

Zur Beurteilung der Wirksamkeit nach klinischen praxisorientierten Gesichtspunkten wurde an unserer Klinik ein Score-System entwickelt, das auf den HICPAC-Definitionen aufbaut und die quantitative Abschätzung des kausalen Zusammenhangs zwischen dem klinischen Bild und einer möglichen oder bewiesenen Katheterinfektion erlaubt. Es beinhaltet als Diagnosekriterien neben Entzündungszeichen der Kathetereintrittsstelle Höhe und Anstieg von Fieber, Schüttelfrost, Keimnachweis in der zentral und peripher gewonnenen Blutkultur bzw. einen früheren Keimnachweis in der zentralen Blutkultur und in der peripheren Kultur, Besserung des klinischen Bildes in unmittelbarem Zusammenhang mit der Entfernung des Katheters und das Fehlen eines anderen Infektionsherdes. Dabei ist zu betonen, dass auch für eine klinische Besserung nach Katheterentfernung mit gleichzeitigem Beginn einer Antibiotikatherapie oder -umstellung für nicht erhobene Blutkulturen oder unter einer Antibiotikatherapie (Neubeginn oder Umstellung) erhobene negative Blutkulturen ein bestimmter Punktwert vergeben wird. Zudem werden die Katheter nach Explantation mikrobiologisch mittels Ausrollkultur und nach Sherertz untersucht. Diese Kriterien werden, je nach Vorliegen und Ausprägung eingestuft, mit Punktwerten versehen und entsprechend ihrer Spezifität gewichtet. Der Vergleich der Resultate des Bewertungsscores mit den Diagnosekriterien der HICPAC-Empfehlungen bei 65 Patienten mit gesicherten Katheter-assoziierten Infektionen ergab eine Konkordanz von 85%. Kein Fall wurde falsch negativ bewertet, bei 9 von 10 falsch positiv bewerteten Patienten sprachen weitere klinische Befunde für eine Katheter-assoziierte Infektion. Der Bewertungsscore besitzt daher gegenüber den bestehenden Diagnosekriterien eine höhere Sensitivität, ohne an Spezifität zu verlieren (Tabelle 3) [50].

Tabelle 3: Bewertungsscore für Katheter-assoziierte Infektionen

Kriterium	Einstufung	Punktwert	Multiplikator
Fieber-Maximum	Keines	0	x 0,5
	< 38,5	1	
	38,5 < 39,5	2	
	>= 39,5	3	
Fieberanstieg (spiking)	Nein	0	x 0,25
	Unbekannt	1	
	Ja	2	
Schüttelfrost	Nein	0	x 0,25

	Nicht verwertbar	1	
	Ja	2	
Besserung nach Entfernung des Katheters	Nein, kein zeitl. Zusammenhang	0	x 3
	Zeitl. Zusammenhang in Verbindung mit einem neuen Antibiotikum	1	
	Kein zeitl. Zusammenhang/keine Antibiotika	2	
Blutkultur	Steril	0	x 2
	Keine durchgeführt	1	
	Steril unter Antibiotika	2	
	Positiv	3	
Katheter-Eintrittspforte	Keine Entzündung	0	x 1
	Nicht beurteilbar	1	
	Entzündung	2	
Katheter-Kultur	Steril ohne Antibiotika	0	
	Nicht durchgeführt	1	
	Steril unter Antibiotika	2	x 2
	Positiv nach Anreicherung	3	
	Gering (≤ 15 Kolonien)	3	
	Mäßig (15 - 100 CFU)	4	
	Reichlich (> 100 CFU)	5	
Nachweis eines anderen Infektionsherdes	Ja	0	x 3
	Nicht auswertbar	1	
	Nein trotz intensiver Diagnostik	2	

Bewertung:

24 und < 33 : definitiv Katheter-assoziierte Infektion

16 - 24: wahrscheinlich Katheter-assoziierte Infektion

8 - 16: möglicherweise Katheter-assoziierte Infektion

< 8 : definitiv nicht Katheter-assoziierte Infektion

Das Ziel der Untersuchung, die Definition sowie die Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse sind bei den verschiedenen Bewertungsschemata unterschiedlich. Die entscheidende Frage ist, welche Kriterien für eine Empfehlung

bezüglich des Einsatzes antimikrobiell ausgestatteter Biomaterialien herangezogen werden müssen: Es ist nahe liegend, die kausalitätsorientierten klinischen den auf statistischer Inzidenz basierenden theoretischen Kriterien für eine Empfehlung vorzuziehen.

Morbidität und Letalität

Katheter-assoziierte Blutstrominfektionen sind mit einer erheblichen Morbidität und Letalität verbunden. Die Verlängerung des stationären Aufenthaltes wurde auf einer Erwachsenenintensivstation um 10 Tage, auf einer Neugeborenenintensivstation um 14 Tage beschrieben. Die Kosten der Behandlung einer Katheter-assoziierten Infektion wurden von Frank mit 10.000 Euro beurteilt [18]. Pittet erhob in prospektiven Studien eine zuschreibbare Letalität von 33% und eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes um 14 Tage [21]. Smith et al. berichteten über eine zuschreibbare Letalität von 28%, Raad (1999) und Wenzel (2000) von 20%, Byers 1995 über 19%.

In eigenen Untersuchungen konnte diese hohe Letalität nicht bestätigt werden; wir gehen von einer Letalität von < 5% aus, allerdings bei einer deutlich höheren Inzidenz. Dabei werden auch Verdachtsfälle einbezogen, bei denen die gleichen klinischen Konsequenzen, nämlich Entfernen des Katheters bzw. "Umfädeln" und Beginn einer Antibiotikatherapie, gezogen werden müssen [42]. Rello konnte in einer Publikation aus dem Jahr 2000 keinen einer Katheter-assoziierten Infektion zuzuschreibenden Todesfall feststellen.

Nach den in der internationalen Literatur vorgestellten Daten und bei Zugrundelegung der Fallzahlen aus den USA muss man in Deutschland pro Jahr mit einer erheblich höheren Rate an ZVK-assoziierten Infektionen, d.h. mit mindestens 25.000, eher sogar 50.000 - 75.000 septischen Blutstrominfektionen rechnen. Das bedeutet bei einer Letalität von 5% mindestens 1.500 und bis zu 3.500 Todesfälle.

Nosokomiale Pneumonien

Nosokomiale Pneumonien stellen ein besonders häufiges und gravierendes Problem dar, es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien bezüglich der Inzidenz vor. Sie liegen in ihrer Häufigkeit zwischen 47% (EPIC-Studie) und 28% aller nosokomialen Infektionen bei traumatologischen Patienten [5]. Die NNIS-Studie berichtet über einen Prozentsatz von 31% aller nosokomialen Infektionen [51].

Ein Risikofaktor liegt in der maschinellen Beatmung; dieses Risiko nimmt mit einer Rate von 3% pro Beatmungstag in der ersten Woche zu. In der zweiten und dritten Beatmungswoche reduziert sich dieses Risiko auf 2 und 1% pro Beatmungstag. Bei einer 3-wöchigen Beatmung muss man jedoch mit einer Rate zwischen 40 und 60% rechnen [52].

Ein weiteres Risiko für eine Beatmungspneumonie liegt in der endotrachealen Intubation, die die normalen unspezifischen Abwehrmechanismen wie Husten, die mukoziliäre Clearance und die Zilienfunktion ausschaltet. Auch die Mikroaspiration von oropharyngealem Sekret, das mit potenziell pathogenen Mikroorganismen kontaminiert ist, ist von Bedeutung. Dabei spielen einerseits Antibiotika, die zu einer Selektion resistenter Mikroorganismen in der Rachenflora führen, andererseits auch Protonenpumpenhemmer

und in geringerem Maße Sucralfat, die zur Stressulkusprophylaxe verabreicht werden, eine Rolle. Die fehlende Säureblockade im Magen ermöglicht es aeroben Mikroorganismen, aus dem Intestinaltrakt den Magen zu kolonisieren, Keime können bei Regurgitation in die Luftwege aspiriert werden. Bei nosokomialen Beatmungspneumonien wird bei sofortiger korrekter Behandlung eine Letalität von 30%, bei Verzögerung der Behandlung um 48 Stunden oder Vorliegen eines auf das verabreichte Antibiotikum resistenten Keims sogar eine Letalität von 80% beschrieben [53].

Nosokomiale Harnwegsinfektionen

Nosokomiale Harnwegsinfektionen sind für 8 - 35% aller nosokomialen Infektionen verantwortlich. Das klinische Bild ist meist weniger schwerwiegend, die Letalität geringer als bei nosokomialen Infektionen in anderen Organsystemen. Nosokomiale Harnwegsinfektionen treten regelhaft bei einem transurethralen Katheter auf, auch wenn dieser unter streng aseptischen Kautelen gelegt wurde. Das Infektionsrisiko ist bei einem Zystostomie- oder Nephrostomiekatheter oder einem Ureterstent geringer, nach 14 Tagen sind jedoch auch diese Katheter mit großer Wahrscheinlichkeit kontaminiert. Es ist vielfach auch die Inkrustation der Katheterwand mit Elektrolyten, die aus einem alkalischen Harn ausfallen, in Kombination mit dem Schleim aus der Harnröhre, die die Besiedlung mit bakteriellen Mikroorganismen erleichtert. Mikroorganismen, die bei nosokomialen Harnwegsinfektionen isoliert werden, sind multiresistente Enterokokken, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* und *C. albicans* [54]. Auch durch hohe Wirkstoffkonzentrationen im Harn ist es schwierig, die Keime von der Oberfläche zu eliminieren. Als besonderes Problem stellt sich die Tatsache, dass man bei einer nachfolgenden Operation, z.B. der Korrektur einer Ureter-Abgangsstenose, in einem kontaminierten Areal operiert. Andererseits wird postoperativ wiederum ein Fremdkörper als Platzhalter eingelegt.

Weitere Fremdkörper-assoziierte Infektionen

Prinzipiell ist jeder implantierte Fremdkörper eine potenzielle Quelle für eine nosokomiale Infektion. Ein besonders gravierendes Problem stellen Infektionen bei externen Ventrikeldrainagen dar. Daten aus der Literatur sprechen von 3 -18 Infektionen des Ventrikelsystems oder Subarachnoidalraums pro 100 externen Ventrikeldrainagen mit einem Mittelwert von ca. 6%, wobei die Inzidenz wiederum wesentlich von der Liegedauer abhängt. Eine prospektive Studie bezüglich der Inzidenz von Liquorrauminfektionen bei externen Ventrikeldrainagen bei 111 Patienten ergab eine Rate an nosokomial erworbener Meningitis/Ventrikulitis von 12,8%, wobei Patienten mit bereits bei Aufnahme bestehender Infektion im Liquorraum nicht eingeschlossen wurden [55].

Nosokomiale Liquorrauminfektionen werfen ein besonderes Problem bei der Behandlung auf. Es handelt sich um Infektionen, die durch multiresistente Hospitalkeime wie Coagulase-positive und -negative Staphylokokken inklusive Methicillin-resistenter Staphylokokken, Enterokokken, aber auch durch multiresistente Gram-negative *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*) oder *C. albicans* hervorgerufen werden. Bei der Wahl der entsprechend wirksamen Antibiotika bzw. Antibiotikakombinationen stellt sich das Problem, dass verschiedene Wirkgruppen wie Aminoglykoside und Glykopeptide bei intravenöser Verabreichung eine schlechte Liquorpenetration aufweisen und dadurch keine bakterizid wirksamen Konzentrationen

erreicht werden können. Bei vielen Keimen, die für aufsteigende Ventrikelinfektionen verantwortlich sind, ist auch die Blut-Liquor-Schranke in einem erheblich geringeren Maße gestört als bei einer Pneumokokken- oder Meningokokken-Meningitis. Daher ist die Liquorpenetration für β -Laktam-Antibiotika bei diesen Patienten stark beeinträchtigt.

