

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Epidemiologie, Risikofaktoren und klinischer Verlauf  
zentralvenöser Katheter-assoziiertes Infektionen  
in der Hämatologie/Onkologie der Universitätsmedizin Mainz**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Fabian Prax  
aus Heidelberg

Mainz, 2022



Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022



Meiner Familie



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	X
Abbildungsverzeichnis .....	XIII
Tabellenverzeichnis .....	XIV
1. Einleitung und Zielsetzung der Dissertation .....	1
2. Literaturdiskussion .....	3
2.1. Definition ZVK-assoziiertes Infektionen .....	3
2.1.1. Definitionen nach CDC .....	3
2.1.2. Definitionen nach KRINKO .....	4
2.1.3. Definitionen nach AGIHO der DGHO .....	5
2.1.4. Nutzen und Herausforderungen unterschiedlicher Definitionen .....	6
2.2. Pathogenese Katheter-assoziiertes Blutstrominfektionen .....	7
2.3. Diagnose einer CRBSI .....	9
2.3.1. Klinik .....	10
2.3.2. Diagnostik .....	11
2.4. CRBSI-Epidemiologie .....	14
2.5. CRBSI-Erreger .....	16
2.6. Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung .....	17
2.6.1. Kathetereigenschaften .....	17
2.6.2. Rahmenbedingungen bei Katheteranlage .....	19
2.6.2.1. Erfahrung des Anlegenden .....	19
2.6.2.2. Anlageort .....	19
2.6.2.3. Ultraschall-Nutzung bei Katheterisierung .....	22
2.6.2.4. Komplikation bei Anlage .....	22
2.6.3. Patienteneigenschaften .....	24
2.6.3.1. Grunderkrankung .....	25
2.6.3.2. Assoziation zwischen CRBSI und Therapie der Grunderkrankung .....	27
2.6.3.3. Neutropenie .....	28
2.6.3.4. Vital- und Laborparameter .....	30
2.6.3.5. Thrombose .....	31
2.6.4. Verlauf .....	32
2.6.4.1. Liegedauer .....	32
2.6.4.2. Katheterhandhabung .....	33
2.6.4.3. Katheterentfernung/-wechsel .....	34
2.7. Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen .....	35
2.8. Präventionsmaßnahmen .....	36

3.	Material und Methoden .....	39
3.1.	Patientenkollektiv .....	39
3.2.	Erhobene klinische Parameter .....	39
3.2.1.	Erfassungsrate .....	41
3.2.2.	Bestimmung weiterer Parameter.....	41
3.3.	CRBSI.....	41
3.3.1.	CRBSI-Wahrscheinlichkeit.....	41
3.3.2.	Schwere Verläufe .....	42
3.4.	Statistische Auswertung.....	44
4.	Ergebnisse.....	45
4.1.	Überblick Patientenkollektiv und Katheter-Daten.....	45
4.2.	CRBSI-Epidemiologie und -Erreger.....	45
4.3.	Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung .....	48
4.3.1.	Explorative univariate Analyse .....	48
4.3.2.	Multivariate Analyse.....	50
4.3.3.	Komplikation bei Anlage .....	51
4.3.4.	Liegedauer.....	52
4.4.	Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen .....	56
5.	Diskussion .....	60
5.1.	CRBSI-Epidemiologie.....	60
5.2.	CRBSI-Erreger .....	63
5.3.	Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung .....	65
5.3.1.	Kathetereigenschaften.....	65
5.3.2.	Rahmenbedingungen bei Katheteranlage.....	66
5.3.2.1.	Erfahrung des Anlegenden .....	66
5.3.2.2.	Anlageort .....	67
5.3.2.3.	Ultraschall-Nutzung bei Katheterisierung.....	68
5.3.2.4.	Komplikation bei Anlage .....	70
5.3.2.5.	Station .....	70
5.3.3.	Patienteneigenschaften .....	73
5.3.3.1.	Grunderkrankung.....	74
5.3.3.2.	Therapie .....	75
5.3.3.3.	Neutropenie .....	79
5.3.3.4.	Vital- und Laborparameter .....	80
5.3.3.5.	Thrombose .....	82
5.3.4.	Verlauf.....	82
5.3.4.1.	Liegedauer.....	82



5.3.4.2.	Schwere Verläufe .....	85
5.3.5.	Folgen Katheter-assoziiierter Infektionen.....	88
5.4.	Diskussion der Methoden.....	89
5.5.	Fazit und Ausblick.....	92
6.	Zusammenfassung .....	95
7.	Literaturverzeichnis.....	97
8.	Anhang .....	107
8.1.	Diagnostische Kriterien für CRBSI nach AGIHO der DGHO.....	107
8.1.1.	Aus den 2012 überarbeiteten Leitlinien (14) .....	107
8.1.2.	Aus den 2020 überarbeiteten Leitlinien (2) .....	107
8.2.	CRBSI-Einflussfaktoren in der Literatur.....	108
8.3.	Management von ZVK-Infektionen aus Hentrich et al. (8) .....	109
8.4.	Dokumentationsbogen ZVK-Anlage und -Entfernung.....	110
8.5.	Patientendaten und Risikofaktoren – explorative univariate Analyse.....	111
8.6.	Gruppierte Liegedauer .....	113
8.7.	Gruppierung der Diagnosen .....	114
8.8.	Gruppierung der Indikationen.....	115
9.	Danksagung.....	116
10.	Tabellarischer Lebenslauf .....	117

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
A.	Arteria
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (erworbenes Immunschwäche-Syndrom)
ALL	acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia (akute lymphatische/lymphoblastische Leukämie)
Allo-HSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	acute myeloid leukemia (akute myeloische Leukämie)
APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation version II (Evaluation der akuten Physiologie und chronischen Gesundheit Version II)
ASA	American society of anesthesiologists (Amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie)
Auto-HSZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasse-Index)
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
BSI	Blutstrominfektion
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABSI	catheter-associated blood stream infection (Katheter-assoziierte Blutstrominfektion)
CDC	centers for disease control and prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention [Amerikanische Gesundheitsbehörde])
CLABSI	central line-associated blood stream infection (ZVK-assoziierte Blutstrominfektion)
cm	Centimeter
CoNS	coagulase-negative staphylococci (Koagulase-negative Staphylokokken)

CRBSI	catheter-related blood stream infection (Katheter-bezogene Blutstrominfektion)
CRP	C-reaktives Protein
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DTTP	differential time to positivity (Zeitdifferenz bis zum positiven Ergebnis)
ECOG	eastern cooperative oncology group (Onkologische Arbeitsgemeinschaft der amerikanischen Ostküste)
ECP	extracorporeal photopheresis (extrakorporale Photopherese)
et al.	et alii
ggf.	gegebenenfalls
GvHD	Graft-versus-Host disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HCW	health care worker (in der Gesundheitsfürsorge Beschäftigter)
HD-Chemo	Hochdosis-Chemotherapie
ICU	intensive care unit (Intensivstation)
IDSA	infectious diseases society of America (amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten)
INR	international normalized ratio (internationale normalisierte Ratio)
KBE	Koloniebildende Einheit
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm/Quadratmeter
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts
M. Hodgkin	Morbus Hodgkin
MBI-LCBI	mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (mit einer Schädigung der Schleimhautbarriere in Zusammenhang stehende Labor-bestätigte Blutstrominfektion)
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mg/l	Milligramm/Liter
ml	Milliliter

## Abkürzungsverzeichnis

MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n. a.	not available (nicht verfügbar)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nl	Nanoliter
PICC	peripherally inserted central venous catheter (peripher eingeführter zentralvenöser Katheter)
RKI	Robert Koch-Institut
SECRECY	study to evaluate central venous catheter-related infections in hematology and oncology (Studie zur Beurteilung von zentralvenösen Katheter-Infektionen in der Hämatologie und Onkologie)
SOFA	sequential organ failure assessment (Abschätzung des sequenziellen Organversagens)
SOP	standard operating procedure (Standardarbeitsanweisung)
spp.	species pluralis
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Std.-Abw.	Standardabweichung
<i>Strept.</i>	<i>Streptococcus</i>
TTP	time to positivity (Zeit bis zum positiven Ergebnis)
u. a.	unter anderem
V. a.	Verdacht auf
v. a.	vor allem
V.	Vena
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
Vv.	Venae
z. B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter/zentralvenöser Katheter

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Mögliche Wege einer Katheterkolonisation aus Crnich et al. (2)
- Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei V. a. Katheter-assoziierte Infektion nach Böll et al. (1)
- Abbildung 3: Flowchart zur Ermittlung der CRBSI-Wahrscheinlichkeit nach Definition der AGIHO
- Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten
- Abbildung 5: CRBSI in Abhängigkeit von der Liegedauer – Gesamtkollektiv
- Abbildung 6: CRBSI in Abhängigkeit von der Liegedauer – Neutropenie bei Entfernung
- Abbildung 7: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Liegedauer
- Abbildung 8: Überleben nach Katheteranlage
- Abbildung 9: CRBSI-Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage Literatur und III. Medizinische Klinik Mainz
- Abbildung 10: CRBSI-Inzidenz Literatur und III. Medizinische Klinik Mainz
- Abbildung 11: Gegenüberstellung CRBSI-Inzidenzraten Schalk et al. (3) und III. Medizinische Klinik Mainz
- Abbildung 12: Gegenüberstellung CRBSI-Inzidenz Schalk et al. (3) und III. Medizinische Klinik Mainz
- Abbildung 13: Wechselseitige Beeinflussung von CRBSI-mitbestimmenden Faktoren

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für ZVK-assoziierte Blutstrominfektionen, modifiziert nach Böll et al. (1)
- Tabelle 2: Diagnostik von ZVK-Infektionen aus Hentrich et al. (8), ergänzt nach Böll et al. (1)
- Tabelle 3: Inzidenzen und Inzidenzraten von Katheterinfektionen in der Literatur
- Tabelle 4: CRBSI-Erreger in der Literatur
- Tabelle 5: Komplikationsraten in Abhängigkeit der katheterisierten Vene nach Ruesch et al. (85)
- Tabelle 6: Komplikationsraten bei Punktion der V. jugularis mithilfe von Ultraschall bzw. anatomischer Landmarken nach Karakitsos et al. (95)
- Tabelle 7: Hämatologische Erkrankungen und damit einhergehende Immundefizite, modifiziert nach Sharma et al. (114)
- Tabelle 8: Beeinflussbare Risikofaktoren mit Vorschlägen zur Reduktion des CRBSI-Risikos, modifiziert nach Zingg et al. (13)
- Tabelle 9: Katheter-bezogene Daten
- Tabelle 10: CRBSI-Epidemiologie und -Erreger
- Tabelle 11: Stationsbezogene CRBSI-Epidemiologie
- Tabelle 12: Gegenüberstellung Katheter ohne CRBSI vs. Katheter mit CRBSI
- Tabelle 13: Multivariate Risikofaktoren-Analyse hinsichtlich des Auftretens von CRBSI
- Tabelle 14: Einfluss von Berufserfahrung und Sonographie-Nutzung auf Komplikationen
- Tabelle 15: CRBSI-Inzidenz und -Inzidenzraten verschiedener Liegedauern
- Tabelle 16: Liegedauer in Bezug auf Kathetertyp und Grunderkrankung
- Tabelle 17: Gegenüberstellung CRBSI ohne schweren Verlauf vs. CRBSI mit schwerem Verlauf
- Tabelle 18: Verteilung unterschiedlicher ZVK-Indikationen nach Station
- Tabelle 19: Verteilung erfolgter Stammzelltransplantationen nach Station

# 1. Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

Zentralvenöse Katheter (ZVK) spielen in der Hämatologie und Onkologie eine – nicht nur bezogen auf die Lage im Herz-Kreislauf-System – zentrale Rolle. Die vor dem rechten Vorhof endenden Katheter finden u. a. bei der Applikation von Chemotherapeutika und Blutprodukten, bei Stammzelltransplantationen, bei der Infusion von Medikamenten und parenteraler Ernährung, aber auch bei Blutentnahmen Anwendung (4-7).

Trotz der großen Bedeutung zentralvenöser Katheter für hämatologische und onkologische Patienten<sup>1</sup> stellen sie gerade bei diesem Patientenkollektiv mit erhöhtem Infektionsrisiko eine potentielle Infektionsquelle dar (5, 8, 9). Im Vergleich zu Komplikationen durch andere Infektionen ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens Katheter-assoziiierter Infektionen bei diesen Patienten verhältnismäßig hoch – ebenso wie die Inzidenz solcher Infektionen (3).

Die berichtete Inzidenz von mit zentralen Venenkathetern assoziierten Infektionen ist dabei u. a. abhängig von der angewandten Definition sowie der Dokumentation der auf eine Infektion hinweisenden klinischen Zeichen und von weiteren eingeleiteten diagnostischen Maßnahmen (10, 11). Herausforderungen stellen hierbei zum einen die Bewertung der teils nur gering ausgeprägten klinischen Symptome und der mikrobiologischen Befunde dar, die die Basis der Diagnose ‚Katheterinfektion‘ bilden, zum anderen bieten die Definitionen teils Interpretationsspielraum und somit eine gewisse Abhängigkeit vom beurteilenden Untersucher (3, 8, 12-16). Bei der Interpretation der in der Literatur sehr unterschiedlichen Inzidenzen und Inzidenzraten, welche zwischen 0 und 24,7% sowie zwischen 1,1 und 16,3/1000 ZVK-Tage variieren, gilt es diese Faktoren sowie die im jeweils untersuchten Patientenkollektiv zugrundeliegenden Erkrankungen zu beachten (3, 4, 8, 17, 18).

Zu den aus den Infektionen zentralvenöser Katheter resultierenden Folgen gehören neben einer erhöhten Morbidität und verlängerten Krankenhausaufenthalten auch die sich hieraus ergebenden erhöhten Kosten für die Klinik und das Gesundheitswesen (7, 9, 13, 14).

Die Vermeidung der Entstehung sowie das frühzeitige Erkennen solcher Katheterinfektionen sind deshalb gerade in der Hämatologie und Onkologie mit ihren für Infektionen leicht empfänglichen Patienten von großer Relevanz (8, 9).

Zielsetzung dieser Arbeit ist daher die Identifikation von Risikofaktoren, die zentralvenöse Katheter-assoziierte (Blutstrom-)Infektionen begünstigen und deren Verlauf beeinflussen. Daneben werden Faktoren mit Einfluss auf die Katheteranlage sowie sich hieraus möglicherweise ergebende Konsequenzen für das Auftreten von Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen untersucht und erstmals epidemiologische Daten zu ZVK-assoziierten

---

<sup>1</sup> Allein der besseren Übersicht und Lesbarkeit wegen wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es sind jedoch stets alle Geschlechter gemeint. So bspw. Patientinnen und Patienten oder Ärztinnen und Ärzte, wenn von Patient(en) bzw. Arzt/Ärzten die Rede ist.

Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

Infektionen der zur III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz gehörenden Stationen 3A, 3B, 3C und 3D vorgestellt.



## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Definition ZVK-assoziierter Infektionen

Die verwendeten Begriffe zur Beschreibung von Infektionen, die in Zusammenhang mit zentralen Venenkathetern stehen, werden nicht immer einheitlich verwendet und die angewandten Definitionen variieren teils stark (8, 19, 20). So kommt es häufig dazu, dass zur Surveillance gedachte Definitionen und klinische Definitionen trotz unterschiedlicher zugrundeliegender Kriterien synonym verwendet werden (19). Dass dies keineswegs nur im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch geschieht, zeigt eine selbstkritische Betrachtung der eigenen Empfehlung aus dem Jahr 2002 der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), in der auf eine mangelnde Differenzierung der beiden Ausprägungen catheter-related bloodstream infection (CRBSI) und catheter-associated bloodstream infection (CABS) durch Verwendung des Begriffs „Gefäßkatheter-assozierte Sepsis“ hingewiesen wird (11).

Bisher gibt es keine einzelne CRBSI-Definition mit breiter Akzeptanz (20). Exemplarisch werden daher im Folgenden die Besonderheiten der Definitionen wichtiger Fachgesellschaften bzw. wissenschaftlicher Kommissionen herausgestellt.

#### 2.1.1. Definitionen nach CDC

Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) unterscheiden catheter-related bloodstream infection als klinische Definition und central line-associated bloodstream infection (CLABSI) als ‚einfachere‘ Definition für Surveillance-Zwecke.

Für das Feststellen einer CRBSI wird der Katheter gründlicher als Ursache der Blutstrominfektion untersucht (19); neben dem Keimnachweis aus mindestens einer peripheren Blutkultur, klinischen Infektionszeichen und fehlendem Hinweis auf eine andere Infektionsursache muss ein weiteres der folgenden Diagnosekriterien erfüllt sein: Die Diagnose CRBSI kann nach den CDC gestellt werden, wenn sich aus einem gleichzeitig abgenommenen zentralen und peripheren Blutkultur-Paar eine differential time to positivity (DTTP) größer als zwei Stunden oder ein Wachstumsverhältnis von 5:1 (zentral:peripher) oder größer ergibt. Ebenso gilt ein Nachweis des gleichen Erregers aus einer peripheren Blutkultur und von der Katheterspitze als CRBSI (21). Dies gestaltet sich bisweilen schwierig, bspw. wenn der Katheter noch nicht gezogen oder mikrobiologische Diagnostik nur in begrenztem Umfang verfügbar ist. Diese Definition wird daher nicht zur Surveillance, sondern bei der Diagnose und Behandlung von Katheterinfektionen im klinischen Alltag angewandt (19).

Der Begriff CLABSI hingegen wird von den CDC für primäre Blutstrominfektionen ohne anderweitigen Fokus verwendet, wenn die Patienten im 48-Stunden-Zeitraum vor dem

Auftreten der Infektion zentralvenös katheterisiert waren. Da einige der auf diese Weise als CLABSI bestimmten Infektionen andere nicht leicht zu erkennende Infektionsursachen haben und somit eigentlich nicht dem ZVK zuzuschreiben sind, ist hierbei eine zu hohe Schätzung der Rate Katheter-assoziiertes Infektionen möglich (19).

Neben den genannten unterscheiden die CDC folgende weitere Manifestationsformen von Infektionen in Zusammenhang mit ZVK, die nicht zwangsläufig mit einer Bakteriämie einhergehen: die Kolonisierung des Katheters (keine Infektion im eigentlichen Sinne), lokale Infektionen des Katheters und der Katheter-Eintrittsstelle sowie Infektionen durch Infusionslösungen (8, 14, 22).

### 2.1.2. Definitionen nach KRINKO

Die nach §23 des Infektionsschutzgesetzes beim Robert Koch-Institut (RKI) angesiedelte Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention „[...] *erstellt Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen sowie zu betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen*“, welche kontinuierlich überprüft und angepasst werden (23).

Ähnlich den CDC differenziert die KRINKO zwischen CABSI und CRBSI, wobei explizit darauf hingewiesen wird, dass es sich bei einer CABSI nicht um eine „*Katheterinfektion*“, also eine vom Gefäßkatheter ausgehende Infektion, handelt (11).

Als CRBSI werden in den Empfehlungen der KRINKO Blutstrominfektionen definiert, deren Ursprung gesichert oder wahrscheinlich ein Gefäßkatheter ist. Als gesicherte Quelle gilt der Katheter bei Nachweis der gleichen Erregerspezies in einer peripheren Blutkultur und an der Katheterspitze mittels semiquantitativer Methode nach Maki oder bei Nachweis der gleichen Erregerspezies in einer Blutkultur bei lokaler Infektion der Eintrittsstelle des Katheters (24). Nach der KRINKO ist ein ZVK die wahrscheinliche Quelle einer Bakteriämie, wenn bei zeitgleich entnommenen peripheren und zentralen Blutkulturen die DTTP größer oder gleich zwei Stunden ist oder wenn zeitgleich aus unterschiedlichen Schenkeln des Katheters entnommene Blutkulturen eine DTTP kleiner als zwei Stunden aufweisen (11).

Parallel zu den CDC spricht die KRINKO von CABSI, wenn eine primäre Blutstrominfektion ohne anderen Infektfokus auftritt und beim Patienten innerhalb der 48 Stunden zuvor ein ZVK einlag. Ob der Erregernachweis aus einer zentralen oder peripheren Blutkultur erfolgte und ob es sich beim Gefäßkatheter um die tatsächliche Infektionsquelle handelt, ist für die Surveillance-Empfehlungen der KRINKO irrelevant. Dies führt zu einer geringeren Spezifität, da nicht vom Zentralvenenkatheter ausgehende Blutstrominfektionen mit diesem assoziiert werden (11).

### 2.1.3. Definitionen nach AGIHO der DGHO

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) unterscheidet nicht wie die CDC und die KRINKO CRBSI und C(L)ABSI, sondern unterteilt ZVK-Infektionen anhand ihrer Wahrscheinlichkeit in mögliche (possible), wahrscheinliche (probable) und gesicherte (definite) CRBSI (8, 14). Die diagnostischen Kriterien für diese Einteilung zeigt Tabelle 1. Die englischsprachigen Original-Kriterien aus den 2012 publizierten und 2020 überarbeiteten Leitlinien finden sich in Anhang 8.1.

Hierbei entsprechen gesicherte CRBSI den Kriterien der CDC und der KRINKO für CRBSI, wohingegen die als mögliche und wahrscheinliche CRBSI eingestufte Infektionen diese Kriterien nicht erfüllen. Die ‚schwachen‘ Definitionskriterien für mögliche und wahrscheinliche CRBSI ähneln eher den CLABSI/CABSI-Kriterien, sind jedoch insofern spezifischer, als der

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für ZVK-assoziierte Blutstrominfektionen, modifiziert nach Böll et al. (1)

Diagnose	Kriterium I	Kriterium II
<b>Gesicherte CRBSI</b>	Wachstum des gleichen Pathogens in einer peripher entnommenen Blutkultur und der Kultur der ZVK-Spitze	± In-vitro-Testergebnisse mit gleichem Resistenzmuster
	Wachstum des gleichen Pathogens in einer über den ZVK entnommenen sowie in einer peripher entnommenen Blutkultur	+ DTTP ≥ 2 Stunden oder, bei quantitativen Blutkulturen, eine ≥ 3-fach größere Anzahl KBE wachsend aus der über den ZVK entnommenen Blutkultur gegenüber der Anzahl KBE wachsend aus einer peripher entnommenen Blutkultur
		Eine DTTP > 2 Stunden ist unzureichend um CRBSI auszuschließen, falls <i>S. aureus</i> oder <i>Candida</i> spp. nachgewiesen wurden
<b>Wahrscheinliche CRBSI</b>	Wachstum des gleichen Pathogens in einer über den ZVK entnommenen sowie in einer peripher entnommenen Blutkultur	+ Kriterien für gesicherte CRBSI nicht erfüllt + Nachweis von Koagulase-negativen <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> oder <i>Candida</i> spp. + Ausschluss anderweitiger Infektionsquellen
	Infektion der Eintrittsstelle Klinische Infektionszeichen ≤ 2cm um die ZVK-Eintrittsstelle	+ Blutstrominfektion ohne Erfüllung der Kriterien für eine gesicherte CRBSI
<b>Mögliche CRBSI</b>		
Kolonisierung des ZVK	Wachstum eines Pathogens von der ZVK-Spitze (>15 KBE bei semiquantitativer/>100 KBE bei quantitativer Kultur)	+ klinische oder laborchemische Infektionszeichen (z.B. Leukozytose, CRP-Erhöhung) + keine Blutstrominfektion
	Nachweis eines Pathogens in einer Blutkultur, welches typischerweise Katheter-assoziierte Infektionen verursacht ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.)	+ fehlender anderweitiger Infektfokus
	Abklingen von Fieber innerhalb von 48 Stunden nach ZVK-Entfernung	+ fehlender anderweitiger Infektfokus

Nachweis bestimmter ‚typischer‘ Keime aus der Blutkultur, ein Keimnachweis von der Katheterspitze oder eine in zeitlichem Zusammenhang zur Katheterentfernung erfolgte Entfieberung gegeben sein muss.

In der neuesten Überarbeitung aus dem Jahr 2020 wurden die diagnostischen Kriterien um einen Unterpunkt bei gesicherten CRBSI ergänzt: Aufgrund neuer Studienergebnisse ist die DTTP beim Nachweis von *Staphylococcus aureus* oder *Candida* spp. demnach zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss einer CRBSI nicht anzuwenden (25-29). In verschiedenen Studien zeigten sich diesbezüglich eine geringe Spezifität mit Blick auf *Candida* spp. bzw. eine geringe Sensitivität hinsichtlich *Staphylococcus aureus* (26, 28, 29). Auch von einer Verwendung der DTTP als Entscheidungshilfe bzgl. eines Kathetererhalts raten Böll et al. bei einem Nachweis der genannten Keime ab (1).

### 2.1.4. Nutzen und Herausforderungen unterschiedlicher Definitionen

Eine Schwierigkeit besteht darin, den Katheter als tatsächliche Quelle der Blutstrominfektion zu identifizieren, weshalb für Surveillance-Zwecke in der Regel einfachere Definitionen angewandt werden (19). Während einfachere Definitionen eventuell mit einer besseren Sensitivität einhergehen, d. h. Fälle von (ZVK-assoziierten) Infektionen besser als solche identifizieren können, können komplexere Definitionen die Spezifität, also die Anzahl der richtig als gesund identifizierten gesunden Patienten (bzw. die Anzahl der richtig als nicht ZVK-assoziiert identifizierten nicht ZVK-assoziierten Infektionen), erhöhen (20). Durch die Anwendung sensitiverer, einfacher anzuwendender Definitionen im Rahmen der Surveillance wird die Inzidenz von Katheterinfektionen vermutlich überschätzt (19).

Generell gilt es daher bei der Anwendung der unterschiedlichen Definitionen den Verwendungszweck zu beachten. So wäre eine Verwendung der weit gefassten CABSİ-Definition zur Diagnose und Behandlung von Katheterinfektionen im klinischen Alltag fehlindiziert und könnte u. a. zum Übersehen anderer Infektionsquellen führen (30). Im Rahmen der Surveillance dagegen ist die CABSİ-Definition besser geeignet, da hierbei eine möglichst hohe Sensitivität erreicht werden soll, wofür eine verringerte Spezifität in Kauf genommen wird. Bei der Interpretation der jeweiligen Ergebnisse muss dies bedacht und beachtet werden (11). Die Bedeutung dieser Differenzierung zeigt eine Studie von Sihler et al., bei der nur ungefähr ein Viertel aller auf Intensivstationen aufgetretenen CABSİ tatsächlich auch CRBSİ waren (11, 30).

Patientenbezogen sollte stets die Definition einer CRBSİ verwendet werden, da für eine angemessene Behandlung von Katheterinfektionen eine adäquate Definition und Diagnostik erforderlich sind und dies bei Verwendung der CLABSİ-Definition nicht gegeben ist (10).

Die Anwendung unterschiedlicher Definitionskriterien, deren Interpretation sich nicht immer einfach gestaltet, führt in der Literatur zu stark variierenden Ergebnissen hinsichtlich des Auftretens von Katheterinfektionen und zu einer schwierigen Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (10, 11, 13, 22). Denn nur durch einheitliche Falldefinitionen sind aussagekräftige Vergleiche zwischen unterschiedlichen Kliniken möglich (20). Doch nicht nur die Verwendung unterschiedlicher Definitionen kann die Vergleichbarkeit erschweren, auch durch eine inkorrekte Anwendung einer Definition durch den jeweiligen Untersucher oder durch Interpretationsspielraum bei nicht ausreichend konkret formulierten Definitionen können Vergleiche beeinträchtigt werden (15, 16).

Eine weitere Herausforderung stellt der in vielen Definitionen geforderte Ausschluss anderer Infektionsorte dar. Gerade bei hämatologischen Patienten kommt es bspw. häufig zum Auftreten von Mukositis aufgrund von Chemotherapie, Bestrahlung oder Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und im Rahmen dieser zur Bakteriämie durch die Translokation von Darmflora (13, 15). Die Ursache dieser Bakteriämie ist nicht immer offensichtlich, sodass sie bei Verwendung der CLABSI-Definition fälschlicherweise dem Katheter zugeordnet werden kann (30).

## 2.2. Pathogenese Katheter-assoziiertes Blutstrominfektionen

Während der Verweildauer von Gefäßkathetern im menschlichen Körper kann es zu deren Kontamination und einer darauffolgenden Kolonisation mit Keimen kommen, wobei eine Kontamination des Katheters nicht zwangsläufig zu dessen langfristiger Kolonisation führt. Ebenso wenig führt eine Kolonisation in jedem Fall unabwendbar zur Infektion des Patienten (31). Die Bedeutung der Unterscheidung zwischen CRBSI und Kolonisation zeigt eine Studie von Tarpatzi et al., bei der neben 15,6% der Patienten mit CRBSI zusätzlich 26,5% der Patienten eine Kolonisation des Katheters ohne CRBSI aufwiesen (32).

Eine Kolonisation des Katheters wird durch die Ausbildung eines Biofilms, zu der die meisten für Katheterinfektionen verantwortlichen Erreger fähig sind, an der inneren und äußeren Katheteroberfläche begünstigt (4, 31, 33). Die Bildung eines solchen Biofilms beginnt intraluminal bereits innerhalb von 24 Stunden nach Katheteranlage. Er setzt sich sowohl aus vom Patienten stammenden Proteinen, wie bspw. Fibrinogen, Fibrin, Fibronectin, Thrombospondin und Laminin, als auch aus mikrobiellen Produkten, wie bspw. Polysacchariden der Glykokalix, zusammen (3, 4, 10, 14, 19, 34). Bei der Entwicklung von Katheterinfektionen scheint dieser Biofilm der wichtigste zugrundeliegende Pathomechanismus zu sein (14). Zum einen erleichtert der Biofilm ein Anhaften und Überleben der Erreger auf der Katheteroberfläche, zum anderen sind in einen Biofilm eingebettete Keime vor der körpereigenen Abwehr des Betroffenen, wie Antikörpern und Phagozyten, sowie vor Antibiota geschützt, sodass sie nicht sicher abgetötet werden können (4, 14, 19, 34, 35).

Dies erhöht die Pathogenität der in den Biofilm eingebetteten Keime (19). Gelangen schließlich Erreger aus dem Biofilm in den Blutstrom, kann es zur Infektion desselben kommen (36).

Neben der Ausbildung eines Biofilms nehmen das Kathetermaterial (welches wiederum das Anhaften der Erreger sowie die Biofilm- und Thrombenbildung beeinflusst) und Virulenzfaktoren der Erreger Einfluss auf die Katheterbesiedelung (19).

Zu einer Kolonisation und nachfolgend zu einer Infektion kann es über die in Abbildung 1 dargestellten Wege kommen. Erreger können zum einen an der extraluminale Katheteroberfläche entlang durch die Haut ins Blutgefäß einwandern, zum anderen können sie durch Kontamination des Katheter-Ansatzstücks („Hub“) und somit an der intraluminalen Katheteroberfläche entlang ins Blutgefäß gelangen. Daneben ist eine Kontamination und Kolonisation des ZVK durch kontaminierte Infusionslösungen, ebenso wie durch hämatogene Streuung einer an einer anderen Stelle vorhandenen Infektion möglich (7, 10, 19). Einen Sonderfall stellt der Austausch eines ZVK über einen Führungsdraht dar. Hier kann es beim Einbringen des neuen Katheters zur Kontamination desselben durch den Führungsdraht kommen (2, 35).

