

Geistlich
TauroSept®

Geistlich TauroSept®:
Eine medizinische Lösung für die Behandlung
und Vorbeugung von Katheterinfektionen



Katheterassoziierte Infektionen

Katheter-assoziierte Infektionen (KAI) sind nach wie vor mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität verbunden und verursachen hohe Behandlungskosten.

Optimale Infektionsvermeidung und Infektionskontrolle sind bei Zentralvenenkathetern (ZVK) absolut unabdingbar. Doch die Inzidenz von KAI liegt in Europa trotz verschiedenster Präventivmassnahmen bei 2–4,6 pro 1.000 Kathetertagen. Die Mortalität einer KAI beträgt noch immer zwischen 5 und 25%. (13, 14, 20) Die Gefahr einer KAI (engl.: CRBSI; catheter-related bloodstream infection) nimmt in Abhängigkeit von der Liegedauer des Katheters kontinuierlich zu. Bereits 24 Stunden nach ZVK-Anlage kommt es zu einer Auskleidung des Katheters mit einem Biofilm. Dieser besteht aus Polysacchariden, Fibrin, Fibronectin oder Laminin und wird sowohl von Mikroorganismen als auch von körpereigenen Stoffen gebildet. (5)

Über die äussere Katheteroberfläche oder durch das Lumen des Katheters können Bakterien in die Blutbahn eindringen. Sie nisten sich im Biofilm ein und sind dort gegen körpereigene Abwehrmechanismen (Phagozytose, Antikörper) und teilweise auch gegen Antibiotika geschützt. Für etwa 50–70 % aller katheterassoziierten Infektionen sind grampositive Bakterien verantwortlich. In einer europäischen KAI-Prävalenzstudie waren in 71% grampositive, in 22 % gramnegative Bakterien und in 7% Sprosspilze nachweisbar. Die 5 häufigsten Mikroorganismen waren Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Candida spp., Enterococcus spp. und Pseudomonas spp. (4)



Die Vorteile von Geistlich TauroSept®

Als beste präventive Massnahme gegen die Entstehung von KAI gilt die Einhaltung strikter Hygienevorschriften bei der Anlage und Manipulation von Zentralvenenkathetern.

Ergänzend dazu hat sich die Instillation von antimikrobiellen Lösungen wie Geistlich TauroSept® ins Katheterlumen («antimikrobieller Katheterlock») als klinisch wirksame Massnahme erwiesen. (1, 8, 10, 16, 19)

Geistlich TauroSept® ist zur Instillation in ZVK zwischen den Behandlungen bestimmt, um das Wachstum von Bakterien und Pilzen und dadurch hervorgerufene mikrobielle Infektionen im Katheterlumen zu verhindern, die Durchgängigkeit des Lumens aufrechtzuerhalten und eine Staphylokoagulase-induzierte Blutgerinnung zu vermeiden.

Geistlich TauroSept® im Überblick:

- breites antimikrobielles, bakterizides, antimykotisches Wirkspektrum
- beugt der Bildung von Biofilm vor
- keine Resistenzentwicklung gegen Geistlich TauroSept®
- günstiges Sicherheitsprofil



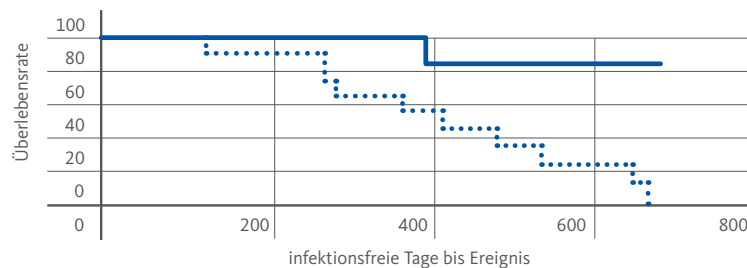
Die Eigenschaften von Geistlich TauroSept®

Prävention und Therapie von Katheterinfektionen durch breite antimikrobielle Aktivität.

