Aus dem Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren
der Universität zu Köln
Direktor: Professor Dr. med. J. Beuth

Antimikrobielle Wirksamkeit eines mit Rifampicin und Miconazol beschichteten zentralvenösen Katheters Auswertung einer randomisierten klinischen Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Klaus Nagelschmidt
aus Köln

Promoviert am 15.7.2009

Schriftenreihe Infektiologie

Band 13

Klaus Nagelschmidt

Antimikrobielle Wirksamkeit eines mit Rifampicin und Miconazol beschichteten zentralvenösen Katheters

Auswertung einer randomisierten klinischen Studie

D 38 (Diss. Universität Köln)

Shaker Verlag
Aachen 2009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Zugl.: Köln, Univ., Diss., 2009

Kontakt zum Herausgeber: mark@oette.de
Umschlaggestaltung: Raimund Spierling, www.spierling-art.de

Copyright Shaker Verlag 2009
Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8617-0
ISSN 1614-4899

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9
Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. J. Schierholz
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. h.c. G. Pulverer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. J. Schierholz
Professor Dr. med. J. Beuth

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 12. Februar 2009

(Klaus Nagelschmidt)

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten einer abgeschlossenen klinischen Studie sind unter Anleitung und Beratung von Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. J. Schierholz und Herrn Prof. Dr. med. J. Beuth von mir selbst ausgewertet worden.

Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. Dr. Jörg Schierholz danke ich für die Vergabe des Themas und die Überlassung der Masterdatei mit den kompletten Studiendaten, sowie für die stete Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse und ihrer klinischen Bedeutung.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Prof. Dr. J. Beuth für die wertvolle Hilfe auf dem Gebiet der Mikrobiologie und Hygiene sowie für die Bereitstellung von Arbeitsmitteln.

Herrn Privatdozent Dr. R. Lefering danke ich für die Einführung in den Umgang mit der Software SPSS 14.0 und die Beratung bei statistischen Problemen.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht und mich frühzeitig den kritischen Umgang mit wissenschaftlichen Daten gelehrt haben.

Vorwort

Die von Klaus Nagelschmidt erstellte Dissertation basiert auf einer umfassenden Auswertung der Nebenzielkriterien einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie auf der Grundlage einer vorliegenden Masterdatenbank. Ein klinisch relevantes Ergebnis der Arbeit besteht darin, dass unter den Patienten mit Standardkathetern Männer, Übergewichtige (BMI $\geq$ 25) und Patienten mit Krebserkrankungen signifikant erhöhte Kolonisations- bzw. Infektionsraten aufwiesen. Bei Anwendung des antimikrobiellen Katheters waren diese Raten in allen drei Gruppen signifikant reduziert. Insgesamt zeigte sich der antimikrobiell beschichtete Zentralvenöse Katheter sowohl während der Kurzzeit- als auch während der Langzeitanwendung dem Standardprodukt hoch überlegen mit einer signifikanten Reduktion von Besiedlung und Infektion um ca. 85% bzw. 70%. Die eigenen Daten werden im Vergleich zu anderen, vorwiegend im Ausland entwickelten antimikrobiellen Kathetersystemen diskutiert. Dabei zeigt die in die Tiefe gehende Analyse der klinischen Resultate sowie auch der potentiellen Induktion von bakteriellen Resistenzen durch derartige Produkte ein hohes akademisches Niveau. Präklinisch und klinisch gibt es bisher keinerlei Anhaltspunkte für eine relevante Resistenzentwicklung, auch nicht bei wiederholtem Kurzzeiteinsatz antibiotischer Katheter über insgesamt bis zu vier Jahren in der Hämato-Onkologie, wie in der vorliegenden Arbeit anhand der Literatur belegt werden konnte. Aufgrund der sorgfältigen Auswertung und Interpretation klinisch relevanter Daten wurde die Arbeit zu Recht mit der Note „sehr gut“ (magna cum laude) bewertet.

Die hohe Belastung der Patienten und der Gesundheitssysteme durch Katheter-assoziierte nosokomiale Infektionen könnte durch die potentiell kostensenkende Anwendung antibiotischer Zentralvenöser Katheter zumindest bei besonderen Risikogruppen wie z.B. Karzinom- oder Dialyse-Patienten deutlich vermindert werden. Dieses in herausragender wissenschaftlicher Qualität erarbeitete Ergebnis hat uns veranlasst, die Arbeit auch in Buchform der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