Die häufigste Ursache für CRBSI ist die Besiedelung intrakutaner und intravaskulärer Katheterteile mit Erregern aus der Hautflora des Patienten sowie aus der Hautflora betreuender Ärzte oder Pflegekräfte durch Kontamination im Rahmen der Katheteranlage oder -handhabung. Daneben scheint auch eine höhere Dichte der Hautbesiedelung des Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Katheterkolonisation und CRBSI verbunden zu sein (37).

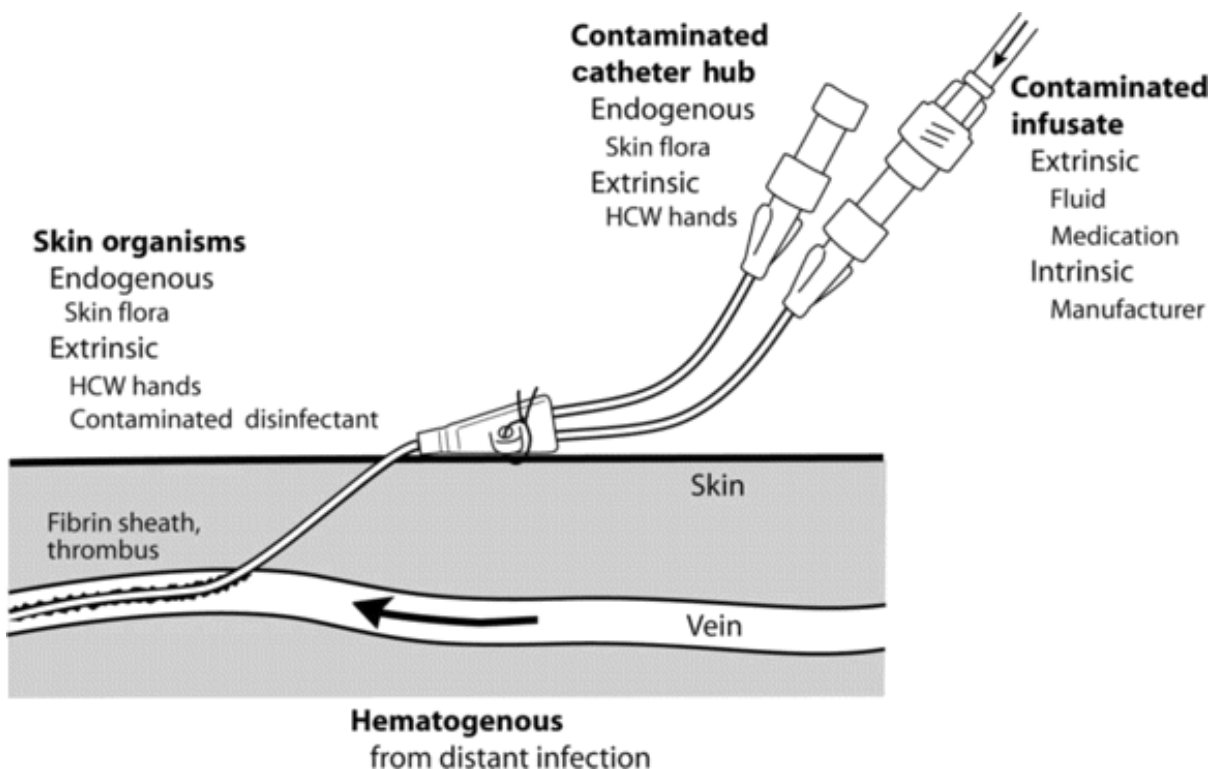


Abbildung 1: Mögliche Wege einer Katheterkolonisation aus Crnich et al. (2)  
HCW=health care workers

Die Kolonisation der Eintrittsstelle des Katheters ist ein bedeutender Risikofaktor im Rahmen der Pathogenese – sowohl mit der üblichen Hautflora als auch mit pathogenen Erregern (3). Zu den häufigsten Erregern von CRBSI zählen daher die üblicherweise zum Mikrobiom der Haut gehörenden Staphylokokken (2, 35, 37). So gelangt bspw. *Staphylococcus epidermidis*, ein in der Regel nicht pathogener Kommensale, beim extraluminalem Infektionsweg wahrscheinlich zwischen einer an der Eintrittsstelle bestehenden Weichteilinfektion und der Katheteroberfläche sowie über Hautläsionen in den Blutstrom (6).

Zur Besiedelung des Katheters durch hämatogene Streuung kommt es v. a. bei schwer kranken Patienten und Patienten mit Langzeitkathetern. Oft ist der Erregerursprung dabei der Gastrointestinaltrakt (37). Seifert et al. fanden bei primären Blutstrominfektionen mit dem Gastrointestinaltrakt als wahrscheinlichster Eintrittspforte eine ähnliche Häufigkeit von Koagulase-negativen Staphylokokken wie bei CRBSI. Nach Ansicht der Autoren könnte dies darauf hindeuten, dass Koagulase-negative Staphylokokken über einen Schleimhautdefekt in den Blutstrom gelangen und sich anschließend durch hämatogene Streuung als CRBSI manifestieren (38).

Kontaminierte Infusionslösungen sind heutzutage nur selten ursächlich für CRBSI und verursachen dann meist epidemische Infektionen (37).

Welcher der verschiedenen Infektionswege dominiert, ist von der Liegedauer des Katheters abhängig (10): Auf der Katheteroberfläche wachsende Erreger (extraluminalem Infektionsweg) überwiegen bei Kurzzeitkathetern mit einer Liegedauer unter 14 Tagen als Infektionsursache, wohingegen bei Langzeitkathetern mit einer Liegedauer von 14 Tagen oder mehr der intraluminale Infektionsweg vorherrscht (2, 3, 8, 10, 13, 14, 37, 39). Je nach Infektionsweg können unterschiedliche Ansätze zur CRBSI-Reduktion von Bedeutung sein. Während beim extraluminalem Weg Erreger im Bereich der Eintrittsstelle ursächlich sind und somit auf die korrekte Desinfektion bei der Katheteranlage geachtet werden muss, stammen die Erreger beim intraluminalem Infektionsweg aus der Kontamination von Hub, Verbindungsstücken, Verschlussstopfen oder der Infusionslösung, sodass eher präventive Maßnahmen bei der Handhabung als bei der Anlage zu verstärken sind (40).

### 2.3. Diagnose einer CRBSI

Die Feststellung, ob eine CRBSI vorliegt, ist von erheblicher Bedeutung, da hiervon die optimale Behandlung des Patienten abhängt und ggf. nicht notwendige Katheterentfernungen vermieden werden können (13).

Bei Nachweis von Bakterien oder Pilzen im Blut eines Patienten und gleichzeitigem Auftreten klinischer Symptome einer systemischen Infektion ohne Vorhandensein eines anderen Infektfokus sollte eine CRBSI in Betracht gezogen werden (10, 41). Klinische Zeichen, wie

bspw. Druckdolenz oder eitriger Ausfluss an der Einstichstelle, die auf den Katheter als Infektursache hinweisen können, fehlen im Rahmen einer Neutropenie allerdings häufig (12, 38). Das alleinige Fehlen eines anderen Infektfokus erlaubt es dabei aber nicht automatisch, den Katheter als Ursache der Infektion zu identifizieren. Ist bei Malignom-Patienten kein anderer Infektfokus bei einer Blutstrominfektion vorhanden, sind einliegende Katheter und der Gastrointestinaltrakt (Chemotherapie-induzierte Mukositis, GvHD nach Stammzelltransplantation) die beiden häufigsten Ursachen (11, 38). Obwohl bei letzterem keine „*klinisch definierte Infektion an anderer Stelle*“ zu erkennen ist, ist der ZVK nicht die Infektionsursache (11). Für eine korrekte Diagnosestellung ist in diesem Fall die klinische Beurteilung durch die behandelnden Ärzte äußerst wichtig, was von der KRINKO als „*Subjektivität der klinischen Diagnose*“ bezeichnet wird (11). Auch wenn eine Katheterentfernung eine Kultur der Spitze und somit die Diagnosestellung bzw. den Ausschluss einer CRBSI ermöglichen würde, wird der Katheter bei in der Neutropenie fiebernden Patienten in der Regel nicht empirisch entfernt, um die Anlage eines neuen ZVK zu vermeiden. Denn aufgrund einer durch die Grunderkrankung und deren Therapie bedingten Thrombozytopenie geht eine ZVK-Neuanlage oftmals mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko von Blutungen und anderen Komplikationen einher (4, 12, 38, 42). Teilweise kann eine CRBSI somit erst nach Katheterentfernung im weiteren Verlauf diagnostiziert werden (3).

Neben den oft fehlenden Symptomen wird die Diagnosestellung bei Patienten mit malignen Erkrankungen durch die in der Regel frühzeitig begonnene Behandlung mit Antibiotika – ohne oder lange vor Katheterentfernung – erschwert (38). Im Falle einer antibiotischen Therapie des Patienten zum Entnahmezeitpunkt ist bei allen diagnostischen Methoden, bei denen mikrobiologische Kulturen zum Einsatz kommen, zu beachten, dass falsch negative Ergebnisse möglich sind. In solchen Situationen könnte eine Anpassung der CRBSI-Definition nötig sein (13).

Auch nach Durchführung mikrobiologischer Diagnostik kann sich die Diagnosestellung weiterhin schwierig gestalten, wenn die Blutkulturen ohne Keimnachweis bleiben oder Kommensalen der Haut, wie Koagulase-negative Staphylokokken, nachgewiesen werden und somit die Entscheidung getroffen werden muss, ob lediglich eine Kontamination der Probe oder tatsächlich eine Infektion vorliegt (4, 11, 13). In diesem Fall kann eine CRBSI häufig weder sicher bestätigt noch ausgeschlossen werden. Beim Nachweis von Erregern aus der Hautflora an der Katheterspitze gilt es außerdem zu bedenken, dass viele ZVK mit diesen lediglich kolonisiert sind (13).

### 2.3.1. Klinik

Während eine Infektion der Katheter-Eintrittsstelle häufig durch die klassischen Entzündungszeichen sowie durch eitriges Sekret gekennzeichnet ist, treten im Rahmen einer



CRBSI eher unspezifische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Hypotonie auf (7). Lokale Infektionszeichen dagegen kommen nur selten vor und können auch unabhängig von einer systemischen Blutstrominfektion auftreten (10, 41). Insbesondere bei hämatologischen Patienten mit Fieber in der Neutropenie bestehen gelegentlich keine lokalen Infektionshinweise (12). Daher stellt die Diagnose von CRBSI nach wie vor eine Herausforderung dar – besonders bei zuletzt genannten Patienten (12, 38, 41). Verdächtig für das Bestehen einer CRBSI ist das Auftreten von Fieber oder Schüttelfrost in zeitlichem Zusammenhang mit einem über den Katheter applizierten Medikament (43). So kommt es bspw. bei über einen zentralvenösen Katheter parenteral ernährten Patienten mit Katheter-assoziiierter Bakteriämie häufig innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Infusionsbeginn zum Auftreten der genannten Symptomatik (44).

Neben der häufigen Manifestation in Form von Fieber kann es im Rahmen einer CRBSI zu hämodynamischer Instabilität, einer Störung der Vigilanz, einer schweren Sepsis und den Komplikationen der zugrundeliegenden Bakteriämie bzw. Fungämie kommen (10). Durch Absiedelung der Erreger sind bspw. eine infektiöse Endokarditis, septische Arthritis oder Osteomyelitis möglich (7).

Hinsichtlich der Diagnose von CRBSI sind sowohl Sensitivität als auch Spezifität klinischer Befunde allein unzureichend (13, 35, 45).

### 2.3.2. Diagnostik

Aufgrund der Unzuverlässigkeit alleiniger klinischer Zeichen sind mikrobiologische Kriterien zur Diagnosestellung einer Katheter-assoziierten Blutstrominfektion vonnöten (4, 38). Beim Auftreten von auf eine ZVK-Infektion hinweisenden Symptomen sollen deshalb diagnostische Maßnahmen (konkret: Entnahme von peripheren und zentralen Blutkultur-Paaren) in die Wege geleitet werden; zwischen Kurz- und Langzeitkathetern wird dabei nicht unterschieden. Weisen die mikrobiologischen Ergebnisse auf den ZVK als Ursprung der Infektion hin, kann so die Verdachtsdiagnose CRBSI erhärtet werden (14, 41). Bis zur Verfügbarkeit dieser Ergebnisse bleibt die Diagnosestellung einer CRBSI schwierig. Schalk et al. weisen darauf hin, dass bei ZVK-Entfernung nicht immer bereits die Diagnose CRBSI nach Definition der AGIHO gestellt werden kann. Da hierfür zum einen eine eventuelle Entfieberung, zum anderen ein Keimnachweis von der Katheterspitze notwendig sein kann, ist die Diagnosestellung teilweise erst im weiteren Krankheitsverlauf möglich (3).

Tabelle 2 stellt die in den Leitlinien der DGHO vorgeschlagene Diagnostik vor und nach Katheterentfernung, Abbildung 2 das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Infektion dar. Maßnahmen ohne Katheterentfernung sind von besonderer Bedeutung, da Fieber bei zentralvenös-katheterisierten Patienten häufig auftritt, sich aber oft

als nicht CRBSI bedingt herausstellt (13). Daher sind bereits vor Entfernung zuverlässige diagnostische Optionen nötig, um eine Überdiagnose und daraus folgende nicht erforderliche Katheterentfernungen zu verhindern (41). Ohne eine gleichzeitige Abnahme (innerhalb von zehn Minuten) von Blutkulturen zentral und peripher ist vor Katheterentfernung eine Bestimmung des ZVK als Infektionsursache nicht möglich (11).

Bei gepaarter Abnahme zentraler und peripherer Blutkulturen bei einliegendem Katheter kann ein Vergleich der Kulturergebnisse erfolgen. Dieser kann quantitativ mittels absoluter Zahl der

Tabelle 2: Diagnostik von ZVK-Infektionen aus Hentrich et al. (8), ergänzt nach Böll et al. (1)

<p><b>Vor Entfernung des ZVK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschluss anderer Infektionsquellen durch körperliche Untersuchung und ggf. durch Bildgebung</li> <li>- Inspektion von Insertionsstelle, Port-Tasche bzw. Kathetertunnel auf Infektionszeichen, Palpation von Tasche/Tunnel</li> <li>- keine Hautabstriche gewinnen (begrenzte Aussagekraft bzgl. Bestätigung/Ausschluss Katheter-assoziiierter Infektionen)</li> <li>- jeweils ein Paar von Blutkulturen (aerob/anaerob) aus dem Katheter und aus einer peripheren Vene zur Bestimmung der DTTP</li> <li>- bei Candidämie oder Bakteriämie durch <i>S. aureus</i>: keine Anwendung der DTTP zur Diagnosestellung/zum Ausschluss einer CRBSI, keine Verwendung der DTTP als Entscheidungshilfe bzgl. eines ZVK-Erhalts</li> <li>- bei mehrlumigen Kathetern können Blutkulturen aus jedem Lumen entnommen werden</li> <li>- keine intraluminale Probenentnahme („endoluminal brushing“) zur Routinediagnostik</li> </ul>
<p><b>Nach Entfernung des ZVK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mikrobiologische Untersuchung der Katheterspitze</li> </ul>

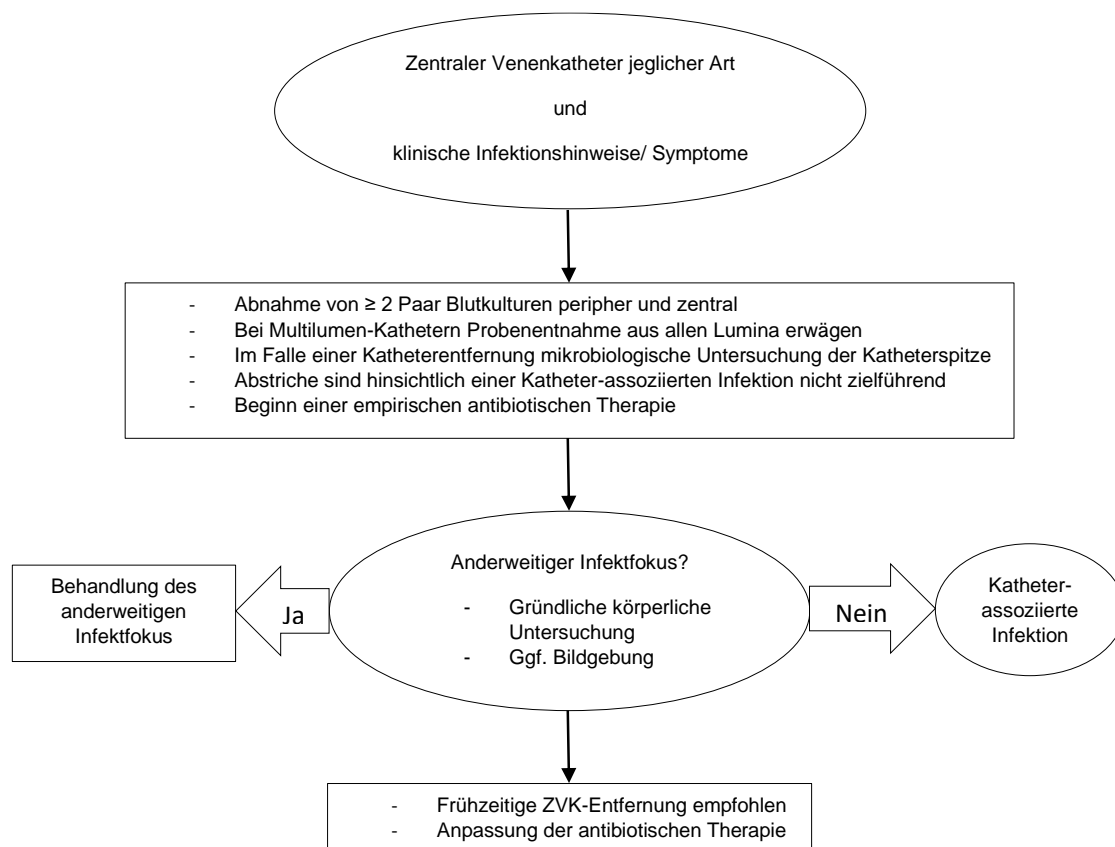


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei V. a. Katheter-assoziierte Infektion nach Böll et al. (1)

KBE/ml oder qualitativ mittels DTTP durchgeführt werden (13, 38, 45). Dabei gilt es, die laut McBryde et al. und Beutz et al. bestehende höhere Kontaminationsrate bei Blutabnahme aus dem ZVK im Vergleich zur peripheren Venösen Blutentnahme zu berücksichtigen (11, 46, 47).

Für die mikrobiologische Diagnostik nach einer notwendig gewordenen Katheterentfernung sollte, ausgehend von der Spitze, ein ca. fünf Centimeter langes Katheterstück abgeschnitten und in einem trockenen Sterilgefäß transportiert werden (14). Bei der weit verbreiteten semi-quantitativen Methode nach Maki wird dieses distale Kathetersegment über einen Blutagar gerollt, welcher anschließend über Nacht inkubiert wird (13, 24). Begrenzt wird die Aussagekraft dieser Methode dadurch, dass nur Keime auf der äußeren Oberfläche des Katheters erfasst werden (13, 41). Um auch Erreger aus dem Lumen nachweisen zu können, gibt es verschiedene Methoden, wie das Spülen des Katheters mit Nährlösung oder das Vortexen der Katheterspitze in Nähr- oder Kochsalzlösung mit jeweils anschließender Kultur (13).

Neben zahlreichen anderen empfehlen Mermel et al., Safdar et al. und die CDC, eine Kultur von Katheterspitzen nicht routinemäßig durchzuführen (21, 45, 48). Insbesondere wird von einer Kultur der Katheterspitze bei Entfernung ohne Infektionsverdacht abgesehen (10, 19, 49). Denn selbst beim Nachweis einer Kolonisation eines ohne Verdacht auf CRBSI entfernten Katheters besteht nur ein geringes Risiko (1,3 bis 14%) für eine Bakteriämie (10, 11, 49, 50). Lediglich bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* an der Katheterspitze kommt es bei jedem vierten Patienten nach Katheterentfernung ohne Infektionsverdacht im Verlauf zu einer Bakteriämie (10, 51).

Werden entfernte Katheterspitzen entgegen dieser Empfehlungen routinemäßig untersucht, gilt es, die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da es zu positiven Kulturergebnissen bei asymptomatischen Patienten kommen kann (13). Würde eine antibiotische Therapie von Patienten mit positiver Kultur der Katheterspitze ohne Anzeichen für eine Infektion oder Blutstrominfektion erfolgen, käme es zu einem massiven überflüssigen Antibiotikaeinsatz (45). Eine Kultur der Katheterspitze sollte daher nur bei gleichzeitig vorhandenen lokalen Infektionszeichen oder bei Verdacht auf Bakterien oder Pilze im Blutstrom erfolgen (11, 21, 45).

Die Kultur von Erregern von der Katheterspitze kann durch Absiedelung von Keimen einer primären Blutstrominfektion bspw. infolge einer gastrointestinalen Schleimhautläsion sowie durch Beginn einer antibiotischen Therapie vor Katheterentfernung verfälscht werden (38).

Bei den diagnostischen Maßnahmen hinsichtlich CRBSI gilt:

*„It is important to know that a negative catheter-related sample rules out CRBSI better than a positive sample indicating one.“ (7)*

So liegt bspw. bei positiver zentraler und negativer peripherer Blutkultur eher eine Kolonisation des Katheters als eine Katheterinfektion vor (7). Dennoch müssen auch bei fehlendem Keimnachweis wie oben bereits beschrieben falsch negative Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Eine adäquate und verlässliche Diagnostik sind aufgrund der hiervon abhängigen Therapie und Entscheidung zur Entfernung oder Beibehaltung des Katheters von außerordentlicher Bedeutung.

## 2.4. CRBSI-Epidemiologie

Der Großteil von mit vaskulären Zugängen in Zusammenhang stehenden Blutstrominfektionen wird durch nicht-getunnelte zentrale Venenkatheter verursacht (2, 19). So wird geschätzt, dass 90% der in den USA auftretenden mit intravenösen Kathetern in Zusammenhang stehenden Infektionen durch ZVK bedingt sind (37). Obwohl viele Studien bezüglich CRBSI an intensivmedizinisch betreuten Patienten durchgeführt wurden, bei denen das relative Nutzungsverhältnis von ZVK gegenüber anderen Stationen am höchsten ist, liegen die meisten ZVK bei Patienten außerhalb der intensive care unit (ICU). Hier treten auch die meisten CRBSI auf (52). Nach Schröder et al. kommt es auch in Deutschland auf Stationen außerhalb der ICU häufiger zu CABSIs als auf Intensivstationen (53).

Um die Exposition gegenüber dem Risiko für CRBSI in die Inzidenzrate einfließen zu lassen, wird sie bezogen auf die Anzahl der Tage mit einliegendem ZVK angegeben (20). Da die Angabe von CRBSI pro 1000 Kathetertage die Zeit berücksichtigt und somit das Infektionsrisiko hinsichtlich der Verweildauer der Katheter korrigiert, empfehlen die CDC, diese aussagekräftigere Inzidenzrate gegenüber der Inzidenz-Angabe in Prozent zu bevorzugen (10, 21).

Böll et al. gehen von geschätzten CLABSI-Inzidenzraten zwischen 0,5 und 10 pro 1000 Kathetertage bei Patienten mit Krebserkrankung aus und zitieren Beobachtungsstudien, bei denen CRBSI/CLABSI bei Malignompatienten mit Inzidenzraten von 1,05 bis 14,4 pro 1000 Kathetertage auftraten (1, 54-57). Boersma et al. berichten CRBSI-Inzidenzen bei an hämatologischen Malignomen erkrankten Patienten von 0 bis 20,8% und verweisen bezüglich der großen Unterschiede auf die Abhängigkeit von Katheter- und Patienteneigenschaften sowie von der angewandten Definition (4, 58, 59).

Neben der Verwendung zahlreicher unterschiedlicher Definitionen erschweren verschiedene Grundkrankheiten der untersuchten Patientengruppen und eine entsprechend unterschiedliche Liegedauer sowie verschiedene Katheterarten (u. a. beschichtet vs. unbeschichtet, Anzahl der Lumina) die Vergleichbarkeit der in der Literatur berichteten Inzidenzen für Katheterinfektionen (7, 13).

Um trotz der oben genannten Widrigkeiten eine Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit zu ermöglichen, stellt Tabelle 3 eine Auswahl von in der Literatur beschriebenen Inzidenzen und Inzidenzraten in Kombination mit der jeweils angewandten Definition und dem untersuchten Patientenkollektiv dar.

Keineswegs jeder Katheter mit Infektionsverdacht ist im weiteren Verlauf tatsächlich mit einer Infektion assoziiert. Bei einer Studie von Lorente et al. auf spanischen Intensivstationen bestätigte sich der Verdacht auf eine CRBSI nur bei 12% der Patienten (66). Auch bei Tacconelli et al. bestätigte sich bei einem heterogenen Patientenkollektiv der Verdacht auf CRBSI in lediglich 26% der Fälle (67). Im hämatologischen Patientenkollektiv von Schalk et al. wurde ein Drittel der Katheter bei Infektionsverdacht entfernt. Davon bestätigte sich in 64% die Diagnose CRBSI (3). Die Diskrepanzen sind hierbei sicherlich auch durch verschiedene

Tabelle 3: Inzidenzen und Inzidenzraten von Katheterinfektionen in der Literatur

Autoren (Jahr)	Patientenkollektiv	Definition	Inzidenz	Inzidenzrate
Gastmeier et al. (2006) (17)	ICU	Andere	n. a.	1,9
Cartier et al. (2014) (18)	ICU	CABSI (CDC)	1,9%	2,1
Leistner et al. (2014) (60)	ICU	Andere	n. a.	2,2
Lorente et al. (2005) (61)	ICU	CRBSI (andere)	2,0%	2,8
Safdar et al. (2004) (35)	ICU	CRBSI (andere)	2,7%	5,9
Tarpatzi et al. (2012) (32)	ICU, Innere, Chirurgie	CRBSI (andere)	15,6%	11,5
Maki et al. (2006) (62)	Review, daher heterogen	CRBSI (andere)	4,4%	2,7
Yoshida et al. (2011) (63)	n. a.	CABSI (CDC)	12,5%	5,6
Biehl et al. (2016) (64)	Hämatologie	definite + probable CRBSI (AGIHO)	17,3%	n. a.
Mollee et al. (2011) (56)	Hämatologie/ Onkologie	CRBSI (andere)	4,8%	1,1
Abdelkefi et al. (2005) (65)	Hämatologie/ Onkologie	CRBSI (andere)	11,7%	4,2
Dix et al. (2012) (9)	Hämatologie	CRBSI (andere)	13,2%	7,6
Nosari et al. (2004) (6)	Hämatologie	CRBSI (CDC)	13,6%	8,5
Baier et al. (2020) (55)	Hämatologie/ Onkologie	CLABSI (andere)	16,3%	10,6
Worth et al. (2009) (5)	Hämatologie	CRBSI (andere)	19,4%	10,3
Schalk et al. (2015) (3)	Hämatologie	CRBSI (AGIHO)	24,7%	16,3
		Davon		
		definite:	4,5%	2,9
		probable:	4,9%	3,1
		possible:	15,4%	10,1

Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage

Definitionen bedingt – so ist eine mögliche CRBSI nach AGIHO bei Schalk et al. eben eine mögliche und nicht zwangsläufig eine tatsächliche Katheter-assoziierte Infektion.

In vielen Fällen (36 bis 88%) wird also eine CRBSI vermutet, obwohl eigentlich keine Katheter-assoziierte Infektion vorliegt. Erfolgt eine Katheterentfernung allein aufgrund der klinischen Beurteilung, werden laut Gowardman et al. mehr als die Hälfte der Katheter ohne Notwendigkeit hierzu entfernt (68). Raad et al. beschreiben eine bei einliegendem ZVK bestehende Neigung, diesen bei Auftreten einer Blutstrominfektion als leicht zu erkennende und entfernbare Ursache für die Infektion verantwortlich zu machen. Dabei ist in den Augen der Autoren eine voreilige Katheterentfernung nicht nur nicht immer notwendig, sondern auch teuer und verschwenderisch (41).

## 2.5. CRBSI-Erreger

Tabelle 4 stellt die Erregerverteilung in einigen ausgewählten Studien in Zusammenhang mit dem untersuchten Patientenkollektiv dar.

Tabelle 4: CRBSI-Erreger in der Literatur

Autoren (Jahr)	Patientenkollektiv	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(andere) CoNS	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	andere grampositive	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	andere gramnegative	<i>Candida</i> spp.	andere
Guembe et al. (2010) (69)	Gemischt	43	16	6		4	1	3	2	5	4	6	11	
Nosari et al. (2004) (6)	Hämatologie	36		7	13	3	16	3	7	7	3	7		
Schalk et al. (2015) (3)	Hämatologie	69	13											17
Seifert et al. (2003) (38)	Hämatologie		41	5		5	18	5	5	5	5	9	5	
Abdelkefi et al. (2005) (65)	Hämatologie/ Onkologie		63	4			4	8	4	4	4	4	4	
Rabensteiner et al. (2015) (70)	Hämatologie/ Onkologie	41	6		6	6	6	6	6	6	6	12	6	
Mollee et al. (2011) (56)	Hämatologie/ Onkologie	13	4	24		7	7	11	4	6		28	4	
Safdar et al. (2004) (35)	ICU		77			11				3	3	3	3	
Leistner et al. (2014) (60)	ICU		48	6		34			4				5	3
Tarpatzi et al. (2012) (32)	ICU, Innere, Chirurgie		32	21			3	6		13	9	2	11	
Yoshida et al. (2011) (63)	n. a.		54	20		6	11	3		2	3		7	9
Lorente et al. (2005) (61)	ICU		43	17		9	2	4	15	4			6	

Angaben in Prozent

Als wichtigste Quelle Katheter-assoziiertes Infektionen gilt, wie beschrieben, das Mikrobiom der Haut (37). Zu den häufigsten CRBSI-Erregern zählen daher Koagulase-negative Staphylokokken (u. a. *Staphylococcus epidermidis*) und *Staphylococcus aureus*. Aber auch *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., Enterobakterien (u. a. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) und *Candida* spp. können ursächlich für Katheterinfektionen sein (8, 19). Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida* spp. treten dabei insbesondere bei immunsupprimierten Patienten sowie bei Patienten nach multiplen Antibiotika-Therapien auf (36, 37). Bei den als CRBSI-Erregern auftretenden mykotischen Erregern handelt es sich hauptsächlich um *Candida* spp. (7). Die ursächliche Quelle bei Nachweis von *Candida* spp. im Blut von Malignom-Patienten mit einliegendem ZVK kann neben einer CRBSI allerdings auch der Gastrointestinaltrakt im Rahmen einer Mukositis und einer hieraus resultierenden Keimtranslokation sein (1, 71).

## 2.6. Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung

Zahlreiche Umstände nehmen Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer Katheter-assoziierten Blutstrominfektion. Neben patientenbezogenen Faktoren (u. a. Grunderkrankung und deren Schweregrad) beeinflussen auch katheterbezogene Faktoren (u. a. Kathetertyp und Anlagebedingungen) und klinikspezifische Faktoren (u. a. Größe) das Auftreten von Blutstrominfektionen (19). Bezüglich vieler Einflussfaktoren gibt es keine eindeutige Datenlage (vgl. Anhang 8.2), zumal Vergleiche durch unterschiedliche Patientenkollektive, Verwendung getunnelter und nicht-getunnelter Katheter und unterschiedliche Maßnahmen bei Katheteranlage und -pflege erschwert werden. Während zahlreiche Studiendaten von Intensivstationen vorliegen, ist die Datenlage zu Patienten mit hämato- und onkologischen Erkrankungen aktuell noch begrenzt (4).