Geistlich TauroSept® enthält das antimikrobielle Chemotherapeutikum Taurolidin 2%. Im Gegensatz zu Antibiotika wirkt Taurolidin über eine chemische Reaktion mit mikrobiellen Zellwandstrukturen. Mikroorganismen werden abgetötet und entstehende Toxine inaktiviert; die Abtötungszeit in vitro beträgt 15–30 Minuten. Taurolidin besitzt ein sehr breites antibakterielles und antimykotisches Wirkspektrum und erfasst auch Methicillin- und Vancomycin-resistente Bakterien (MRSA, VISA und VRE). (15,17,21,22)

Die präventive Instillation von Geistlich TauroSept® hilft drohende ZVK-Besiedelungen zu vermeiden. (1,8,9,16) Bei schon bestehender Besiedelung kann durch therapeutische Anwendung von Geistlich TauroSept® in Kombination mit systemischen Antibiotika die mikrobielle Kontamination beseitigt und in vielen Fällen die Entfernung des ZVK vermieden oder weit hinausgezögert werden. (12,23)

Anzahl infektionsfreier Tage bis zu einem Ereignis unter Taurolidin-Katheterlock (durchgezogene Linie) versus Heparin-Katheterlock (gestrichelte Linie). (2)



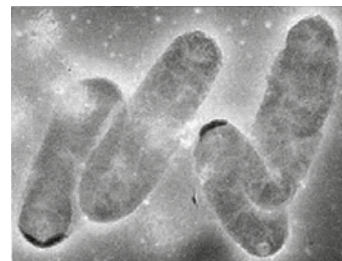
Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Verlässlichkeit in der Langzeitanwendung – keine drohende bakterielle Resistenzentwicklung.

Im langjährigen klinischen Einsatz wurde bisher nie eine bakterielle Resistenzentwicklung gegen den Wirkstoff Taurolidin beobachtet. Durch den besonderen Wirkmechanismus von Taurolidin, der auf einer



Vor Exposition gegenüber Taurolidin-Lösung: E. coli im Normalzustand



4 Minuten nach Exposition gegenüber Taurolidin-Lösung: Verlust der Flagellen und Fimbrien

unmittelbaren Reaktion mit der bakteriellen Zellwand beruht, ist im Gegensatz zu Antibiotika eine Resistenzentwicklung unwahrscheinlich und nicht zu erwarten. (6, 3)

Störung der Biofilmentwicklung durch Hemmung der bakteriellen Besiedelung

Bereits in geringen Konzentrationen bewirkt Taurolidin den Verlust der Fimbrien und Flagellen von Bakterien. Durch die Veränderung ihrer Oberfläche verlieren die Mikroorganismen ihre Fähigkeit zur Koloniebildung; ihre Anheftung an Oberflächen von Epithelien und Biomaterialien wird verhindert. Diese antiadhäsiven Eigenschaften von Taurolidin wirken einer Biofilmbildung entgegen. (2,6)

Förderung der intraluminalen Hämodynamik durch Reduktion pathologischer lokaler Gerinnungsprozesse

Im Gegensatz zu Heparin, mit dem dies nicht möglich ist, bewirkt Taurolidin eine zeit- und konzentrationsabhängige Hemmung der durch Staphylokoagulase vermittelten Gerinnung. So verringert Taurolidin das Risiko für das Auftreten pathologischer Staphylokoagulasebedingter Gerinnung insbesondere an der Katheterspitze. (18)

Sicherheit in der Anwendung durch ausgezeichnete systemische Verträglichkeit

Taurolidin ist auch als pharmazeutischer Wirkstoff zur lokalen Behandlung von Infektionen wie z. B. Peritonitis zugelassen; hierzu werden bis zu 1.000 ml Taurolidin 2 % täglich in die Bauchhöhle instilliert und über das Peritoneum vollständig resorbiert. Bisher sind dabei keine systemischen Nebenwirkungen bekannt geworden. Die Sicherheit des Wirkstoffs Taurolidin hat sich auch in klinischen Studien bei intravenöser Langzeitapplikation hoher Dosen (bis zu 20 g täglich) bestätigt. (7)

Taurolidin wird im Organismus rasch über die ebenfalls antimikrobiell wirksamen Metabolite Taurultam und Methylol-Taurinamid zu Taurin (einer endogenen Aminosulfonsäure), CO₂ und H₂O verstoffwechselt. Für den Fall einer versehentlichen Injektion sind daher keine toxischen Effekte bekannt bzw. zu erwarten. (11)

Hinweise zur Anwendung von Geistlich TauroSept®

Befolgen Sie alle Anweisungen des Herstellers des jeweils verwendeten Katheters. Für jeden Kathetertyp werden entsprechende Kathetervolumen angegeben, die streng eingehalten werden müssen.