Eine nosokomiale Liquorrauminfektion birgt ein großes therapeutisches Dilemma und ist bei einem hohen Prozentsatz der betroffenen Patienten mit Tod oder schwerer geistiger Behinderung verbunden. Außerdem sind die Kosten für die Behandlung einer nosokomialen Liquorrauminfektion durch die Notwendigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation, eine wesentliche Verlängerung des stationären Aufenthaltes insgesamt und notwendige nachfolgende Rehabilitationsmaßnahmen exorbitant.

Ähnliche Probleme treten auch bei Infektionen in Verbindung mit Tenckhoff-Kathetern zur CAPD auf. Bei diesen Infektionen ist es jedoch leichter, den Katheter zu entfernen und die Behandlung auf eine kontinuierliche Hämodialyse umzustellen. Das hat jedoch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten und eine Zunahme des Risikos für Hepatitis B-, C-Infektionen zur Folge.

Literatur:

1. Gamer J.S., Jarvis W.R., Emon T.G., Horan T.C., Highes J.M.: "CDC definitions for nosocomial infections." *Am. J. Infect. Control* 16 (1988) 128-140.
2. Vincent J.L.: "Nosocomial infections in adult intensive-care units." *Lancet* 361 (2003) 2068-2077.
3. Döcke W.D., Randow F., Syrbe H.P.: "Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN Gamma treatment." *Nat. Med.* 3 (1997) 678-681.
4. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish, Pfaller M.A., Jones R.N., Wenzel R.P.: "Nosocomial bloodstream infections in the United States hospitals. A three year analysis." *Clin. Infect. Dis.* 29 (1999) 239-244.
5. Vincent J.L., Bihari D., Suter P.M.: "The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: the result of the EPIC study." *JAMA* 274 (1995) 639-644.
6. Decker M.D., Edwards K.M.: "Central venous catheter infections." *Ped. Clin. North Am.* 35 (1988) 579-612.
7. Wang J.T., Chang S.C., Ko W.J.: "A hospital acquired outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection initiated by a surgeon carrier." *J. Hosp. Infection* 47 (2001) 104-109.
8. Kastner U., Glasl S., Lugauer S., Guggenbichler J.P.: "Sepsis -Neue Erkenntnisse zur Pathogenese, Therapie und Prävention." *Antibiotika Monitor* XVII/4 (2001) 66-80.
9. Kropec A., Schulgen G., Just H., Geiger K., Schumacher M., Daschner F.: "Scoring system for nosocomial pneumonia in ICUs." *Intensive Care Med.* 22 (1996) 1155-1161.
10. Mermel L.A.: "New technologies to prevent intravascular catheter related bloodstream infections." *Emerging Infectious Diseases* 7 (2001) 197-199.
11. Sitges-Serra A., Linares J., Garau J.: "Catheter sepsis; the clue is the hub." *Surgery* 97 (1985) 355-357.
12. Centers of Disease Control: "Postsurgical infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent. California, Illinois, Maine and Michigan." *Morbid. Mortality weekly report.* 39 (1990) 426-433.
13. Collignon P.J.: "Intravascular catheter related sepsis. A common problem." *Med. J. Aust.* 161 (1994) 374-378.
14. Mayor S.: "Hospital acquired infections kill 5,000 patients a year in England." *BMJ* 321 (2000) 1370.
15. *Ärztezeitung*, Febr. 2004, Seite 9.
16. "Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen: Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI)

Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz." 45: II (2002) 907-924.

17. "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from January 1992 to June 2002 issued August 2002." *Am. J. Infect. Contr.* 30 (2002) 458-475.

18. Frank U., Chojnacki T., Dettenkofer M., Daschner F.: "Cost-effectiveness of an antiseptic-impregnated central venous catheter in the ICU." *Correspondence: Int. Care Med.* 2002.

19. Digiovine B., Chenoweth C., Watts C., Higgins M.: "The attributable mortality and costs of primary bloodstream infections in the intensive care unit." *Am. J. Resp. and Crit. Care Med.* 160 (1999) 976-981.

20. Byers K., Adal K., Anglim A.: "Case fatality rate for catheter related bloodstream infections (CRSBI): a metaanalysis." In *Proceedings of the 5th annual meeting of the Society for Hospital Epidemiology of America* (1995).

21. Pittet D., Wenzel R.P.: "Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths." *Arch. Intern. Med.* 155 (1995) 1177-1184.

22. Stover B.H., Shulman S. T., Bratcher D.F., Brady M. T., Levine G.L., Jarvis W.R.: "Nosocomial infection rates in US childrens hospitals neonatal and intensive care units." *Am. J. Infect. Contr.* 29 (2001) 152-157.

23. Gastmeier P., Weist K., Rüden H.: "Catheter-associated primary bloodstream infections: Epidemiology and preventive methods." *Infection* 27 Suppl. 1 (1999) 1-6.

24. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.: "Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States." *Pediatrics* 103 (1999) 39-45.

25. Raymond J., Aujard Y. and the European Study Group Nosocomial Infections in Pediatric Patients: "A European, multicentric prospective study." *Infect. Contr. Hosp. Epidemiol.* 21 (2000) 260-263.

26. Jarvis W.: "Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients." *Ped. Inf. Dis. J.* 6: 344-351 (1987) *Infection Control and Hosp. Epidemiol.* 21 (4) (2000) 260-263.

27. Chien L. Y., Macnab Y., Aziz K., Andrews W., McMillan D.D., Lee S.K.: "Variations in central venous catheter related infection risks among Canadian neonatal intensive care units." *Ped. Inf. Dis. J.* 21 (6) (2002) 505-511.

28. Urrea M., Pons M., Serra M., Latorpe C., Palomeque A.: "Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit." *Ped. Inf. Dis.* 22 (2003) 490-493.

29. Wallace W.C., Cinat M., Gornick W.B., Lekawa M.E., Wilson S.E.: "Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: a difference between trauma patients and surgical patients." *Am. Surg.* 65 (1999) 987-990.

30. Markowicz P., Wolff M., Dejeni K.: "Multicenter prospective study of ventilator associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence prognosis and risk factors." *Am. J. Resp. and Crit. Care Med.* 161 (1999) 1942-1948.

31. Milliken J., Tait G., Ford Jones L., Mindorf C., Gold R., Mullins G.: "Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit." *Crit. Care Med.* 16 (3) (1988) 233-237.

32. Karthaus M., Doellmann T., Klimasch T., Krautner J., Heil G., Ganser A.: "Central venous catheter infections in patients with leucemia." *Chemotherapy* 48 (2002) 154-157.

33. Souweine B., Traore O., Aublet-Cuvelier B.: "Dialysis and central venous catheter infections in critically ill patients: results of a prospective study." *Crit. Care Med.* 27 (1999) 2394-2398.

34. Koolen D.A., van Laarhoven H. W., Wobbes T., Punt C.J.: "Single centre experience with tunnelled central venous catheters in 150 cancer patients." *Neth. J. Med.* 60 (10) (2002) 397-401.

35. Guggenbichler J.P., Carbon R., Lugauer S., Geitner U., Regenfus A., Böswald M., Greil J., Bechert Th., Hümmer P.: "Reduced incidence of catheter related infections in long term i. v. catheters in children by use of a silver impregnated catheter." *ECCMID Stockholm* (2000).

36. Sirnon A.: *Jahrestagung Inf. Päd. Onkologie, Düsseldorf, Nov.* (2003).

37. Wildhaber B., Kistler W., Catfish u.: "Erfahrungen mit dem Port-a-Cath.-System bei Kindern." *Schweizer Med. Wochenschr.* 130 (2000) 732-738.

38. Hartkamp A., van Boxtel A.J.H., Zonnenberg B.A., Witteveen P.O.: "Totally implantable venous access devices: evaluation of complications, and a prospective comparative study of two port systems." *The Netherland J. Med.* 57 (2000) 215-223.

39. Cornely O.A., Bethe U., Pauls R., Waldschmidt D. T.H. : "Phlebitisinzidenz peripherer Teflon-Venenverweilkatheter." *Hyg. Med.* 27 (2002) 400-404.

40. Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T.H., Galgiani J.N., Jarvis W.R.: "The role of understaffing in central

- venous catheter associated bloodstream infections." *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 17 (1996) 150-158.
41. Gaukroger P.B., Roberts J.G., Manners T.A.: "Infusion Thrombophlebitis: a prospective comparison of 645 Viaion and Teflon cannulae in anaesthetic and postoperative use." *Anaesth Intensive Care* 16 (1988) 265 -271.
42. Sherertz R.J., Ely E. W., Westbrook D.M.: "Education of physician in training can decrease the risk of vascular catheter infection." *Ann. Int. Med.* 132 (2000) 641-648.
43. Safdar N., Maki D.: "Inflammation at the insertion site is not predictive of a catheter related bloodstream infection with short term, noncuffed central venous catheters." *Crit. Care Med.* 30 (2002) 2632-2635.
44. Donnelly G., Francolini I.: "Efficacy of antiadhesive, antibiotic and antiseptic coatings in preventing catheter related infections, a review." *J. Chemoth.* 13(6) (2001) 595-606.
45. Hiramatsu J., Nasu M.: "Intravascular device-related infections." *Nippon Rinsho.* 60 (11) (2002) 2107-2111.
46. Douard M.C., Leverger G., Paulien R., Waitrop C., Clementi E., Eurin B., Schaison G.: "Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter related sepsis in pediatric hematology and oncology patients." *Intensive care Med.* 17 (1991) 30-35.
47. Lyte M., Freestone P.P., Neal C.P., Olson B.A., Haigh Er., Baystone R., Williams R.H.: "Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes." *Lancet* 361 (2003) 130-135.
48. Veenstra D.L., Saint S., Saha S., Lumley Th., Sullivan S.D.: "Efficacy of antiseptic - impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection." *JAMA* 281 (1999) 261-267.
49. Guggenbichler J.P., Beer A., Böswald M., Braun G.G., Burgmann H., Lugauer S., Regefus A., Baratto F., Carlon R., Meggiolaro M., Stoiser B., Frass M., Giron G.P.: "Reduced rates of catheter related bloodstream infections by use of a silver impregnated central venous catheter: results of an European multicenter study." *ECCMID Stockholm* (2000).
50. Lugauer S., Regefus A., Böswald M., Martus P., Gais C., Bechert T., Greil J., Guggenbichler J.P.: "A new scoring system for the clinical diagnosis of catheter related infections." *Infection* 27, Suppl. I (1999) 49-53.
51. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.: "Nosocomial infections in combined medical surgical intensive care units in the United States." *Infect. Contr. Hosp. Epidemiol.* 21 (2000) 510-515.
52. Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J.: "Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients." *Ann. Intern. Med.* 129 (1998) 433-440.
53. Langer M., Mosconi P., Cigada M., Mandelli M.: "Long term respiratory support and ! risk of pneumonia in critically ill patients." *Am. Rev. Resp. Dis.* 140 (1989) 302-305.
54. Appelgren P., Hellstrom I., Weitzberg E., Soderlund v., Bindslev L., Ransjo U.: "Risk factors for nosocomial intensive care infections: a long term prospective analysis." *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45 (2001) 710-719.
55. Popp W., Müller O., Schoch B., Hansen D., Müller D., Stolke D.: "Infektionsraten bei externen Ventrikeldrainagen." *Hyg. Med. Suppl.* 1 (2004) 43.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. J. Peter Guggenbichler
Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Loschgestraße 15
E-Mail: prof.guggenbichler@gmx.de

[zurück zum Inhalt](#)

Fremdkörper-assoziierte Infektionen in der Intensivmedizin - Therapie und Prävention

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Therapeutische Maßnahmen bei Verdacht auf eine Fremdkörper-assoziierte Infektion**
 - **Präventive Maßnahmen für Katheter-assoziierte Infektionen**
 - **Prävention durch Materialmodifikation**
 - **Schlussfolgerung**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Therapie Fremdkörper-assoziiierter Infektionen, Prophylaxe Fremdkörper-assoziiierter Infektionen, Imprägnierung mit Antibiotika, oligodynamische Wirkung von Silberionen, aktiviertes Nanosilber

Zusammenfassung

Katheter-assoziierte Infektionen haben einen wesentlichen Einfluss auf das Leben und das Wohlbefinden von intensiv gepflegten Patienten.