### 2.6.1. Kathetereigenschaften

O'Grady et al. nennen folgende Unterscheidungsmerkmale von Kathetern:

- Gefäß (peripher, zentral, arteriell)
- Geplante Liegedauer
- Punktionsort
- Weg von der Haut bis ins Gefäß (getunnelt vs. nicht-getunnelt)
- Länge
- Beschichtung mit Heparin, Antibiotika, Antiseptika
- Lumenanzahl

Um einen Katheter adäquat zu charakterisieren, müssen all diese Merkmale sowie der Katheterverband berücksichtigt werden (19). Eine erschöpfende Diskussion der Einflüsse der

verschiedenen Kathetereigenschaften würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, weshalb an dieser Stelle lediglich kleine Einblicke gegeben werden sollen – zumal die in dieser Arbeit ausgewerteten Katheter alle zentral, nicht-getunnelt, unbeschichtet und mit einem unbeschichteten Verband abgedeckt waren.

Im Vergleich mit peripheren Venenkathetern gehen nicht-getunnelte ZVK mit einem größeren Infektionsrisiko einher (37, 62). Dabei können insbesondere bei lang andauernder Verwendung nicht-getunnelter ZVK CRBSI auftreten (64). Durch Tunnelung eines ZVK kann das CRBSI-Risiko eventuell gesenkt werden (34). So beschreiben Worth et al., dass nicht-getunnelte Katheter im Vergleich zu getunnelten oder implantierten Zugängen ein höheres Infektionsrisiko bergen (20).

Ebenso kann eine Beschichtung des Katheters Einfluss auf Katheter-assoziierte Infektionen haben. Beispielsweise gehen unbeschichtete Katheter gegenüber solchen, die mit Minocyclin oder Rifampicin beschichtet sind, mit einem höheren Infektionsrisiko einher (20, 72). Von der AGIHO wird eine Verwendung derartig antibiotisch beschichteter Katheter hauptsächlich dann empfohlen, wenn trotz Präventionsmaßnahmen die CRBSI-Rate hoch bleibt (14, 73). Zu beachten ist die theoretisch mögliche Resistenzbildung bei Verwendung antibiotisch beschichteter Katheter (31, 74).

Im Rahmen einer unverblindeten, randomisierten, multizentrischen Studie von Biehl et al. konnte unter neutropenen Patienten eine Reduktion definitiver und wahrscheinlicher CRBSI durch Verwendung eines Chlorhexidin-enthaltenden Katheterverbandes erreicht werden. Die Autoren sehen daher einen Vorteil in der Verwendung solcher Verbände bei neutropenen Patienten mit nicht-getunnelten ZVK, weisen aber darauf hin, dass diesbezüglich auch lokale Infektionsraten und die Kosten des Verbandes zu berücksichtigen sind. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist zudem der vorzeitige Studienabbruch nach einer Zwischenanalyse mangels Nicht-Erreichen und nicht zu erwartendem Erreichen des primären Endpunkts zu beachten. Beim primären Endpunkt handelte es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen definitiven CRBSI-Inzidenzen bei Verwendung Chlorhexidin-enthaltender Verbände (2,6%) gegenüber der Verwendung von Verbänden ohne Chlorhexidin (3,9%) (64).

Jedes Lumen eines Katheters stellt eine potentielle Infektionsquelle dar (31, 75). Laut Zürcher et al. besteht eine Assoziation zwischen der Anzahl der Lumina eines zentralvenösen Katheters und dessen Infektionswahrscheinlichkeit (31, 76). Eine mögliche Ursache für die mit Mehrlumen-Kathetern assoziierten höheren Infektionsraten könnten häufigere Manipulationen an diesen Kathetern und das mit jeder Manipulation einhergehende Kontaminationsrisiko sein (76, 77). Außerdem haben Multilumen-Katheter eine doppelt bis dreifach so große intraluminale Oberfläche wie Katheter mit einem einzigen Lumen und können so eventuell zu einem vermehrten Erregerwachstum führen (76). Dobbins et al. weisen bei Anwendung von



Kathetern mit mehreren Lumina des Weiteren darauf hin, dass bei Entnahme einer Blutkultur aus lediglich einem Lumen eines infizierten dreilumigen Katheters die Detektionsrate bei 60% liegt und somit eine negative Kultur eine CRBSI nicht sicher ausschließt (75).

## 2.6.2. Rahmenbedingungen bei Katheteranlage

### 2.6.2.1. Erfahrung des Anlegenden

Die Erfahrung des Anlegenden kann die Katheteranlage insofern beeinflussen, als die zur Verfügung stehenden Punktionsorte von vornherein begrenzt sein können (31). Außerdem gehen von in der Anlage von ZVK erfahrenem bzw. geschultem Personal gelegte Katheter mit einem geringeren Infektionsrisiko einher (73, 78-80).

Bernard et al. zeigten ein mit mehr Erfahrung des Katheteranlegenden einhergehendes geringeres Risiko für mechanische Komplikationen und Infektionen. Bei ihnen waren mechanische Komplikationen im Rahmen der Katheterisierung der V. subclavia mit der Erfahrung des Katheteranlegenden assoziiert. Dabei war das Risiko bei Katheterisierung durch Personal, das bereits über 50 Katheter angelegt hatte, wesentlich geringer als bei einer Erfahrung von weniger als 50 Kathetern (81). Ähnlich zeigte sich bei mehr Erfahrung ein geringeres Risiko für das Auftreten positiver Kulturen der Katheterspitzen. Bernard et al. nehmen an, dass dies auf die korrektere Einhaltung der aseptischen Technik und die geringere Zahl an Punktionsversuchen bei erfahreneren Anlegenden zurückzuführen ist (82).

### 2.6.2.2. Anlageort

Beim Anlageort eines zentralvenösen Katheters handelt es sich um einen bekannten Risikofaktor für CRBSI (32, 61, 83, 84). So traten in mehreren Studien CRBSI häufiger bei Anlage in der V. femoralis und – in geringerem Ausmaß – auch häufiger bei Anlage in der V. jugularis<sup>2</sup> auf, vergleicht man diese jeweils mit Anlage in der V. subclavia (61, 73, 83-85). Somit scheint die Punktion der V. subclavia hinsichtlich CRBSI den anderen Punktionsorten überlegen zu sein (13, 19, 32, 61, 83, 86). O'Grady et al. empfehlen daher zur Minimierung des Infektionsrisikos die Katheteranlage bevorzugt hier durchzuführen (19, 86). Auch die KRINKO weist in ihren Empfehlungen darauf hin, dass die CRBSI-Rate bei Anlage in der V. subclavia niedriger zu sein scheint, wenngleich bezüglich des Punktionsortes „*keine eindeutige evidenzbasierte Aussage*“ getroffen werden kann (31). Neben der signifikant geringeren CRBSI-Rate führen Dix et al. als Vorteil den höheren Patientenkomfort bei Lage in der V. subclavia an, wobei allerdings auch die größere Gefahr eines Pneumothorax zu berücksichtigen ist (9, 14).

<sup>2</sup> Wird in dieser Arbeit verkürzend der Begriff V. jugularis verwendet, ist stets die V. jugularis interna gemeint.

Als mögliche Gründe für die geringere Infektionsrate bei Katheterisierung der V. subclavia geben Parienti et al. den längeren subkutanen Verlauf des Katheters vor dem Eintritt ins Gefäß, die geringere Keimbelastung im Punktionsbereich, die seltener vorkommende Thrombosierung und den verhältnismäßig besseren Schutz des Verbandes vor ungewollter Entfernung an (39, 83). Das Gesamtrisiko für sowohl infektiöse als auch mechanische und schwerwiegende thrombotische Komplikationen der unterschiedlichen Punktionsorte zeigte sich im Rahmen ihrer Studie ähnlich groß. Parienti et al. schlussfolgern daher, dass bei Ansehen der Risiken als gleichwertig keine ‚ideale Stelle‘ zur Katheteranlage existiert. Im Hinblick auf das mit der längeren Liegedauer ansteigende Risiko für Infektionen und Thrombosen bei gleichbleibendem – da nur bei Anlage bestehendem – Risiko mechanischer Komplikationen betonen sie die Bedeutung der zu erwartenden Dauer der Katheterisierung. Ebenso weisen sie darauf hin, dass das Risiko mechanischer Komplikationen bei Katheterisierung der V. subclavia durch Ultraschall-unterstützte Anlage und Erfahrung des anlegenden Arztes verringert werden kann. Als weiteres Argument für die Katheterisierung der V. subclavia führen sie an, dass ein Pneumothorax – eine der häufigsten mechanischen Komplikationen bei Katheteranlage in der V. subclavia in ihrer Studie – rasch diagnostiziert und therapiert werden kann, wohingegen sich Thrombosen oder Infektionen langwieriger gestalten (39).

Heidenreich et al. hingegen konnten bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen, keine Unterschiede hinsichtlich CLABSI, tiefer Venenthrombosen, Pneumothorax oder Lumenobstruktionen bei Katheterisierung der V. jugularis interna im Vergleich zu einer Katheterisierung der V. subclavia nachweisen. Im Gegenteil zeigten sich bei ihnen sogar häufiger und früher lokale Infektionen sowie ein früheres Auftreten von Fieber bei Katheteranlage in der V. subclavia gegenüber der V. jugularis (87). Als mögliche Ursachen führen Heidenreich et al. die Verwendung Chlorhexidin-haltiger Verbände sowie eine möglicherweise höhere Temperatur im Bereich der ZVK-Einstichstelle bei Lage in der V. subclavia durch eine teils bestehende Abdeckung durch Kleidung an. Nach Ansicht der Autoren könnte Letzteres ein frühzeitigeres Auftreten lokaler Infektionen mitbedingen (87). Neben einer fehlenden Randomisierung und einer geringen Fallzahl schränkt die Anlage der untersuchten Katheter durch nur fünf unterschiedliche und allesamt in der Punktion beider Anlageorte erfahrene Ärzte die Aussagekraft dieser Ergebnisse ein. Nach Heidenreich et al. lässt sich keine eindeutige Empfehlung bzgl. einer zu bevorzugenden Punktionsstelle aus den von ihnen erhobenen Daten ableiten (87).

Viele Experten neigen zu einer Anlage außerhalb der V. femoralis; zum einen, da hier teils höhere Raten kolonisierter Katheter im Vergleich zur Lage in der V. jugularis oder V. subclavia gezeigt wurden und hier angelegte ZVK ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, zum anderen, da Femoralis-Katheter mit einem höheren Risiko für Thrombosen einhergehen (18, 19, 61, 66, 73, 83, 88). Als mögliche Ursachen für die häufiger bei Anlage in der V. femoralis auftretenden

Infektionen führen Parameswaran et al. an, dass dieser Zugangsweg häufig in Notfallsituationen oder bei Patienten, bei denen keine Punktion der V. jugularis oder V. subclavia möglich ist, gewählt wird. Während in Notfallsituationen nicht immer optimale Anlagebedingungen gewährleistet sind, seien Patienten ohne mögliche Punktionsstelle in der V. jugularis oder V. subclavia häufig schwer krank (77). Doch auch in einer randomisierten kontrollierten Studie von Merrer et al., die Infektions- und Thromboserate zwischen Katheteranlage in der V. subclavia und in der V. femoralis bei Intensivpatienten verglichen, zeigte sich trotz elektiver Anlage und Möglichkeit der Punktion der V. subclavia ein höheres Risiko für Thrombosen und Infektionen bei Katheterisierung der V. femoralis (83). Mit Blick auf das Mikrobiom der Haut scheint die Anlage in der V. femoralis ein größeres Infektionsrisiko zu bergen, da Staphylokokken vermehrt an Anlageorten auftreten, die eher zu Feuchtigkeit neigen, und daher in der Leistengegend eine dichtere Besiedelung mit Hautkommensalen herrscht (61, 73, 77, 86).

Ähnlich scheint eine stärkere Hautkolonisation für das höhere CRBSI-Risiko bei Katheteranlage in der V. jugularis im Vergleich zur V. subclavia eine Rolle zu spielen (35, 61, 86). Ursächlich hierfür könnte laut Lorente et al. unter anderem die Nähe zum Oropharynx und dessen Sekreten, die höhere Hauttemperatur und die damit einhergehende dichtere Besiedelung sowie die nicht optimale Abdeckung der Eintrittsstelle sein. Letzteres ist durch die Tatsache bedingt, dass sich Verbände in diesem Bereich leichter lösen (61). Bei Männern könnte laut Luft et al. bei Katheterisierung der V. jugularis außerdem der Bartwuchs und die damit einhergehende Lösung des Verbandes sowie das Rasieren für eine vermehrte Kolonisation verantwortlich sein. Luft et al. sehen daher vor allem bei Männern einen Vorteil der Katheteranlage in der V. subclavia (89).

Andere Studien wiederum, wie eine Cochrane-Analyse von Ge et al., eine Metaanalyse von Marik et al. und eine prospektive Studie von Deshpande et al., kommen zu dem Ergebnis, dass eine Katheterisierung der V. jugularis und der V. subclavia mit ähnlichen Risiken für Katheter-assoziierte Komplikationen einhergehen oder dass es zwischen den verschiedenen Punktionsorten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes CRBSI gibt (14, 73, 88, 90, 91). Marik et al. stellen daher die CDC-Empfehlung, die V. femoralis als Punktionsort zu vermeiden, in Frage (90). Deshpande et al. begrenzen ihr Ergebnis darauf, dass alle drei Punktionsorte hinsichtlich CRBSI als sicher erachtet werden können, wenn die Anlagestelle bedacht gewählt wurde und optimale Katheteranlage- und -pflegebedingungen gegeben sind. Außerhalb von Intensivstationen empfehlen sie keinen weitverbreiteten Nutzen der V. femoralis als Zugang, da sie bei einer eventuellen unzureichenden Entfernung von Exkrementen von einem erhöhten Infektionsrisiko ausgehen (91).

Nach Lordick et al. werden in Europa Katheter bevorzugt in der V. jugularis interna angelegt, wofür nach Ansicht der Autoren ein geringes Verletzungsrisiko von Arterie und Lunge

spricht(92). Auch bei hämatologischen Patienten mit ihrer häufig auftretenden Thrombozytopenie, welche mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht, wird nach Nosari et al. eine Punktion der V. jugularis bevorzugt – u. a. vermutlich weil auftretende Komplikationen gut beobachtbar sind (6, 93, 94).

### 2.6.2.3. Ultraschall-Nutzung bei Katheterisierung

Durch die Verwendung von Ultraschall im Rahmen der Katheteranlage können die Komplikationsrate und die Anzahl der Anlageversuche verringert werden (19, 31, 95-99). So kann das Risiko für die Punktion einer Arterie (z. B. der A. carotis bei Katheterisierung der V. jugularis), für Hämatome sowie für Pneumo- und Hämatothorax im Vergleich zur Orientierung anhand anatomischer Landmarken gesenkt werden. Gleichzeitig kann die Anlagezeit vor allem bei Anlegenden mit wenig Erfahrung verkürzt werden (18, 85, 96, 100). Die beschriebene Reduktion der Dauer und der Punktionsversuche für die Ultraschall-gestützte Katheteranlage in der V. jugularis konnten Karakitsos et al. und Turker et al. signifikant nachweisen (95, 100). Ähnlich konnten Gualtieri et al. für die Ultraschall-gestützte Katheteranlage in der V. subclavia eine Reduktion von Komplikationen und eine höhere Erfolgsrate zeigen (96). Martin et al. hingegen berichten in ihrer Studie an Intensivpatienten von keinem signifikanten Unterschied hinsichtlich Komplikationen bei Ultraschall-gestützter Katheterisierung der V. jugularis gegenüber der Orientierung an anatomischen Landmarken (101).

Während in der Studie von Karakitsos et al. durch Ultraschall-Einsatz gegenüber der Anlage anhand anatomischer Orientierungspunkte darüber hinaus die CRBSI-Rate gesenkt werden konnte, unterschied sich bei Airapetian et al. die Rate kolonisierter Katheter nicht signifikant (13, 95, 99). Auch Cartier et al. konnten in ihrer Studie bei zuvor schon im Durchschnittsbereich liegender CABSIRate keinen Vorteil hinsichtlich des CABSIRisikos bei einer Ultraschall-gestützten Punktion feststellen. Die Nutzung von Ultraschall war bei ihnen weder in univariater noch in multivariater Analyse mit CABSIRate oder der Mortalität assoziiert (18).

### 2.6.2.4. Komplikation bei Anlage

Neben der mit jeder zentralvenösen Katheterisierung einhergehenden Infektionsgefahr birgt jede Katheter-Neuanlage auch das Risiko von Gefäß- oder Nervenverletzungen, Hämatomen an der Punktionsstelle, einer Fehllage des Katheters, Herzrhythmusstörungen, Pneumo- oder Hämatothoraces sowie Luftembolien (18, 66, 102). Diese mechanischen Komplikationen können teils lebensbedrohlich verlaufen (66). Barrera et al. fassen einen dabei geltenden Zusammenhang treffend in Worte:

*„Fewer attempts are associated with fewer complications.“* (93)

Dies belegen neben Daten von Barrera et al. auch Ergebnisse von Dix et al., bei denen signifikant weniger Komplikationen auftraten, wenn eine Katheteranlage beim ersten Versuch erfolgreich verlief (9, 93). Bei Dix et al. kam es in 7,5% der Katheteranlagen zu Komplikationen in Form von arteriellen Punktions, Hämatomen, Pneumothoraces und Katheter-Fehllagen (9). Laut Barrera et al. treten mechanische Komplikationen in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 1,3 und 11% auf (93). In einem ähnlichen Bereich bewegen sich auch die von Ruesch et al. in einem Review berichteten Komplikationsraten, die in Tabelle 5 dargestellt sind. Sie stellten signifikant mehr arterielle Punktions bei Anlage in der V. jugularis verglichen mit der V. subclavia fest, gleichzeitig aber weniger Fehlanlagen in der V. jugularis (85, 88). Das Risiko für die Entstehung eines Hämato- oder Pneumothorax war bei beiden Punktionsorten ähnlich (85).

Neben dem geringeren Risiko für eine Fehllage bei Katheterisierung der V. jugularis gegenüber der V. subclavia beschreiben Ruesch et al. eine einfachere Korrektur, falls eine Fehllage nach Punktion der V. jugularis auftritt: Während bei Lage der Katheterspitze im rechten Vorhof dies durch einfaches Zurückziehen korrigiert werden kann, gestaltet sich die korrekte Positionierung nach Verschieben des Katheters in die gegenüberliegende V. subclavia oder eine der Vv. jugulares schwieriger (85). Im Gegensatz zu den Daten von Ruesch et al. war bei Barrera et al. das Risiko für Komplikationen bei Anlage in der V. jugularis größer als bei Anlage in der V. subclavia (93).

Wie bereits erwähnt, kann durch die Nutzung von Sonographie bei der Katheterisierung die Komplikationsrate gesenkt werden (19, 31, 95-99). Die von Karakitsos et al. berichteten Komplikationsraten bei Katheterisierung der V. jugularis mithilfe der Orientierung anhand anatomischer Landmarken bzw. mithilfe von Ultraschall stellen dies anschaulich dar (siehe Tabelle 6) (95).

Tabelle 5: Komplikationsraten in Abhängigkeit der katheterisierten Vene nach Ruesch et al. (85)

	<b>V. jugularis</b>	<b>V. subclavia</b>
<b>Punktion einer Arterie</b>	3,0%	0,5%
<b>Fehllage</b>	5,3%	9,3%
<b>Hämato-/Pneumothorax</b>	1,3%	1,5%
<b>Gefäßokklusion</b>	0,0%	1,2%

Tabelle 6: Komplikationsraten bei Punktion der V. jugularis mithilfe von Ultraschall bzw. anatomischer Landmarken nach Karakitsos et al. (95)

	<b>Ultraschall</b>	<b>Landmark-Technik</b>
<b>Punktion der A. carotis</b>	1,1%	10,6%
<b>Hämatom</b>	0,4%	8,4%
<b>Hämatothorax</b>	0,0%	1,7%
<b>Pneumothorax</b>	0,0%	2,4%
<b>CRBSI</b>	10,4%	16,0%

Einen Einfluss auf die Komplikationsrate haben nach Karakitsos et al. neben der Ultraschallnutzung die individuelle Anatomie des Patienten (z. B. Adipositas, Kachexie), vorhandene Komorbiditäten und die Erfahrung des Anlegenden (95). Letzteres veranlasst Barrera et al. zu der Empfehlung, Katheteranlagen, die mit einem von vornherein zu erwartenden hohen Risiko für Komplikationen einhergehen, nur durch Erfahrene oder unter deren Aufsicht durchzuführen (93).

Auf die ebenfalls zu den nicht-infektiösen Komplikationen gehörenden ZVK-assoziierten Thrombosen wird in Kapitel 2.6.3.5 eingegangen.

### 2.6.3. Patienteneigenschaften

Ein zunehmendes Alter führt aufgrund von Veränderungen der zellulären und insbesondere der humoralen Immunabwehr sowie aufgrund einer nachlassenden Funktion der mechanischen Barrieren in Form von Haut und Schleimhäuten zu einer generell ansteigenden Infektionsempfänglichkeit und wurde von Luft et al. in einem hämatologischen Patientenkollektiv als unabhängiger Risikofaktor für eine Hautkolonisation vor ZVK-Anlage, nicht jedoch als Risikofaktor für CABSIs, beschrieben (89). Auch bei Gowardman et al., Tacconelli et al. und Tarpatzi et al. stellte sich das Alter in jeweils gemischten Patientenkollektiven nicht als signifikanter Risikofaktor – weder für eine Kolonisierung eines zentralvenösen Katheters noch hinsichtlich CRBSI – dar (32, 67, 68, 103). Während auch Cartier et al. in univariater Analyse keine Assoziation von Alter und CABSIs nachweisen konnten, ging bei ihnen ein höheres Lebensalter in multivariater Analyse mit einer generell erhöhten Mortalität – unabhängig von CABSIs – im Zeitraum bis 28 Tage nach Katheterentfernung einher (18).

Da die über den Body-Mass-Index (BMI) indirekt abgebildete individuelle Anatomie eines Patienten, bspw. in Form von Adipositas oder Kachexie, wie von Karakitsos et al. beschrieben, Einfluss auf die Komplikationsrate haben kann, wäre durchaus eine Assoziation von BMI und CRBSI denkbar (95). Vor dem Hintergrund einer erschwerten Katheteranlage aufgrund verdeckter Landmarken und eines erschwerten korrekten Verbindens eines einliegenden ZVK aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und vermehrten Schwitzens untersuchten Schalk et al. die Hypothese, ob adipöse Patienten ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) mit hämatologischer Grunderkrankung ein erhöhtes CRBSI-Risiko gegenüber nicht-adipösen Patienten haben. Hierbei zeigte sich weder ein erhöhtes Komplikations- noch ein erhöhtes CRBSI-Risiko für adipöse Patienten (104). Als mögliche Ursachen führen Schalk et al. eine eventuell durch die Adipositas bedingte andere Pharmakokinetik sowie eine möglicherweise verhältnismäßig reduzierte Wirksamkeit einer applizierten Chemotherapie an (104, 105). In einer aktualisierten Auswertung der erweiterten Daten mit Unterscheidung normalgewichtiger ( $\text{BMI} 18,5$  bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ), übergewichtiger ( $\text{BMI} 25,0$  bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und adipöser ( $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ )

Patienten fielen zunächst eine signifikant erhöhte CRBSI-Rate und -Inzidenz für Übergewichtige, nicht jedoch für Adipöse, gegenüber normalgewichtigen Patienten auf. In der Gruppe Übergewichtiger zeigte sich ein deutlich höheres Verhältnis an bei Männern einliegenden Kathetern, sodass dem vorbekannten Risikofaktor ‚männliches Geschlecht‘ entsprechend eine geschlechtsadaptierte Auswertung erfolgte. Hierin zeigten sich weder für Übergewicht noch für Adipositas signifikante Unterschiede bzgl. CRBSI-Rate und -Inzidenz gegenüber Normalgewichtigen (106). Nach Ansicht der Autoren kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass eine im Großteil des untersuchten Patientenkollektivs vorliegende Neutropenie eine bestehende Assoziation von Übergewicht/Adipositas mit CRBSI verschleiert hat (106). Im Gegensatz zu Schalk et al. konnten Dossett et al. in einem Kollektiv chirurgischer Intensivpatienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen CRBSI und Adipositas darstellen – auch nach alters- und geschlechtskorrigierter Auswertung. Als mögliche Ursache des höheren CRBSI-Risikos führen Dossett et al. neben dem von vornherein erschwerten Gefäßzugang bei adipösen Patienten eine Zurückhaltung bzgl. einer Katheterentfernung trotz bestehender Infektionshinweise an, um eine erneute erschwerte Katheterisierung zu vermeiden (107). Auch bei Buetti et al. zeigte sich ein erhöhtes CRBSI-Risiko bei höherem BMI, allerdings wurden Patienten mit einem BMI  $<30\text{kg/m}^2$  ausgeschlossen. Für einen BMI  $\geq 40\text{kg/m}^2$  zeigte sich ein erhöhtes CRBSI-Risiko gegenüber den eingeschlossenen Patienten mit einem BMI  $<40\text{kg/m}^2$ . Gleichzeitig beschreiben Buetti et al. ein erhöhtes Risiko für eine Ablösung des Katheterverschlusses bei einem BMI  $\geq 40\text{kg/m}^2$ . Neben den bereits genannten Gründen führen die Autoren einen längeren Zugangsweg bis in das zentralvenöse Gefäß bei Adipositas als mögliche Ursache des erhöhten CRBSI-Risikos an (108).

#### 2.6.3.1. Grunderkrankung

Zu generell zu nosokomialen Blutstrominfektionen prädisponierenden Faktoren gehören unter anderem chronische Erkrankungen, Knochenmarkstransplantation, Immunschwäche, Malnutrition, totale parenterale Ernährung, eine zurückliegende Blutstrominfektion, hohes oder niedriges Alter sowie der Verlust der Hautintegrität (37). Bereits hier zeigt sich, dass die zum Klinikaufenthalt führende Erkrankung und deren Konsequenzen Einfluss auf das dortige Infektionsrisiko haben. Gerade bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien gehören dabei bakterielle Infektionen zu den wichtigsten Komplikationen (109).

Die Infektionsgefahr ist durch die im Rahmen maligner hämatologischer Erkrankungen häufig lang andauernden und schweren Neutropenie-Phasen stark erhöht (4, 110, 111). Dabei spielen die durch die Therapie (Chemotherapeutika, Bestrahlung) bedingte verringerte Granulozytenzahl und Schädigungen der Hautbarriere in der Infektionsgenese eine erhebliche Rolle (20, 112, 113). Des Weiteren führen Rotstein et al. als mögliche Ursache die häufigen

Kathetermanipulationen bei diesem Patientenkollektiv an (111). Tabelle 7 fasst unterschiedliche Defizite in der Infektabwehr im Rahmen verschiedener hämatologischer Grunderkrankungen zusammen.

Schalk et al. beschreiben eine bei hämatologischen Patienten bestehende hohe CRBSI-Inzidenz sowie eine hohe Grundwahrscheinlichkeit der Entwicklung von CRBSI verglichen mit anderen Infektionen (3). Auch gegenüber Patienten mit soliden Tumoren haben Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ein höheres CRBSI-Risiko (14, 37, 56, 72, 111).

Dazu passend identifizierten Tacconelli et al. das Vorliegen einer hämatologischen Grunderkrankung als unabhängigen Risikofaktor für CRBSI (67). Bei Nosari et al. war das Risiko, eine Sepsis zu entwickeln, für Patienten mit einer akuten Leukämie im Vergleich zu Patienten mit anderen hämatologischen Grunderkrankungen erhöht, was nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich auf die stärker ausgeprägte und länger anhaltende Neutropenie sowie auf die längere Liegedauer der Katheter bei diesen Patienten zurückzuführen ist (6). Eine isolierte Betrachtung der Grunderkrankung ohne Berücksichtigung des Einflusses von Liegedauer und Neutropenie sowie der Therapie ist somit aufgrund der starken Abhängigkeit voneinander kaum möglich. Dies zeigen auch die Ergebnisse von Dix et al., bei denen für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) höhere CRBSI-Raten auffielen. Bei diesen Patienten mit ALL war die Katheter-Liegedauer im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv signifikant länger – bei gleichzeitig festgestellter Assoziation zwischen Liegedauer und CRBSI. Dix et al. vermuten, dass die höhere CRBSI-Rate bei ALL zum einen auf den längeren Behandlungsverlauf und zum anderen auf die Gabe hochdosierter

Tabelle 7: Hämatologische Erkrankungen und damit einhergehende Immundefizite, modifiziert nach Sharma et al. (114)

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Häufig auftretende Abwehrrschwächen</b>
Akute myeloische Leukämie	Neutropenie/Funktionsstörung der Neutrophilen
	Veränderungen der Haut- und Schleimhautintegrität
	Veränderungen der zellulären und humoralen Immunantwort (Therapie-assoziiert)
	Thrombozytopenie (schlechte Wundheilung)
Akute lymphatische Leukämie	Neutropenie
	Veränderungen der Haut- und Schleimhautintegrität
	Veränderungen der zellulären und humoralen Immunantwort (Therapie-assoziiert)
	Thrombozytopenie (schlechte Wundheilung)
Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome	Veränderungen der zellulären Immunantwort
	Neutropenie und Veränderungen der humoralen Immunantwort (seltener und Therapie-assoziiert)
Chronisch lymphatische Leukämie	Veränderungen der humoralen Immunantwort
	Veränderungen der zellulären Immunantwort (in Endstadium und Therapie-assoziiert - bspw. Steroide, Fludarabin, Cyclophosphamid)
	Neutropenie (in Endstadium und Therapie-assoziiert)
Multiples Myelom	Veränderungen der humoralen Immunantwort
	Neutropenie (in Endstadium und Therapie-assoziiert)



Kortikosteroide zurückzuführen ist. Durch letztere kommt es zu einer zusätzlichen Immunsuppression und Schwächung der Hautbarriere (9). Im Rahmen der Auswertung von Daten aus dem SECRECY-Register – einem multizentrischen Register für CRBSI bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, in das auch die in dieser Arbeit erhobenen Daten zum Teil einfließen – zeigten sich neben männlichem Geschlecht und Komplikationen bei der ZVK-Anlage ebenfalls bestimmte Grunderkrankungen, nämlich AML, Multiples Myelom sowie Non-Hodgkin-Lymphom, als Risikofaktoren für CRBSI (115).

Tarpatzi et al. hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen maligner hämatologischer Grunderkrankung und CRBSI feststellen und führen als mögliche Gründe hierfür die bestmögliche Pflege durch gut geschultes Personal, die strenge Einhaltung von Standardprozeduren bei Katheteranlage und -pflege sowie die kritische Infektionssurveillance bei diesen Patienten an (32).

#### 2.6.3.2. Assoziation zwischen CRBSI und Therapie der Grunderkrankung

Dass die Behandlung des katheterisierten Patienten mit dessen CRBSI-Risiko in Zusammenhang steht, ist bereits mehrfach angeklungen. Nach Çelebi et al. nehmen die angewandte Therapie und deren Auswirkungen sogar mehrheitlich den größten Einfluss, sowohl auf die Art der Infektionen, die im Rahmen eines neutropenen Fiebers auftreten, als auch auf deren Schweregrad (116).