- Vor jeder Anwendung von Geistlich TauroSept® ist zu überprüfen, ob es sichtbare Partikel enthält. Wenn Partikel erkennbar sind, darf Geistlich TauroSept® nicht verwendet werden.
- Spülen Sie den Katheter mit 10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung, bevor sie Geistlich TauroSept® instillieren.
- Desinfizieren Sie die Oberfläche der Membran angebrochener Geistlich TauroSept®-Durchstechflaschen unmittelbar vor Gebrauch mit einem nicht-iodhaltigen Desinfektionsmittel. Ziehen Sie das erforderliche Volumen Geistlich TauroSept® mit einer sterilen Spritze aus der Durchstechflasche auf und füllen Sie das Katheterlumen mit Geistlich TauroSept®. Ziehen Sie die Kanüle aus dem Deckel der Durchstechflasche.
- Lassen Sie Geistlich TauroSept® mindestens 30 Minuten im Katheter einwirken. Wenn Sie einen infizierten Katheter behandeln, lassen Sie Geistlich TauroSept® 12 Stunden lang im Katheter einwirken und wechseln es dann alle 12 Stunden gegen frische Lösung aus, bis die gewünschte Wirkung erzielt ist.
- Wenn möglich, aspirieren und entsorgen Sie das Geistlich TauroSept® vor der nächsten Verwendung des Katheters.

Vorsichtsmassnahmen

Geistlich TauroSept® ist nicht zur systemischen Injektion bestimmt. Vor der nächsten Verwendung des Katheters ist die Lösung aus dem Katheter zu entfernen. Wenn die Aspiration der Geistlich TauroSept®-Lösung aus technischen Gründen nicht möglich (z. B. bei implantiertem Gefäßzugangssystem/Portkatheter) oder klinisch nicht erwünscht ist (z. B. bei parenteraler Ernährung), kann Geistlich TauroSept® ohne systemische Auswirkungen gespült werden.

- Bei Patienten mit bekannter allergischer Prädisposition ist Geistlich TauroSept® mit besonderer Vorsicht anzuwenden.
- Geistlich TauroSept® darf nicht mit oxidierenden Substanzen wie Dakin'scher Lösung (Natriumhypochlorit), Povidon-Iod oder Wasserstoffperoxid gemischt werden, da dies zu einer Oxidation zu Ameisensäure führt.
- Geistlich TauroSept® beeinträchtigt nicht die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin; dies ist durch in-vitro-, tierexperimentelle und (bei einer begrenzten Anzahl Patienten) klini-

schen Studien belegt. In Einzelfällen kann es jedoch zu verminderter Durchgängigkeit des Katheters kommen. In der klinischen Praxis wurde erfolgreich Gewebefibrinolyse (alteplase) eingesetzt, wenn eine thrombolytische Massnahme im Zusammenhang mit einer Taurolidin-haltigen Lock-Lösung erforderlich war.

- Eine Einzelmenge Geistlich TauroSept®-Lösung darf nur einmal instilliert werden; aspirierte Rückstände müssen verworfen werden.
- Wenn die Durchstechflasche beschädigt ist, darf Geistlich TauroSept® nicht verwendet werden.

Darreichungsform und Packungsgrößen

Eine Originalpackung enthält 5 Durchstechflaschen aus Glas mit 6 ml oder 10 ml Geistlich TauroSept®. Das Produkt ist steril. Der Inhalt einer Durchstechflasche ist jeweils nur für einen Patienten zu verwenden und innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Anstechen aufzubrauchen. Notieren Sie Uhrzeit und Datum des Anbruchs auf dem Etikett der Durchstechflasche. Eine Resterilisierung ist nicht möglich! Nicht benötigte Mengen der Lösung und aus den Zugangssystemen aspirierte Rückstände sind zu verworfen.