Die Behandlung Katheter-assoziiierter Infektionen durch *S. epidermidis* unter Belassung des Katheters ist schwierig und mit hohem Risiko verbunden, bei Infektionen durch *S. aureus* und Gram-negative Mikroorganismen praktisch unmöglich. Daher besteht die dringende Notwendigkeit für präventive Maßnahmen: Eine Ausstattung der Katheter-Oberfläche mit Antibiotika und Desinfektionsmittel weist beträchtliche Probleme bezüglich Wirksamkeitsspektrum, Dauer der Wirksamkeit und klinischer Wirksamkeit auf.

Die oligodynamische Aktivität von Silberionen bietet eine sehr gute Möglichkeit, diese Probleme zu lösen. Verschiedene Technologien, insbesondere die Beschichtung von Oberflächen, führten jedoch nicht zum erwarteten Resultat. Eine neue Technologie beschreibt die Imprägnierung des gesamten Kunststoffes mit Billionen von Nanopartikeln von Silber⁰, was in einer Oberfläche von metallischem Silber von 2.000 cm² pro g Polyurethan (PU) resultiert und aufgrund dieser großen Oberfläche zur Freisetzung bakterizider Konzentrationen von Silberionen aus dem Katheter führt.

Zentrale Venenkatheter wurden mit dieser Technologie gefertigt und zeigten eine gute antimikrobielle Wirksamkeit und Biokompatibilität. Günstige Resultate wurden in experimentellen und in prospektiven, randomisierten, klinischen Studien mit dem Katheter der ersten Generation erhoben. Bei 660 Patienten konnte eine Reduktion Katheter-assoziiierter Sepsis um 66% beobachtet werden. Im Rahmen einer Postmarketingstudie konnten die guten Studien-Resultate bestätigt werden.

In einer weiteren Studie mit einem optimierten Katheter mit einer Oberfläche von 2.000 cm² Silber⁰ zeigte sich eine verbesserte antimikrobielle Wirksamkeit. Bei 204 Patienten mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 9,2 Tagen wurde eine einzige Katheter-assoziierte Sepsis (0,51/1.000 Kathetertage) beobachtet. Die Rate an bakteriell kolonisierten Kathetern betrug < 10%. Der Katheter zeigte eine sehr gute Bioverträglichkeit.

Durch die Aktivierung von Silber-Nanopartikeln konnte bei gleich guter Biokompatibilität eine weitere wesentliche Steigerung der antimikrobiellen Wirksamkeit erzielt werden. Die Dauer der antimikrobiellen Wirksamkeit beträgt > 370 Tage.

Die Technologie, den gesamten Kunststoff mit Nanopartikeln von aktiviertem Silber⁰ auszustatten und dadurch bakterizide Konzentrationen von Silberionen für einen langen Zeitraum gleichmäßig freizusetzen, kann auch bei zahlreichen anderen Medizinprodukten wie Sheldon-, Hickman-, urologischen Kathetern, externen und internen Ventrikeldrainagen und endotrachealen Tuben eingesetzt werden.

Diese Entwicklung kann zu einer wesentlichen Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen. Dies ist besonders im Lichte der Einführung Diagnose-gestützter Abrechnungssysteme, bei denen Komplikationen nicht mehr gesondert erstattungsfähig sind, von Bedeutung.

Key-words:

Therapy of catheter related infections, prophylaxis of catheter related infections, material modification with antibiotics, oligodynamic activity of silver ion, activated nanosilver

Summary

Catheter related infections pose a substantial burden on patients lives and well-being. There are reports on mortality of these patients up to 30% in addition to a substantial prolongation of hospital stay. The estimated cost of therapy of a BSI is approximately 10,000 Euro per patient. Conservative treatment and eradication of *S. epidermidis* colonizing a catheter surface is difficult and with substantial risk to the life of the patient, the eradication of *S. aureus* and gram-negative enterobacteria as well as Candida is impossible.

There is a definitive need for antimicrobially active medical devices for prophylaxis. Endowment of catheters with antibiotics and disinfectants have substantial limitations regarding spectrum of activity, duration of activity and clinical efficacy. Large prospective randomised studies on silver sulfadiazine/chlorhexidine surface-impregnated catheters show a favourable trend but no statistical significant prevention.

The oligodynamic activity of silver has the greatest potential for prevention of catheter related infections. Various technologies in particular surface coating of these medical devices have been advocated previously with limited success. A new technology with impregnation of the entire catheter matrix with an increasing surface of silver⁰ resulting eventually in a surface of 2,000 cm²/g polyurethane (PU) has been developed.

Central venous catheters manufactured according to this technology have been investigated with good results of antimicrobial activity and biocompatibility. Favourable results in controlled prospective, randomised studies have been obtained in 860 patients (reduction of BSI of 66%). The catheter manufactured according to an improved technology has been investigated in 204 patients with a mean duration of catheter

placement of 9.2 days. One catheter related BSI (0.51/1,000 catheter days) was diagnosed. The rate of catheter colonization was < 10%. The catheter was well tolerated. Favourable results in a postmarketing surveillance with 3,000 patients were documented.

A further improvement with increased antimicrobial activity was achieved by activation of silver nanoparticles. The superior results of *in vitro* tests and excellent biocompatibility let us expect an additional improvement of preventive measures.

The duration of antimicrobial activity lasts at least 370 days. The concept of impregnation of a polymer matrix, silicone and also ceramics can be extended to various other clinical applications e.g. Sheldon, Hickman, Port catheters as well as urologic catheters and external ventricular drainage systems. Substantial savings in the cost of patient care through prevention of complications can be expected which is of particular importance with the disease oriented (DRG) remuneration system.

Einleitung

Eine nosokomiale Sepsis ist eine komplexe Erkrankung mit einer unakzeptabel hohen Letalität. Die Gesamtletalität an Sepsis auf einer Intensivstation beträgt ca. 20% [1]. Die 30-Tage-Letalität, definiert bei einem Krankheitsbild mit Sepsis, septischem Schock und Organ-Dysfunktion beträgt 30-50% [2]. Trotz zahlreicher Fortschritte im Bereich der Sepsistherapie und der Verfügbarkeit neuer Antibiotika hat sich die Letalität an Sepsis in den letzten 25 Jahren nicht wesentlich gebessert. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass immer kleinere Frühgeborene und immer ältere Patienten mit schweren Grundkrankheiten und ausgedehnteren chirurgischen Eingriffen behandelt werden. Andererseits ist es die zunehmende Resistenz bakterieller Mikroorganismen, die zu diesen Problemen beiträgt. Die Lösung dieses Problems in Form einer Reduktion der Inzidenz und Letalität kann nur durch eine multifaktorielle Betrachtungsweise in multidisziplinären Arbeitsgruppen angegangen werden:

Optimierte antimikrobielle Behandlung

durch sorgfältige klinische Überwachung und rechtzeitigen Beginn einer wirksamen antimikrobiellen Therapie, oftmals einer Kombinationstherapie, die die gegenwärtige Resistenzsituation auf Intensivstationen mit multiresistenten Mikroorganismen wie MRSA berücksichtigt [3, 4, 5]. Ein bisher weitgehend unberücksichtigtes Phänomen besteht darin, dass bei synergistisch wirkenden Kombinationen von Antibiotika von einer zeitversetzten Gabe der Kombinationspartner eine verbesserte antimikrobielle Wirkung im Gegensatz zu gleichzeitiger Gabe zu erwarten ist [6, 7].

Verbesserung der Beatmungsparameter

durch Absenkung des inspiratorischen Beatmungsdrucks und des PEEPS. Zu hohe Druckwerte führen innerhalb von Tagen zum Untergang von Lungengewebe. Eine Optimierung der Beatmungsparameter führt auch zu einer Verminderung Beatmungsassoziierter Pneumonien [8, 9].

Verbesserung der Kreislaufsituation und der Sauerstoffutilisation

durch Optimierung der Verabreichung vasoaktiver Substanzen. Es ist heute allgemein akzeptiert, dass Dopamin und Dobutrex zwar zu einer Steigerung des Blutdruckes führen – die Mikrozirkulation durch diese Präparate jedoch oft negativ beeinflusst wird [10, 11].

Verbesserung der Gerinnungsparameter und der Mikrozirkulation

durch verschiedene Medikamente wie Drotrecogin. Eine Verschlechterung der Gerinnungswerte mit Verbrauchskoagulopathie kann durch Gabe von aktiviertem Protein C verbessert werden. Klinische Studien zeigen eine Reduktion der Letalität im Rahmen einer Sepsis von 31% auf 25%. Andere Medikamente wie AT III, Heparin müssen ebenso in diese Untersuchungen einbezogen werden [12].

Bestimmung des Einsatzes und die Optimierung der Verabreichung von antiinflammatorischen Medikamenten

Die antiinflammatorische Wirkung von verschiedenen Medikamenten einschließlich Kortikosteroiden und deren Beeinflussung der Wirksamkeit von proinflammatorischen Zytokinen muss noch besser verstanden werden. Bisherige Untersuchungen mit verschiedenen Präparaten, die zu einer Modifikation verschiedener Einzelbestandteile der Entzündungskaskade führten, wie Verabreichung von monoklonalen Antikörpern gegen TNF alpha, TNF-alpha-Rezeptor-Analoga brachten enttäuschende Ergebnisse [13, 14, 15].

Blutzuckerkontrolle

Enge Blutzuckerkontrolle und Einstellung sowie Optimierung der enteralen und parenteralen Ernährung:

Verbesserung der zeitlichen Abstimmung bezüglich des Beginns einer parenteralen Ernährung mit Aminosäuren und Fettlösungen ist dringend nötig [16, 17]. Es ist bekannt, dass der frühzeitige Beginn einer enteralen Sondenernährung nach einem großen chirurgischen Eingriff die bakterielle Translokation aus dem Intestinaltrakt verhindert. Die Verabreichung von sauren Galakturoniden als Rezeptor-Analoga zur Verhinderung der Adhärenz bakterieller Mikroorganismen an Intestinalmukosa wurde in experimentellen Untersuchungen und Tierversuchen bestätigt [18]. Ob durch Zugabe dieser sauren Galakturonide dieser Effekt noch verstärkt werden kann, wird gegenwärtig in einer klinischen Studie geprüft. Über sehr gute Erfahrungen und die Ergebnisse einer Pilotuntersuchung mit diesem Konzept bei Patienten nach Knochenmarktransplantation wird im nächsten Heft berichtet [19].

Ich möchte mich in diesem Beitrag auf die Behandlung und die Prävention Fremdkörper-assoziiertes nosokomialer Infektionen konzentrieren, die wahrscheinlich den größten Beitrag zur Reduktion nosokomialer Todesfälle bringen könnten [20].

Therapeutische Maßnahmen bei Verdacht auf eine Fremdkörper-assoziierte Infektionen

Die Frage nach der Erhaltungsmöglichkeit infizierter zentralvenöser Verweilkatheter wurde in den letzten Jahren bei Säuglingen und Kleinkindern insbesondere mit langzeitimplantierten Kathetern vom Hickman-Typ in vermehrtem Maße gestellt. Die Elimination von Mikroorganismen wie Coagulase-negativen Staphylokokken von Kunststoffoberflächen galt lange Zeit wegen der Biofilmbildung – und der dadurch behinderten Penetration von Wirkstoff durch den Biofilm – als praktisch unmöglich und in der klinischen Praxis kaum realisierbar. Daher bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit einer Katheter-assoziierten Infektion in der Entfernung des Fremdmaterials.