So kommt es aufgrund der Verabreichung zytotoxischer Chemotherapien zur Neutropenie, welche mit einem generell erhöhten Risiko für Blutstrominfektionen einhergeht (117). Bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation scheint es dabei im Vergleich zu Patienten mit autologer Stammzelltransplantation oder einer ausschließlichen chemotherapeutischen Behandlung häufiger zu noskomialen Infektionen zu kommen (5, 118). Diesbezüglich ist auf die bei Engels et al. vergleichsweise kürzere Neutropenie-Dauer bei Autolog-Transplantierten gegenüber Allogen-Transplantierten hinzuweisen (118).

Infolge der Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation, welche neben der Eradikation der Grunderkrankung auch eine Verhinderung der Transplantatabstoßung zum Ziel hat, kommt es innerhalb einer Woche nach Transplantation zur Panzytopenie mit dem Nadir der Leukozyten im Blut und schwerer Neutropenie mit folglich stark erhöhtem Infektionsrisiko. Im weiteren Verlauf zeigt sich Letzteres aufgrund der durch die transplantierten Stammzellen gebildeten Leukozyten zwar rückläufig, infolge der im Rahmen allogener Stammzelltransplantationen zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Disease zunächst erforderlichen Immunsuppression besteht jedoch weiterhin eine erhöhte Infektanfälligkeit (118, 119). Passend hierzu traten bei McDonald et al. in einem Studienkollektiv aus im ambulanten Setting allogenen Stammzelltransplantierten zwei Drittel der

innerhalb von 30 Tagen vor bis 100 Tagen nach Transplantation diagnostizierten CLABSI in den ersten 30 Tagen nach Transplantation auf (120). Es ist jedoch anzumerken, dass nach dem Auftreten einer erstmaligen CLABSI für den entsprechenden Patienten keine weitere Datenerhebung erfolgte. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer CLABSI waren im untersuchten Kollektiv 70% der Patienten neutropen (120).

Antineoplastische Therapien können zudem zum Verlust der Schleimhautintegrität im Gastrointestinaltrakt führen, was eine Keimtranslokation zur Folge haben kann (117). Eine konsekutive Bakteriämie oder Candidämie kann in seltenen Fällen zur Keimabsiedelung und so eventuell im Verlauf zu einer sekundären Katheter-assoziierten Blutstrominfektion führen (10, 38, 121).

Daneben nehmen auch die im Rahmen der Therapie maligner Grunderkrankungen verabreichten Glukokortikoide und eventuell durchgeführte Strahlentherapien Einfluss auf das Immunsystem (114).

Worth et al. beschreiben einen in anderen Patientenpopulationen nachgewiesenen Einfluss von über den ZVK applizierter parenteraler Ernährung auf die CRBSI-Rate, während die Datenlage für hämatologische Patienten weniger aussagekräftig sei. Bei letzteren scheint das Risiko nosokomialer Blutstrominfektionen im Rahmen parenteraler Ernährung zwar generell erhöht zu sein, bisher gibt es jedoch keine Daten, die den konkreten Einfluss auf CRBSI darstellen (20). Auch hier sei jedoch auf die teils widersprüchliche Datenlage verwiesen: Beispielsweise war bei Mer et al. die Applikation parenteraler Ernährung über einen ZVK nicht mit einem erhöhten Risiko von damit verbundenen Blutstrominfektionen assoziiert (122).

Im Rahmen einer Studie von Yang et al. zeigte sich totale parenterale Ernährung als statistisch signifikanter Risikofaktor für nosokomiale Infektionen durch Pilze wie *Candida* spp. (123). Ebenso beschreiben Carmon et al. eine Kombination aus u. a. schwerer Grunderkrankung, Immunsuppression, Vorhandensein eines Venenzugangs und totaler parenteraler Ernährung als Risikofaktor für Fungämien und Sepsis durch *Candida* spp. (124).

### 2.6.3.3. Neutropenie

Bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung ist die durch die Verabreichung zytotoxischer Therapien entstehende bzw. teils ohnehin im Rahmen der Erkrankung bestehende und durch die Therapie verstärkte Neutropenie ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Blutstrominfektionen – unabhängig von einer bestehenden Katheterisierung (114, 117, 125, 126). Schalk et al. zählen Neutropenie zu den wichtigsten Risikofaktoren für schwere Infektionen sowie für ZVK-Infektionen in hämatologischen Patientenkollektiven (3, 113). Dabei steigt das Infektionsrisiko bei abfallenden neutrophilen Granulozyten und zunehmender Neutropenie-Dauer an (114, 117). Neben der verringerten

absoluten Neutrophilenzahl können im Rahmen der Grunderkrankung und der Chemotherapie auftretende Funktionsdefizite der Neutrophilen, wie eine eingeschränkte Phagozytose, Chemotaxis und Migration der Leukozyten, zu einer erhöhten Infektanfälligkeit beitragen (114). Çelebi et al. messen dem Schweregrad und der Dauer der Neutropenie bei der Entwicklung von Infektionen eine größere Bedeutung zu als den Haut- und Schleimhautschäden, die in der Infektionsgenese ebenfalls eine Rolle spielen, sowie den übrigen eingeschränkten Abwehrmechanismen auf zellulärer und humoraler Ebene (116).

Ursächlich für das erhöhte CRBSI-Risiko sind die bei niedriger Neutrophilenzahl unzureichende Beherrschung der patienteneigenen Hautflora und pathogener Keime (14, 127, 128). Im Rahmen der Neutropenie besteht dadurch eine erhöhte Infektionsanfälligkeit gegenüber Pilzen und Bakterien bei gleichzeitig vermindert auftretenden Infektzeichen (67, 128). Häufig handelt es sich bei auftretendem Fieber um die einzige Manifestation von Infektionen in Phasen der Neutropenie (113).

Wie oben bereits angedeutet erleiden insbesondere Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, eine schwere Immunsuppression und eine lang andauernde Neutropenie (129). Sie sind besonders in der neutropenen Phase in den ersten Monaten nach einer Knochenmarktransplantation daher für bakterielle Infektionen anfällig (130). Eine Neutropenie-Dauer von über sechs Tagen zeigte sich bei Heidenreich et al. bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation als starker Risikofaktor für das Auftreten ZVK-assoziiertes Komplikationen in Form von lokalen Entzündungen und Fieber (87). Daneben fielen bei Engels et al. in einem Patientenkollektiv aus Autolog- und Allogentransplantierten ohne bestehende antibiotische Therapie ein relativer Anstieg des allgemeinen Infektionsrisikos um 24% bei einer Halbierung der absoluten Neutrophilenzahl sowie eine Verdoppelung des relativen Infektionsrisikos bei einer um den Faktor zehn geringeren absoluten Neutrophilenzahl auf (118). Auch bei Dettenkoffer et al. trat bei autolog oder allogentransplantierten Patienten der Großteil (72%) der beobachteten nosokomialen Infektionen während der Neutropenie auf (131).

Bei Nouwen et al. war das Risiko für eine Katheter-assoziierte Infektion bei neutropenen Patienten 20-fach gegenüber dem Risiko nicht-neutropener Patienten erhöht (58). Ebenso war Neutropenie bei Elishoov et al. und bei Howell et al. ein unabhängiger Risikofaktor für Katheter-assoziierte Infektionen in einem hämatologischen Patientenkollektiv mit getunnelten Kathetern (132, 133). Eine ebenfalls an Patienten mit hämato-/onkologischer Grunderkrankung durchgeführte Studie von Lordick et al. erbrachte eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Katheter-assoziierten Infektion während Neutropenie auch bei nicht-getunnelten Kathetern (92).

Allerdings ist Neutropenie nur zum Zeitpunkt des Auftretens einer Katheter-assoziierten Infektion als Risikofaktor beschrieben, Daten bezüglich des Einflusses einer Neutropenie bei

Anlage nicht-getunnelter Katheter fehlen (127). Vor allem bei hämatologischen Patienten erfolgt die Katheteranlage aber häufig während einer durch die Grunderkrankung oder eine Chemotherapie bedingten Neutropenie. Tölle et al. konnten dabei keine Unterschiede in der CRBSI-Häufigkeit zwischen bei Katheteranlage neutropenen und nicht-neutropenen Patienten feststellen, fanden jedoch eine kürzere mediane Zeit bis zur CRBSI-Diagnose bei Patienten, die bei Anlage neutropen waren. Neutropenie zum Zeitpunkt der Katheteranlage allein stellt demnach keinen Risikofaktor für CRBSI dar. Tölle et al. gehen daher davon aus, dass eine Katheteranlage auch während Neutropenie vertretbar und nicht mit einem erhöhten CRBSI-Risiko, sondern lediglich mit früherem Auftreten von CRBSI assoziiert ist (127).

### 2.6.3.4. Vital- und Laborparameter

Gegenüber den zahlreichen für die Beziehung zwischen Neutropenie und CRBSI vorhandenen Daten finden sich nur wenige bezüglich anderer Vital- und Laborparameter. Häufig werden derartige Daten in Studien in Form kombinierter Scores wie dem APACHE II-Score angegeben, sodass auf die einzelnen Parameter keine Rückschlüsse möglich sind.

Auch Schalk et al. fassten Körpertemperatur, Puls, Atemfrequenz, Leukozytenzahl, Neutropenie, CRP-Wert und SOFA-Score in einem Score zusammen. Zwischen Patienten, die im Verlauf eine CRBSI entwickelten, und denjenigen ohne CRBSI fanden sie keine signifikanten Unterschiede für den Punktwert des bei Katheteranlage berechneten Scores. Bei erneuter Berechnung bei ZVK-Entfernung hingegen konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. In Kombination mit dem angewandten Score war bei einer Liegedauer von zehn oder mehr Tagen die CRBSI-Wahrscheinlichkeit erhöht, die Liegedauer allein hingegen war bei Schalk et al. kein signifikanter Risikofaktor für CRBSI (3).

Die von Lordick et al. in einem Patientenkollektiv mit hämatologischer oder onkologischer Grunderkrankung untersuchten Laborwerte am Katheteranlagetag waren ebenso wie Körpertemperatur und ECOG-Score bei Anlage nicht signifikant mit CRBSI assoziiert. Zu den erfassten Laborwerten gehörten Leukozyten, Thrombozyten, Gerinnung, Hämoglobin und CRP (92).

Lorente et al. verglichen Vital- und Laborparameter bei Katheterentfernung zwischen Intensivpatienten, bei denen bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Infektion eine sofortige Entfernung erfolgte, und Intensivpatienten mit einer späteren Katheterentfernung nach Infektionsverdacht. Sie fanden dabei keine statistisch relevanten Unterschiede für Körpertemperatur, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, INR, Laktat, Bilirubin und Kreatinin. In beiden Gruppen war die Körpertemperatur bei Katheterentfernung subfebril und Leukozyten und neutrophile Granulozyten waren erhöht. Außerdem zeigte sich ein minimal erhöhtes Kreatinin für Patienten, bei denen der Katheter erst einige Zeit nach

Infektionsverdacht entfernt wurde. Alle übrigen Laborwerte lagen im Referenzbereich (66). Ein Vergleich dieser Werte mit infektionslosen Kathetern erfolgte bei Lorente et al. nicht.

#### 2.6.3.5. Thrombose

An malignen Erkrankungen leidende Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromben und konsekutiver Thrombembolien (88). Das Auftreten einer symptomatischen Katheter-assoziierten Thrombose ist dabei selten, asymptomatische Thrombosen treten dagegen deutlich häufiger auf (88, 92, 134). So waren bei Timsit et al. bei 42% der in der V. jugularis interna und bei 11% der in der V. subclavia katheterisierten Patienten asymptomatische Thrombosen vorhanden – symptomatische Thrombosen kamen hingegen nicht vor (134). Bei den hämatologischen Patienten von Cortelezzi et al. und van Rooden et al. dagegen traten symptomatische Thrombosen jeweils mit einer Häufigkeit von 12% auf (94, 135). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Kuter, nach dem bei Malignom-Patienten in 12% der Fälle symptomatische Thrombosen und in 29% asymptomatische Thrombosen vorkommen (88, 136). Mit Blick auf maligne hämatologische Erkrankungen berichten Boersma et al. in ihrer Metaanalyse von einer Rate symptomatischer Thrombosen in Höhe von 1,2 bis 13,0% und einer Rate asymptomatischer Thrombosen in Höhe von 1,5 bis 34,1% (4).

Mit zentralvenösen Kathetern assoziierte Thrombosen und CRBSI scheinen sich wechselseitig zu beeinflussen (4, 33). So ist zum einen nach einer CRBSI das Risiko einer symptomatischen Thrombose wesentlich höher (4). Dies zeigen eindrücklich Daten von van Rooden et al., bei denen bei bestehender Katheter-assoziiierter Infektion – lokal oder systemisch – das Thromboserisiko drastisch erhöht war (relatives Risiko 17,6). Bei Patienten mit systemischer Katheter-assoziiierter Infektion war dabei das Risiko, eine symptomatische Thrombose zu entwickeln, größer als bei lokaler Infektion (94). Zum anderen sind im Zusammenhang mit einem ZVK stehende Thrombosen mit einem vermehrten Auftreten von ZVK-Infektionen assoziiert (13, 85, 134). Beispielsweise war bei Timsit et al. das CRBSI-Risiko bei Vorliegen einer Thrombose um den Faktor 2,6 größer (134).

Dies gilt vermutlich nicht nur für die symptomatischen Ausprägungsformen der beiden Komplikationen: Auch eine asymptomatische Thrombose scheint ein Risikofaktor für eine Katheter-assoziierte Infektion zu sein und auch eine bloße Besiedelung eines ZVK könnte ein Risikofaktor für eine mit dem Katheter assoziierte Thrombose sein (14, 33, 92, 94, 134). So fanden Lordick et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen mittels Ultraschall festgestellten Katheter-assoziierten Thrombosen und Katheter-assoziierten Infektionen (92). Nach Timsit et al. könnte die Feststellung einer Katheter-assoziierten (asymptomatischen) Thrombose bei Patienten mit CRBSI-Verdacht daher dafür sprechen, den entsprechenden Katheter zu entfernen (134).

Als auslösende Faktoren für die Thromboseentstehung führen Journeycake et al. die bei der Katheteranlage oder Chemotherapie entstehenden Endothelschäden sowie – bspw. durch Infektionen verursachte – Entzündungsprozesse an (137). Daneben spielt vermutlich die Bildung eines Fibrinmantels zum einen auf der Katheteroberfläche, zum anderen im Katheterlumen für die Entstehung sowohl ZVK-assoziiertes Thrombosen als auch ZVK-assoziiertes Infektionen eine wichtige Rolle (4).

### 2.6.4. Verlauf

#### 2.6.4.1. Liegedauer

Die Liegedauer zentralvenöser Katheter ist ein wichtiger Risikofaktor für Katheterinfektionen, da jeder zusätzliche Kathetertag eines Patienten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CRBSI erhöht (3, 9, 32, 52, 74, 138, 139). Dabei gibt es auch diesen Risikofaktor betreffend voneinander abweichende Studienergebnisse (9): Während bei Gil et al. das Katheter-assoziierte Infektionsrisiko nach sechs Tagen deutlich anstieg, ermittelten Yoshida et al. einen starken Anstieg des Infektionsrisikos nach zehn Tagen Nutzung des ZVK; Tage, an denen der ZVK zwar lag aber nicht genutzt wurde, gingen dabei nicht in deren Analyse ein (63, 73, 140). Eyer et al. beschreiben außerdem ein nahezu vernachlässigbares Risiko einer CRBSI bei zentralvenöser Katheterisierung von weniger als 72 Stunden (86). Worth et al. hingegen konnten in ihrem hämatologischen Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss der Liegedauer auf CRBSI darstellen (5).

Bei Tarpatzi et al. zeigte sich eine längere Liegedauer sowohl als Risikofaktor für eine Kolonisierung des Katheters als auch für eine CRBSI (32). Ebenso stieg bei Collignon et al. die Häufigkeit des Auftretens einer Katheterkolonisation mit zunehmender Liegedauer signifikant an. Dabei kam es in 10% der Kolonisationen zu einer Bakteriämie (86).

Pro Tag länger einliegendem Katheter erhöhte sich das CRBSI-Risiko bei Nosari et al um 9% und bei Tarpatzi et al. um 16% (6, 32). Bei Eyer et al. betrug das absolute Risiko einer CRBSI-Entwicklung 0,3 bis 0,5% pro Kathetertag (141). Diese Daten unterstreichen die Bedeutung einer frühestmöglichen Katheterentfernung, sobald keine rechtfertigende Indikation mehr vorliegt und der Katheter folglich nicht mehr benötigt wird (13, 19, 32, 52, 139, 142). Um dies zu gewährleisten, sollte die Notwendigkeit jedes ZVK täglich kritisch überprüft werden, idealerweise durch Integration dieser Frage in die Visitenroutine (31, 142). Auf diese Weise können bis zu 25% der ZVK früher entfernt werden (31, 52, 142). Bei Rotz et al. waren bei chirurgischen Intensivpatienten sogar 22% der untersuchten CLABSI mit nicht mehr benötigten Kathetern assoziiert (143).

Ein routinemäßiger Wechsel zentralvenöser Katheter zur Prävention von CRBSI ist nach aktuellem Stand nicht indiziert – vor allem dann nicht, wenn der Katheter funktionstüchtig ist

und keine Hinweise auf Infektionszeichen vorliegen (13, 19, 31, 102). So erbrachten zwei Studien keinen Unterschied in der CRBSI-Häufigkeit zwischen einem geplanten Wechsel einliegender Katheter alle sieben Tage und einem Wechsel des Katheters nach Bedarf; beide gingen jedoch mit geringen Fallzahlen einher (19, 141, 144). Auch eine Metaanalyse von Cook et al. konnte keinen Vorteil bezüglich der CRBSI-Raten bei einem regelmäßigen geplanten Wechsel mittels Führungsdraht und einem Wechsel nach Bedarf feststellen (19, 145). Ebenso konnten Schalk et al. in einem hämatologischen Patientenkollektiv keinen optimalen Zeitpunkt für einen prophylaktischen Katheterwechsel bestimmen (146). Stattdessen sollen der Katheter und die Eintrittsstelle jeden Tag inspiziert und untersucht werden, sodass bei Auftreten von eitriger Sekretion oder hämodynamischer Instabilität mit Verdacht auf CRBSI eine zeitnahe Entfernung des Katheters gewährleistet ist (73). Einzig Katheter, die unter Notfallbedingungen und daher eventuell ohne maximale Barrierevorkehrungen angelegt wurden, sollten innerhalb von 24 Stunden durch einen an anderer Position angelegten Katheter ersetzt werden (31, 73).

#### 2.6.4.2. Katheterhandhabung

Die Anlage eines zentralvenösen Katheters sollte unter streng aseptischen Kautelen (Schutzhaube, Mundschutz, sterile Handschuhe, steriler Kittel, Desinfektion, steriles Abdecktuch) erfolgen (7, 13, 19). Neben der Katheteranlage sollten bei Präventionsmaßnahmen zur CRBSI-Reduktion immer auch die Pflege und Handhabung des Katheters im weiteren Verlauf berücksichtigt werden (19). Die Bedeutung hiervon wird anhand Überlegungen von Cartier et al. deutlich: Aufgrund der in ihrem Studienkollektiv nachgewiesenen langen medianen Zeit bis zum Auftreten einer Infektion (15 Tage bei Anlage anhand anatomischer Orientierungspunkte, 16 Tage bei Nutzung von Ultraschall) geben sie zu bedenken, dass möglicherweise die Katheterpflege die Katheteranlage als wesentlichen Risikofaktor für die CABSI-Entstehung abgelöst hat (18). Dies findet auch in der Unterscheidung früher und später ZVK-assoziiertes Komplikationen von Morano et al. Ausdruck. Frühe Komplikationen treten demnach in der Regel als Folge der Punktion auf, während späte Komplikationen eher auf Fehler in der ZVK-Handhabung zurückzuführen sind (110).

Da pathogenetisch v. a. die Hautflora eine Rolle spielt, kann durch Behandlungsstrategien, die auf eine Reduktion dieser Kolonisation abzielt, das Risiko für CRBSI gesenkt werden (35). Daher wäre es ratsam, im Rahmen von Inzidenzbestimmungen die Katheterpflege und die „Einhaltung von Hygieneregeln“ beim Umgang mit dem Katheter zu erfassen und anzugeben (8). Gleiches gilt für die Häufigkeit von Manipulationen am liegenden Katheter, denn auch diese scheint Einfluss auf die Inzidenz von CRBSI zu haben (7). So sehen McDonald et al. in einer geringen Manipulationshäufigkeit ausschließlich durch geschultes

Personal einen Grund für die in ihrer Studie vergleichsweise niedrige CLABSI-Inzidenz bei allogener Stammzelltransplantation im ambulanten Setting (120).

Auf Maßnahmen zur CRBSI-Reduktion im Rahmen der Anlage von und des Umgangs mit zentralvenösen Kathetern wird in Kapitel 2.8 näher eingegangen.

### 2.6.4.3. Katheterentfernung/-wechsel

Da es bei schwer kranken Patienten häufig zu Fieber kommt, was ein Verdachtsmoment für CRBSI darstellt, die Fieberursache jedoch nicht immer der zentralvenöse Katheter ist, besteht nicht bei jedem Fieber die Indikation zur Katheterentfernung (66). Vielmehr soll das klinische Gesamtbild beurteilt werden, um einzuschätzen, ob bei anderweitiger Infektionsursache oder Fieber nicht-infektiöser Genese eine Katheterentfernung tatsächlich vonnöten ist (19).

Eine randomisierte kontrollierte Studie von Rijnders et al. zeigte bei Intensivpatienten keinen Verlaufsunterschied zwischen einer frühzeitigen Katheterentfernung bei Infektionsverdacht und abwartendem Beobachten („*watchful waiting*“) (147). Beim Abwarten und Beobachten wurde sogar nur bei 38% eine Entfernung nötig (66, 147). Auch Lorente et al. konnten bei Intensivpatienten keinen Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen Katheterentfernung unmittelbar bei Infektionsverdacht und einer Entfernung im weiteren Verlauf feststellen. Die Entscheidung hierfür wurde allerdings vom betreuenden Arzt getroffen und war nicht wie bei Rijnders et al. randomisiert (66). Lorente et al. begrenzen ihre Ergebnisse auf hämodynamisch stabile Patienten ohne Immunsuppression sowie ohne lokale Infektionszeichen an der Eintrittsstelle des Katheters und ohne Bakteriämie oder Fungämie. Bei diesem eingeschränkten Patientenkollektiv sei vor Katheterentfernung ein Abwarten mikrobiologischer Befunde möglich (66). Anders verhält es sich bei klinisch instabilen Patienten mit hochverdächtigem Befund (10). Dies spiegelt auch die Leitlinie der AGIHO wieder: Sie empfiehlt die Entfernung eines klinisch infektionsverdächtigen Katheters – ohne dass hierfür zusätzlich Keimnachweise gefordert sind – bei Zustandsverschlechterung des Patienten, beim Auftreten von Zeichen einer Sepsis oder eines septischen Schocks sowie beim Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie Endokarditis, septischer Thrombose, Ausbildung eines Abszesses oder Osteomyelitis (14).

Bei Verdacht auf eine CRBSI ist also nicht zwangsläufig eine Entfernung des Katheters nötig. Dennoch sollte in dieser Situation die Katheterindikation stets kritisch hinterfragt und der ZVK nach Möglichkeit entfernt werden (11, 14, 31). Bei der Entscheidung zur Katheterentfernung sollten neben dem Infektionsverdacht und der Möglichkeit, dass der Katheter nicht ursächlich für die Infektion sein könnte, auch die Verfügbarkeit anderer zur Punktion geeigneter Gefäße und das Komplikationsrisiko bei einer Neuanlage berücksichtigt werden (10, 66). Zeitgleich ist sorgfältig dagegen abzuwägen, dass die Beibehaltung des Katheters den infektiösen Zeitraum



bei tatsächlicher CRBSI verlängert und eine verzögerte Katheterentfernung in diesem Fall mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen kann (14, 66).

Wie bei anderen Infektionen, die mit Fremdkörpern vergesellschaftet sind, soll im Falle einer nachgewiesenen ZVK-assoziierten Infektion der Katheter als Infektionsursache entfernt und eine antiinfektive Therapie eingeleitet werden (10).

Katheter, die bei Verdacht auf Infektion entfernt werden, sollen nicht mittels Wechsel über einen Führungsdraht ersetzt werden (19, 73, 102). Im Rahmen einer CRBSI können im Bereich des vorherigen Stichkanals Erreger vorhanden sein, welche bei Wechsel über einen Führungsdraht die Möglichkeit erhalten, den neuen Katheter zu kolonisieren (10, 48). Bei an hämatologischen Neoplasien leidenden Patienten sollte laut Böll et al. ein Katheterwechsel über einen Führungsdraht nur in solchen Fällen in Betracht gezogen werden, in denen die Risiken im Rahmen einer Neuanlage größer sind als die Komplikationen bei Fortbestehen der Katheter-assoziierten Infektion. Um dabei der Biofilm-Bildung und Kolonisation des neuen Katheters vorzubeugen, sollte auf einen antibiotisch-beschichteten Katheter gewechselt werden (1). Liegt hingegen eine Katheterdysfunktion ohne Infekthinweis vor, ist ein Katheterwechsel mittels Führungsdraht möglich (19, 73).

## 2.7. Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen

Laut CDC führen CRBSI zu einer unabhängigen Erhöhung sowohl der Krankenhauskosten als auch der Verweildauer des Patienten in der Klinik; eine unabhängige Erhöhung der Mortalität durch diese Infektionen im Allgemeinen sei bisher jedoch nicht nachgewiesen (18, 19). Zingg et al. versuchen einen Überblick über die seit vielen Jahren diskutierten Konsequenzen von CRBSI hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer zu geben. Lediglich bei der verlängerten Dauer des Krankenhausaufenthalts sind die Studienergebnisse eindeutig. Die Katheterinfektionen zuzuschreibenden Mortalitätsraten reichen in den von Zingg et al. angeführten Studien von 2 bis 25% und unter- bzw. überschätzen damit nach Ansicht der Autoren den tatsächlichen Wert (13). Siempos et al. fanden in ihrer Metaanalyse schwer kranker Intensivpatienten eine erhöhte Mortalität bei CRBSI gegenüber Patienten ohne CRBSI (relatives Risiko 1,57) (148). Ebenso konnten Ziegler et al. ein signifikant erhöhtes Sterberisiko durch ZVK-assoziierte Infektionen aufzeigen (149). Eine Fall-Kontroll-Studie von Leistner et al. hingegen zeigte zwar eine Erhöhung der Aufenthaltsdauer mit einem Median von sieben Tagen und eine Erhöhung der Kosten von über 20 000 €, jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (60). Siempos et al. führen an, dass Studien, bei denen ein Großteil der CRBSI durch Koagulase-negative Staphylokokken bedingt ist (wie auch bei Leistner et al. mit 48%), eventuell keine Mortalitätserhöhung durch CRBSI feststellen, da Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken nur selten tödlich verlaufen (60, 148). Dies wird durch die deutlich geringere odds ratio (1,6) bezüglich Mortalität bei CRBSI in

Studien, in denen mehr als 30% der Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken verursacht wurden, gegenüber Studien mit weniger Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken (odds ratio 4,7) bei Ziegler et al. unterstützt (149).

Auch ein Review von Worth et al. speziell mit Blick auf hämatologische Patienten zeigt als CRBSI-Folgen eine verlängerte Aufenthaltsdauer in der Klinik, zusätzliche Kosten und eine Schätzung der nosokomialen Blutstrominfektionen zuzuschreibenden Mortalität von 12% auf (20, 150). Dabei sind gerade bei neutropenen Patienten im Rahmen einer Chemotherapie CRBSI eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität (64). Safdar et al. berichten in ihrer Metaanalyse von einer Verlängerung des Klinikaufenthalts um zehn bis 40 Tage, was konsekutiv zu erhöhten Kosten führt (4, 5, 19, 45). Eine CRBSI geht somit mit weitreichenden Folgen nicht nur für den Patienten, inklusive Unterbrechung der geplanten Therapie der zugrundeliegenden hämatologischen oder onkologischen Erkrankung, sondern auch für die Klinik und den entsprechenden Kostenträger einher (20, 31).

Eine frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn können Morbidität und Mortalität durch CRBSI senken (7, 45, 77). Vor dem Hintergrund, dass bei hämatologischen Patienten ein Großteil der Katheterinfektionen und somit der mit ihnen einhergehenden unerwünschten Folgen jeglicher Art vermeidbar ist, kommen Worth et al. zu dem Ergebnis, dass ihr Auftreten im Sinne einer Surveillance besser überwacht werden sollte (20).

## 2.8. Präventionsmaßnahmen

*„Bisher werden CRBSI oft noch als ‚unvermeidliche Kollateralschäden‘ der intensiven medizinischen Behandlung von Patienten eingeschätzt, die durch bestimmte Komorbiditäten und Risikofaktoren ‚besonders empfänglich für nosokomiale Infektionen sind‘“* (151). Dabei sind *„[m]it dem Einsatz von Gefäßkathetern ursächlich verbundene Infektionen [...] nach heutigem Wissensstand in der Mehrzahl keine schicksalshaften Ereignisse, die vor allem besonders kranke, multimorbide Patienten betreffen und für deren Auftreten vorwiegend patientenspezifische Risikofaktoren verantwortlich sind“* (31). Diese Zitate aus den Veröffentlichungen der KRINKO machen die Bedeutung von Präventionsmaßnahmen bezüglich Katheter-assoziiertes Infektionen deutlich. Unterstrichen wird dies dadurch, dass derartige Infektionen in bis zu 70% der Fälle vermeidbar sind und die CRBSI-Rate durch Einführung von Präventionsmaßnahmen signifikant gesenkt werden kann (31, 73, 151).

Laut Berenholtz et al. besteht eine Diskrepanz zwischen bester Evidenz und bester Umsetzung (80). Dass evidenzbasierte Maßnahmen große Erfolge mit sich bringen können, konnten unter anderem Berenholtz et al. und Pronovost et al. zeigen (62). In deren Studien konnte eine drastische Reduktion der CRBSI-Rate erreicht werden, weshalb Berenholtz et al. davon ausgehen, dass CRBSI nahezu vollständig verdrängt werden können (78, 80). Zu den

Maßnahmen von Pronovost et al. zählten Händewaschen, streng aseptische Kautelen während der ZVK-Anlage, Verwendung von Chlorhexidin zur Hautdesinfektion, Meiden der V. femoralis als Zugangsweg und die Entfernung nicht mehr benötigter Katheter (73, 78). In der Studie von Berenholtz et al. erfolgten neben Schulungen der Mitarbeiter die Einrichtung eines Wagens mit dem zur ZVK-Anlage erforderlichen Material, eine tägliche Evaluation der Notwendigkeit einliegender ZVK, eine Überwachung der ZVK-Anlage anhand einer Checkliste durch eine Pflegekraft sowie die Ermutigung der kontrollierenden Pflegekräfte, die Anlage bei Abweichung von den Leitlinien zu unterbrechen (80).