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden. Geöffnete Verpackungen, auf denen Uhrzeit und Datum des Erstanbruchs nicht oder nicht lesbar vermerkt sind, dürfen ebenfalls nicht verwendet werden.

Lagerung

Geistlich TauroSept® ist liegend bei Temperaturen zwischen 15 und 25°C zu lagern. Geistlich TauroSept® darf nicht im Kühlschrank gelagert werden. Dauer der Haltbarkeit: 4 Jahre ab dem Herstellungsdatum.



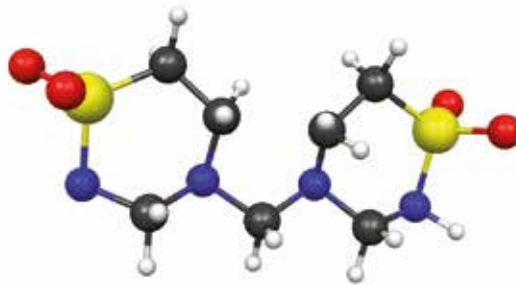
F. A. Q.

Was ist Geistlich TauroSept®?

Geistlich TauroSept® ist eine antimikrobielle Lock-Lösung für zentrale Venenkatheter zur Prävention und Therapie katheterassoziierter Infektionen (KAI) und ist für alle getunnelten und nicht-getunnelten Gefäßzugangssysteme geeignet.

Was enthält Geistlich TauroSept®?

Geistlich TauroSept® enthält eine 2-%ige Taurolidin-Lösung (0,2 g / 10 ml), steriles Wasser für Injektionszwecke, 5% Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Spuren von HCl oder NaOH zur Einstellung des pH-Werts auf 7,3. In der EU ist Geistlich TauroSept® als Medizinprodukt der Klasse III klassifiziert. Geistlich TauroSept® enthält keine gerinnungshemmenden Zusätze und keine Konservierungsstoffe.



Chemische Struktur von Taurolidin

Warum sollte Geistlich TauroSept® angewendet werden?

TauroSept® ist wirksam gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen und Pilzen, auch antibiotikaresistente Keime wie Methicillin- und Vancomycin-resistente Bakterien werden durch Geistlich TauroSept erfasst. Der besondere Wirkmechanismus verhindert eine Resistenzentwicklung. Geistlich TauroSept® hemmt die Anheftung von Bakterien an humane epitheliale Gewebe und Biomaterialien. In zentralen Gefäßzugangssystemen verhindert Geistlich TauroSept® die Biofilmbildung und die Besiedelung des Systems durch Keime.

Sind Nebenwirkungen der Anwendung von Geistlich TauroSept® bekannt?

Nein. Bei fachgerechter Anwendung von Geistlich TauroSept® sind weder lokale noch systemische Nebenwirkungen bekannt.

Wie ist Geistlich TauroSept® anzuwenden?

Nach Spülung des Gefäßzugangssystems mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung wird Geistlich TauroSept® mit einer sterilen 10-ml-Spritze

F. A. Q.

aufgezogen und in das Zugangssystem instilliert. Desinfizieren Sie die Oberfläche der Membran angebrochener Durchstechflaschen unmittelbar bevor der Entnahme von Lösung. Das notwendige Füllvolumen ist den Anweisungen des Herstellers des jeweiligen Katheters zu entnehmen. Die Füllung ist entsprechend diesen Anweisungen vorzunehmen. Grundsätzlich ist sicherzustellen, dass der gesamte Hohlraum des ZVK aufgefüllt wird; eine Unterfüllung ist zu vermeiden. Geistlich TauroSept® verbleibt bis zur nächsten Behandlung (mindestens aber 30 Minuten) in dem Zugangssystem. Bevor der ZVK das nächste Mal verwendet wird, ist das Geistlich TauroSept® nach Möglichkeit zu aspirieren. Wenn die Aspiration der Geistlich TauroSept®-Lösung aus technischen Gründen nicht möglich (z.B. bei implantiertem Gefäßzugangssystem / Portkatheter) oder klinisch nicht erwünscht ist (z.B. bei parenteraler Ernährung), kann Geistlich TauroSept® ohne systemische Auswirkungen gespült werden.

Besteht die Gefahr unerwünschter Ereignisse, wenn Geistlich TauroSept® versehentlich in die Blutbahn injiziert wird?