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass zur Eradikation von Mikroorganismen, die eine Kunststoffoberfläche kolonisieren, 50- bis 100fach höhere Wirkstoffkonzentrationen erforderlich sind, als man nach der traditionellen Empfindlichkeitsprüfung durch die Bestimmung der MHK erwarten würde. Bei Untersuchungen von *S. epidermidis* hat sich

gezeigt, dass trotz Biofilmbildung Wirkstoffkonzentrationen bestimmter Antibiotika, die 50- bis 100fach über dem MHK-Wert liegen, über 24 Stunden zu einer nachhaltigen Keimelimination führen können. Durch die Verabreichung eines Antibiotikums als Bolusdosis oder als Kurzinfusion über 30-60 Minuten hingegen ist keine antimikrobielle Wirksamkeit zu erreichen (Abbildungen 1, 2, 3) [21].

Abbildung 1: Absterbekinetik von *Staph. epidermidis* KH 11 und V2 in Kathetern unter kontrollierter Perfusion mit verschiedenen Antibiotika

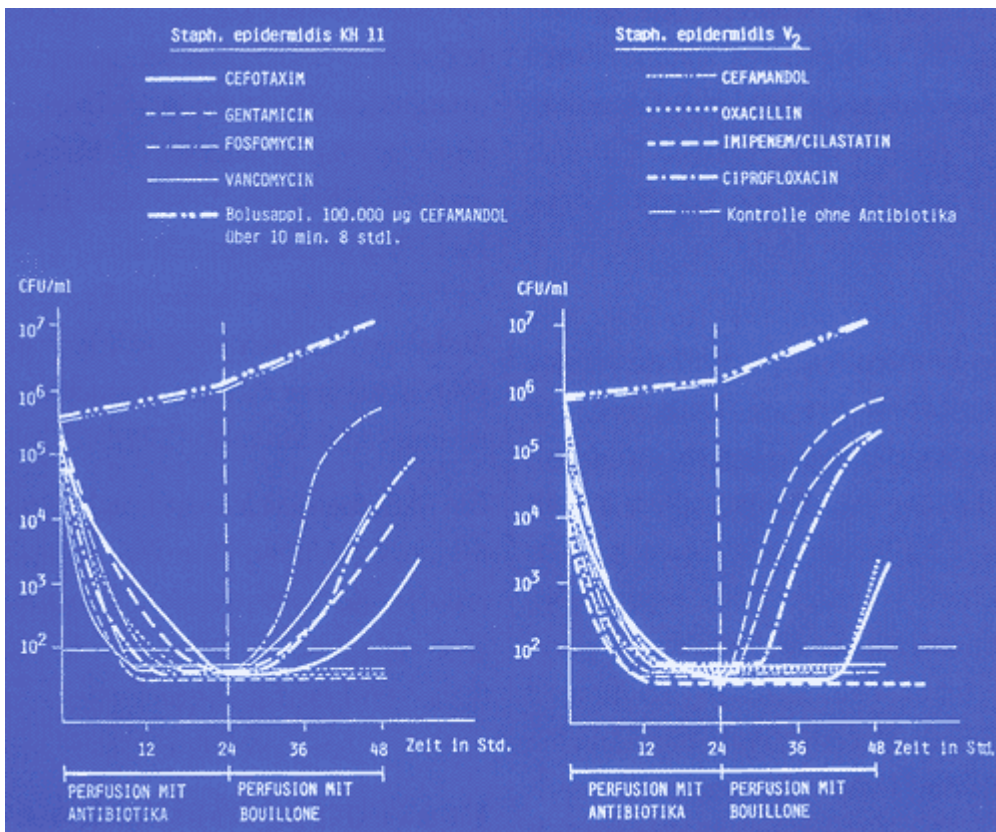


Abbildung 2: Absterbekinetik von *Staph. aureus* ATCC 25923 in Kathetern unter kontrollierter Perfusion mit verschiedenen Antibiotika

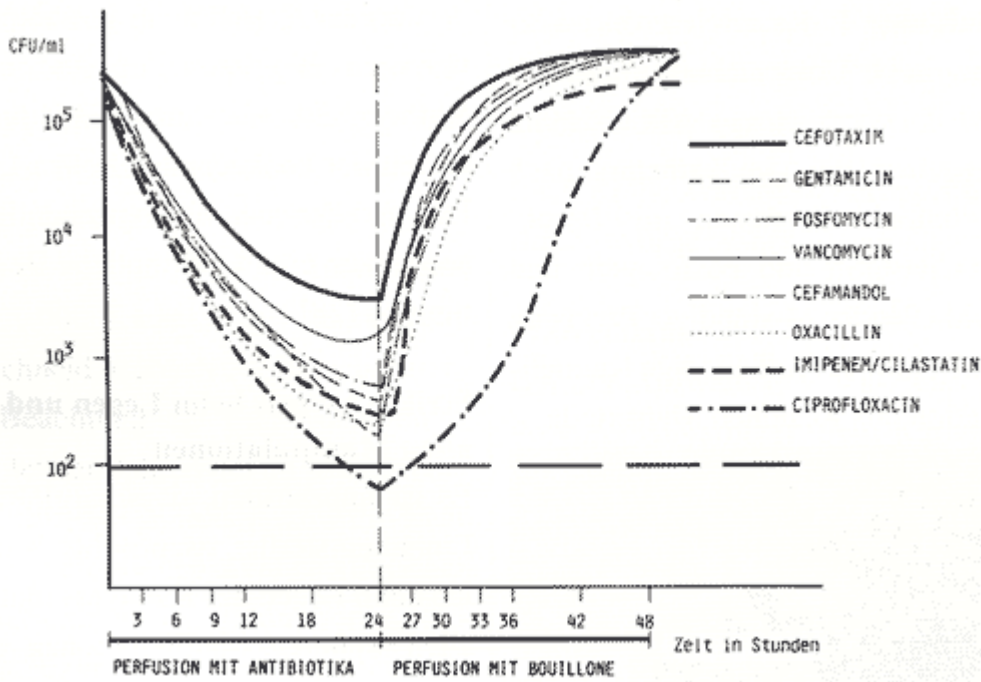


Abbildung 3: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung eines mit *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 besiedelten Polyvinylkatheters nach 48-stündiger Perfusion mit Imipenem/Cilastatin und Fosfomycin: Unvollständige Keimelemination



Bei *S. aureus* konnte durch keine der geprüften Wirkstoffgruppen eine Sanierung des kontaminierten Katheters erzielt werden.

Auch *E. coli*, *P. aeruginosa* und *C. albicans* konnten nicht mit Antibiotika von der Katheteroberfläche entfernt werden.

Diese Untersuchungen ermutigten jedoch, bei einer milden Verlaufsform einer Katheter-assoziierten Infektion klinische Untersuchungen durchzuführen. Es hat sich gezeigt, dass man in besonders gelagerten Fällen, wenn ein Katheter nicht oder nur unter besonders erschwerten Bedingungen ausgetauscht werden kann, einen kontaminierten Katheter „retten“ kann. Durch eine Änderung der Verabreichungsweise der Antibiotika – z.B. 1/3 der Tagesdosis als Dauerperfusion über eine Motorspritze und Verabreichung von 2/3 der Tagesdosis als Bolusapplikation in 8-stündlichen Intervallen – konnte bei einer klinischen Pilotstudie bei 9 von 10 Katheterinfektionen mit *S. epidermidis* der Katheter erhalten

werden. Beim Nachweis von *S. aureus* konnte nur sporadisch und bei Gram-negativen Erregern und *C. albicans* in keinem Fall der Katheter erhalten werden [22].

Als Vorgehen bietet sich vor allem bei tunneliertem Langzeitkatheter und milder klinischer Symptomatik an, den Katheter unter antibiotischer Therapie und sorgfältiger klinischer Beobachtung zu belassen, bis die Diagnose mikrobiologisch gesichert ist.

Bei einer schweren klinischen Symptomatik oder Persistenz der klinischen Symptome >3 Tage sowie bei Auftreten von Komplikationen, wie septischen Thromboemboli, Verdacht auf Endokarditis (Ausschluss mit TEE), Herdnephritis, ist eine sofortige Entfernung des Katheters und der Beginn einer antimikrobiellen Behandlung indiziert. Wenn nötig, erfolgt die Insertion eines neuen Katheters auf der kontralateralen Seite. Das sog. „Umfädeln“ des Katheters über einen Führungsdraht birgt das Risiko in sich, dass bei einer Kontamination des Innenlumens der neue Katheter sofort erneut besiedelt ist. Dieses Vorgehen ist auch bei Vorliegen einer lokalen Infektion indiziert. Auch bei Isolierung von *S. aureus*, Enterokokken, Gram-negativen Mikroorganismen oder *C. albicans* ist eine sofortige Entfernung des Katheters und eine entsprechende antimikrobielle Behandlung indiziert. Bei Vorliegen einer Klappenerkrankung ist auch bei milder klinischer Symptomatik das Risiko, einen Katheter unter antibiotischer Therapie zu erhalten, zu groß. Ein ähnliches Vorgehen wird auch bei nichttunnelierten Kurzzeit- oder Sheldon-Kathetern empfohlen.

Insgesamt ist jedoch diese Vorgehensweise mit einem erheblichen Risiko und hohen Kosten verbunden, und man wird dies nur dann ins Auge fassen, wenn ein zentralvenöser Zugang unbedingt erforderlich ist und eine Neuanlage problematisch erscheint.

Die Wahl eines Antibiotikums erfolgt nach Resistenzprüfung oder empirisch. Dies ist jedoch bei der gegenwärtig zunehmenden Resistenzproblematik auf Intensivstationen u.U. schwierig geworden. Zur Behandlung von Infektionen mit Coagulase-negativen Staphylokokken bietet sich Oxacillin, Cefazolin, Cefotiam, vorzugsweise in Kombination mit Vancomycin oder Fosfomycin an. Zur Behandlung einer *S. aureus*-Infektion ist zusätzlich zur obligaten Entfernung des Katheters eine Therapie mit Cefotiam, Oxacillin, bei MRSA ist nur Vancomycin, Fosfomycin, Linezolid oder Quinupristin/Dalfopristin indiziert; üblicherweise erfolgt eine Kombination zweier Antibiotika. Die Behandlung einer Infektion durch *Enterobacteriaceae* erfolgt mit einem Cephalosporin der III. Generation oder einem Carbapenem in Kombination mit einem Aminoglykosid. Die Behandlung einer Enterokokkeninfektion erfolgt mit Ampicillin + einem Aminoglykosid. *Candida albicans* erfordert die Verabreichung von Fluconazol oder Caspofungin i.v. [23, 24, 25].

Die Empfehlungen zur Freispülung von thrombosierte Kathetern mit einer verdünnten Heparin-Antibiotika-Lösung werden vor allem in der Kinderheilkunde sehr skeptisch betrachtet. Vor allem bei kleinen Frühgeborenen kann es durch das Heparin zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Bei allen Patienten kann die Ablösung von Thromben zu septischen Thromboembolien führen [26].

Maßnahmen zur intermittierenden Stilllegung einzelner Lumina bzw. des gesamten Katheters bestehen in der Antibiotika-Lock-Technik, wobei der Katheter bis zur Spitze mit einer konzentrierten Antibiotikallösung über mindestens 12 Stunden bis mehrere Tage gefüllt wird. Diese Methode zeigt bisweilen Erfolg, der jedoch kurzlebig ist. Bei der Elimination von Mikroorganismen bleiben Reste der Zellwand am Katheter haften und führen zu einer raschen Wiederbesiedelung (Abbildung 4) [27].