Hier werden bereits einige einfache, aber dennoch wirkungsvolle Maßnahmen deutlich: die strenge Indikationsstellung zur ZVK-Anlage, die regelmäßige Überprüfung der fortbestehenden Indikation sowie die möglichst frühzeitige Entfernung des Katheters (13). Daneben kommt vor allem der kontinuierlichen Schulung des katheteranlegenden und -pflegenden Personals eine herausragende Bedeutung zu (4, 19, 31, 35, 152, 153). Dass die meisten CRBSI auf Erreger aus der Hautflora und auf Erreger, die das Ansatzstück des Katheters kolonisieren, zurückzuführen sind, zeigt die Wichtigkeit einer aseptischen Katheteranlage mit sorgfältiger und adäquater Desinfektion sowie eines hygienischen Umgangs mit dem Katheter (4, 13, 89). Mit Blick auf diesen pathogenetischen Hintergrund vermuten Boersma et al. außerdem, dass eine verringerte Anzahl an Kathetermanipulationen das CRBSI-Risiko senken könnte (4). Die Anlage und Pflege des Katheters durch darin Unerfahrene hingegen könnte laut CDC zu einem erhöhten Risiko für Besiedelung und Infektion führen (19).

Zu den wichtigsten Faktoren bei der Prävention Katheter-assoziiertes Infektionen gehört daher eine gute Ausstattung der Einrichtungen mit qualifizierten und erfahrenen Mitarbeitern (32, 154, 155). Demgegenüber steht ein von Crnich et al. beschriebener voranschreitender, kritischer Mangel an Pflegepersonal (2). Daneben führten in mehreren Studien hohe Quoten von Pool-Pflegekräften und eine hohe Anzahl zu betreuender Patienten pro Pflegekraft auf Intensivstation zu höheren Raten ZVK-assoziiertes Infektionen (19, 31, 155-159). Ein Zusammenhang des CRBSI-Risikos mit dem Verhältnis der von einem Arzt betreuten Patienten wurde laut RKI dagegen nicht festgestellt (31).

Wie die Identifikation von Risikofaktoren bei der CRBSI-Reduktion helfen kann, zeigt Tabelle 8, die beeinflussbare Risikofaktoren entsprechenden Präventionsvorschlägen gegenüberstellt (13). Hinsichtlich weiterer Maßnahmen sei an dieser Stelle auf die Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften verwiesen; ein tabellarischer Überblick der in den Onkopedia-Leitlinien vorgestellten Empfehlungen bezüglich Katheteranlage, -pflege und -entfernung sowie bezüglich der Therapie von CRBSI findet sich in Anhang 8.3.

## Literaturdiskussion

Tabelle 8: Beeinflussbare Risikofaktoren mit Vorschlägen zur Reduktion des CRBSI-Risikos, modifiziert nach Zingg et al. (13)

<b>Risikofaktor</b>	<b>Vorschlag zur CRBSI-Risiko-Reduktion</b>
Liegedauer des ZVK	Frühestmögliche ZVK-Entfernung
Punktion in der V. femoralis	Bevorzugung der V. subclavia
Wechsel über Führungsdraht	Bei V. a. CRBSI kein Katheterwechsel über Führungsdraht
Parenterale Ernährung	Einschränkung der parenteralen Ernährung
Mehrlumige ZVK	Bevorzugung von ZVK mit nur einem Lumen
ZVK-assoziierte Thrombose	Prophylaktische Antikoagulation oder Heparinbeschichteter ZVK
Hohes Arbeitspensum	Optimales Verhältnis zwischen Pflege und zu betreuenden Patienten

Einmal eingeführte Präventionsmaßnahmen führen leider nicht zwangsläufig zu einer dauerhaften CRBSI-Reduktion, vielmehr gilt:

*„[...] sustained elimination requires continued effort.“ (19)*

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Patientenkollektiv

Alle Patienten, bei denen im Zeitraum vom 20. Januar 2017 bis zum 31. Januar 2018 auf den zur III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz gehörenden Stationen 3A, 3B, 3C und 3D ein zentralvenöser Katheter in Form eines ZVK oder Shaldon angelegt wurde und für die bei Katheteranlage ein Dokumentationsbogen ausgefüllt wurde, wurden in diese Arbeit eingeschlossen. Es gab keine Ausschlusskriterien. Eine Erfassung von Patienten, die mit bereits liegendem Katheter auf eine der oben genannten Stationen verlegt wurden, erfolgte nicht. Alle untersuchten Venenkatheter waren unbeschichtet und nicht-getunnelt, ebenso waren die Verbände nicht beschichtet.

Während auf den Stationen 3A und 3B vorwiegend Patienten zur Therapie einer hämatologischen Erkrankung und zur nachfolgenden Überwachung liegen, werden auf der Station 3C hauptsächlich Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, betreut. Auf der Station 3D wiederum erfolgt vor allem die Therapie solider Tumoren.

Die Daten wurden im Rahmen der Studie #684 erhoben. Für die Datenerfassung im Rahmen der SECRECY-Studie liegt ein entsprechendes Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Magdeburg vor (84/14 vom 23.07.2014). Im Sinne einer Qualitätssicherung erfolgte neben den im Rahmen der SECRECY-Studie erhobenen Daten die anonymisierte Erhebung weiterer Parameter zur internen Auswertung. Da es sich um eine anonymisierte Beobachtungsstudie ohne Intervention handelt, die lediglich im klinischen Alltag erhobene Daten verwendet, war ein schriftliches Einverständnis der Patienten nicht erforderlich. Vor jeder Katheteranlage erfolgte die Aufklärung des Patienten und das Einholen dessen Einverständnisses für die Katheterisierung durch den betreuenden Arzt.

### 3.2. Erhobene klinische Parameter

Die Daten, die die Anlage des Venenkatheters und dessen Entfernung betreffen, wurden mittels Dokumentationsbögen (siehe Anhang 8.4) auf den jeweiligen Stationen erhoben. Durch regelmäßige Stationsbesuche und Abgleich der ausgefüllten Dokumentationsbögen mit den zur entsprechenden Zeit auf Station befindlichen katheterisierten Patienten wurde versucht, eine möglichst hohe Dokumentationsrate zu erzielen.

Auf den Dokumentationsbögen wurden folgende Daten erfasst (Merkmalstyp):

- Alter (stetig), Geschlecht (kategorial) und Grunderkrankung (kategorial) des Patienten
- Anlegende Station (kategorial)
- Datum (stetig) der Katheteranlage und der Katheterentfernung bzw. der Verlegung auf Intensivstation oder des Versterbens

## Material und Methoden

- Berufserfahrung des Anlegenden in Monaten (stetig)
- Nutzung von Sonographie (kategorial) und Auftreten von Komplikationen (kategorial) bei der Katheteranlage
- Typ (kategorial), Position (kategorial) und Verband (kategorial) des Katheters
- Neutropenie (kategorial) zum Zeitpunkt der Katheteranlage und der Katheterentfernung / der Verlegung / des Versterbens
- ECOG-Status (kategorial) zum Zeitpunkt der Katheteranlage
- Grund der Katheterentfernung (kategorial)

Die auf diese Weise dokumentierten Daten wurden anhand der nach erfolgter ZVK-Anlage durchgeführten Röntgenbild-Kontrollaufnahmen, der mikrobiologischen Daten, der Patientenakten sowie der Arztbriefe soweit möglich nachvollzogen und ggf. ergänzt. Bei Notation des ECOG-Status als Zwischenstufe wurde für die Auswertung jeweils der höhere Wert verwendet, bspw. erfolgte bei einem dokumentierten ECOG-Status von ‚1-2‘ die Auswertung als ECOG-Status 2.

Außerdem wurden weitere Patientendaten, Vital- und Laborparameter sowie mikrobiologische Daten aus den entsprechenden Patientenakten und aus der von der III. Medizinischen Klinik verwendeten elektronischen Datenverarbeitungssoftware von SAP® erhoben (Merkmalstyp):

- Vitalparameter (stetig) bei Katheteranlage und -entfernung bzw. bei Verlegung/Versterben: Körpertemperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz
- BMI bei Katheteranlage (stetig)
- Laborparameter (stetig) bei Katheteranlage und -entfernung bzw. bei Verlegung/Versterben: Leukozyten, CRP, Thrombozyten, Quick-Wert, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und Glucose
- Voroperationen (kategorial), zuvor erfolgte Bestrahlungen (kategorial) sowie frühere Thrombosen (kategorial) im Bereich der Punktionsstelle
- Stammzelltransplantation (kategorial)
- Katheterindikation (kategorial)
- Kolonisation mit resistenten Erregern (kategorial)
- Keimwachstum (kategorial) aus zentralen und peripheren Blutkulturen sowie von der Katheterspitze
- Differential time to positivity (stetig)

Bei der Erfassung der Labor- und Vitalparameter für den Anlage- und Entfernungstag des Katheters bzw. für den Tag der Verlegung / des Versterbens wurden beim Fehlen der Werte für den entsprechenden Tag die Werte des Vortages verwendet. Falls auch vom Vortag keine Werte verfügbar waren, wurden die Werte des Folgetages verwendet. Waren von keinem der drei Tage Werte vorhanden, wurden die entsprechenden Werte als fehlend dokumentiert.

Als Neutropenie wurde eine absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $<500/\mu\text{l}$  oder eine absolute Leukozytenzahl  $<1000/\mu\text{l}$  gewertet.

Lagen die Werte für die Laborparameter unterhalb der Nachweisgrenze, wurde als Wert die halbe Nachweisgrenze dokumentiert (bspw. liegt die Nachweisgrenze für das Gesamt-Bilirubin bei  $0,3\text{mg/dl}$  und wurde entsprechend als  $0,15\text{mg/dl}$  dokumentiert).

Patienten mit sowohl autologer als auch allogener Stammzelltransplantation wurden in der Auswertung als allogene transplantiert gewertet.

### 3.2.1. Erfassungsrate

Um einschätzen zu können, wie hoch die Rate der nicht durch Dokumentationsbögen erfassten ZVK ist, wurde für zwei Zeiträume von jeweils vier Wochen (Januar/Februar 2017 und Juli 2017) anhand von Röntgenbildern nachvollzogen, wie viele ZVK auf den Stationen gelegt wurden. Nach erfolgter ZVK-Anlage in der V. jugularis interna oder in der V. subclavia werden Röntgenbilder des Thorax aufgenommen, um die korrekte Lage des Katheters zu bestätigen und um anlagebedingte Komplikationen, wie einen Pneumothorax, auszuschließen. Da der Großteil der gelegten ZVK Jugularis- oder Subclavia-Katheter waren (insgesamt nur sechs dokumentierte Femoralis-Katheter), konnte so eine Rate der mittels Dokumentationsbogen erfassten ZVK an der Gesamtzahl gelegter ZVK von ca. 86% zu Beginn der Studie und von ca. 85% im Juli 2017 bestimmt werden.

### 3.2.2. Bestimmung weiterer Parameter

Aus den dokumentierten Daten wurde die Lagedauer des Katheters (stetig) bestimmt sowie die Entscheidung getroffen, ob nach der Definition der AGIHO der DGHO eine Katheter-assoziierte Infektion (kategorial) vorlag oder nicht. Bei Verlegung eines Patienten auf eine andere Station außerhalb der vier untersuchten Stationen, bei Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder beim Versterben des Patienten wurde der Tag der Verlegung bzw. des Versterbens als Endpunkt verwendet.

## 3.3. CRBSI

### 3.3.1. CRBSI-Wahrscheinlichkeit

Die Bestimmung der CRBSI-Wahrscheinlichkeit erfolgte anhand der in Tabelle 1 gezeigten Kriterien der Leitlinien der AGIHO der DGHO – jedoch ohne Berücksichtigung des erst 2020 in der überarbeiteten Leitlinie hinzugekommenen Kriteriums II bzgl. DTTP und *S. aureus/Candida* spp. für gesicherte CRBSI. Die AGIHO unterteilt Blutstrominfektionen, die

in Zusammenhang mit zentralvenösen Kathetern stehen, in gesicherte („*definite*“), wahrscheinliche („*probable*“) und mögliche („*possible*“) Katheter-assoziierte Infektionen (CRBSI). Die Klassifizierung einer Katheter-assoziierten Blutstrominfektion erfolgt dabei anhand mikrobiologischer Befunde (Keimwachstum aus zentralen und peripheren Blutkulturen, DTTP, Keimwachstum nach Abrollen der Spitze), Laboruntersuchungen (Leukozytose, CRP-Erhöhung) sowie klinischer Symptome (Fieber, Infektionszeichen) (14).

Pro Katheter wurden jeweils nur die höchste Wahrscheinlichkeit für eine CRBSI und die hierfür verantwortlichen Keime ausgewertet.

Da sich die Zuordnung aufgrund der zahlreichen zu berücksichtigenden Kriterien (klinische Symptome, Kultur- und Laborergebnisse) nicht immer einfach gestaltet, wurde versucht, die Zuordnung in Form eines Flowcharts, siehe Abbildung 3, zu vereinfachen. Die CRBSI-Wahrscheinlichkeit kann ermittelt werden, indem man das Flowchart von oben nach unten durchläuft und den grünen Pfeilen bei der Antwort ‚ja‘ bzw. den roten Pfeilen bei der Antwort ‚nein‘ folgt. Daneben sind Infektionen an der Eintrittsstelle zu beurteilen, die mit einer Bakteriämie einhergehen. Diese sind im Flowchart nicht repräsentiert.

### 3.3.2. Schwere Verläufe

Zusätzlich wurden für die Auswertung ‚schwere Verläufe‘ der Katheterinfektionen definiert: Als Infektion mit schwerem Verlauf wurden solche Katheterinfektionen gewertet, bei denen der Patient im Verlauf der Infektion auf Intensivstation verlegt wurde oder verstarb und die Katheterinfektion im Verlegungs- bzw. Sterbebrief erwähnt wurde. Daneben wurden auch alle gesicherten Katheterinfektionen, bei denen es im Verlauf zur Intensivverlegung oder zum Versterben kam, als Infektionen mit schwerem Verlauf gewertet.



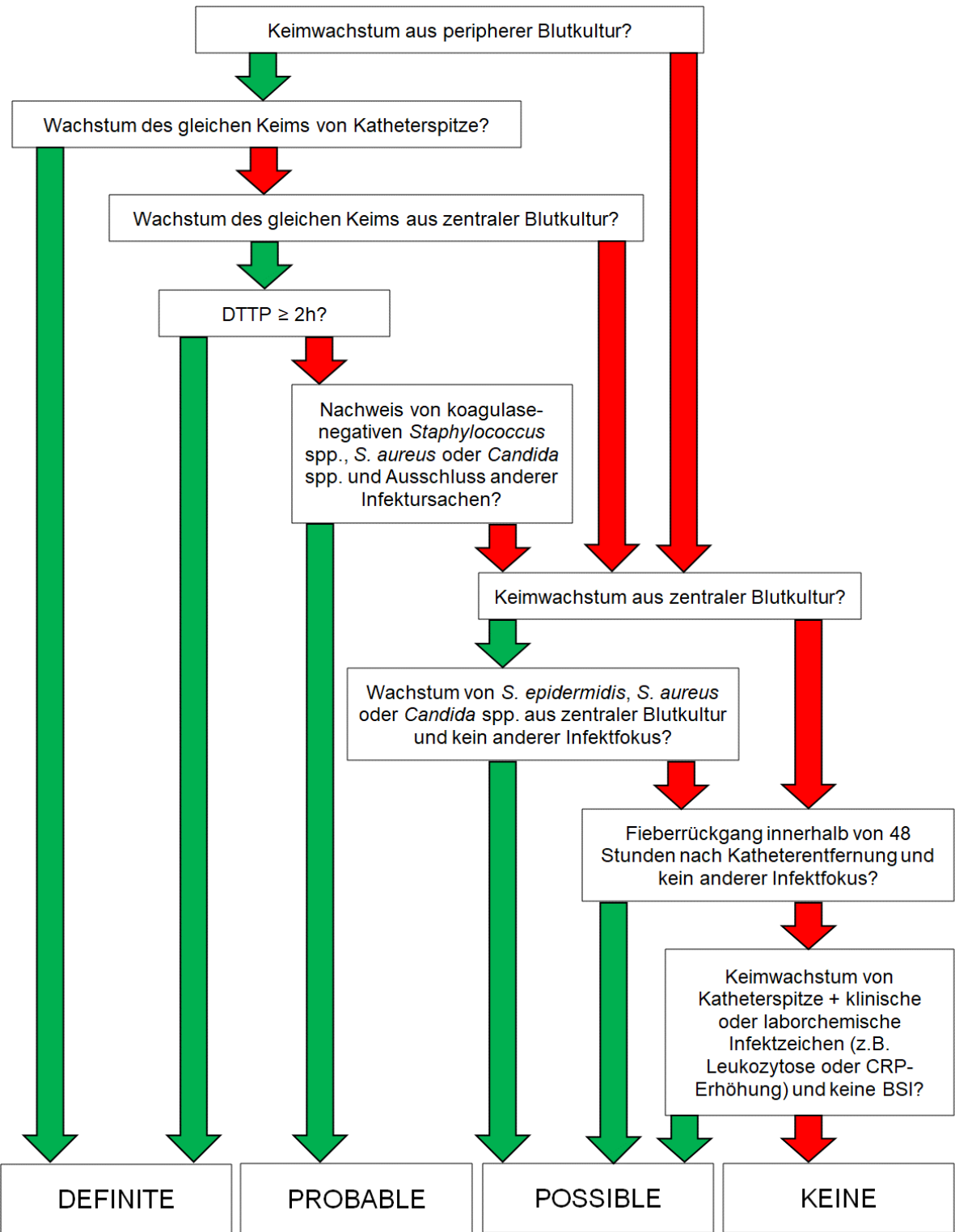


Abbildung 3: Flowchart zur Ermittlung der CRBSI-Wahrscheinlichkeit nach Definition der AGIHO  
Grüne Pfeile für Antwort ‚ja‘, rote Pfeile für Antwort ‚nein‘, lokale Infektionen sind nicht berücksichtigt

### 3.4. Statistische Auswertung

Die Compliance bezüglich des Ausfüllens der Dokumentationsbögen nach Katheteranlage wurde, wie oben bereits erwähnt, zu Beginn und in der Mitte des Erhebungszeitraums orientierend ermittelt. Hierfür erfolgte die Korrelation der tatsächlich ausgefüllten Dokumentationsbögen mit den anhand von Röntgenbildern ermittelten Katheter-Neuanlagen im selben Zeitraum.

Die Eingabe der erhobenen Daten erfolgte anonymisiert in tabellarischer Form direkt in das Statistikprogramm SPSS® Statistics 23 der Softwarefirma IBM®, welches auch für die statistische Datenauswertung verwendet wurde.

Für die univariate vergleichende Analyse bezüglich des Auftretens von CRBSI wurde für stetige, annähernd normalverteilte Variablen der t-Test angewandt. Waren stetige Variablen nicht annähernd normalverteilt, wurde der Wilcoxon-rank-sum-Test (auch Mann-Whitney-U-Test genannt) für die univariate Analyse verwendet. Für die vergleichende Auswertung hinsichtlich des Outcomes CRBSI für kategoriale Variablen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt – bei mehr als zwei Ausprägungen erfolgte jeweils die Auswertung einer Ausprägung gegenüber den gruppierten übrigen Ausprägungen. In derselben Weise wie für CRBSI erfolgte die univariate Analyse bezüglich CRBSI mit schweren Verläufen.

Im Rahmen der univariaten Analyse wurden statistisch auffällige Faktoren ermittelt und einige hiervon anschließend mittels multivariater Analyse im Hinblick auf das Auftreten von CRBSI untersucht. Die multivariate Analyse erfolgte als binär logistische Regressionsanalyse.

Die univariaten Analysen des Auftretens von Komplikationen in Abhängigkeit von der Berufserfahrung des Katheteranlegenden und der Nutzung von Sonographie erfolgten mittels Wilcoxon-rank-sum-Test (Berufserfahrung – stetig, nicht normal verteilt) bzw. exaktem Test nach Fisher (Nutzung von Sonographie).

Bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse handelt es sich um eine deskriptive und explorative Auswertung. Es kann daher nicht von statistischer Signifikanz der Ergebnisse gesprochen werden. Da die Daten lediglich orientierenden Charakter haben, wurde auf die Korrektur der p-Werte im Sinne eines multiplen Testens verzichtet. Ebenso wurde auf eine Berechnung der Stichprobengröße vor Erhebung der Daten verzichtet, da keine konfirmatorische Auswertung erfolgt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Überblick Patientenkollektiv und Katheter-Daten

Im Erhebungszeitraum wurde die Anlage von insgesamt 606 zentralen Venenkathetern bei 326 Patienten (davon 195 männlich) dokumentiert. Von diesen Patienten entwickelten 28,2% (92 Patienten) mindestens eine CRBSI (möglich, wahrscheinlich oder gesichert). Die Katheterzahl pro Patient lag zwischen einem und zwölf Kathetern und betrug im Mittel 1,9 Katheter pro Patient.

Einen Überblick über die Katheter-bezogenen Daten zeigt Tabelle 9.

### 4.2. CRBSI-Epidemiologie und -Erreger

Von den 326 Patienten entwickelte mehr als jeder vierte im Laufe des Untersuchungszeitraums mindestens eine möglicherweise im Zusammenhang mit einem einliegenden ZVK stehende Blutstrominfektion. Bezogen auf die 606 untersuchten Katheter traten CRBSI mit einer Häufigkeit von 19% und einer Inzidenzrate von 11,4 pro 1000 Kathetertage auf. Dabei betrug die Inzidenz möglicher und gesicherter CRBSI jeweils 7% und die Inzidenz wahrscheinlicher CRBSI 5%. Die Inzidenzraten verteilen sich wie folgt auf die unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten: 4,3 mögliche, 3,0 wahrscheinliche und 4,0 gesicherte CRBSI/1000 ZVK-Tage.

121 Katheter wurden bei ZVK-assoziiierter Infektion bzw. Verdacht hierauf entfernt. Darunter fanden sich 34 (28%) gesicherte CRBSI, 22 (18%) wahrscheinliche CRBSI und 26 (22%) mögliche CRBSI sowie 39 (32%) nicht infizierte Katheter.

Von den 414 ohne Infektionsverdacht entfernten Kathetern waren 391 (94%) tatsächlich nicht infiziert; bei den übrigen 23 zeigten sich bei drei (1%) eine gesicherte CRBSI, bei sechs (1%) eine wahrscheinliche CRBSI und bei 14 (3%) eine mögliche CRBSI.

Tabelle 10 stellt die epidemiologischen Daten zu den im untersuchten Patientenkollektiv aufgetretenen 113 CRBSI sowie die ursächlichen Erreger dar. In Tabelle 11 findet sich die stationsbezogene Verteilung der unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten für die III. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz.

Bei den in vier CRBSI-Fällen als Erreger nachgewiesenen *Enterococcus faecium* handelte es sich in zwei Fällen um Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Beide Male waren die VRE Auslöser einer gesicherten CRBSI. Auch bei den durch *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme ausgelösten CRBSI fanden sich resistente Erreger. So wurde eine mögliche CRBSI durch *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN und eine gesicherte CRBSI durch *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN verursacht.

Tabelle 9: Katheter-bezogene Daten

<b>Katheterzahl</b>		606
<b>Geschlecht</b>	Weiblich/männlich	248 (41%) / 358 (59%)
<b>Alter (Jahre) Mittelwert <math>\pm</math>Standardabweichung [Spannweite]</b>		55,5 $\pm$ 15,0 [18-90]
<b>Grunderkrankung</b>	Akute Leukämien und Vorstufen	316 (52%)
	Myelome	69 (11%)
	Non-Hodgkin-Lymphome	118 (20%)
	Morbus Hodgkin	18 (3%)
	Solide Tumoren	51 (8%)
	Anderes	34 (6%)
<b>Kathetertyp</b>	ZVK	565 (93%)
	Shaldon	41 (7%)
<b>Position</b>	Vena jugularis interna	574 (95%) davon rechts: 459
	Vena subclavia	26 (4%) davon rechts: 12
	Vena femoralis	6 (1%) davon rechts: 5
<b>Katheterzahl nach Station</b>	3A	169 (28%)
	3B	209 (35%)
	3C	139 (23%)
	3D	89 (15%)
<b>Kathetertage</b> <i>Summe der Liegedauer aller Katheter, n=602, (mittlere Liegedauer) [Spannweite]</i>	Gesamt	9 932 (16,5) [0-89]
	3A	2 568 (15,5) [1-89]
	3B	3 039 (14,6) [0-75]
	3C	3 584 (25,8) [0-78]
	3D	741 (8,3) [0-68]
<b>Berufserfahrung (Monate) n=593, Mittelwert <math>\pm</math>Standardabweichung [Spannweite]</b>		32,7 $\pm$ 31,5 [0-360]
<b>Komplikationen</b> <i>n=594</i>	Keine	504 (83%)
	Blutung/Hämatom	13 (2%)
	>2 Punktionsversuche	62 (10%)
	Draht nicht sondierbar	2 (<1%)
	Anderes	24 (4%)
<b>Entfernungsgrund</b> <i>Mehrfachnennung möglich</i>	Reguläres Therapieende	382 (63%)
	Katheter defekt/disloziert	18 (3%)
	(V. a.) Katheter-assoziierte Thrombose	1 (<1%)
	Lokale Infektionszeichen	25 (4%)
	Systemische Infektionszeichen	109 (18%)
	Keine Angabe vorhanden	9 (2%)
	Verlegt	49 (8%)
	Verstorben	20 (3%)
<b>Katheterspitzen in Mikrobiologie eingesandte Spitzen</b>		414 (68%)

Soweit nicht anders angegeben n=606; Prozentangaben jeweils bezogen auf Grundgesamtheit  
Im Rahmen lokaler Infektionszeichen wurden Rötung, Schwellung, Verhärtung, Druckdolenz, positiver Keimnachweis im Abstrich der ZVK-Einstichstelle, im Rahmen systemischer Infektionszeichen Erregernachweise in den Blutkulturen, laborchemische Infektionszeichen und Fieber (>38,2°C) erfasst.

Tabelle 10: CRBSI-Epidemiologie und -Erreger

	Möglich	Wahr- scheinlich	Gesichert	Gesamt
<b>Epidemiologie der 113 untersuchten CRBSI (n=113±100%)</b>				
Anzahl	43 (38%)	30 (27%)	40 (35%)	113 (100%)
Inzidenz	7%	5%	7%	19%
Inzidenzrate	4,3	3,0	4,0	11,4
Schwere Verläufe	4 (I: 1, †: 3)	2 (I: 2)	8 (I: 6, †: 2)	14 (I: 9, †: 5)
<b>Erreger mehrere Erreger pro CRBSI möglich (n=113±100%)</b>				
CoNS, davon	39 (35%)	29 (26%)	27 (24%)	95 (84%)
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	36 [4]	21 [2]	18 [4]	75 [10]
- <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	8	8	19
- <i>Staphylococcus capitis</i>			1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0%)	4 (4%)	1 (1%) [1]	5 (4%) [1]
Enterococcus spp., davon	1 (1%)	1 (1%)	4 (4%)	6 (5%)
- <i>Enterococcus faecium</i>	1		3	4
- <i>Enterococcus faecalis</i>		1	1	2
<i>Pseudomonas</i> spp., davon	1 (1%)	0 (0%)	4 (4%)	5 (4%)
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		3 [1]	4 [1]
- andere <i>Pseudomonas</i> spp.			1	1
<i>Candida</i> spp., davon	3 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	6 (5%)
- <i>Candida albicans</i>	2 [1]		2 [2]	4 [3]
- <i>Candida dubliniensis</i>	1		1	2
Andere, davon	2 (2%)	0 (0%)	3 (3%)	5 (4%)
- <i>Moraxella nonliquefaciens</i>			2	2
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1	2
- <i>Streptococcus mitis</i> Gruppe	1			1

n=113, Inzidenz und Inzidenzrate bezogen auf Gesamtheit aller Katheter (n=606), Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage, I= Patient auf Intensivstation verlegt, †= Patient verstorben; Erreger in absoluten Zahlen (% bezogen auf CRBSI) [Erreger bei schweren Verläufen]

Tabelle 11: Stationsbezogene CRBSI-Epidemiologie

	Möglich			Wahrscheinlich			Gesichert			Gesamt		
<b>3A (n=169±100%)</b>	10	(6%)	[3,9]	19	(11%)	[7,4]	13	(8%)	[5,1]	42	(25%)	[16,4]
<b>3B (n=209±100%)</b>	20	(10%)	[6,6]	6	(3%)	[2,0]	12	(6%)	[3,9]	38	(18%)	[12,5]
<b>3C (n=139±100%)</b>	10	(7%)	[2,8]	5	(4%)	[1,4]	13	(9%)	[3,6]	28	(20%)	[7,8]
<b>3D (n=89±100%)</b>	3	(3%)	[4,0]	0	(0%)	[0,0]	2	(2%)	[2,7]	5	(6%)	[6,7]

CRBSI-Anzahl (% bezogen auf die auf der jeweiligen Station angelegten Katheter) [Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage]

## 4.3. Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung

### 4.3.1. Explorative univariate Analyse

Aus Gründen der Übersicht sind die vollständigen deskriptiven und explorativen Daten der univariaten Analyse im Anhang 8.5 zu finden und die Variablen ohne statistische Auffälligkeiten im Folgenden nicht näher dargestellt.

In der univariaten Analyse zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten hinsichtlich des Auftretens von CRBSI bezüglich folgender Variablen:

- Patientenalter bei Anlage
- Vor-OP im Punktionsbereich
- Bestrahlung im Punktionsbereich
- Frühere Thrombose im Punktionsbereich
- Nutzung von Sonographie bei der Anlage des Katheters
- Komplikationen im Rahmen der Katheteranlage
- Position des Katheters
- Berufserfahrung des anlegenden Arztes
- Kolonisation des Patienten mit resistenten Erregern (VRE, MRSA, MRGN)
- ECOG-Status des Patienten zum Zeitpunkt der Katheteranlage
- BMI des Patienten
- Vitalparameter und Laborwerte bei Anlage (Körpertemperatur, Puls, CRP, Quick, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und Glucose)
- Laborwerte für Kreatinin, Bilirubin und Glucose bei Entfernung

Tabelle 12 stellt die in der univariaten Analyse statistisch auffälligen Ergebnisse dar.