Nein. Taurolidin wird im Organismus rasch über die ebenfalls antimikrobiell wirksamen Metabolite Taurultam und Methylol-Taurinamid zu Taurin (einer endogenen Aminosulfonsäure) verstoffwechselt. Für den Fall einer versehentlichen Injektion sind daher keine toxischen Effekte bekannt bzw. zu erwarten. Auch aufgrund der niedrigen Konzentration und des geringen Volumens im ZVK im Verhältnis zum Gesamtvolumen im Kreislauf sind klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse sehr unwahrscheinlich.

Welche Vorsichtsmassnahmen sind bei der Anwendung von Geistlich TauroSept® zu beachten?

Geistlich TauroSept® darf nicht mit oxidierenden Substanzen wie Dakin'scher Lösung (Natriumhypochlorit), Iod oder Povidon-Iod oder Wasserstoffperoxid oder anderen oxidativ wirkenden Substanzen gemischt werden, da dies zur Bildung von Ameisensäure führt. Die gewöhnliche Hautdesinfektion ist von dieser Einschränkung nicht betroffen.

Kann in angebrochenen Flaschen verbleibendes Geistlich TauroSept® aufbewahrt oder resterilisiert werden?

Ja. Angebrochene Durchstechflaschen Geistlich TauroSept® können 48 Stunden lang gelagert und mehrfach verwendet werden. Es ist durch Stabilitätstests belegt, dass Geistlich TauroSept®-Lösung mindestens 48 Stunden stabil ist. Der Inhalt einer Durchstechflasche ist jeweils

F. A. Q.

nur für einen Patienten zu verwenden und innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Anstechen aufzubrauchen. Notieren Sie Uhrzeit und Datum des Anbruchs auf dem Etikett der Durchstechflasche. Gebrauchte Lösung muss entsorgt werden.

Kann es bei Anwendung von Geistlich TauroSept® zur Schädigung des Katheter-Kunststoffs kommen?

Nein. Geistlich TauroSept® führt in keiner Weise zur Schädigung des Kathetermaterials, unabhängig von der Art des verwendeten Katheters.

Darf man bei Bedarf Heparin oder Plasminogenaktivatoren (r-tPA) direkt der Geistlich TauroSept®-Lösung zusetzen?

Ja. Bei Bedarf kann Geistlich TauroSept® direkt mit Heparin oder Plasminogenaktivatoren (r-tPA) gemischt und gemeinsam appliziert werden. Die Aktivität dieser Substanzen wird durch Geistlich TauroSept® nicht beeinflusst. Geistlich TauroSept® hat im Rahmen von in-vitro-Studien, Tierversuchen und klinischen Studien keine Beeinflussung der Heparinaktivität gezeigt.

Dürfen Geistlich TauroSept®-Durchstechflaschen mehrfach verwendet werden?

Ja. Stabilitätstests haben bewiesen, dass die Geistlich TauroSept®-Lösung in der Durchstechflasche mindestens 48 Stunden lang vollkommen stabil ist und in mehreren Teilmengen entnommen werden kann. Der Inhalt einer Durchstechflasche ist jeweils nur für einen Patienten zu verwenden und innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Anstechen aufzubrauchen. Notieren Sie Uhrzeit und Datum des Anbruchs auf dem Etikett der Durchstechflasche. Jede einzelne Teilmenge der Lösung darf jedoch nur einmal verwendet werden und muss nach Gebrauch entsorgt werden.

Werden durch Anwendung von Geistlich TauroSept® Laborwerte verändert oder beeinflusst?

Nein. Geistlich TauroSept® ist eine antimikrobiell und antiadhäsiv wirksame Lösung für zentrale Gefäßzugangssysteme und enthält keinerlei Antikoagulanzen wie z. B. Heparin oder Citrat. Selbst wenn sich noch Spuren von Taurolidin im Katheter befinden, beeinflusst dies nicht das Ergebnis einer Blutanalyse.