Ein Alkohol-Lock wird nicht empfohlen, da Alkohol den Weichmacher aus dem Katheter

ausspült. Weichmacher sind potenziell toxisch, der Katheter wird steif und brüchig.

Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung eines mit *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 besiedelten Polyvinylkatheters nach 96-stündiger Perfusion mit Imipenem/Cilastatin und Fosfomycin und anschließender 24-stündiger Perfusion mit "Bouillon": Vollständige Keimelemination, als Residuen Matrixteile



Präventive Maßnahmen für Katheter-assoziierte Infektionen

Präventiven Maßnahmen zur Verhinderung der Besiedelung von implantierbaren Biomaterialien und einer Katheter-assoziierten BSI kommt wegen der unakzeptabel hohen Letalität und der sozioökologischen Konsequenzen eine vordringliche Bedeutung zu [28].

Strikte Asepsis beim Legen und bei allen Manipulationen

Es ist unbestritten, dass sorgfältiges Einhalten steriler, aseptischer Kautelen beim Legen des Katheters und bei allen weiteren Manipulationen eine entscheidende Rolle bei der Eindämmung dieser schweren Infektionen spielt und auch erfolgreich ist [29]. Ein steriler Mantel, Handschuhe, Maske, Haube, ein großes Lochtuch, das die Einstichstelle und den Sonographiekopf weiträumig abdeckt, die Desinfektion der Einstichstelle mit Desinfektionsmittel unter Beachtung der Einwirkzeit sind Bedingung beim Legen des Katheters. Alkoholische Desinfektionsmittel sind zu bevorzugen, eine systemische Antibiotikatherapie ist beim Legen eines Katheters nicht indiziert. Ein zwar kostenintensiver, aber überaus nutzbringender Faktor ist ausreichendes Pflegepersonal auf einer Intensivstation. Bei einer verminderten Personaldecke ist die Rate an Katheter-assoziierten Infektionen um ein Vielfaches höher [30, 31, 32, 33].

Die Versorgung der Einstichstelle erfolgt mit einem Wasserdampf-durchlässigen Transparentverband oder einer sterilen Gaze, die eine tägliche Inspektion der Einstichstelle ermöglichen. Bei Durchfeuchtung und Blutung ist ein sofortiger Verbandwechsel vorzunehmen, transparente Verbände müssen nach 7 Tagen gewechselt werden [34, 35].

Ausbildung des Pflegepersonals

Sherertz konnte zeigen, dass eine 1-tägige Ausbildung des Pflegepersonals in

Hygienemaßnahmen mit Verdeutlichung des Problems die Infektionsrate von 4,51 auf 2,9 Infektionen pro 1.000 Kathetertage senkte [36]. Zuschneid beobachtete, dass die strenge Beachtung der Empfehlungen in den letzten Jahren bei 84 teilnehmenden Intensivstationen sowohl nach mikrobiologischen als auch klinischen Kriterien zu einer Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen von 2,1 auf 1,5 BSI/1.000 Kathetertage in Deutschland geführt hat [37]. Ausbildungsmaßnahmen bedürfen jedoch einer regelmäßigen Auffrischung und Kontrolle.

Eine wichtige Maßnahme ist die tägliche Überprüfung der Indikation für den zentralvenösen Zugang. Ein routinemäßiger Wechsel des Katheters im 4-Tages-Intervall ist nicht nötig, wenn der Katheter aber unter eingeschränkt aseptischen Notfallbedingungen gelegt wurde, ist ein möglichst baldiger Wechsel indiziert.

Es scheint aber, dass das Potenzial durch konservative Maßnahmen bei problembewussten Intensivstationen ausgeschöpft ist und nur ein beschränkter Teil der Patienten gegenwärtig in den Genuss dieser Reduktion kommt. Außerdem sind die Kosten für das Gesundheitssystem durch Fremdkörper-assoziierte Infektionen exorbitant.

Prävention durch Materialmodifikation

Es gilt daher, alle Möglichkeiten der Verhinderung nosokomialer Infektionen auszuschöpfen. Das Anforderungsprofil für eine Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen bzw. die antimikrobielle Ausstattung eines Katheters ist hoch:

Eine Reihe von **Materialmodifikationen** wurde bisher beschrieben:

Materialauswahl

Bei der Auswahl des Materials sind Polyurethankatheter den Kathetern aus Polyvinylchlorid und Polyäthylen, die leichter einer bakteriellen Besiedelung unterliegen, vorzuziehen. Gegenwärtig sind jedoch praktisch alle Hersteller implantierbarer Kunststoffe auf Polyurethan oder Silikon übergegangen. Von wesentlicher Bedeutung ist eine glatte, hydrophile Oberfläche, wobei der Wasserfilm an der Oberfläche die Adhärenz bakterieller Mikroorganismen verhindert. Die Beschichtung der Katheter mit Heparin, Hydrogelen, Phospholipiden und Hyaluronsäure zeigte *in vitro* eine Verminderung der Adhärenz bakterieller Mikroorganismen, in klinischen Untersuchungen konnte jedoch keine Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen bestätigt werden [38, 39].

Oberflächenbeschichtung mit Antibiotika und Desinfektionsmittel

Die Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen mit einem an der Oberfläche mit Silber-Sulfadiazin und Chlorhexidine beschichteten Katheter wurde in 11 kontrollierten prospektiven Studien untersucht und in einer Metaanalyse zusammengefasst [40]. Bei 3 Studien konnte keine Verbesserung, bei weiteren 3 eine mäßige Reduktion dokumentiert werden. Die Metaanalyse aus diesen Studien zeigt einen Trend zugunsten der Silber-Sulfadiazin-beschichteten Katheter, jedoch keine statistisch gesicherte Reduktion (Tabelle 1).

Tabelle 1: Resultate von 11 Studien mit einem Silber-Sulfadiazin-Chlorhexidin-beschichteten Katheter

Patienten- Liegedauer	Infektionsrate (%)
-----------------------	--------------------

Autor	Katheter	anzahl	in Tagen	Kontr.K.	Antim.K.
Tennenberg	Arrow	283	5,3	6,2	3,6
Maki	A	403	6,0	4,6	1,6
Hannan	A	128	8,0	11,7	7,4
Bach 1996	A	117	7,7	2,6	0
Heard	A	157	9,0	3,8	3,3
Collin	A	139	7,3	2,9	1,0
Ciresi	A	127	9,1	11,0	10,5
Pemberton	A	40	11	7,5	6,3
Ramsay	A	189	10,9	2,1	0,5
Trazzera	A	99	6,7	5,1	3,3
Karthaus	A	55	16	14,2	2,0

Die Wirkung war umso besser, je kürzer die Liegedauer der Katheter war. Eine Reduktion z.B. von 4,4 auf 1,0/1.000 Kathetertage wurde bei einer Liegedauer von 6 Tagen beschrieben. Bei einer Liegedauer von 9-11 Tagen wurde bei einer Inzidenz von bis zu 10,5 BSI/1.000 Kathetertage keine Reduktion von ZVK-assoziierten BSI beobachtet.

Die Erklärung für die unterschiedlichen Studienergebnisse mit dem Silber-Sulfadiazin und Chlorhexidine-beschichteten Katheter sind offenkundig und beruhen auf 3 Problemen:

a) Die antimikrobielle Wirkung basiert neben der antimikrobiellen Wirkung des Desinfektionsmittels Chlorhexidine auf dem Chemotherapeutikum Sulfadiazine. Die Wirkung der Silberionen ist hierbei vernachlässigbar. Bei Imprägnierung von Kunststoffen mit Antibiotika sind wesentlich höhere antimikrobielle Wirkstoffkonzentrationen für eine Eradikation von sessilen Keimen (= an Oberflächen haftende Keime) erforderlich als in flüssigem Medium. Letztlich kann es zur Entwicklung sog. „small colony variants“ kommen, die auf Antibiotika vollkommen unempfindlich sind [41].

b) Silber-Sulfadiazine, aber auch Chlorhexidine werden innerhalb von 5-8 Tagen weitgehend aus dem Kathetermaterial ausgewaschen und hinterlassen eine raue Oberfläche.

c) Die antimikrobielle Beschichtung besteht bisher nur an der Außenseite. Ab dem 5. Tag geht jedoch die Infektion häufig vom Luer-Lock aus und die Kontamination besteht vorwiegend an der Innenseite des Katheters. Bei einer erst vor kurzem beschriebenen Verbesserung des Katheters ist auch das Lumen mit Chlorhexidin beschichtet. Darüber gibt es aber noch keine Studien.

Bei der Datenlage ist es nicht logisch nachvollziehbar, den mit Silber-Sulfadiazin und Chlorhexidine beschichteten Katheter, der seine Stärken in den ersten 5 Tagen besitzt, bei Patienten zu empfehlen, bei denen man erwarten kann, dass der Katheter länger als 5 Tage liegt, da man sich nur in den ersten Liegetagen von diesem Katheter eine Wirkung erwarten kann. Zudem kann man häufig nicht voraussehen, bei welchen Patienten eine längere Liegedauer zu erwarten ist.

Eine erhebliche Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen wurde in prospektiven randomisierten Studien auch durch einen außen und innen mit Rifampin-Minocyclin

imprägnierten Katheter erzielt. Dabei konnte bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 6-7 Tagen eine substanziiell niedrigere Infektionsrate im Vergleich zu einem Kontrollkatheter sowie auch zu einem Chlorhexidine-Silber-Sulfadiazin-Katheter beobachtet werden [42].

Es gibt jedoch eine Reihe von Vorbehalten gegen letztere Technologie: Das antimikrobielle Wirkspektrum beider Antibiotika ist lückig. Ca. 35% der Coagulase-positiven und -negativen Stämme auf Intensivstationen sind gegenwärtig auf Tetracycline unempfindlich. Das gilt mit steigender Tendenz auch für eine hohe Zahl Gram-negativer Isolate. Bei Rifampin ist die schnelle Resistenzinduktion gegen *S. aureus* ein bekanntes Problem. Im Tierversuch wurden nach 7- bis 14-tägiger Implantation resistente *S. aureus*-Stämme beobachtet, was das Potenzial für eine Resistenzinduktion unterstreicht. Diese Stämme repräsentieren Subpopulationen von *S. aureus* mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Tetracycline und Rifampin. Bei Kontamination mit Minocyclin-empfindlichen, Rifampin-resistenten Keimen bestand keine Schutzwirkung. Obwohl gegenwärtig verfügbare Studien eine Reduktion Katheter-assoziierten Infektionen versprechen, ist die Verwendung dieses Katheters – wie auch von Antibiotika-imprägnierten Kathetern zur externen Ventrikeldrainage (Bactiseal = Imprägnierung mit Clindamycin und Rifampin) wegen der Selektion resistenter Mikroorganismen und Pilze mit großer Vorsicht zu betrachten [43].

Es besteht allgemeines Einvernehmen, dass sich die Imprägnierung oder Beschichtung von implantierbaren Biomaterialien mit Antibiotika, die auch als Therapeutikum in Betracht kommen, verbietet. Bei Versagen der Prophylaxe würden keine antimikrobiell wirksamen Substanzen zur Therapie zur Verfügung stehen.