Tabelle 12: Gegenüberstellung Katheter ohne CRBSI vs. Katheter mit CRBSI

		<b>Gesamt</b>	<b>Keine CRBSI</b>	<b>CRBSI</b>	<b>p-Wert</b>
		<i>Absolute Zahlen (% bezogen auf Katheter ohne bzw. mit CRBSI)</i>			
Gesamtkollektiv		604	491 (100%)	113 (100%)	
Geschlecht	Männlich	357	282 (57%)	75 (66%)	<b>0,090</b>
	Weiblich	247	209 (43%)	38 (34%)	
Diagnose	Akute Leukämien und Vorstufen	314	236 (48%)	78 (69%)	<b>&lt;0,001</b>
	Myelom/NHL/M. Hodgkin	205	173 (35%)	32 (28%)	<b>0,186</b>
	Solide Tumoren/ Anderes	85	82 (17%)	3 (3%)	<b>&lt;0,001</b>
Indikation	Induktionstherapie	117	77 (16%)	40 (35%)	<b>&lt;0,001</b>
	Konsolidierungstherapie	58	51 (10%)	7 (6%)	<b>0,215</b>
	Salvage-Therapie	31	31 (6%)	0 (0%)	<b>0,003</b>
	Chemo (andere)	47	47 (10%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
	HD-Chemo + Auto-HSZT	62	39 (8%)	23 (20%)	<b>&lt;0,001</b>
	Allo-HSZT	110	88 (18%)	22 (20%)	<b>0,687</b>
	Schwerwiegender Krankheitsverlauf	57	52 (11%)	5 (4%)	<b>0,049</b>
	Supportive Therapie	50	42 (9%)	8 (7%)	<b>0,708</b>
	Apherese/Dialyse/ECP	39	39 (8%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
	ZVK-Komplikationen	33	25 (5%)	8 (7%)	<b>0,367</b>
Stammzelltransplantation	Keine	346	293 (60%)	53 (47%)	<b>0,015</b>
	Autolog	80	56 (11%)	24 (21%)	<b>0,008</b>
	Allogen	178	142 (29%)	36 (32%)	<b>0,568</b>
Kathetertyp	ZVK	563	450 (92%)	113 (100%)	<b>&lt;0,001</b>
	Shaldon	41	41 (8%)	0 (0%)	
Station	3A	167	125 (26%)	42 (37%)	<b>0,014</b>
	3B	209	171 (35%)	38 (34%)	<b>0,827</b>
	3C	139	111 (23%)	28 (25%)	<b>0,621</b>
	3D	89	84 (17%)	5 (4%)	<b>&lt;0,001</b>
Neutropenie bei Anlage		84	59 (12%)	25 (22%)	<b>0,010</b>
Neutropenie bei Entfernung <i>n=602</i>		165	91 (19%)	74 (66%)	<b>&lt;0,001</b>
		<i>Mittelwert ±Standardabweichung</i>			
Liegendauer (Tage) <i>n=602</i>		16,5 ±13,4	14,87 ±12,9	23,6 ±13,1	<b>&lt;0,001</b>
Labor-/Vitalparameter bei Entfernung					
Körpertemperatur (°C) <i>n=597</i>		36,4 ±0,8	36,2 ±0,7	36,9 ±0,9	<b>&lt;0,001</b>
Herzfrequenz (bpm) <i>n=596</i>		86 ±17	84 ±17	91 ±17	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/l) <i>n=554</i>		69 ±98	56 ±90	124 ±111	<b>&lt;0,001</b>
Quick (%) <i>n=405</i>		82 ±19	84 ±19	73 ±17	<b>&lt;0,001</b>
Leukozyten/nl <i>n=579</i>		5,6 ±8,3	6,2 ±8,7	2,7 ±5,5	<b>&lt;0,001</b>
Thrombozyten/nl <i>n=579</i>		110 ±121	121 ±122	63 ±102	<b>&lt;0,001</b>

p-Werte aus univariater Analyse, soweit nicht anders angegeben *n=604*; im Rahmen der Indikation wurden (V.a.) Infekt, Thrombose, Defekt und Dislokation des unmittelbar vorherigen Katheters als ZVK-Komplikation gewertet.

### 4.3.2. Multivariate Analyse

Folgende, univariat statistisch auffälligen Variablen wurden nicht in die multivariate Analyse einbezogen:

- Labor- und Vitalparameter, da sie im Rahmen von Infektionen regelhaft verändert sind
- Indikationen, da sie in vielfältigen Ausprägungen vorlagen
- Anlegende Stationen, da sich keine über die Klinik hinausgehenden Aussagen ableiten lassen
- Kathetertyp, da keine einzige CRBSI in Zusammenhang mit einem Shaldon-Katheter aufgetreten war.

Somit wurden Geschlecht, Grunderkrankung, Stammzelltransplantation, Liegedauer des Katheters sowie Neutropenie bei Anlage und bei Entfernung mittels binär logistischer Regressionsanalyse multivariat ausgewertet. Die Ergebnisse dieser multivariaten Analyse zeigt Tabelle 13.

Zu den in multivariater Analyse weiterhin auffälligen Variablen zählten Neutropenie bei Entfernung, Dauer der Katheterisierung sowie bestimmte Grunderkrankungen (akute Leukämien und deren Vorstufen und solide Tumoren/Anderes). Außerdem zeigte sich auch männliches Geschlecht mit einem p-Wert von 0,103 grenzwertig statistisch auffällig.

Im Vergleich zu Patienten mit akuten Leukämien oder deren Vorstufen war das Risiko für eine CRBSI bei Patienten mit soliden Tumoren oder anderen Grunderkrankungen beträchtlich geringer – in der durchgeführten Analyse beträgt es nur knapp ein Fünftel des Risikos von Patienten mit akuter Leukämie. Mit einem p-Wert von nur 0,007 ist dies deutlich statistisch auffällig. Demgegenüber ohne statistische Auffälligkeit (p 0,285) zeigte sich für Patienten mit Myelomen oder Lymphomen gegenüber Patienten mit akuten Leukämien ein ca. um ein Drittel geringeres CRBSI-Risiko.

Tabelle 13: Multivariate Risikofaktoren-Analyse hinsichtlich des Auftretens von CRBSI

Risikofaktor	p-Wert	Odds ratio (95%-Konfidenzintervall)
Männlich	0,103	1,514 (0,920-2,491)
Akute Leukämien und Vorstufen	0,021	Referenz
Myelom/NHL/M. Hodgkin	0,285	0,655 (0,301-1,423)
Solide Tumoren/Anderes	0,007	0,169 (0,047-0,610)
Keine Stammzelltransplantation	0,235	Referenz
Autologe Stammzelltransplantation	0,349	1,540 (0,624-3,804)
Allogene Stammzelltransplantation	0,238	0,705 (0,395-1,259)
Liegedauer	<0,001	1,055 (1,034-1,076)
Neutropenie bei ZVK-Anlage	0,279	1,398 (0,762-2,566)
Neutropenie bei ZVK-Entfernung	<0,001	7,513 (4,458-12,663)

n=600



Mit einem p-Wert kleiner 0,001 fallen besonders die Liegedauer und die Neutropenie bei Entfernung statistisch bemerkenswert auf. Pro Tag längerer Liegedauer ergab die Analyse einen Anstieg des Infektionsrisikos um den Faktor 1,055, respektive einen Anstieg um 5,5% pro Tag. Bei einer bei ZVK-Entfernung vorliegenden Neutropenie war das Risiko für eine CRBSI mehr als siebenfach erhöht. Eine bei Anlage bestehende Neutropenie hingegen wirkte sich nicht auffällig auf das Auftreten von CRBSI aus. Männer hatten im untersuchten Patientenkollektiv ein – grenzwertig statistisch auffälliges – 50% höheres CRBSI-Risiko als Frauen.

Hinsichtlich des Einflusses einer erfolgten autologen oder allogenen Stammzelltransplantation zeigte die multivariate Analyse keine statistisch auffälligen Ergebnisse. Sie ergab für Patienten nach autologer Stammzelltransplantation ein ca. 50% höheres und für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation ein ca. 30% geringeres CRBSI-Risiko gegenüber Patienten ohne Stammzelltransplantation. Es sind die breiten 95%-Konfidenzintervalle zu beachten.

#### 4.3.3. Komplikation bei Anlage

83% der Katheteranlagen verliefen ohne Komplikationen, wohingegen bei 10% mehr als zwei Punktionsversuche nötig waren. Lediglich bei 2% kam es zu einer Blutung oder einem Hämatom und in zwei Fällen (<1%) war der Draht nicht sondierbar. Weitere Komplikationen waren Katheter-Fehllage oder -Defekt, frustrane Katheterisierung am Vortag oder der Gegenseite sowie Verdacht auf einen kleinen apikalen Pneumothorax.

Weder hinsichtlich der Berufserfahrung des Katheteranlegenden noch hinsichtlich der Nutzung von Sonographie bei der Katheteranlage zeigten sich statistisch auffällige Unterschiede bezüglich des Auftretens von Komplikationen. Die entsprechenden p-Werte zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Einfluss von Berufserfahrung und Sonographie-Nutzung auf Komplikationen

		Komplikations-lose Anlage	Komplikation bei Anlage	p-Wert (univariat)
<b>Berufserfahrung (Monate) n=588, Mittelwert ±Standardabweichung</b>		32,1 ±30,9	35 ±34,8	0,899
<b>Nutzung von Sonographie n=591</b>	Ja	472 (94%)	82 (94%)	1,000
	Nein	32 (6%)	5 (6%)	
<b>Nutzung von Sonographie nach Position n=591</b>				
Vena jugularis interna	Ja	467 (97%)	81 (98%)	
	Nein	12 (3%)	2 (2%)	
Vena subclavia	Ja	4 (20%)	1 (25%)	
	Nein	16 (80%)	3 (75%)	
Vena femoralis	Ja	1 (20%)	0	
	Nein	4 (80%)	0	

Prozentangaben bezogen auf Anlagen mit bzw. ohne Komplikationen

### 4.3.4. Liegedauer

Aufgrund der statistischen Auffälligkeiten zwischen CRBSI und der Katheter-Liegedauer wird diese hier ausführlicher dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 9 932 Kathetertage erfasst, dabei reichte die in die Auswertung eingehende Liegedauer der einzelnen Katheter von 0 bis 89 Tagen und betrug im Mittel 16,5 Tage. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Liegedauern und deren Verteilung auf keine, mögliche, wahrscheinliche und gesicherte CRBSI. Während Katheter ohne CRBSI im Mittel ca. 15 Tage einlagen und insbesondere eine hohe Anzahl von ZVK ohne CRBSI mit einer Liegedauer zwischen drei und zehn Tagen auffallen, betrug die Liegedauer für Katheter mit möglicher, wahrscheinlicher oder gesicherter Katheter-assoziiertes Infektion im Mittel ca. 23, 21 bzw. 25 Tage. Mit Blick auf Abbildung 4 fällt

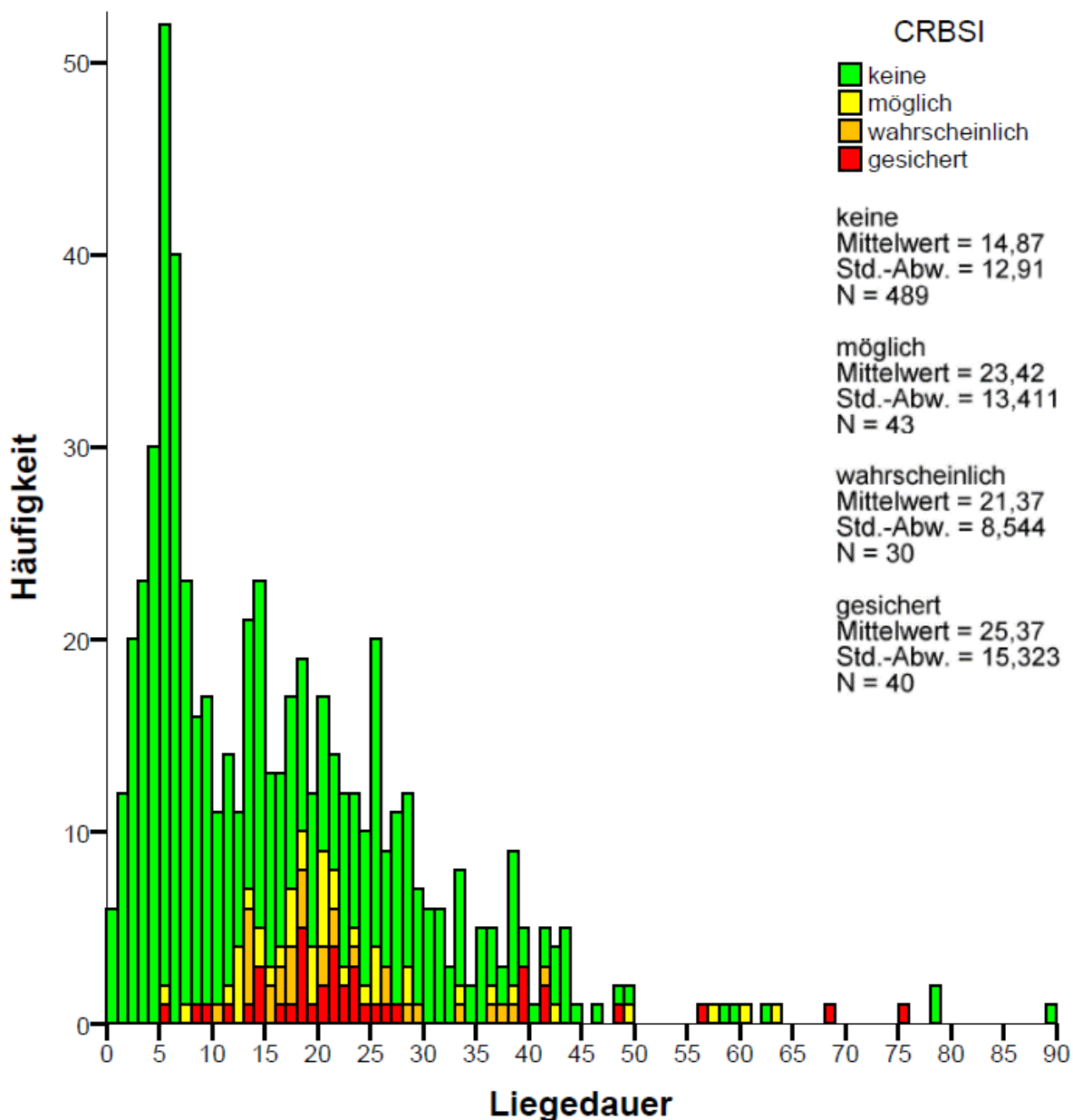


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten  
 n=602, Liegedauer in Tagen; Häufigkeit in absoluten Zahlen, Std.-Abw.=Standardabweichung, N=absolute Anzahl innerhalb der Gruppe

vor allem der große Anteil von Kathetern mit CRBSI und einer Liegedauer zwischen 13 und 28 Tagen auf. Gegenüber dem Häufigkeitsmaximum für nicht infizierte Katheter bei fünf Tagen Liegedauer (50 Katheter ohne CRBSI) hat die größte Anzahl infizierter Katheter jeglicher CRBSI-Wahrscheinlichkeit sowie von Kathetern mit definitiver CRBSI eine Liegedauer von 18 Tagen (zwei Katheter mit möglicher, drei Katheter mit wahrscheinlicher und fünf Katheter mit gesicherter CRBSI).

Um den Einfluss der Liegedauer auf die CRBSI-Häufigkeit näher zu untersuchen, erfolgte eine Auswertung der gruppierten Liegedauer – zum einen für das Gesamtkollektiv, zum anderen für die sowohl in uni- als auch in multivariater Analyse als Risikofaktor identifizierte Neutropenie bei Katheterentfernung. Die zugrundeliegenden Katheter-Anzahlen der jeweiligen Gruppen finden sich in Anhang 8.6, die Ergebnisse zeigen Abbildung 5 und Abbildung 6. Aufgrund der geringen Katheterzahl (n=14) mit einer Liegedauer von 49 Tagen oder mehr sind diese graphisch nicht dargestellt. Ebenso gilt es bei der Interpretation der Graphen die teils

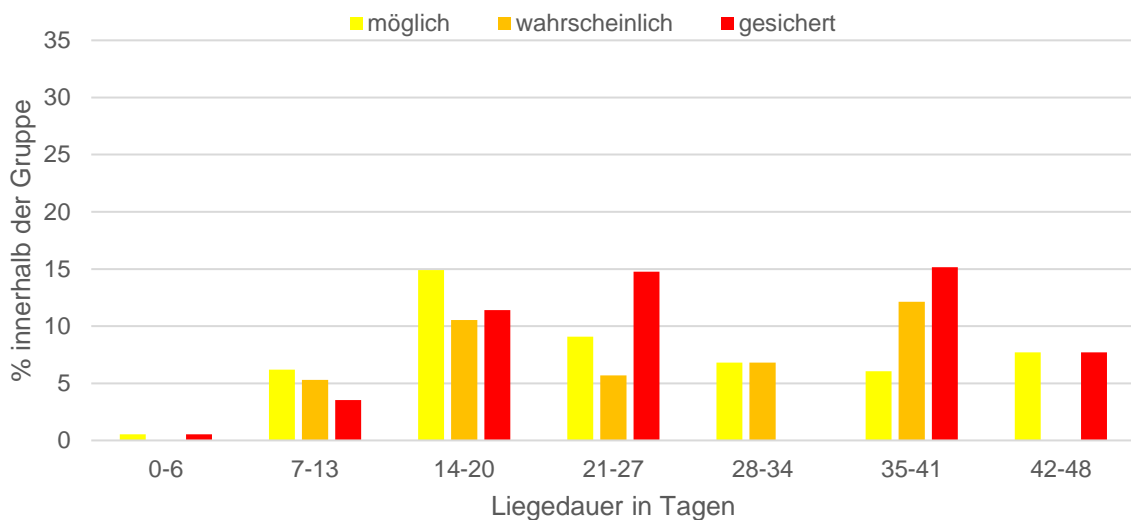


Abbildung 5: CRBSI in Abhängigkeit von der Liegedauer – Gesamtkollektiv  
 Prozentualer Anteil der Katheter mit CRBSI jeweils innerhalb der gruppierten Liegedauer

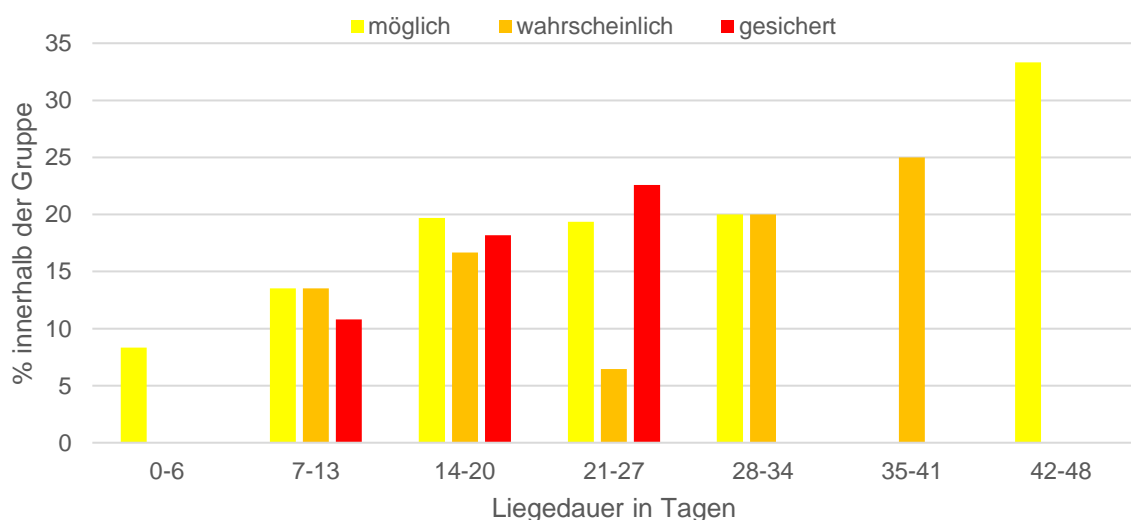


Abbildung 6: CRBSI in Abhängigkeit von der Liegedauer – Neutropenie bei Entfernung  
 Prozentualer Anteil der Katheter mit CRBSI jeweils innerhalb der gruppierten Liegedauer

## Ergebnisse

geringen Katheterzahlen zu berücksichtigen. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch für die Untergruppe der ZVK, welche bei Neutropenie entfernt wurden, zeigt sich kein einheitlicher Trend bzgl. des prozentualen Auftretens von CRBSI. In beiden Abbildungen fällt zunächst ein Anstieg aller CRBSI-Wahrscheinlichkeiten bis zu einer Liegedauer von 14 bis 20 Tagen auf, wobei der prozentuale Anteil bei in der Neutropenie entfernten Kathetern deutlich höher ausfiel – bei einer Liegedauer von 7 bis 13 Tagen war er jeweils mehr als doppelt so hoch wie im Gesamtkollektiv. Bei den 14 bis 20 Tagen einliegenden Kathetern traten im Gesamtkollektiv bei jedem fünften eine wahrscheinliche oder gesicherte CRBSI auf. Bei Patienten, die bei Katheterentfernung neutropen waren, war bei einer Liegedauer von 14 bis 20 Tagen sogar jeder dritte Katheter wahrscheinlich oder gesichert mit einer Blutstrominfektion assoziiert. Während gesicherte und wahrscheinliche CRBSI im Gesamtkollektiv mit 15 bzw. 12 Prozent sowie wahrscheinliche CRBSI bei in der Neutropenie entfernten Kathetern mit 25 Prozent im dargestellten Zeitraum zwischen 35 und 41 Tagen Liegedauer prozentual am häufigsten auftraten, waren gesicherte CRBSI bei Katheterentfernung in der Neutropenie bei einer Liegedauer von 21 bis 27 Tagen mit 23 Prozent am häufigsten vorzufinden. Bei einer Liegedauer von 28 bis 48 Tagen traten bei ZVK-Entfernung in der Neutropenie bemerkenswerterweise keine gesicherten CRBSI auf.

Um den Einfluss der Liegedauer auf die CRBSI-Inzidenz und Inzidenzrate darzustellen, erfolgte außerdem eine gruppierte Auswertung diesbezüglich. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 15. Die Inzidenz von CRBSI fällt dabei zunächst mit der Liegedauer ansteigend auf, bevor sie bei einer Liegedauer von 17 bis 20 Tagen ihr Maximum von 46% erreicht. Nach einem Rückgang bis auf 5% bei einer Liegedauer von 29 bis 32 Tagen zeigt sie sich anschließend erneut mit zunehmender Liegedauer ansteigend bis auf 38% bei Kathetern mit einer Liegedauer von 41 Tagen oder größer. Ein ähnliches Verhalten ergibt sich für die CRBSI-Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage. Aufgrund der zunehmend längeren Liegedauer fallen der zweite Anstieg und das zweite Maximum hierbei jedoch geringer aus. Besonders deutlich zeigt sich die Auswirkung einer Berücksichtigung der Liegedauer auf die Inzidenzrate beim Vergleich der Gruppen mit einer Liegedauer von 21 bis 24 Tagen und von 41 und mehr Tagen. Während die Inzidenz mit 38% für diese beiden Gruppen gleich groß ist, ergibt sich eine Inzidenzrate von 17 bzw. 7 CRBSI pro 1000 Kathetertage.

In Tabelle 16 sind mittlere Liegedauer und Spannweite der Liegedauer in Abhängigkeit von Kathetertyp und Grunderkrankung zusammengefasst. Hier fällt die mit 6,9 Tagen deutlich kürzere mittlere Liegedauer von Shaldon-Kathetern gegenüber einer mittleren Liegedauer von 17,2 Tagen der übrigen zentralvenösen Katheter auf. Daneben gingen akute Leukämien und deren Vorstufen mit einer wesentlich größeren mittleren Liegedauer von 20,5 Tagen als die übrigen Grunderkrankungen (12,6 Tage bei Myelomen und Lymphomen bzw. 10,9 Tage bei soliden Tumoren und anderen Grunderkrankungen) einher.

Tabelle 15: CRBSI-Inzidenz und -Inzidenzraten verschiedener Liegedauern

Liegedauer	Katheter-Anzahl	kumulierte Liegedauer	CRBSI-Anzahl	Inzidenz	Inzidenzrate
0-4	91	241	0	0	0
5-8	131	789	4	3	5
9-12	53	549	8	15	15
13-16	70	998	19	27	19
17-20	65	1199	30	46	25
21-24	48	1074	18	38	17
25-28	52	1367	11	21	8
29-32	22	665	1	5	2
33-36	20	687	4	20	6
37-40	18	688	6	33	9
≥41	32	1675	12	38	7
<b>Total</b>	<b>602</b>	<b>9932</b>	<b>113</b>	<b>19</b>	<b>11</b>

Liegedauer und kumulierte Liegedauer in Tagen, Inzidenz in Prozent, Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage

Tabelle 16: Liegedauer in Bezug auf Kathetertyp und Grunderkrankung

	Liegedauer (Tage)	Spannweite (Tage)
Shaldon	6,9 ±10,2	0-58
ZVK	17,2 ±13,3	0-89
Akute Leukämien und Vorstufen	20,5 ±14,3	0-89
Myelom/NHL/Morbus Hodgkin	12,6 ±10,3	0-49
Solide Tumoren/Anderes	10,9 ±11,6	1-78

Liegedauer Mittelwert ±Standardabweichung

Abbildung 7 stellt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CRBSI nach der Definition der AGIHO in Abhängigkeit von der Dauer der Katheterisierung als Kaplan-Meier-Kurve (1-Überleben) dar. Bis zum fünften Kathetertag steigt das CRBSI-Risiko nicht an. Nach einem zunächst nur leichten Anstieg kommt es nach ca. zehn Tagen Liegedauer zu einem steilen Risikoanstieg, welcher bis zu einer Liegedauer von 20 bis 30 Tagen anhält. Um den 30. Kathetertag fällt der Risikoanstieg niedriger aus. Ab dem 40. Tag ist die Katheterzahl und somit auch die Aussagekraft nur noch sehr gering. Bei einer Dauer der Katheterisierung von 20 Tagen betrug das Gesamtrisiko, eine CRBSI zu erleiden, im untersuchten Patientenkollektiv ca. 25% und bei einer Liegedauer von 40 Tagen ca. 40%.

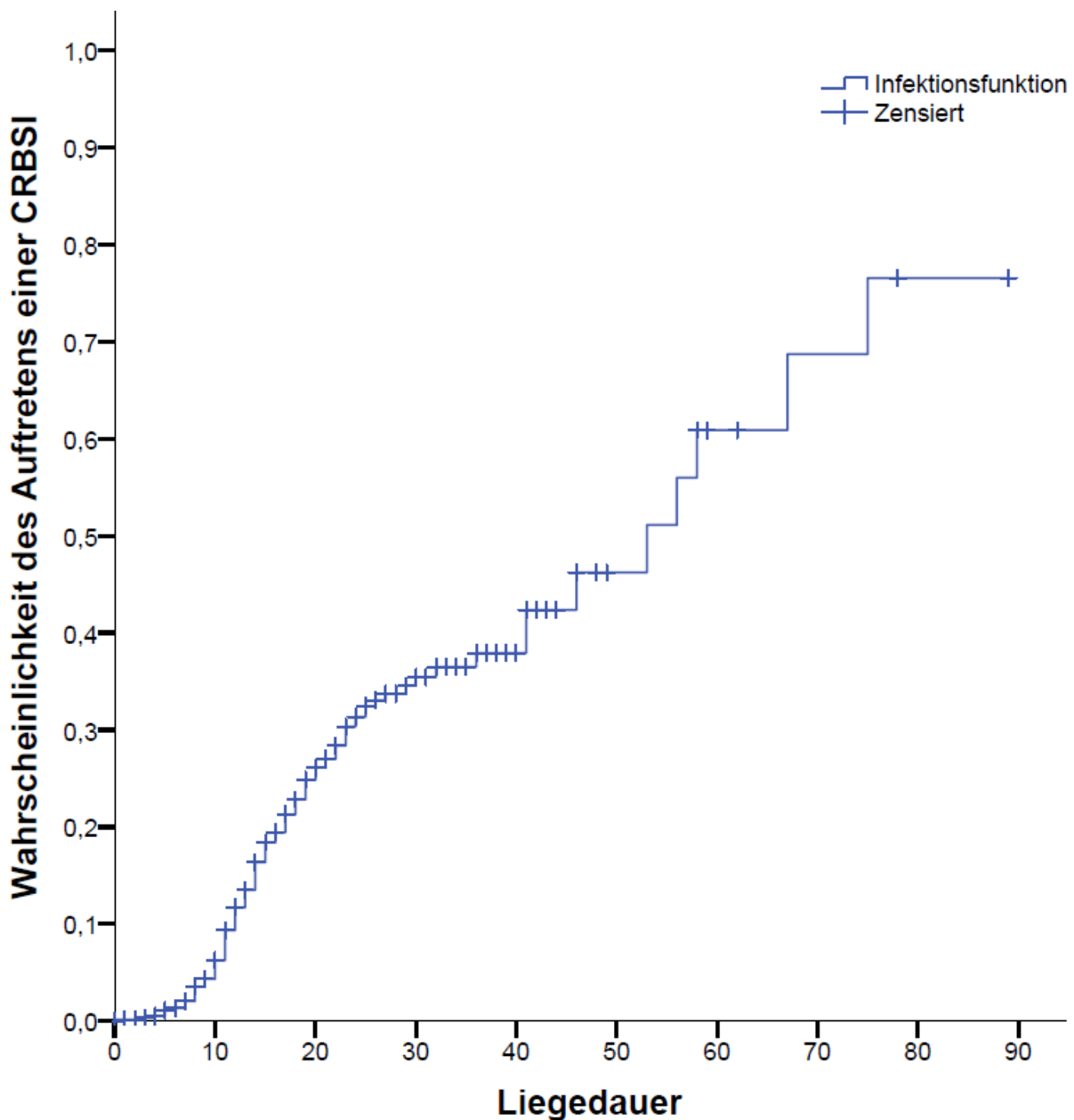


Abbildung 7: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Liegedauer  
Kaplan-Meier-Kurve (1-Überleben), n=602, Liegedauer in Tagen, relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer CRBSI, zensierte Ereignisse entsprechen einer Katheterentfernung ohne Infekt bzw. einer Verlegung oder einem Versterben des Patienten

#### 4.4. Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen

14 Fälle konnten anhand der oben genannten Kriterien als schwere Verläufe klassifiziert werden. Dabei kam es bei neun Patienten im Verlauf des Katheterinfekts zur Verlegung auf Intensivstation und fünf Patienten verstarben im Verlauf. Tabelle 17 vergleicht grundlegende Daten der CRBSI mit schwerem Verlauf mit den CRBSI ohne schweren Verlauf. In Anbetracht der geringen Anzahl schwerer Verläufe sind die p-Werte nur mit äußerster Zurückhaltung zu interpretieren und haben lediglich orientierenden Charakter. Patienten mit schwerem Verlauf waren im untersuchten Patientenkollektiv im Mittel ca. 2 Jahre älter (p 0,591) und ihre Katheter lagen im Mittel knapp 2 Tage länger ein (p 0,632). Hinsichtlich der Grunderkrankungen fällt ein

Tabelle 17: Gegenüberstellung CRBSI ohne schweren Verlauf vs. CRBSI mit schwerem Verlauf

		<b>Restliche CRBSI</b>	<b>Schwere Verläufe</b>	<b>p-Wert</b>
		<i>Absolute Zahlen (% bezogen auf Katheter ohne bzw. mit schwerem Verlauf)</i>		
Anzahl		99 (100%)	14 (100%)	
Geschlecht	Männlich	68 (69%)	7 (50%)	<b>0,226</b>
	Weiblich	31 (31%)	7 (50%)	
Diagnosen	Akute Leukämien und Vorstufen	68 (69%)	10 (71%)	<b>1,000</b>
	Myelome	18 (18%)	1 (7%)	<b>0,458</b>
	NHL	10 (10%)	3 (21%)	<b>0,203</b>
	Solide Tumoren/Anderes	3 (3%)	0 (0%)	<b>1,000</b>
Indikation	Induktionstherapie	37 (37%)	3 (21%)	<b>0,372</b>
	Konsolidierungstherapie	7 (7%)	0 (0%)	<b>0,594</b>
	HD-Chemo + Auto-HSZT	21 (21%)	2 (14%)	<b>0,731</b>
	Allo-HSZT	20 (20%)	2 (14%)	<b>1,000</b>
	Schwerwiegender Krankheitsverlauf	3 (3%)	2 (14%)	<b>0,115</b>
	Supportive Therapie	6 (6%)	2 (14%)	<b>0,258</b>
	ZVK-Komplikationen	5 (5%)	3 (21%)	<b>0,059</b>
Stamm- zelltrans- plantation	Keine	50 (51%)	3 (21%)	<b>0,049</b>
	Autolog	22 (22%)	2 (14%)	<b>0,730</b>
	Allogen	27 (27%)	9 (64%)	<b>0,011</b>
Position	Vena jugularis interna	95 (96%)	10 (71%)	<b>0,008</b>
	Vena subclavia	4 (4%)	4 (29%)	<b>0,008</b>
	Vena femoralis	0 (0%)	0 (0%)	-
Station	3A	38 (38%)	4 (29%)	<b>0,565</b>
	3B	33 (33%)	5 (36%)	<b>1,000</b>
	3C	23 (23%)	5 (36%)	<b>0,330</b>
	3D	5 (5%)	0 (0%)	<b>1,000</b>
Neutro- penie	bei Anlage	23 (23%)	2 (14%)	<b>0,732</b>
	bei Entfernung	69 (70%)	5 (36%)	<b>0,017</b>
		<i>Mittelwert ±Standardabweichung</i>		
Alter (Jahre)		54,8 ±15,1	57,1 ±14,4	<b>0,591</b>
Liegedauer (Tage)		23,3 ±12,7	25,1 ±16,0	<b>0,632</b>
Berufserfahrung (Monate)		33,6 ±32,7	27,5 ±24,8	<b>0,339</b>

p-Werte aus univariater Analyse, n=113, im Rahmen der Indikation wurden (V.a.) Infekt, Thrombose, Defekt und Dislokation des unmittelbar vorherigen Katheters als ZVK-Komplikation gewertet

## Ergebnisse

überproportional häufiges bzw. geringes Auftreten schwerer Verläufe bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (21% der schweren Verläufe, 10% der übrigen CRBSI, p 0,203) und Myelomen (7% der schweren Verläufe, 18% der übrigen CRBSI, p 0,458) auf. Es fällt vor allem das gehäufte Auftreten schwerer CRBSI-Verläufe bei Patienten mit ZVK-Komplikation (21% der schweren Verläufe, 5 % der übrigen CRBSI, p 0,059) sowie in geringerem Ausmaß bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf (14% der schweren Verläufe, 3% der übrigen CRBSI, p 0,115) als Indikation zur ZVK-Anlage auf. Daneben kam es bei in der V. subclavia angelegten Kathetern (29% der schweren Verläufe, 4% der übrigen CRBSI, p 0,008) und allogenen transplantierten Patienten (64% der schweren Verläufe, 27% der übrigen CRBSI, p 0,011) verhältnismäßig oft zu schweren Verläufen. CRBSI bei Nicht-Transplantierten (21% der schweren Verläufe, 51% der übrigen CRBSI, p 0,049), bei Kathetern in der V. jugularis interna (71% der schweren Verläufe, 96% der übrigen CRBSI, p 0,008) und bei Kathetern, die in der Neutropenie entfernt wurden (36% der schweren Verläufe, 70% der übrigen CRBSI, p 0,017) hingegen gingen vergleichsweise seltener mit schweren Verläufen einher.