References

- 1 Bisseling, T.M., M. C. Willems, et al. (2010). "Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial." *Clin Nutr* 29(4): 464–8.
- 2 Blenkarn, J.I. (1988). "Sustained anti-adherence activity of taurolidine (Taurolin) and noxythiolin (Noxyflex S) solutions." *J Pharm Pharmacol* 40(7): 509–11.
- 3 Blenkarn, J.I. (1987). "The antibacterial and anti-endotoxin activity of taurolidine in combination with antibiotics." *Surg Res Comm* 2: 149–155.
- 4 Bouza, E., R. San Juan, et al. (2004). "A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study)." *Clin Microbiol Infect* 10(9): 838–42.
- 5 Donlan, R.M., Costerton J.W. (2002). "Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms." *CMR*.15.2.167–193.
- 6 Gorman, S.P., D.F. McCafferty, et al. (1987). "Reduced adherence of micro-organisms to human mucosal epithelial cells following treatment with Taurolin, a novel antimicrobial agent." *J Appl Bacteriol* 62(4): 315–20.
- 7 Gong, L., H.E. Greenberg, et al. (2007). "The pharmacokinetics of taurolidine metabolites in healthy volunteers." *J Clin Pharmacol* 47(6): 697–703.
- 8 Jonkers, C., K.I. Looman, et al. (2012). "Incidence of central venous catheter related bloodstream infections in adults and children on home parenteral nutrition: heparin versus taurolidine catheter lock " *Clinical Nutrition Supplements* 7(1): 203–204.
- 9 Jurewitsch, B., T. Lee, et al. (1998). "Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22(4): 242–4.
- 10 Jurewitsch, B. and K.N. Jeejeebhoy (2005). "Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections." *Clin Nutr* 24(3): 462–5.
- 11 Knight, B.I., G.G. Skellern, et al. (1981). "The characterisation and quantitation by high-performance liquid chromatography of the metabolites of taurolin." *Br J Clin Pharmacol* 12(3): 439–40.
- 12 Koldehoff, M. and J.L. Zakrzewski (2004). "Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patients." *Int J Antimicrob Agents* 24(5): 491–5.
- 13 Mermel, L.A. (2001). "New technologies to prevent intravascular catheter-related bloodstream infections." *Emerg Infect Dis* 7(2): 197–9.
- 14 Munoz, P., E. Bouza, et al. (2004). "Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study)." *Clin Microbiol Infect* 10(9): 843-5.
- 15 Olthof, E.D., R.J. Rentenaar, et al. (2013). "Absence of microbial adaptation to taurolidine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter related bloodstream infections and use taurolidine locks." *Clin Nutr* 32(4): 538–42.
- 16 Olthof, E.D., M.W. Versleijen, et al. (2014). "Taurolidine Lock Is Superior to Heparin Lock in the Prevention of Catheter Related Bloodstream Infections and Occlusions." *PLoS One* 9(11): e111216.
- 17 Olthof, E.D., R. Nijland, et al. (2015). "Microbiocidal effects of various taurolidine containing catheter lock solutions." *Clin Nutr* 34(2): 309–14.
- 18 Reinmuller, J. (1999). "[The influence of taurolidine on physiological and pathological blood coagulation and implications for its use]." *Zentralbl Chir* 124 Suppl 4: 13–8.
- 19 Sherertz, R.J., M.S. Boger, et al. (2006). "Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions." *Antimicrob Agents Chemother* 50(5): 1865–8
- 20 Tacconelli, E., G. Smith, et al. (2009). "Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates." *J Hosp Infect* 72(2): 97–103.
- 21 Torres-Viera, C., C. Thauvin-Eliopoulos, et al. (2000). "Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis." *Antimicrob Agents Chemother* 44(6): 1720-4.
- 22 Traub, W.H., B. Leonhard, et al. (1993). "Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and diverse *Enterobacteriaceae*." *Chemotherapy* 39(5): 322–30.
- 23 Weber, M., F. Meyer, et al. (2009). "[Spectrum of indications and perioperative management in i.v. port-a-cath explantation-alternative administration of taurolin in case of i.v. port-a-cath infection]." *Zentralbl Chir* 134(4): 350–6.





Hersteller:

Geistlich Pharma AG, Business Unit Medical,
Bahnhofstrasse 40, CH-6110 Wolhusen
Phone +41 41 492 56 25, Fax +41 41 492 67 14,
taurosept@geistlich.ch, www.geistlich-medical.com