Anforderungsprofil an einen antimikrobiell ausgestatteten Kunststoff

Das Anforderungsprofil für eine Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen bzw. an die antimikrobielle Ausstattung eines Katheters ist hoch:

- Breites antimikrobielles Wirkspektrum gegen multiresistente Gram-positive und Gram-negative Infektionserreger und Pilze, ohne eine Resistenzentwicklung zu begünstigen. Wirksamkeit gegen sessile Keime sowie „small colony variants“
- Wirksamkeit sowohl an der Katheteraußenseite als auch im Lumen und am Luer-Lock bei gleich bleibender antimikrobieller Wirksamkeit über Monate
- Keine Änderung der physikalischen Eigenschaften
- Nachgewiesene Biokompatibilität einschließlich guter Hämokompatibilität, vor allem aber keine Thrombogenität und keine Zytotoxizität
- Nachweis gesicherter Wirksamkeit in klinischen prospektiven, randomisierten Doppelblind-Studien
- Günstige Kosten-Nutzen-Relation

Ausnützung der oligodynamischen Wirkung von Silberionen

Die oligodynamische Wirkung von Silberionen bietet sich zur antimikrobiellen Ausstattung eines Katheters als Alternative gegenüber den bisherigen Technologien der Beschichtung/Imprägnierung mit Antibiotika und Antiseptika an [44, 45].

Silber ist als antimikrobielle Substanz seit Jahrtausenden bekannt. V. Nägeli bestimmte vor mehr als 100 Jahren die antimikrobielle Wirksamkeit von Silber auf Algen mit 5×10^{-9}

Mol/l. Die Wirksamkeit auf bakterielle Mikroorganismen und Pilze ist um den Faktor 10 kleiner [46].

Silberionen blockieren SH-Gruppen in Enzymsystemen, die den bakteriellen Energiestoffwechsel aufrechterhalten. Außerdem blockieren Silberionen die Atmungskette der Mikroorganismen und die Verlängerung der DNS-Helix [47].

Entscheidend für die antimikrobielle Wirksamkeit von Silberionen ist jedoch die Technologie der Silberausstattung eines Kunststoffes, wobei bakterizide Konzentrationen bei einem Katheter sowohl an der Außenseite als auch intraluminal über einen Zeitraum von Monaten freigesetzt werden müssen.

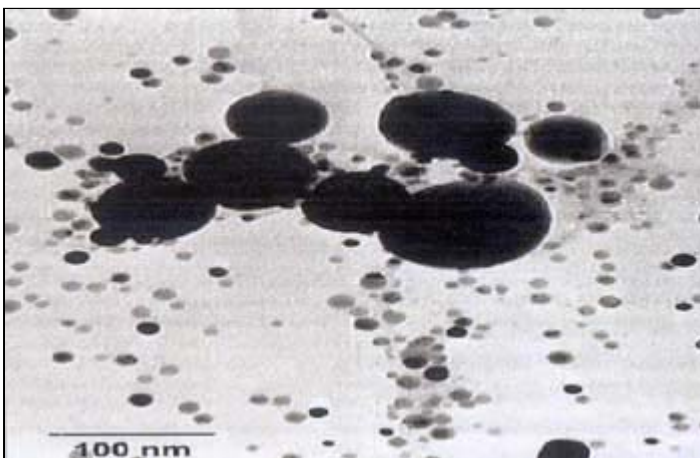
Unterschiedliche Technologien

Die Beschichtung eines Kunststoffkatheters außen und innen mit Silber ist technisch nicht möglich, zudem werden nur unzureichende bakterizide Konzentrationen von freien Silberionen von der Oberfläche freigesetzt. Ein Silberkatheter, bei dem Silberionen durch Ionenimplantation auf die Oberfläche des Katheters aufgebracht wurden, erwies sich als thrombogen.

Die Einarbeitung von Silbersalzen in den Kunststoff ist ebenso problematisch. Bei gut wasserlöslichen Salzen besteht das Problem in einer erhöhten Toxizität, bei schlecht wasserlöslichen Salzen ist die Freisetzung von Silberionen zu gering. Deshalb eignen sich Salze nur bedingt zum Einsatz in implantierbaren Kunststoffen.

Bei einer verbesserten Technologie werden die Hohlräume zwischen den Polyurethanmolekülketten mit Milliarden von Nanopartikeln von metallischem Silber durchsetzt. Mit steigender Oberfläche von Silber-Nanopartikeln im Kunststoff auf $>2.000 \text{ cm}^2/\text{g}$ PU konnte die antimikrobielle Wirksamkeit kontinuierlich gesteigert werden. Die nach dieser Technologie gefertigten Katheter sind nicht thrombogen, nicht zytotoxisch und weisen eine sehr gute Hämokompatibilität auf [48]. Die antimikrobielle Ausstattung mit Nanosilber ist bei Polyurethan, Polyäthylen, -propylen, Silikon, Methacrylat und Keramik (Titanoxyd) möglich (Abbildung 5).

Abbildung 5: Antimikrobielle Ausstattung von Kunststoffen (PU) mit Silber⁰-Nanopartikelchen auf einem Barium-Sulfat-Träger



Weitere Möglichkeiten und eine Verbesserung der Freisetzung von aktivmikrobiell wirksamen Silberionen wurden in einer Kombination von Nanosilber mit Platin beschrieben. Es ist bekannt, dass ein edleres Metall, z.B. Platin, Ionen aus dem unedleren Silber freisetzt. Als Katalysator wird noch Graphit beigemischt. Die Problematik bei dieser

sehr teuren Technologie liegt darin, dass zwar ausreichend bakterizide Wirkstoffkonzentrationen freigesetzt werden, der Katheter aber sehr steif und dadurch schlecht handhabbar wird [49].

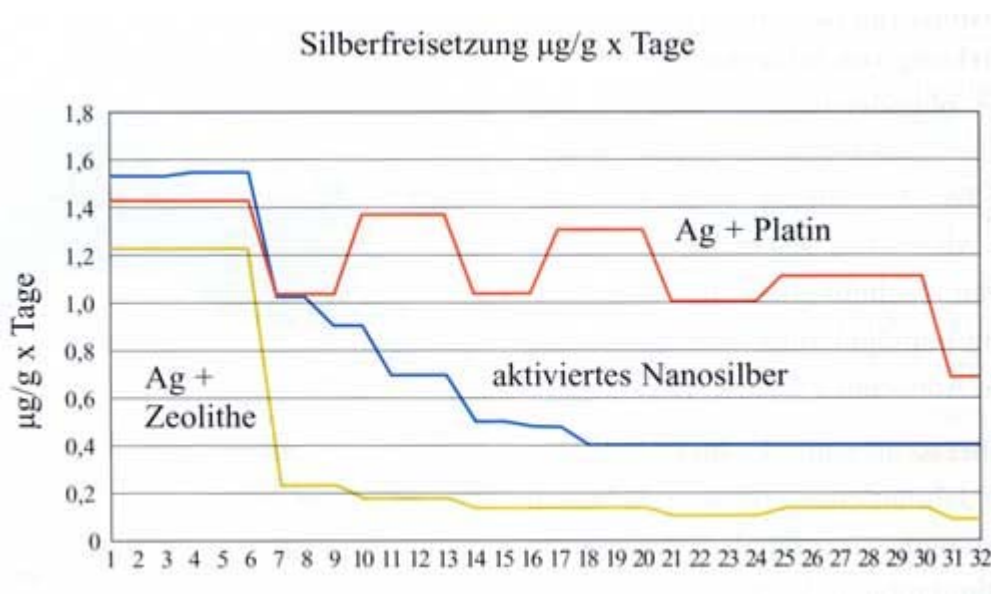
Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ionenaustauschern, z.B. Zeolithen. Dabei handelt es sich um Magnesium-Aluminium-Silikate, die mit Silbersalzen gefüllt sind und zur raschen Freisetzung von Silberionen führen. Die Wirksamkeit ist aber weitgehend auf 7 Tage begrenzt. Synthetische Zeolithe lassen sich zudem in Kunststoffen schwer verarbeiten, natürliche Zeolithe sind aufgrund von Unreinheiten für Medizinprodukte nicht geeignet [50].

In einer von uns entwickelten, nochmals entscheidend verbesserten Methode kommt es im Prozess der Bildung von Nanosilber durch Zugabe von Säuren und Elektrolyten auf den Silber-Nanopartikelchen zur Bildung von schwer wasserlöslichen Silbersalzen, z.B. von Silber-Orthophosphat, das wie eine Batterie mit dem Silber⁰ reagiert und effektiv Silberionen freisetzt. Die Wirkung ist gegenüber dem reinen Silber⁰ wesentlich gesteigert, ohne in den toxischen Bereich zu gelangen. Zu dem ist diese Technologie kostengünstig. Eine gleichmäßige bakterizide Wirksamkeit wurde über 370 Tage dokumentiert. Die aus dem Polyurethan freigesetzten Konzentrationen von Silberionen liegen auch für Langzeit-implantierte Hickman-Katheter um das ca. 1.000fache unter dem für den Menschen toxischen Bereich. Zudem führen die Konzentrationen zu keiner Resistenzinduktion. Die Katheter sind sehr gut biokompatibel und erfüllen alle Anforderungen des Medizinproduktegesetzes. Sie sind CE-gekennzeichnet, klinisch geprüft und im Handel erhältlich.

Messung der Silberfreisetzung

Vergleich der Silberfreisetzung bei den einzelnen Technologien [51]. Die Messung erfolgte mit einer voltametrischen Methode und mittels Massenspektroskopie (Abbildung 6).

Abbildung 6: Messung der Freisetzung von Silberionen bei den verschiedenen Technologien



Gleiches gilt für weitere Produkte (urologische Katheter, Ventrikelkatheter), bei denen durch die Aktivierung von Ag⁰ Nanopartikelchen im Kunststoff eine sehr gute antimikrobielle Wirksamkeit bei gleich bleibend guter Biokompatibilität erreicht wurde.

Experimentelle Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit

Die antimikrobielle Wirksamkeit wurde in experimentellen Untersuchungen mit der Ausrollkultur-Methode und der Dow-Shaker-Methode initial, nach 6 und 12 Wochen kontinuierlicher Elution in phys. Kochsalzlösung untersucht und zeigte die exzellente antimikrobielle Wirksamkeit dieser Katheter [52].

Ausrollkultur

Bei der Ausrollkultur wird ein 5 cm langes Stück eines Katheters in einer Keimsuspension mit 10^9 CFU/ml für 3-4 Stunden inkubiert und anschließend über eine Agarplatte gerollt. Das Katheterstück wird ohne abzuspülen in phys. Kochsalzlösung eingelegt und in 3- bzw. 6-stündlichen Intervallen wiederum über eine Agarplatte gerollt. Dabei zeigt sich, dass nach 6 Stunden beim Katheter mit aktiviertem Nanosilber eine wesentliche Keimreduktion erreicht wurde und der Katheter nach 12 Stunden keimfrei ist. Im Vergleich dazu zeigen Katheter, die nur mit Nanosilber imprägniert sind, erst nach 18 Stunden eine erkennbare Keimreduktion. Diese Methode misst sowohl die Adhärenz und Biofilmbildung von Mikroorganismen an einer antimikrobiellen Oberfläche als auch die Bakterizidie dieser Oberfläche für adhärenzte Keime.

Dow-Shaker-Methode

Bei der Dow-Shaker-Methode wird ein Katheterstück mit der Oberfläche von 5 cm^2 mit 10^9 Keimen (*S. epidermidis*) in 1 ml NaCl phys. inokuliert. Es werden 6-stündlich Keimzahlbestimmungen durchgeführt, indem die Menge einer kalibrierten Öse (0,02 ml) auf eine Agarplatte aufgebracht wird. Die Kulturen werden 24 Stunden bebrütet. Anschließend wird eine Keimzahlbestimmung durchgeführt. Die Lösung ist bei Kathetern, die mit aktiviertem Nanosilber ausgestattet sind, nach spätestens 12 Stunden steril. Bei Kathetern mit Nanosilber allein ist innerhalb von 24 Stunden eine Keimreduktion von 10^9 auf 10^7 CFU/ml festzustellen. Bei dieser Methode wird die antimikrobielle Aktivität der aus der Oberfläche von 5 cm^2 eluierten Menge an freien Silberionen gemessen (Abbildung 7a, b).