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 8 zeigen das Überleben der Patienten nach Katheteranlage in Abhängigkeit von den unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten. Dabei ist zu beachten, dass ein und derselbe Patient bei mehrfacher Katheterisierung mehrfach in die Auswertung einging und so mehrere Datenpunkte zum selben Patienten gehören können.

Die Graphik zum Überleben nach Katheteranlage lässt keine Rückschlüsse auf den Einfluss von CRBSI zu. So hatten in den ersten 100 Tagen nach Katheterisierung Patienten ohne jegliche CRBSI das höchste Risiko zu versterben, während das Überleben mit wahrscheinlicher CRBSI in diesem Zeitraum am besten war.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum liegen die Überlebensraten in Abhängigkeit von den unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten nie mehr als 20 Prozentpunkte auseinander. Das Überleben nach Katheteranlage war dabei nahezu den kompletten Zeitraum über bei wahrscheinlichen CRBSI am besten. Keine CRBSI hingegen gingen unmittelbar nach Katheterisierung zunächst mit dem steilsten Abfall der Überlebenskurve einher und lagen dann nach ca. 100 Tagen nach Katheterisierung gemeinsam mit möglichen CRBSI für den größten Teil des untersuchten Zeitraums zwischen wahrscheinlichen und gesicherten CRBSI. Gesicherte CRBSI gingen in den knapp ersten 100 Tagen nach Katheteranlage zunächst mit einem besseren Überleben als keine CRBSI einher, hatten dann jedoch bis ca. 280 Tagen die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit.



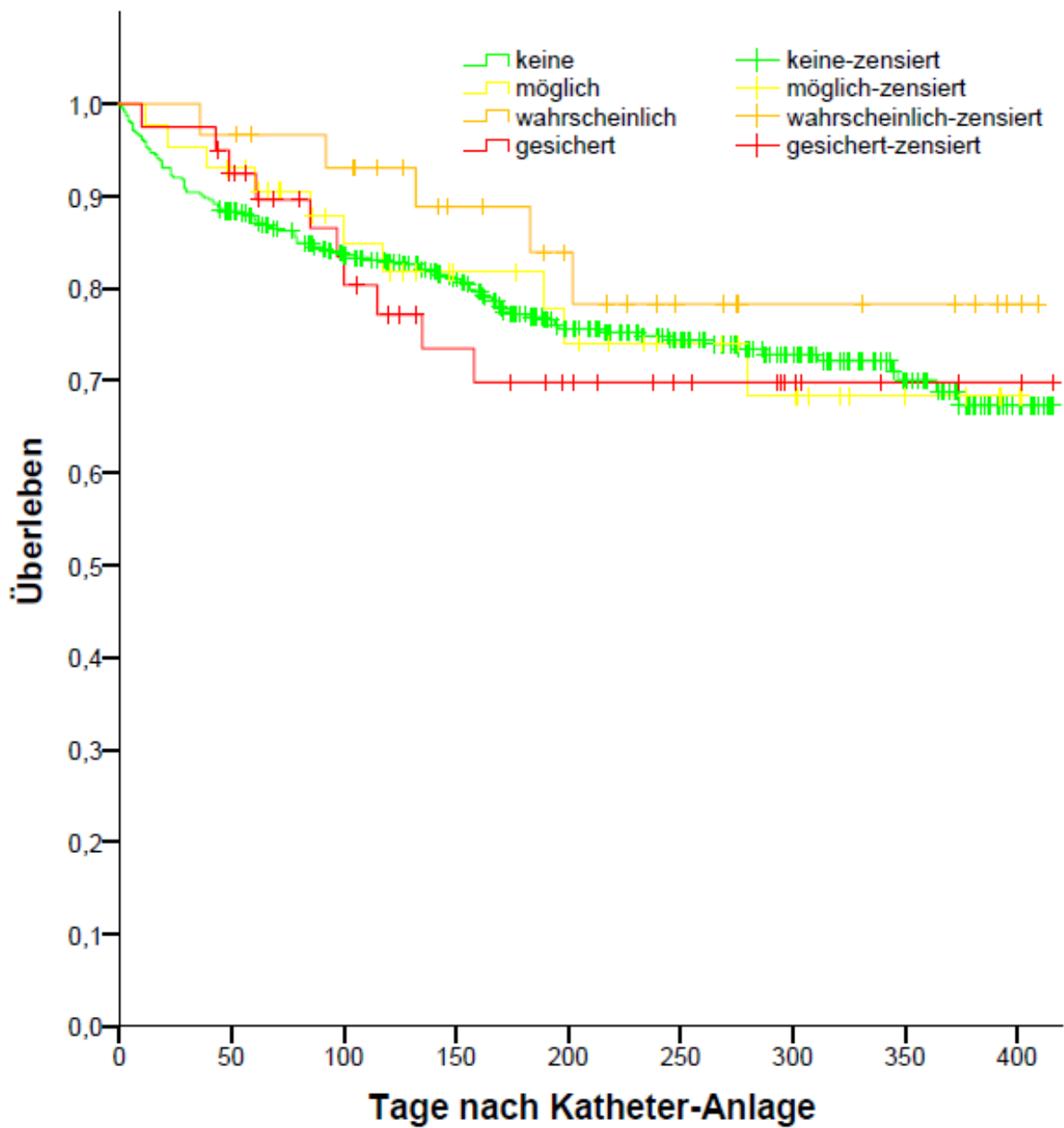


Abbildung 8: Überleben nach Katheteranlage

Kaplan-Meier-Kurven, n=603, zensierte Ereignisse entsprechen einer Beendigung der Nachbeobachtung ohne Kenntnis über ein Versterben des Patienten

## 5. Diskussion

### 5.1. CRBSI-Epidemiologie

Diese Arbeit präsentiert erstmals epidemiologische Daten zu ZVK-assoziierten Infektionen in der III. Medizinischen Klinik der Hämatologie/Onkologie der Universitätsmedizin Mainz. Bei einer geschätzten Erfassung von 85% aller Katheteranlagen ist dabei von einer hohen Aussagekraft dieser Daten auszugehen.

Die ermittelte CRBSI-Inzidenz von 19% der angelegten Katheter sowie die Inzidenzrate von 11,4 CRBSI pro 1000 ZVK-Tagen erscheinen zunächst erhöht. Insbesondere im Vergleich mit den von Gastmeier et al. an Intensivpatienten erhobenen Daten in Höhe von 1,5 Infektionen/1000 ZVK-Tagen, aber auch mit den von Abdelkefi et al. für Patienten mit hämato- oder onkologischer Grunderkrankung bestimmten Daten in Höhe von 11,7% und 4,2 CRBSI/1000 ZVK-Tagen (17, 65). Unter Berücksichtigung der angewandten Definitionen relativiert sich diese Diskrepanz jedoch etwas. So stimmen wahrscheinliche und gesicherte CRBSI am ehesten mit den bei Gastmeier et al. und Abdelkefi et al. verwendeten Definitionen überein, entsprechen diesen jedoch nicht vollständig. Betrachtet man diese beiden CRBSI-Wahrscheinlichkeiten, liefern sie gemeinsam eine Inzidenz von 11,6% bzw. eine Inzidenzrate von 7,0/1000 ZVK-Tage für das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv. Abbildung 9 und Abbildung 10 stellen die in Tabelle 3 angeführten, in der Literatur recht weit gestreuten CRBSI-Inzidenzraten und CRBSI-Inzidenzen graphisch dar und veranschaulichen die Position der in dieser Arbeit für die Stationen der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz

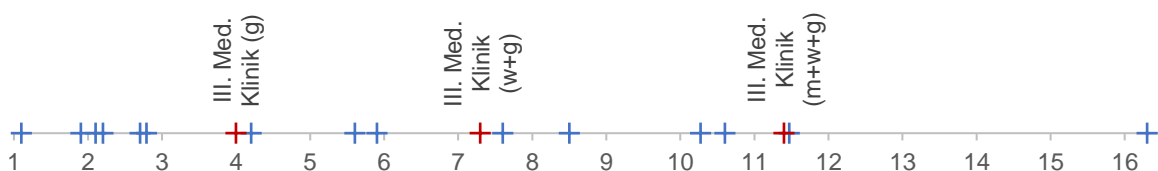


Abbildung 9: CRBSI-Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage Literatur und III. Medizinische Klinik Mainz  
Rote Marker entsprechen den Datenpunkten der in dieser Arbeit ermittelten CRBSI-Inzidenzraten, g=gesicherte CRBSI, w+g=wahrscheinliche und gesicherte CRBSI, m+w+g=mögliche, wahrscheinliche und gesicherte CRBSI; blaue Marker entsprechen den in Tabelle 3 zusammengestellten Inzidenzraten in der Literatur, auf eine vollständige Beschriftung sämtlicher Datenpunkte wurde zur Übersichtlichkeit verzichtet

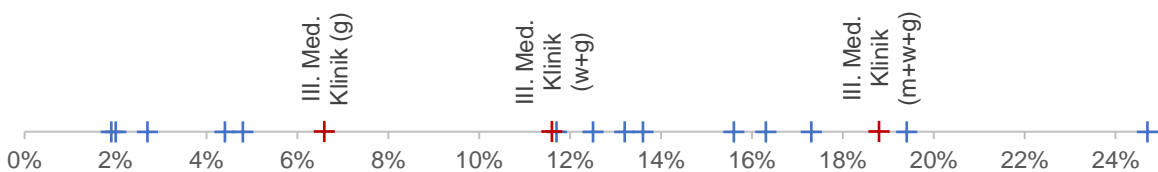


Abbildung 10: CRBSI-Inzidenz Literatur und III. Medizinische Klinik Mainz  
Rote Marker entsprechen den Datenpunkten der in dieser Arbeit ermittelten CRBSI-Inzidenzen, g=gesicherte CRBSI, w+g=wahrscheinliche und gesicherte CRBSI, m+w+g=mögliche, wahrscheinliche und gesicherte CRBSI; blaue Marker entsprechen den in Tabelle 3 zusammengestellten Inzidenzen in der Literatur, auf eine vollständige Beschriftung sämtlicher Datenpunkte wurde zur Übersichtlichkeit verzichtet

ermittelten Inzidenzraten bzw. Inzidenzen für alle CRBSI-Wahrscheinlichkeiten sowie außerdem für gesicherte CRBSI und kombiniert für wahrscheinliche und gesicherte CRBSI.

Während bei Einbeziehung möglicher CRBSI Inzidenz und Inzidenzrate Katheter-assoziiierter Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Mainz eher zu den höchsten in der Literatur berichteten Werten zählen, liegen sie bei Betrachtung (wahrscheinlicher und) gesicherter Infektionen, welche eher zu den meisten der in der Literatur angewandten Definitionen passen, im Mittelfeld.

Aufgrund der Anwendung derselben Definition und eines ähnlichen Patientenkollektivs sind die Daten von Schalk et al. am besten zu einer vergleichenden Einordnung der Daten dieser Arbeit geeignet. Schalk et al. lieferten als erste Daten hämato- und onkologischer Patienten, bei denen die CRBSI-Definition der AGIHO der DGHO angewandt wurde. Sie untersuchten 267 zentralvenöse Katheter bei 143 Patienten. Die Autoren erklären die auch bei ihnen im Vergleich scheinbar hohe Inzidenzrate von 16,3 pro 1000 ZVK-Tage durch die angewandte, weiter gefasste Definition. So ist die Rate definitiver CRBSI bei Schalk et al. mit 2,9/1000 ZVK-Tage ähnlich anderen in der Literatur berichteten Inzidenzraten und die Begrenzung auf definitive CRBSI den Definitionen der Vergleichsdaten ähnlicher (3). Abbildung 11 und Abbildung 12 stellen die Daten bezüglich CRBSI-Inzidenzraten und -Inzidenzen von Schalk et al. und die in dieser Arbeit vorgestellten Daten einander gegenüber.

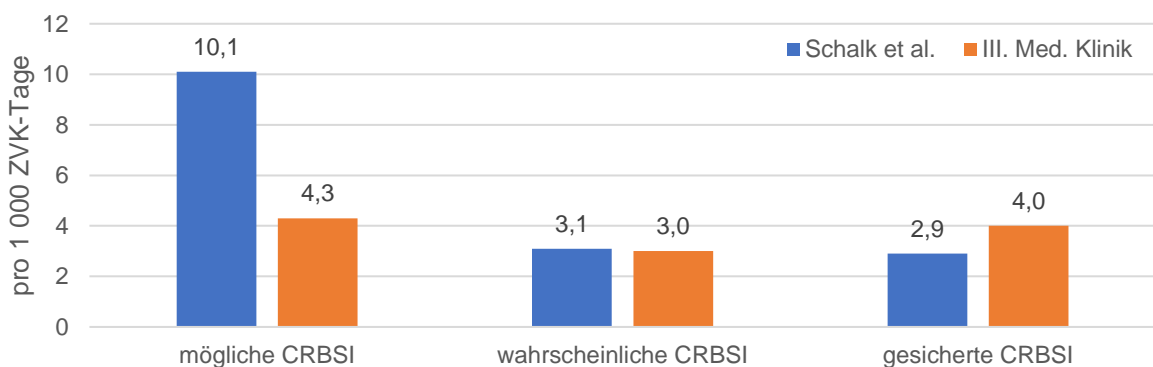


Abbildung 11: Gegenüberstellung CRBSI-Inzidenzraten Schalk et al. (3) und III. Medizinische Klinik Mainz

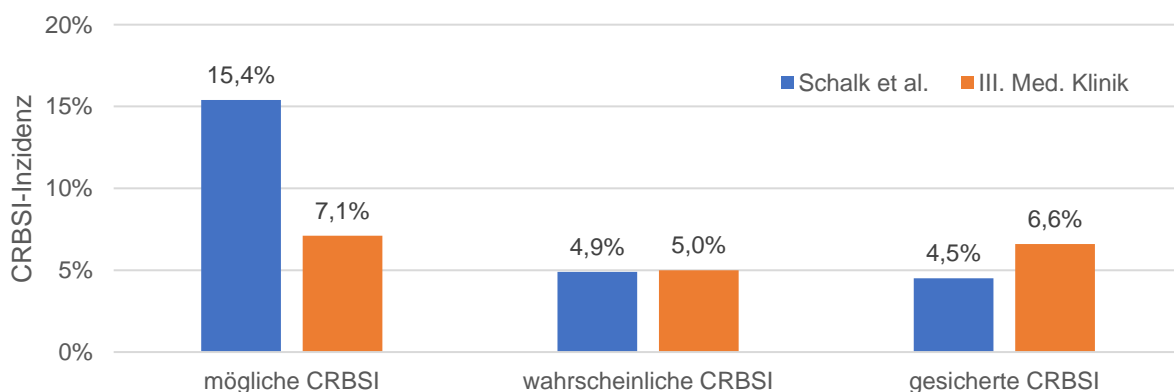


Abbildung 12: Gegenüberstellung CRBSI-Inzidenz Schalk et al. (3) und III. Medizinische Klinik Mainz

## Diskussion

Im Gegensatz zu den nahezu identischen Werten für wahrscheinliche CRBSI unterscheiden sich die Häufigkeiten, mit denen mögliche und gesicherte CRBSI auftraten, deutlich. Eine mögliche Ursache hierfür könnte, neben tatsächlich bestehenden Unterschieden in der Häufigkeitsverteilung zwischen den verschiedenen Patientenpopulationen, ein Interpretationsspielraum im Rahmen der CRBSI-Definition sein. Aufgrund der objektiven mikrobiologischen Kriterien ist dies für gesicherte CRBSI unwahrscheinlich, die verhältnismäßig geringere Differenz liegt jedoch eher im Bereich zu erwartender Daten. Der große Häufigkeitsunterschied möglicher CRBSI hingegen könnte durchaus dadurch bedingt sein, dass zum einen die Suche nach anderen Infektoci und daneben auch die Dokumentation von Fieber und klinischer sowie laborchemischer Infektzeichen bei deren Feststellung eine Rolle spielen. So können bei Nachweis typischer Erreger von Katheter-assoziierten Infektionen oder einem Fiebrückgang innerhalb von 48 Stunden nach Katheterentfernung diese Infektionen als ‚möglich‘ klassifiziert werden, wenn kein anderer Fokus vorliegt. Dies ist jedoch u. a. auch von der Intensität der Bemühungen, einen solch anderweitigen Fokus zu suchen, abhängig. Ebenso können im Gegensatz zu den automatisch nach Bestimmung dokumentierten Laborwerten fehlende Dokumentationen bezüglich Körpertemperatur oder anderer klinischer Infektionszeichen Einfluss auf die Ergebnisse für mögliche CRBSI nehmen. Denn:

*„Durch die Dokumentation klinischer Infektionszeichen und die mikrobiologische Diagnostik bei Infektionsverdacht werden über die Surveillance ermittelte Infektionsraten wesentlich beeinflusst.“ (11)*

In diesem Zitat der KRINKO klingt außerdem ein weiterer Einflussfaktor, nämlich die Initiierung von Blutkulturen, an. Werden diese seltener oder bspw. erst nach Beginn einer antibiotischen Therapie abgenommen, kann dies die Rate diagnostizierter möglicher CRBSI – aber auch wahrscheinlicher und gesicherter – verändern. Außerdem wurden von der Mikrobiologie bereits als eventuell kontaminiert berichtete Blutkulturen, außer bei Vorliegen weiterer konkordanter Kulturergebnisse, im Rahmen dieser Arbeit als negativ gewertet. Daneben werden nicht quantitativ messbare Infektionshinweise wie lokale Entzündungszeichen oder Schüttelfrost zusätzlich durch die Erfahrung des Untersuchers und dessen subjektives Ermessen beeinflusst. All dies könnte – zumindest partiell – die Differenzen hinsichtlich möglicher Katheter-assoziiertes Infektionen zwischen den Daten von Schalk et al. und den Daten dieser Arbeit erklären.

Generell stellt sich jedoch die Frage nach der Relevanz dieser Unterschiede bei möglichen Katheterinfektionen. Klinisch steht sie außer Frage, da bei diesen Patienten die Notwendigkeit des Katheters kritisch hinterfragt und der einliegende Katheter engmaschig verlaufsbeobachtet werden sollte. Doch aufgrund der häufigen Kolonisierung von Kathetern und Blutkultur-Kontaminationen sowie oben aufgeführten Unsicherheiten ist fraglich, ob ein

linikübergreifender Vergleich dieser Daten ohne Korrelation zum betreffenden Patienten sinnvoll ist.

Relevant sind hingegen die höheren Ergebnisse für gesicherte Katheter-assoziierte Infektionen sowie die im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig hohe Inzidenz wahrscheinlicher und gesicherter CRBSI. In den Worten der KRINKO sollte hier keine „Hinnahme der Mittelmäßigkeit“ erfolgen, sondern eine weitere CRBSI-Reduktion angestrebt werden, um einen bestmöglichen Patientenschutz zu erreichen (31). Dabei ist mit den in dieser Arbeit erfassten Daten der Grundstein für eine weitere CRBSI-Erfassung und somit für klinikinterne Verlaufskontrollen gelegt.

Bei der Mehrheit der Katheter (63%) erfolgte eine Entfernung zum regulären Therapieende. Von den ohne Infektionsverdacht entfernten Kathetern waren 5,5% mit einer CRBSI vergesellschaftet, bei mehr als der Hälfte hiervon handelte es sich allerdings ‚nur‘ um eine mögliche CRBSI. Der Großteil der nicht regulär gezogenen Katheter wurde beim Vorliegen systemischer Infektionszeichen entfernt (18%), wohingegen nur bei verhältnismäßig wenigen Kathetern (4%) lokale Infektionshinweise bestanden und nur ein einziger Katheter bei Verdacht auf Katheter-assoziierte Thrombose gezogen wurde. Bei ca. jedem zehnten Patienten war der Verlauf durch Verlegung oder Tod zensiert.

39 der 121 bei Infektionsverdacht entfernten zentralvenösen Katheter waren nicht infiziert und bei einem weiteren Fünftel lag lediglich eine mögliche CRBSI vor. Daneben gab es in 18% eine wahrscheinliche CRBSI und in 28% war der Katheter die gesicherte Quelle der Bakteriämie. Ein Drittel der entfernten Katheter wurde somit zwar bei Infektionsverdacht, jedoch ohne nachweisbare Infektion entfernt. Bei den entfernten Kathetern mit möglicher CRBSI bleibt fraglich, ob diese eventuell durch abwartendes Beobachten und Abnahme von Blutkulturpaaren hätten erhalten werden können. Wie Raad et al. beschreiben, kann eine frühzeitige Katheterentfernung bei Infektionsverdacht zu einem unnötigen Verbrauch materieller, personeller und finanzieller Ressourcen, die mit einer Katheter-Neuanlage einhergehen, führen (41). Der Anteil nicht infizierter Katheter, welche bei Infektionsverdacht entfernt wurden, ist allerdings nicht zwangsläufig als voreilig entfernt zu werten, sondern kann auch durch das bedachte Entfernen nicht mehr zwingend benötigter Katheter bei Verdacht auf CRBSI bedingt sein.

## 5.2. CRBSI-Erreger

Hinsichtlich des Erregerspektrums sind die erfassten Daten den in der Literatur berichteten (vgl. Tabelle 4) ähnlich. Am häufigsten traten bei allen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten Koagulase-negative Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, als ursächliche Erreger auf. Die übrigen Erreger (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp.,

## Diskussion

*Pseudomonas* spp., *Candida* spp. und andere) traten jeweils in 4 bis 5% aller CRBSI und somit deutlich seltener auf.

Der bei allen untersuchten CRBSI häufigste Erreger *Staphylococcus epidermidis* wurde auch in der Mehrzahl (71%) der schweren klinischen Verläufe nachgewiesen. Daneben waren in je einem Fall *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* sowie in drei Fällen *Candida albicans* ursächliche Erreger. Trotz der Tatsache, dass bei acht der Katheterisierten mit schweren Verläufen eine nasale oder rektale Besiedelung mit resistenten Erregern vorlag, waren die nachgewiesenen CRBSI-Erreger in keinem der Fälle resistent. Auffällig ist das häufige Auftreten von *Candida albicans* in 21% der Katheter-assoziierten Infektionen mit schweren Verläufen, wohingegen dieser Pilz nur in 5% aller CRBSI auftrat. Die Hälfte der CRBSI, in denen *Candida albicans* als (mit-)ursächlicher Erreger nachgewiesen wurde, nahm einen schweren Verlauf. Bei Nachweis dieses Keims in der Blutkultur sind also eine umgehende Therapie und engmaschige Verlaufskontrollen geboten. Hentrich et al. empfehlen bei Nachweis von *Candida* spp. im Blut bereits bei Infektionsverdacht eine Entfernung einliegender ZVK, da Studien bei verspäteter oder fehlender ZVK-Entfernung, v. a. bei Neutropenie, mit einer erhöhten Mortalität einhergingen (14). Trotz des Einflusses der ZVK-Entfernung auf den Verlauf scheint der Katheter nicht immer die Ursache der Candidämie zu sein. So berichten Hentrich et al., dass der Gastrointestinaltrakt eine bedeutsame Quelle von Candidämien sein kann und bei neutropenen Patienten mit Mukositis nur in ca. einem Viertel der Katheter für die Candida-Infektion verantwortlich gemacht werden konnte (14, 71, 160). Ebenso empfehlen Hentrich et al. und Böll et al. in ihrer Leitlinie eine Katheterentfernung schon bei Infektionsverdacht und Nachweis von *Staphylococcus aureus* oder gramnegativen Bakterien im Blut (1, 14). Zu letzteren, bei denen eine Katheterentfernung zur Rezidiv-Vermeidung empfohlen wird, gehören auch Pseudomonaden (14, 161). Auch bei einer Infektion durch *Staphylococcus aureus* geht ein Erhalt des Katheters sehr wahrscheinlich mit einer vermehrten Mortalität einher, weshalb er stattdessen gezogen werden sollte (14, 162). Damit im Einklang steht der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* in je 7% der schweren CRBSI-Verläufe und dass jeweils 20% der Infektionen, an denen *Pseudomonas* spp. und *Staphylococcus aureus* beteiligt waren, einen schweren Verlauf nahmen.

Wie von Worth et al. vermutet, könnten Infektionen durch *Candida* spp., aber auch Pseudomonaden – beides Erregergattungen, die v. a. bei immunsupprimierten Patienten auftreten – einen Hinweis auf die Schwere der durch die Grunderkrankung und/oder Behandlung bedingten Immunsuppression liefern (5, 36, 37, 163). Eventuell sind sie somit Ausdruck eines erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf und eine Ursache davon zugleich.

### 5.3. Einflussfaktoren im Rahmen einer Katheterisierung

Die Kenntnis von Risikofaktoren kann in verschiedener Hinsicht hilfreich sein:

- Identifikation von Kathetern mit erhöhtem Infektionsrisiko
- Frühzeitiges Erkennen von Katheter-assoziierten Infektionen
- Optimierung beeinflussbarer Risikofaktoren zur Vermeidung von CRBSI
- Entscheidungshilfe, ob Katheterentfernung bei Infektionsverdacht nötig

Da die Ermittlung von Risikofaktoren für CRBSI u. a. dazu dienen soll, Patienten mit höherem Risiko für CRBSI zu identifizieren, wurden bei der Auswertung der Daten im Rahmen dieser Arbeit alle Ausprägungen der CRBSI-Definition der AGIHO eingeschlossen. Auch wenn bei Kathetern mit möglicher CRBSI keine Katheterinfektion im eigentlichen Sinne vorliegen muss, sollte der Zustand des Katheterträgers einer kritischen Verlaufsbeobachtung unterzogen werden, um bei Eintreten einer Infektion frühzeitig gegensteuern zu können.

Wie in Tabelle 12 dargestellt, waren Ausprägungen der folgenden Faktoren in der univariaten Analyse statistisch auffällig mit CRBSI jeglicher Wahrscheinlichkeit assoziiert: Geschlecht, Grunderkrankung, Indikation zur Katheterisierung, Stammzelltransplantation, Kathetertyp, Liegedauer des zentralvenösen Katheters, Station, auf der die Katheteranlage erfolgt ist, Neutropenie – sowohl bei Anlage als auch bei Entfernung – und zahlreiche Vital- und Laborparameter bei Entfernung (im Einzelnen: Körpertemperatur, Puls, CRP, Quick, Leukozyten und Thrombozyten). Auf die einzelnen Faktoren wird im Folgenden näher eingegangen.

#### 5.3.1. Kathetereigenschaften

Bei keinem der 41 erfassten Shaldon-Katheter kam es zu einer CRBSI. Dabei unterscheiden sich diese Katheter aber auch deutlich hinsichtlich Liegedauer sowie Grunderkrankung und Indikation von der Grundgesamtheit. So lagen die Shaldon-Katheter im Mittel nur knapp sieben Tage. Mehr als die Hälfte ging sogar mit einer Liegedauer von vier Tagen oder weniger einher und lag somit in einem Zeitraum, in dem im untersuchten Patientenkollektiv keine einzige CRBSI auftrat. Auch die Grunderkrankungen zeigten eine andere Häufigkeitsverteilung als im gesamten Patientenkollektiv: So waren akute Leukämien und deren Vorstufen bei Katheterisierung mit einem Shaldon-Katheter nur in 17% und solide Tumoren oder anderes in knapp einem Viertel der Fälle vorhanden, wohingegen Myelome, sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome die Mehrzahl der Grunderkrankungen ausmachten. Nur drei der Shaldon-Katheter wurden zur supportiven Therapie oder bei schwerwiegendem Krankheitsverlauf angelegt. Über alle anderen Katheter erfolgten Stammzellapherese, Leukapherese, Plasmapherese, extrakorporale Photopherese oder Dialyse. Diese drei Gegebenheiten – abweichende Verteilungen der Grunderkrankungen, andere Indikationen

und insbesondere die kurze Verweildauer der Katheter – können das Fehlen von CRBSI im Zusammenhang mit Shaldon-Kathetern durchaus plausibel erklären. Hinzu kommt, dass bei Entfernung des Shaldon-Katheters bei keinem der Patienten eine Neutropenie vorlag, was ebenfalls durch die drei zuvor genannten Gegebenheiten mitbedingt ist.