PD Dr.Dr.J.M. Schierholz

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	**Einleitung und Problemstellung**	**1**
1.1.	Katheter-assoziierter Keimbefall als Infektionsquelle	1
1.2.	Problemstellung	9
2.	**Patienten und Methoden**	**11**
2.1.	Titel der Studie	11
2.2.	Ziele der Studie	11
2.3.	Art der Studie und Ort der Durchführung	11
2.4.	Patienten	12
2.5.	Zu prüfende Katheter	12
2.6.	Randomisierung	12
2.7.	Einlegen der Katheter	13
2.8.	Überwachung der Katheter	13
2.9.	Entfernen der Katheter	13
2.10.	Probengewinnung nach Entnahme der Katheter	14
2.11.	Datenerhebung	14
2.12.	Definitionen	15
2.13.	Datenverarbeitung	16
2.14.	Datenbasis, statistische Verfahren	16
3.	**Ergebnisse**	**19**
3.1.	Studienkollektiv	19
3.2.	Patientenbedingte Einflussfaktoren des Katheter-assoziierten Keimbefalls	24
3.2.1.	Geschlecht	25
3.2.2.	Körpermasse	27
3.2.3.	Alter	29
3.2.4.	Erkrankungen	30
3.2.4.1.	Erhöhte Körpertemperatur	30

		Seite
3.2.4.2.	Allgemeiner physiologischer Zustand: Apache II Score	31
3.2.4.3.	Diabetes, Dialyse	33
3.2.4.4.	Karzinom	34
3.2.5.	Einfluss verschiedener therapeutischer Maßnahmen	37
3.2.5.1.	Antibiose	37
3.2.5.2.	Steroide	39
3.2.5.3.	Zusätzliche Katheter oder Drainagen	40
3.2.5.4.	Parenterale Ernährung	45
3.3.	Spezielle mikrobiologische Auswertungen	46
3.3.1.	Einfluss der Insertionszeit auf den Keimbefall	46
3.3.2.	Mikrobieller Befall in verschiedenen Bereichen des ZVK	52
3.3.3.	Einfluss der Insertionszeit auf den mikrobiellen Befall in verschiedenen Bereichen des ZVK	59
3.3.4.	Ex vivo-Wirksamkeit der explantierten Katheter	61
3.3.5.	Keimspektrum	65
3.3.5.1.	Art und Verteilung der Keime	65
3.3.5.2.	Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Bakterien	69
4.	**Diskussion**	**73**
4.1.	Klinische Einflussfaktoren	73
4.1.1.	Geschlecht	74
4.1.2.	Körpermasse	74
4.1.3.	Erkrankungen	75
4.1.4.	Antibiose	77
4.1.5.	Steroide	77
4.1.6.	Weitere Zugänge	77
4.1.7.	Parenterale Ernährung	78
4.2.	Klinische Studien zur Wirksamkeit antibiotischer ZVKs	79
4.3.	Mikrobiologische Einflussfaktoren	84
4.3.1.	Lokale und zeitliche Manifestation des Katheter-assoziierten Keimbefalls	84

Seite

4.3.2. Wirksamkeitsdauer des modifizierten Katheters 86
4.3.3. Keimspektrum 89
4.4. Probleme klinischer Infektionsstudien 92
4.4.1. Zielkriterien 92
4.4.2. Gefahr der Resistenzbildung 94
4.5. Schlussfolgerung und Ausblick 97

5. Zusammenfassung 99

6. Literaturverzeichnis 101

Verzeichnis der verwendeten Symbole und Abkürzungen

AB	Antibiotika
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APII	APACHE II Score
BAI	Biomaterial-assoziierte Infektionen
BDK	Blasendauerkatheter
BMI	Body Mass Index
CA	Karzinom
CC	Katheterkolonisierung
CCL	Katheter- oder Lumenkolonisierung
CDC	Centers of Disease Control
CI	Konfidenzintervall
CFU	Colony Forming Units
CNS	Kolagulase-negative Staphylokokken
CR-BSI	Katheter-induzierte Blutinfektion
CRI	Katheter-assoziierte lokale Infektion
CRP	C-Reaktives Protein
DR	Drainage
GCP	Good Clinical Practice
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
ICH	International Conference on Harmonization
KAB	Katheter-assoziierter Keimbefall
KG	Kontrollgruppe
LD	Liegedauer
MIC	minimale Hemmkonzentration
MPG	Medizin-Produkte-Gesetz
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
neg	negativ, negativer Befund
p	Wahrscheinlichkeit
PE	parenterale Ernährung
PG	Prüfgruppe
PK	peripherer Katheter
pos	positiv, positiver Befund

RMI	Rifamincin-Minocyclin
RMO	Rifamicin-Miconazol
RRR	relative Risikoreduzierung
SC	subkutan
SD	Standardabweichung
SGrp	Subgruppe
SPC	Silber-Platin-Carbon
spec	Spezies
SSC	Silber-Sulfadiazin-Chlorhexidin
Staph	Staphylococcus
STER	Steroide
UV	Ultraviolett
vs	versus
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	zentralvenöser Katheter