Abbildung 7a, b: Antimikrobielle Wirksamkeit eines mit aktiviertem Nanosilber ausgestatteten Katheters mit der Ausrollmethode (a) und der Dow-Shaker-Methode (b) (Inokulumgröße jeweils 10^9 CFU/ml) [52]

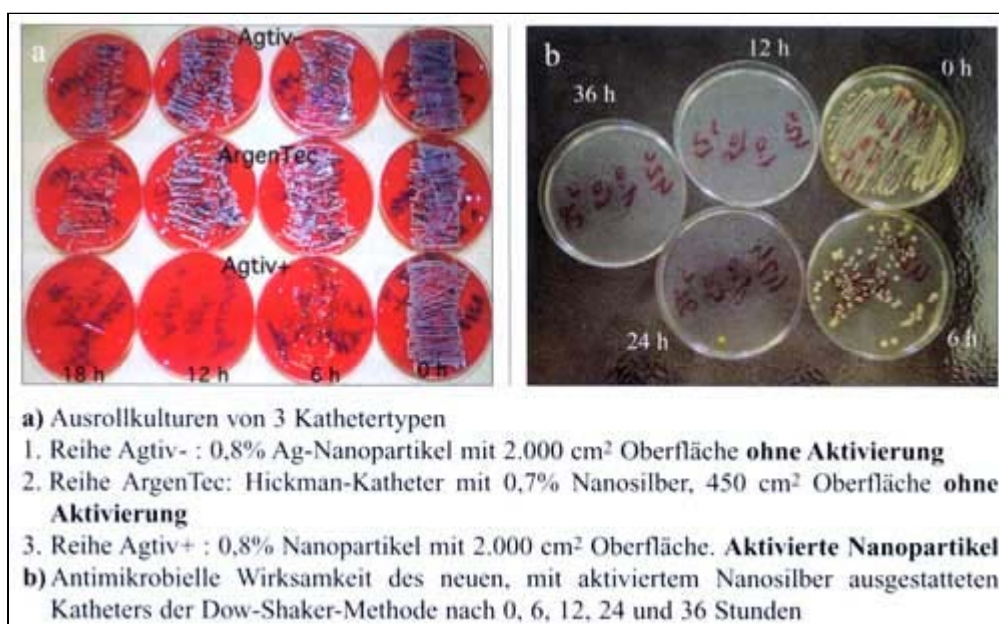
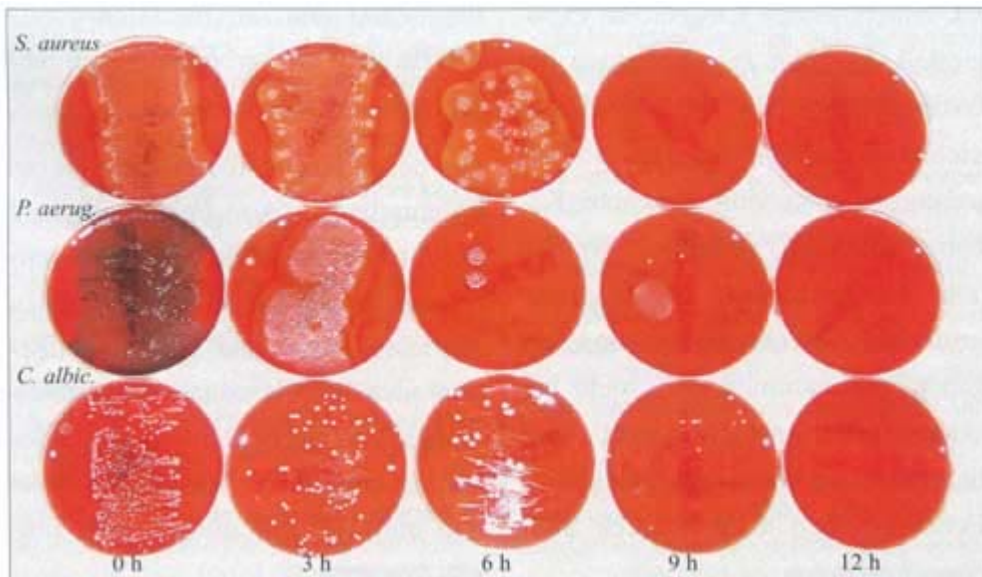


Abbildung 8: Ausrollkulturen Ventr. Kath. 10^9 CFU/ml, 4h Inkubation



Die antimikrobielle Wirksamkeit wurde gegen eine Reihe von bakteriellen Mikroorganismen (ATCC-Referenzstämme, frische klinische Isolate) von *S. epidermidis*, *S. aureus*, Enterokokken, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter* und *Candida albicans* und *C. glabrata* getestet. Alle Mikroorganismen waren auf Silber empfindlich, die antimikrobielle Wirksamkeit von aktiviertem Nanosilber war bei den einzelnen Isolaten weitgehend gleich. Am schnellsten (3 h) wird *E. coli*, gefolgt von *P. aeruginosa* und *S. epidermidis* eliminiert. Alle anderen Keime werden gleichmäßig nach 6-9 Stunden (*Enterobacter spp.*) vom Katheter eliminiert [53].

Klinische Studien

Bezüglich antimikrobiell ausgestatteter Katheter haben sich in den letzten Jahren neue Entwicklungen und Verbesserungen ergeben, die durch prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien belegt sind. In diesen Untersuchungen bei Kurzzeitkathetern konnte mit Kathetern der ersten Generation (250 cm² Oberfläche von Ag⁰) bei 426 Patienten eine Reduktion Katheter-assoziiierter Infektionen um 60% und mit einer Oberfläche von 450 cm² bei 165 Patienten um 72% erzielt werden [54, 55]. Eine Postmarketing-Surveillance bei 3.500 Patienten ergab mit diesem Katheter keine dokumentierte Katheter-assoziierte Infektion sowie keine weiteren Komplikationen wie Thrombosen etc.

Bei einer Fallbeobachtungsstudie mit einem Katheter der zweiten Generation mit 2.000 cm² Ag⁰/g PU wurde bei 204 Patienten mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 9,2 Tagen nach dem Score-System bei einem Patienten eine Katheter-assoziierte Infektion und bei keinem Patienten ein Verdacht auf eine Infektion beobachtet, was einer Inzidenz von 0,52/1.000 Kathetertage entspricht [56].

Der Katheter der III. Generation mit aktiviertem Nanosilber wird gegenwärtig in einer prospektiven randomisierten Doppelblind-Untersuchung bei 750 Patienten untersucht. Es liegen sehr günstige vorläufige Ergebnisse bei 350 Patienten vor.

In einer klinischen Studie mit einem mit Nanosilber und Platin ausgestatteten Katheter (VANTEX®) wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 206 Patienten bei 4 Patienten mit dem Kontrollkatheter und bei 1 Patienten mit einem Silberkatheter eine Katheter-assoziierte Infektion beobachtet [49].

Eine randomisierte klinische Untersuchung mit einem mit der Nanosilber-Technologie der

ersten Generation ausgestatteten Hickman-Katheter zeigte bei 5.990 Kathetertagen keine BSI versus 3 BSI bei 5.071 Kathetertagen mit dem Kontrollkatheter [57].

Es zeigt sich, dass die Technologie, die gesamte Katheter-Matrix mit Nanosilber-Partikeln auszustatten, wobei sowohl nach außen als auch in jedes Lumen Silberionen freigesetzt werden, klinisch hoch wirksam ist.

Unterstützende Technologien

Verbesserungen aus klinischer Sicht kann man zusätzlich durch sog. „Kitpacking“ erreichen. Eine nahtlose Fixierung – der Katheter kann an der Eintrittsstelle nicht mehr verrutschen – und die Zugabe aller wichtigen Legehilfen (Mantel, großes Lochtuch, EKG-Ableitung über den Führungsdraht) bringt eine Erleichterung und mindert das Risiko der Kontamination [58].

Auch ein Chlorhexidin-getränkter Schwamm an der Eintrittsstelle kann Infektionen an der Eintrittsstelle verhindern.

Schlussfolgerung

Neuere Technologien zur antimikrobiellen Ausstattung der Kunststoffe wie die beschriebene Verwendung von aktiviertem Nanosilber lassen, wie sowohl experimentelle als auch klinische Studien belegen, eine nachhaltige Wirksamkeit und weitere Reduktion der Katheter-assoziierten Infektionen erwarten. Insbesondere die Ausstattung der gesamten Kunststoffmatrix – nicht nur der Oberfläche – mit aktiviertem Nanosilber hat einen bedeutenden Fortschritt auf diesem Gebiet erbracht.

Entsprechend den vorgestellten Daten ist es gerechtfertigt und notwendig, antimikrobiell ausgestattete Katheter Patienten nicht vorzuenthalten, da sich diese für den einzelnen Patienten als eine entscheidende Maßnahme erweisen können. Der Nutzen, den man durch ihren Einsatz erzielt, steigt mit zunehmender Liegedauer exponentiell und trägt zur Dämpfung der Kostensituation im Gesundheitsbereich auch dadurch bei, dass die Liegedauer entsprechend geeigneter Katheter erheblich verlängert werden kann. Mit Einführung des diagnosegestützten Abrechnungssystems, bei dem Komplikationen nicht mehr gesondert erstattungsfähig sind, wird die Prävention von nosokomialen Infektionen einen noch höheren Stellenwert erlangen.

Der Einsatz antimikrobiell ausgestatteter Kunststoffe hat noch weiter reichende Konsequenzen: Einerseits erübrigen sich bei einer gesicherten antimikrobiellen Ausstattung der Katheter Maßnahmen um stillgelegte Lumina oder bei intermittierender Verwendung von Kathetern. Eine zusätzliche Wirksamkeit und Sicherheit ist durch die Versorgung der Eintrittsstelle mit einem Chlorhexidin-getränktem Schwamm oder mit silberimprägnierten Kollagenmanschetten sowie durch die nahtlose Fixierung möglich.

Antimikrobiell, d.h. auf der Basis aktivierter Silber-Nanopartikel ausgestattete Katheter können zur Einschränkung der Verwendung von Antibiotika auf Intensivstationen beitragen. Sobald ein verlässliches und kostengünstiges System allgemein akzeptiert ist, ist auch das Vorgehen bei Patienten mit Fieber auf Intensivstationen zu ändern. Bisher hat man bei Fieber als erste Maßnahme den Katheter gezogen und ein Antibiotikum verabreicht. In Zukunft wird man den Katheter belassen und dafür die Diagnostik auf andere, nicht Katheter-assoziierte Infektionen intensivieren. Dies unterstützt die frühzeitige

Diagnose und gezielte Behandlung einer anderen Infektionsquelle und dadurch die Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse.

Die beschriebene Technologie ist bei Polyurethan, Silikon, Polyäthylen und Polypropylen sowie in Knochenzement einsetzbar. Sie kann neben zentralen Kurz- und Langzeitkathetern auch bei Blasenkathetern, ableitenden Ventrikelsystemen, bei endotrachealen Tuben, Tenckhoff-Kathetern und Thoraxdrainagen zum Einsatz kommen.

Nach der vorliegenden Datenlage ist der Einsatz antimikrobiell ausgestatteter Katheter in vielen Kliniken gerechtfertigt. In den USA zeichnet sich die zunehmende Verwendung antimikrobiell ausgestatteter, in erster Linie aber außen beschichteter Katheter ab und umfasst bereits 60% der verwendeten Katheter. Der umfassend antimikrobiell ausgestattete Katheter auf der Basis aktivierten Nanosilbers ist derzeit noch auf den europäischen Markt beschränkt.

Literatur:

1. Hoyert D.L., Arias E., Smitz B.L., Murphy S.L., Kochanek K.D.: „National Vital Statistics Reports 21. Sept. 2001.“
[http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr49/nvsr49_08.pdf].
2. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R.: „Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.“ *Crit. Care Med.* 29 (2001) 1303-1310.
3. Vincent J.L., Bihari D., Suter P.M.: „The prevalence of nosocomial infection in Europe: the result of the EPIC Study.“ *JAMA* 274 (1995) 639-644.
4. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish, Pfaller M.A., Jones R.N., Wenzel R.P.: „Nosocomial bloodstream infections in the United States hospitals. A three year analysis.“ *Clin. Infect. Dis.* 29 (1999) 239-244.
5. Luzzati R., Amalfitano G., Lazzarini L.: „Nosocomial candidemia in non neutropenic patients in an Italian tertiary care hospital.“ *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (2000) 602-607.
6. Guggenbichler J.P., Allerberger F., Dierich M.P., Schmitzberger R., Semenitz E.: „Spaced administration of antibiotic combinations to eliminate *Pseudomonas* from sputum in cystic fibrosis.“ *Lancet* 2 (8613) (1988) 749-750.
7. Riedl M., Allerberger F., Guggenbichler J.P., Semenitz E., Dierich M.P.: „Behandlung von Sepsiserkrankungen im Kindesalter mit zeitlich versetzter Gabe von Antibiotika-Kombinationen.“ *Wien. Med. Wochenschr.* 141 (1991) 172-178.
8. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Magaldi R.B., Schettino G.P., Lorenzi-Filho G., Kairalla R.A., Deheinzelin D., Munoz C., Oliveira R., Takagaki T.Y., Carvalho C.R.: „Effect of protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.“ *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 347-354.
9. The Acute Respiratory distress Syndrome Network: „Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.“ *New Engl. J. Med.* 342 (2000) 1301-1308.
10. Task force of the American College of Critical Care Medicine. Society of Critical Care medicine: „Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients with sepsis.“ *Crit. Care Med.* 27 (1999) 1301-1308.
11. Nguyen H.B., Rivers E.P., Havstad S., Knoblich B., Ressler J.A., Muzzin A.M., Tomlanovich M.C.: „Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation.“ *Acad. Emerg. Med.* 7 (2000) 639-661.
12. Vincent J.L., Angus D.C., Artigas A., Kalil A., Basson B.R., Jamal H.H., Johnson G., Bernard G.R.: „Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial.“ *Crit. Care Med.* 31 (2003) 834-840.
13. Neugebauer E., Rixen D., Daum M., Schäfer U.: „Thirty years of anti mediator treatment in sepsis and septic shock – what have we learned?“ *Langenbecks Arch. Surg.* 383 (1998) 26-34.
14. Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., Debouverie M., Audibert G., Larcan A.: „Reversal of late septic

shock with supraphysiologic dosis of hydrocortisone.“ *Crit. Care Med.* 26 (1998) 645-650.

15. Annane D., Sebille V., Charpentier C., Bollaert P.E., Francois B., Korach J.M., Capellier G., Cohen Y., Azoulay E., Troche G., Chaumet-Riffaut P., Bellissant E.: „Effect of a treatment with low dosis of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.“ *JAMA* 288 (2002) 862-971.

16. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest Ch., Bowers C.Y., Veldhuis J.D.: „Intensive insulin therapy in the critically ill patients.“ *New Engl. J. Med.* 345 (2001) 1359-1367.

17. Senkal M., Kemen M., Homann H.H.: „Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with diet enriched with arginine, RNA, omega-3-fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer.“ *Eur. J. Surg.* 161 (1995) 115-122.

18. Kastner U., Glasl S., Lugauer S., Guggenbichler J.P.: „Sepsis – Neue Erkenntnisse zur Pathogenese, Therapie und Prävention.“ *Antibiotika Monitor* tom XVII/4 (2001) 66-80.

19. Kastner U., Guggenbichler J.P.: „Enterale Infektionsprophylaxe in der pädiatrischen Stammzelltransplantation: Orale Dekontamination versus antiadhäsive Prophylaxe.“ *Antibiotika Monitor* tom XX/4, in Druck.

20. Eggimann P., Harnart S., Constatin N.M., Touveneau S., Chevrolet J.C., Pittet D.: „Impact of a prevention strategy at vascular access care on incidence of infections aquired in intensive care.“ *Lancet* 355 (2000) 1864-1868.

21. Guggenbichler J.P.: „Otitis media.“ *Antibiotika Monitor* tom VII/4 (1991) 71-75.

22. Guggenbichler J.P., Berchtold D., Allerberger F., Bonatti H., Hager J., Pfaller W., Dierich M.P.: „In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheters colonised by staphylococci.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 11 (1992) 408-415.

23. Salomao R., Rigato O., Pignatari A.C., Freudenberg M.A., Galanos.: „Bloodstream Infections: Epidemiology, Pathophysiology and Therapeutic Perspectives.“ *Infection* 27 (1999) 7-13.

24. Christensen G.D., Bisno L., Parisi J.T., Mc Laughlin B., Hester M.G., Luther W.: „Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic resistant *Staphylococcus epidermidis*.“ *Ann. Int. Med.* 96 (1982) 1-10.

25. Girmenia C., Martino P.: „New antifungal drugs and new clinical trials: interpreting results may be difficult.“ *Curr. Opin. Oncol.* 15/4 (2003) 283-288.

26. Smith S., Dawson S., Hennessy R., Andrew M.: „Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary.“ *Am. J. Ped. Hematol. Oncol.* 13 (1991) 141 -143.

27. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut: „Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen.“ *Bundesgesundheitsblatt* 11 (2002) 907-823.

28. Pearson M.L., Committee HICPAC: „Guideline for the prevention of intravascular device related infections.“ *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 17 (1996) 438-487.

29. Raad I., Hohn D.C., Gilbreath B.J., Suleiman N., Hill L.A., Brusco P.A., Marts K., Mansfield P.F., Bodey G.P.: „Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions. During insertion.“ *Infect Contr. Hosp. Epidemiol.* 15 (1994) 213-238.

30. Maki D.G., Alvarado C.J., Ringer M.: „A prospective randomised trial of povidone iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection with central venous and arterial catheters.“ *Lancet* 338 (1991) 339-343.

31. Ljungman P., Hagglund H., Gjorkstrand B., Lonnqvist B., Ringden O.: „Preoperative teicoplanin for prevention of gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous catheters: a randomised controlled study.“ *Support Care Cancer* 5 (1997) 485-488.

32. Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T.H., Galgiani J.N., Jarvis W.R.: „The role of understaffing in central venous catheter associated bloodstream infections.“ *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 17 (1996) 150-158.

33. Bach A.: „Prevention of infections caused by central venous catheters established and novel measures.“ *Infection* 27 Suppl. 1 (1999) 11-15.

34. Frey P., Christ A.: „Katheterversorgung mit transparenten Folienverbänden.“ Teil I: *Heilberufe* 50 (1998) 32-34.

35. Frey P., Christ A.: „Katheterversorgung mit transparenten Folienverbänden.“ Teil II: *Heilberufe* 50 (1998) 38-39.

36. Sherertz R.J., Ely E.W., Westbrook D.M., Gledhill K.S., Streed S.A., Kiger B.: „Education of physicians in training can decrease the risk for vascular catheter infection.“ *Ann. Intern. Med.* 132 (2000) 641-648.

37. Zuschneid I., Schwab F., Geffers C., Ruden H., Gastmeier P.: „Reducing central venous catheter-associated primary blood-stream infections in intensive care units is possible: data from the German nosocomial infection surveillance system.“ *Infect. Contr. Hosp. Epidemiol.*

24 (7) (2003) 501-505.

38. Bylock A.: „Surface morphology of unused and used Hydromer coated intravenous catheters.“ *Scan. Electr. Micr.* (1986) 157-164.

39. Scherhag Seifert L.M.: „Evaluation of in vivo adsorption of blood elements onto hydrogel coated silicone rubber by scanning electron microscopy and fourier transform infrared spectroscopy.“ *J. Biomed. Mat. res.* 19 (1985) 1043-1071.

40. Veenstra D.L., Saint S., Saha S., Lumley Th., Sullivan S.D.: „Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection.“ *JAMA* 281 (1999) 261-267.

41. Goudie J.G., Goudie R.B.: Recurrent infection by a stable dwarf colony variant of *Staphylococcus aureus*.“ *J. Clin. Pathol.* 8 (1955) 284-289.

42. Darouich R.O., Raad I.I., Heard S.O., Thornby J.E., Wenker O.C., Garbrielli A.: „A comparison of two antimicrobial impregnated central venous catheters.“ *New Engl. J. Med.* 340 (1999) 1-8.

43. Kojic E., Darouiche R.O.: „Candida infections of medical devices.“ *Clin. Microb. Rev.* 17 (2004) 255-267.

44. Wuhrman K.G., Zobrist F.: „Untersuchungen über die bakterizide Wirkung von Silber in Wasser.“ *Mitteilungen eidgen. Anst. f. Wasserversorgung. Schweiz Hydrol.* 20 (1958) 218-255.

45. Chambers C.W., Proctor C.M., Kabler P.W.: „Bactericidal effect of low concentrations of silver.“ *J. A. Water works ass.* 54 (1962) 208-214.

46. Naegeli V.: „Die Wirksamkeit von Silber auf Algen.“ *Deutsch. Schr. Schweiz Naturforsch. Ges.* 33 (1893) 174-182.

47. Thurman R.B., Gerba C.H.P.: „The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses.“ *Crit. Rev. Environmental Control* 18 (1989) 295-315.

48. Guggenbichler J.P., Böswald M., Lugauer S., Krall T.H.: „A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters.“ *Infection* 27 Suppl. 1 (1999) 16-23.

49. Ranucci M., Isgro G., Giomarelli P.P. et al.: „Impact of oligon central venous catheter colonization and catheter related blood stream infection.“ *Crit. Care Med.* 31 (1) (2003) 52-59.

50. Vygon: „Produktinformation: Antimikrobieller Katheter auf der Basis Zeolith.“

51. Cichos Ch.: „Unpublizierte Ergebnisse.“ (2004).

52. Guggenbichler J.P.: „Central venous catheter associated infections: Pathophysiology incidence Clinical diagnosis and Prevention – a review.“ *Mat. Wiss. und Werkstofftechnik* 34, 12 (2003) 1145-1154.

53. Guggenbichler J.P.: „Unpublizierte Ergebnisse.“ (2004).

54. Guggenbichler J.P., Beer A., Böswald M., Braun G.G., Burgmann H., Lugauer S., Regenfus A., Baratto F., Carlon R., Meggiolaro M., Stoiser B., Frass M., Giron G.P.: „Reduced rates of catheter related bloodstream infections by use of a silver impregnated central venous catheter: results of an European multicenter study.“ *ECCMID Stockholm* (2000).

55. Böswald M., Lugauer S., Bechert Th., Greil J., Regenfus A., Guggenbichler J.P.: „Thrombogenicity testing of central venous catheters in vitro.“ *Infection* 27 Suppl 1 (1999) 30-33.

56. Guggenbichler J.P., Juhl G. and the study group silver catheter: „Clinical investigation with a new silver impregnated central venous catheter.“ *Hyg. Med.* 28 (2003) 235-242.

57. Guggenbichler J.P., Carbon R., Lugauer S., Geitner U., Regenfus A., Böswald M., Greil J., Bechert Th., Hümmer P.: „Reduced incidence of catheter related infections in long term i.v. catheters in children by use of a silver impregnated catheter.“ *ECCMID Stockholm* (2000).

58. Statlock System: „Nahtlose Fixierung.“ *Produktinformation Medex Medical* (2004).

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. J. Peter Guggenbichler
Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Loschgestraße 15
E-Mail: prof.guggenbichler@gmx.de

[zurück zum Inhalt](#)