Da antimikrobielle Katheter-Beschichtungen, die Verwendung beschichteter Katheterverbände, bspw. mit Chlorhexidin, sowie eine Tunnelung des Katheters in der Literatur als das Infektionsrisiko beeinflussende Faktoren beschrieben wurden, sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass alle untersuchten Katheter nicht-getunnelt, unbeschichtet und mit einem unbeschichteten Verband abgedeckt waren (20, 34, 64, 72). Außerdem wurden die Lumen-Anzahl und die über die einliegenden Katheter verabreichten Substanzen – beides Faktoren, welche ebenfalls Einfluss auf das CRBSI-Risiko haben können – im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst (76). So könnte bspw. auch die Applikation parenteraler Ernährung über die übrigen untersuchten ZVK gegenüber den untersuchten Shaldon-Kathetern mit dazu beigetragen haben, dass bei letzteren keine CRBSI auftraten. Neben einem schnellen Keimwachstum, welches durch die intravenöse Applikation der parenteralen Ernährung begünstigt wird, könnten Kontaminationen der Ernährungslösungen sowie eine bestehende Malnutrition, welche eine parenterale Ernährung erforderlich macht, und deren Auswirkungen auf die Immunabwehr einen Zusammenhang zwischen CRBSI und der in der Literatur als Risikofaktor beschriebenen parenteralen Ernährung bedingen (1, 20, 67).

### 5.3.2. Rahmenbedingungen bei Katheteranlage

#### 5.3.2.1. Erfahrung des Anlegenden

Hinsichtlich der Erfahrung des Katheteranlegenden konnte in univariater Analyse weder ein Zusammenhang mit CRBSI noch ein Zusammenhang mit bei Anlage auftretenden Komplikationen nachgewiesen werden. Entgegen der Daten von Bernard et al. ging eine Katheterisierung durch einen weniger Erfahrenen in dieser Arbeit somit nicht mit einem erhöhten Infektions- oder Komplikationsrisiko einher (81, 82). Bei Bernard et al. wurde jedoch die Katheterisierung der V. subclavia untersucht, wohingegen die meisten der hier analysierten Katheteranlagen in der V. jugularis und nur 4% in der V. subclavia erfolgten. Eine weitere mögliche Ursache für den fehlenden Einfluss der Berufserfahrung könnten verhältnismäßig kontrolliertere Anlagebedingungen im untersuchten Patientenkollektiv sein. Während bei Bernard et al. ZVK bei Intensivpatienten ausgewertet wurden und somit eher Katheterisierungen bei kritisch kranken Patienten und in Notfallsituationen zu erwarten sind, können bei hämato- und onkologischen Patienten, die einen ZVK u. a. zur Applikation einer Chemotherapie erhalten, vergleichsweise optimalere Anlagebedingungen vorliegen.



Die Ergebnisse zum Einfluss der Berufserfahrung auf Katheter-assoziierte Infektionen und Komplikationen bei Katheteranlage sind insofern limitiert, als eventuell stattgefundene Supervisionen oder Hilfestellungen durch erfahrenere Ärzte bei der Anlage nicht erfasst wurden. So könnten in der Katheteranlage weniger Erfahrene bei erschwerten Anlagebedingungen während oder bereits vor der eigentlichen Anlage (bspw. nach sonographischer Darstellung komplikationsträchtiger anatomischer Bedingungen) frühzeitig Hilfe hinzugeholt oder die Katheteranlage an erfahrenere Kollegen übertragen haben.

### 5.3.2.2. Anlageort

Wie von Lordick et al. und Nosari et al. für Europa bzw. hämatologische Patienten berichtet, erfolgten auch im untersuchten Patientenkollektiv die erfassten Katheterisierungen hauptsächlich in der V. jugularis (6, 92).

Zurückliegende Einwirkungen auf den Bereich der Punktionsstelle, wie Bestrahlung, Operationen oder frühere Thrombosen, und deren Folgen hatten im untersuchten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf CRBSI. Ebenso waren aktuelle Beeinflussungen der Punktionsstelle in Form von Komplikationen bei der Katheteranlage ohne Einfluss. Hier ist allerdings auf die geringe Fallzahl sowohl akuter als auch zurückliegender Beeinflussungen der Punktionsstelle zu verweisen, welche die Aussagekraft dieser Daten begrenzt – zumal mehrfache Punktionen den Großteil der erfassten Komplikationen bei Anlage ausmachten. Die Rate komplikationsloser Anlagen unterschied sich dabei nur geringfügig in Abhängigkeit vom Punktionsort und lag zwischen 80% bei Punktion der V. subclavia und 85% bei Punktion der V. jugularis.

Auch die Punktionsstelle selbst war nicht statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. In Anbetracht der widersprüchlichen Studienlage mit teils als geringer beschriebenen CRBSI-Risiko bei Anlage in der V. subclavia gegenüber der V. femoralis und V. jugularis (bspw. bei Parienti et al.) und teils als gleichwertig angesehenem CLABSI-Risiko bei Vergleich von Katheterisierung der V. jugularis und V. subclavia (bspw. bei Heidenreich et al.) überrascht dieses Ergebnis nicht sonderlich (39, 87). Gerade angesichts des in zahlreichen Studien dargestellten häufigeren CRBSI-Vorkommens bei Katheteranlage in der V. femoralis im Vergleich zu den anderen Punktionsorten ist jedoch die hohe Prävalenz von Kathetern in der V. jugularis gegenüber Kathetern in der V. subclavia und V. femoralis im untersuchten Patientenkollektiv zu beachten (61, 73, 83-85). Zuletzt genannte Anlageorte machten gemeinsam nur 5% aus und können daher die Aussagefähigkeit dieser Daten stark einschränken – insbesondere mit Blick darauf, dass die Wahl des Punktionsortes vom jeweils anlegenden Arzt getroffen wurde und nicht wie bei Merrer et al. und Parienti et al. randomisiert war. Zudem schränkt die geringe Liegedauer der untersuchten Femoralis-Katheter (jeweils ein Katheter mit einer Liegedauer von 0, 2, 7, 12 und 13 Tagen) die Aussagekraft ein. Dies könnte

als Zeichen des Bewusstseins der vorbeschriebenen erhöhten Infektionsraten und einer erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber Infektionen interpretiert werden, was zum Anstreben einer zeitnahen Katheterentfernung geführt haben könnte. Die mittlere Liegedauer ( $\pm$ Standardabweichung) von Subclavia- (20,7 $\pm$ 18,9 Tage) und Jugularis- (16,4 $\pm$ 13,3 Tage) Kathetern unterscheidet sich dagegen nur unwesentlich.

Bei Heidenreich et al. ergab sich bei Patienten unter allogener Stammzelltransplantation, deren Einstichstelle täglich hinsichtlich Erythem, Schwellung und Hinweisen auf Lokalinfectionen untersucht und ggf. eine Katheterentfernung evaluiert wurde, ein ähnlich großes CLABSI-Risiko für Katheter in der V. jugularis und in der V. subclavia (87). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob das CRBSI-Risiko in Abhängigkeit von der Punktionsstelle zu großen Teilen durch die Katheterpflege und -handhabung mitbeeinflusst wird. Am offensichtlichsten stellt sich dieser Zusammenhang, wie in Kapitel 2.6.2.2 bereits angeführt, bei der Katheterlage in der V. femoralis mit der in der Leistengegend bestehenden Neigung zu Feuchtigkeit und dem möglichen Kontakt zu Exkrementen dar. Mit Blick auf das hier untersuchte Kollektiv könnte bei einem derartigen Zusammenhang die Betreuung von Patienten mit Kathetern an unterschiedlichen Insertionsstellen durch dasselbe Pflegepersonal und ein eventuell bestehendes besonderes Augenmerk auf ZVK an den weniger häufig vorkommenden Insertionsstellen V. subclavia und V. femoralis die fehlenden Unterschiede bzgl. des CRBSI-Risikos miterklären.

Anhand der in dieser Untersuchung erhobenen Daten konnte keine zu präferierende Anlagestelle ermittelt werden, weder hinsichtlich CRBSI noch hinsichtlich Komplikationen. Es stellt sich die theoretische Frage, ob im Falle anderer Ergebnisse tatsächlich auch eine Änderung der üblichen Punktionsstelle sinnvoll gewesen wäre. Bei der V. jugularis handelt es sich um die Standardpunktionsstelle für ZVK in der III. Medizinischen Klinik. Folglich ist die Erfahrung für diesen Zugangsweg am größten und er wird verhältnismäßig besser beherrscht. Auch im Falle abweichender Ergebnisse im Rahmen der Datenauswertung dieser Arbeit wäre daher eine Verhaltensänderung bezüglich der Punktionsstelle kritisch zu evaluieren gewesen.

### 5.3.2.3. Ultraschall-Nutzung bei Katheterisierung

Wie die Wahl des Punktionsortes stand dem Katheteranlegenden auch die Entscheidung für oder gegen die Nutzung von Sonographie bei der Anlage prinzipiell frei. Die bestehende Standardarbeitsanweisung der III. Medizinischen Klinik sieht jedoch die V. jugularis interna als Standardlokalisation sowie hierbei eine Ultraschall-Nutzung zur Markierung von Lage und Verlauf des zu punktierenden Gefäßes bei der ZVK-Anlage vor. Bei einer Katheterisierung der V. subclavia hingegen erfolgt die Anlage in der Regel verfahrensbedingt ohne den Einsatz von Ultraschall.

Die Verwendung von Ultraschall im Rahmen der Katheteranlage führte nicht zu statistisch auffälligen Unterschieden hinsichtlich Komplikationen gegenüber einer Anlage ohne Nutzung von Sonographie. Sowohl bei komplikationslosen Anlagen als auch bei Anlagen mit Komplikationen wurde in nur 6% der Fälle kein Ultraschall genutzt. Auch auf CRBSI hatte die Nutzung von Ultraschall im Rahmen der Katheteranlage beim vorliegenden Patientenkollektiv keinen Einfluss. Jeweils bei 94% der Patienten mit bzw. ohne CRBSI erfolgte die Anlage unter Anwendung von Sonographie.

Weil die Ultraschallnutzung, wenngleich in der Standardarbeitsanweisung bei Katheteranlage in der V. jugularis zur Markierung vorgesehen, letztlich im Ermessen des Anlegenden lag, ist das Treffen konkreter Aussagen hierzu schwierig. Möglicherweise besteht eine Korrelation mit der Berufserfahrung des Anlegenden sowie mit der Punktionsstelle. Tatsächlich sind die Katheteranlagen ohne Nutzung von Sonographie hauptsächlich durch bereits erfahrenere Ärzte sowie überwiegend in der V. subclavia erfolgt. So wurden die Punktionsstellen ohne Zuhilfenahme von Ultraschall, abgesehen von zwei Fällen mit zehn und 14 Monaten Berufserfahrung, von Ärzten mit über 36 Monaten Berufserfahrung, der Großteil sogar mit einer Erfahrung von über 48 Monaten, durchgeführt. Die statistische Auffälligkeit dieser Diskrepanz konnte auch mittels Wilcoxon-rank-sum-Test ( $p < 0,001$ ) dargestellt werden. Auch die Verteilung der Ultraschallnutzung auf die verschiedenen Punktionsorte war – bei einem mittels Chi-Quadrat-Test ermittelten  $p < 0,001$  – statistisch auffällig: Während bei Anlage in der V. jugularis in 98% Sonographie zum Einsatz kam, waren es bei Anlage in der V. subclavia nur 21%. Neben schlichtweg bestehenden Verfahrensunterschieden könnte diesbezüglich ebenfalls die Berufserfahrung des Katheteranlegenden eine Rolle spielen, welche beim großen Anteil ohne Sonographie durchgeführter Katheterisierungen der V. subclavia deutlich höher war.

Es bleibt unklar, ob die Berufserfahrung und die Punktionsstelle im Sinne von Confoundern Einfluss auf die Unabhängigkeit der Komplikationsrate von der Ultraschallnutzung genommen haben oder ob die Komplikationsrate im untersuchten Kollektiv, entgegen der Daten von Karakitsos et al., tatsächlich nicht im Zusammenhang mit der Verwendung von Sonographie steht.

Ob eine Ultraschall-Nutzung im Rahmen der Katheteranlage notwendig ist, um, wie von Airapetian et al. empfohlen, die Erfolgsrate hoch und die Komplikationsrate gering zu halten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht entschieden werden (99). In Anbetracht der geringen Komplikationsrate unter hoher Nutzungsrate von Ultraschall im Rahmen der untersuchten Katheterisierungen ist, auch unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz, eine Beibehaltung der gängigen Praxis jedoch sicherlich sinnvoll.

#### 5.3.2.4. Komplikation bei Anlage

Die Mehrzahl der Katheteranlagen (83%) verlief ohne Komplikationen, nur in 2% kam es zu einer Blutung oder einem Hämatom und in weniger als 1% der Fälle war der Draht nicht sondierbar. Die häufigste Komplikation war die Notwendigkeit von mehr als zwei Punktionsversuchen in 10% der Katheteranlagen. Lediglich in einem einzigen Fall (0,2% der Anlagen) wurde der Verdacht auf einen kleinen apikalen Pneumothorax geäußert. Lässt man die in der Literatur in der Regel nicht als Komplikation angeführten mehrfachen Punktionsversuche außer Betracht, traten in knapp 7% der Anlagen Komplikationen auf, was im Bereich der von Barrera et al. genannten Rate mechanischer Komplikationen von 1,3 bis 11% und unter den von Dix et al. und Ruesch et al. berichteten Komplikationsraten liegt (9, 85, 93). Dabei ist besonders das geringe Auftreten schwerwiegender Komplikationen hervorzuheben.

#### 5.3.2.5. Station

Während der Prozentsatz infizierter Katheter auf den Stationen 3B und 3C der Inzidenz der Gesamtheit aller untersuchten Katheter ähnelt, gingen auf Station 3A verhältnismäßig deutlich mehr und auf Station 3D deutlich weniger Katheter mit Infektionen einher. Bei Betrachtung der Inzidenzrate pro 1000 ZVK-Tage zeigen sich auf Station 3B ungefähr zur Grundgesamtheit passende Daten, während Station 3A mit einer deutlich höheren und die Stationen 3C und 3D – trotz der sehr unterschiedlichen mittleren Liegedauer – mit ähnlichen, niedrigen Inzidenzraten auffallen.

Die beinahe 10 000 untersuchten ZVK-Tage verteilen sich ungleichmäßig auf die vier verschiedenen Stationen. So gab es im Vergleich zu den Stationen 3A, 3B und 3C deutlich weniger Kathetertage auf der Station 3D. Auch die mittlere Katheter-Liegedauer zeigt Unterschiede: Gegenüber der sehr ähnlichen mittleren Liegedauer von ungefähr 15 Tagen auf den Stationen 3A und 3B, war diese auf Station 3C mit über 25 Tagen wesentlich länger und auf Station 3D mit 8 Tagen wesentlich kürzer. Dies kann eine Ursache für die geringe CRBSI-Inzidenz und -Inzidenzrate auf Station 3D sein.

Ebenso unterschiedlich waren die Grunderkrankungen auf die einzelnen Stationen verteilt, wobei die mit niedrigem Risiko einhergehenden soliden Tumoren und andere Grunderkrankungen knapp die Hälfte der auf Station 3D katheterisierten Patienten ausmachten. Akute Leukämien und deren Vorstufen, die auf den Stationen 3A und 3B jeweils ca. die Hälfte und auf Station 3C sogar 80% der katheterisierten Patienten betrafen, machten auf Station 3D hingegen nur knapp ein Zehntel aus.

Den verschiedenen CRBSI-Raten entsprechend waren auch deutlich verschiedene Prozentsätze der katheterisierten Patienten bei ZVK-Entfernung neutropen: Gerade einmal

fünf Prozent auf der mit der geringsten CRBSI-Inzidenz auffallenden Station 3D und zwischen 27 und 34% auf den übrigen Stationen.

Die Katheterisierungs-Indikationen, die mit verhältnismäßig hohen CRBSI-Raten einhergingen, nämlich Induktionstherapie und Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Transplantation, machten knapp 50 bzw. 40% auf den Stationen 3A bzw. 3B aus, während sie auf den Stationen 3C und 3D mit 1 und 16% deutlich seltener Grund zur Katheteranlage waren. Eventuell liegt auch hierin eine Ursache für die hohen CRBSI-Raten der Stationen 3A und 3B.

Daneben könnten erfolgte Transplantationen für die stark unterschiedliche CRBSI-Verteilungen der Stationen mitverantwortlich sein. Erfolgte auf Station 3D nur 15% der Katheteranlagen bei transplantierten Patienten, war dies auf den Stationen mit höherer CRBSI-Inzidenz in 28% (3A), 32% (3B) oder sogar 94% (3C) der Fall.

Möglicherweise wurden die CRBSI-Inzidenzen und -Inzidenzraten in Abhängigkeit von der betreuenden Station somit durch die unten noch ausführlich besprochenen Grunderkrankungen, Indikationen, erfolgte Transplantationen und die Liegedauer – auch im Sinne eines Confoundings – beeinflusst.

Die statistischen Auffälligkeiten des Auftretens von CRBSI in Abhängigkeit von der betreuenden Station können jedoch auch durch eine unterschiedliche Praxis bei Katheteranlage und -handhabung mitbedingt sein. Dementgegen steht das Bestehen von Standardarbeitsanweisungen, die ein vergleichbares Niveau im Rahmen des Kathetermanagements gewährleisten sollen. Zudem sind die auf Station tätigen Personen aufgrund von Wechsel und Rotation mitunter dieselben. Dennoch sind in Abhängigkeit von der Arbeitsbelastung, dem Einsatz von Pool-Pflegekräften und der Nurse-to-Patient-Ratio unterschiedliche Qualitäten des Kathetermanagements denkbar. Wie in Kapitel 2.8 dargestellt können diese Faktoren zu einer erhöhten Rate an CRBSI führen (19, 31, 155-159). Nach Cartier et al. und Morano et al. sind späte ZVK-assoziierte Infektionen vorwiegend die Folge der Katheterhandhabung, sodass diese bei langer Dauer bis zum Auftreten von CRBSI die Katheteranlage als wesentlichen Risikofaktor abgelöst zu haben scheint (18, 110). In Zusammenschau mit den in Abbildung 4 aufgezeigten CRBSI-Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Liegedauer ist zu vermuten, dass dies auch auf das untersuchte Kollektiv zutrifft. In diesem Zusammenhang würden sich Defizite in der Katheterhandhabung auf Station 3D aufgrund der verhältnismäßig kürzeren mittleren Liegedauer von acht Tagen weniger bemerkbar machen als auf den übrigen Stationen. Geht man bspw. von ähnlichen Ausgangsbedingungen in Form von Arbeitsbelastung und Nurse-to-Patient-Ratio sowie einer ähnlichen Praxis der Katheterhandhabung auf zwei Stationen mit verschiedener mittlerer Liegedauer aus, so wären aufgrund der Liegedauer unterschiedliche CRBSI-Inzidenzen und -Inzidenzraten zu erwarten: Bis sich die Folgen der Katheterhandhabung manifestieren würden,

wären die Katheter auf der Station mit geringerer Liegedauer bereits entfernt, während es auf der Station mit längerer Liegedauer im Verlauf zur Manifestation in Form von CRBSI kommen würde. Hierin könnte eine Ursache für die vergleichsweise hohe Inzidenz und Inzidenzrate auf Station 3A bei gleichzeitig niedrigen Ergebnissen auf Station 3D liegen. Im Rahmen dieses Erklärungsansatzes könnte eine bessere Nurse-to-Patient-Ratio auf der Station für Stammzelltransplantationen, 3C, die dortige, bei langer mittlerer Liegedauer von 26 Tagen, geringe Inzidenzrate bei durchschnittlicher Inzidenz erklären. Aus der besseren personellen Besetzung könnte in diesem Fall eine größere Adhärenz zu den geltenden SOPs resultieren. So führen Hugonnet et al. aus, dass es eine Personalgrenze geben könnte, unterhalb welcher eine adäquate Patientenversorgung schwierig zu gewährleisten ist. Aufgrund einer hohen Arbeitsbelastung sei es in diesem Fall zeitlich teils nicht möglich, gemäß Empfehlungen zur Infektionsprävention, bspw. in Form einer korrekten Händehygiene, zu handeln. Dies wiederum könnte zu einem suboptimalen Kathetermanagement und zu erhöhten Infektionsraten beitragen (164). Neben einer Optimierung des Genannten könnte eine höhere Personalausstattung sich insofern positiv auswirken, als dass Komplikationen – bspw. in Form lokaler ZVK-Infektionen oder klinischer Zustandsverschlechterungen – durch das Pflegepersonal infolge einer ausreichenden Versorgungszeit pro Patient frühzeitig erkannt und so in ihrem Verlauf durch rechtzeitige Interventionen günstig beeinflusst werden könnten (165). Gleichzeitig gilt jedoch wie von Hugonnet beschrieben:

*„[...] not only the number of staff but also the level of their training affects outcomes.“* (164)

Um die von Berenholtz et al. als erreichbares Ziel beschriebene, nahezu vollständige Verdrängung von CRBSI zu erzielen, ist daher außerdem eine kontinuierliche Schulung des Personals, das für die Katheteranlage und -handhabung verantwortlich ist, vonnöten (80).

Abbildung 13 fasst die sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren, die u. a. zu den unterschiedlichen CRBSI-Häufigkeiten auf den einzelnen Stationen führen, graphisch zusammen. Auf die einzelnen Faktoren wird in den jeweiligen Kapiteln näher eingegangen.

Für zukünftige Erhebungen wäre in Anbetracht der dargestellten Zusammenhänge eine Miterfassung der Katheterpflege und der Arbeitsbelastung in Form der zu betreuenden Patientenzahl pro Pflegekraft wünschenswert. Daneben scheinen, wie in der Literatur dargestellt, regelmäßige Personalschulungen sowie die strikte Einhaltung von Hygienerichtlinien – idealerweise ermöglicht durch eine Senkung der Arbeitsbelastung – vielversprechende Maßnahmen, um CRBSI-Raten zu senken.

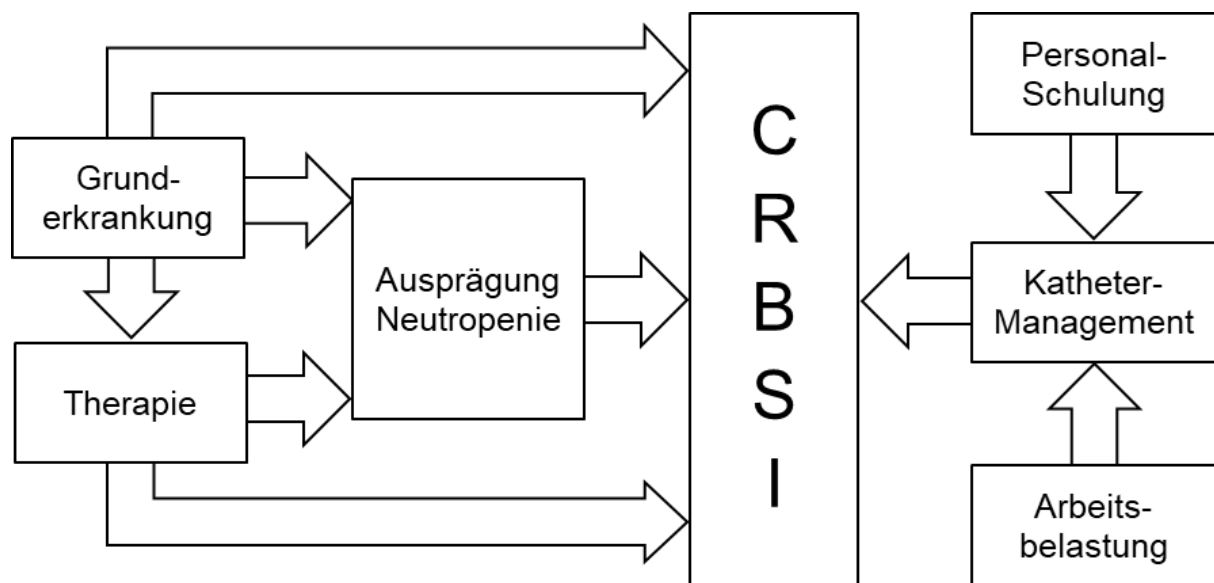


Abbildung 13: Wechselseitige Beeinflussung von CRBSI-mitbestimmenden Faktoren

### 5.3.3. Patienteneigenschaften

Das Alter und der BMI des Katheterisierten ebenso wie eine Kolonisation des Patienten mit resistenten Erregern (VRE, MRSA und MRGN) zeigten sich ohne Zusammenhang zum Auftreten Katheter-assoziiierter Infektionen im untersuchten Patientenkollektiv.

Trotz der mit dem Alter zunehmenden Infektionsempfänglichkeit konnte bei den untersuchten Kathetern, wie auch bei Cartier et al., Gowardman et al., Tacconelli et al. und Tarpatzi et al. kein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen Alter und CRBSI nachgewiesen werden (18, 32, 67, 68). In Anbetracht des mittleren Patientenalters von nur 56 Jahren (Standardabweichung  $\pm 15$  Jahre) und dem fehlenden Zusammenhang mit CRBSI scheinen im vorliegenden Patientenkollektiv der Einfluss von Grunderkrankung und deren Therapie auf das Immunsystem gewichtiger zu sein als die mit zunehmendem Alter entstehende Immundefizienz. Daneben gehen Luft et al. davon aus, dass nach ZVK-Anlage antiseptische Maßnahmen und Verbände den im Alter auftretenden Hautveränderungen, wie der verringerten Elastizität sowie dem verminderten Fett- und Flüssigkeitsgehalt, und deren Auswirkungen auf das Mikrobiom der Haut entgegenwirken und diese ausgleichen (89).

Wie in einem hämatologischen Patientenkollektiv bei Schalk et al. und entgegen den Daten von Buetti et al. und Dossett et al. konnte kein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen BMI und CRBSI festgestellt werden (104, 106-108). Ob hierbei wie von Schalk et al. dargelegt u. a. aufgrund einer verringerten Chemotherapie-Wirksamkeit bzw. -Toxizität tatsächlich kein Zusammenhang besteht oder dieser möglicherweise im Rahmen der Neutropenie maskiert wurde, bleibt letztlich unklar (104, 106). Dossett et al. beschreiben eine in Anbetracht der erschwerten Anlagebedingungen eventuell bestehende Zurückhaltung bzgl. einer Katheterentfernung bei Adipositas trotz bestehender Infektionshinweise (107). Handelt es sich hierbei tatsächlich um eine Ursache des erhöhten CRBSI-Risikos, könnte auch eine

ordnungsgemäße Katheterentfernung bei Infektionsverdacht im untersuchten Kollektiv – ohne Berücksichtigung der Körpermaße – den hier fehlenden Zusammenhang (mit-)erklären. Daneben könnte eine regelmäßige, optimale pflegerische Versorgung und Neuanlage des bei Adipösen mit einem erhöhten Risiko für eine Ablösung einhergehenden ZVK-Verbandes dazu geführt haben, dass das CRBSI-Risiko nicht statistisch auffällig mit dem BMI assoziiert war.

In den Leitlinien der CDC, der DGHO, der Infectious Diseases Society of America (IDSA) sowie des RKI sind, passend zu den hier dargestellten Ergebnissen, resistente Erreger bislang nicht als Risikofaktor für CRBSI beschrieben (1, 14, 19, 31, 48). So scheint eine Besiedelung mit resistenten Erregern nach aktuellem Kenntnisstand nicht mit einem erhöhten CRBSI-Risiko einherzugehen. Besteht jedoch eine CRBSI bei einem Patienten mit bekannter Besiedelung mit resistenten Erregern, sollte dies bei der Wahl der empirischen antibiotischen Therapie entsprechend berücksichtigt werden (1).

Zentralvenöse Katheter, die bei Männern gelegt wurden, gingen in der untersuchten Patientenpopulation mit einem 50% höheren Infektionsrisiko einher als ZVK bei Frauen. Ein erhöhtes Risiko Katheter-assoziiertes Infektionen bei Männern fanden auch Meyer et al. und Luft et al. (14, 89, 166). Da bei den in dieser Arbeit erfassten Katheterisierungen hauptsächlich die V. jugularis als Punktionsort gewählt wurde, besteht durchaus die Möglichkeit, dass der von Luft et al. als Ursache für eine Verbandlösung angeführte Bartwuchs und die Manipulationen im Katheterbereich im Rahmen der Rasur dieser Risikoerhöhung bei Männern zugrundeliegen (89). Laut Meyer et al. könnten außerdem hormonelle Einflussfaktoren, die bei der Immunregulation eine Rolle spielen, zu diesen Geschlechtsunterschieden hinsichtlich Infektionen beitragen (166, 167). Ob Hormon-vermittelte geschlechtsspezifische Unterschiede der Immunregulation das CRBSI-Risiko bei männlichen Patienten tatsächlich beeinflussen, bleibt in Anbetracht des im Rahmen der Therapie maligner Erkrankungen ohnehin veränderten Hormonhaushaltes fraglich (168).

### 5.3.3.1. Grunderkrankung

Der ECOG-Status zum Zeitpunkt der Katheteranlage war nicht mit dem Risiko für eine spätere Katheter-assoziierte Blutstrominfektion verknüpft. Der Allgemeinzustand bei Katheteranlage scheint folglich keinen Einfluss auf das CRBSI-Risiko zu haben. Für weitere Erhebungen wäre diesbezüglich eine Erfassung des ECOG-Status im Verlauf sinnvoll, um feststellen zu können, in welcher Art sich Allgemeinzustand und Katheter-assoziierte Infektionen wechselseitig beeinflussen.

Wie in der Literatur gingen im untersuchten Patientenkollektiv solide Tumoren und andere Grunderkrankungen gegenüber malignen hämatologischen Erkrankungen mit einem wesentlich geringeren CRBSI-Risiko einher. So betrug das odds ratio für solide



Tumoren / andere Grunderkrankungen nur 0,17, wohingegen akute Leukämien und deren Vorstufen als Referenz dienten. Daneben konnte im untersuchten Patientenkollektiv auch das von Nosari et al. beschriebene höhere Risiko bei akuten Leukämien gegenüber anderen hämatologischen Erkrankungen bestätigt werden. Nach Nosari et al. ist dies vor allem auf die Stärke und Dauer der Neutropenie im Rahmen von akuten Leukämien und das längere Einliegen von Kathetern bei diesen Patienten zurückzuführen (6). Während Stärke und Dauer der Neutropenie in dieser Arbeit nicht erfasst wurden und daher nur ein Vergleich der Neutropenie bei ZVK-Anlage und -Entfernung möglich ist, war die mittlere Liegedauer bei akuten Leukämien und Vorstufen auch im untersuchten Patientenkollektiv deutlich länger (20,5 vs. 12,1 Tage bei übrigem Patientenkollektiv). Ebenso waren die Prozentsätze von bei Anlage und Entfernung neutropenen Patienten mit diesen Grunderkrankungen höher (20% vs. 8% bei übrigem Patientenkollektiv bei Anlage, 33% vs. 21% bei Entfernung). Dies ist zum einen auf die bei Leukämien auftretende Knochenmarkaplasie sowie auf die intensivere Therapie zurückzuführen (169). So kommt es bei diesen Patienten zur Immunsuppression und zu einer größeren Neutropenie-Wahrscheinlichkeit als bei an soliden Tumoren Erkrankten (170).

#### 5.3.3.2. Therapie

Mit Blick auf die Indikation zur Katheterisierung gingen vor allem Induktionstherapie sowie Hochdosis-Chemotherapie und anschließende autologe Transplantation mit einer verhältnismäßig hohen und statistisch auffälligen Rate Katheter-assoziiertes Infektionen einher. Sowohl eine Induktionstherapie als auch eine Hochdosis-Chemotherapie vor einer geplanten autologen Transplantation zielen auf eine komplette Remission der Grunderkrankung ab und gehen daher mit intensiven Therapieschemata und hoher Toxizität einher (171, 172). Aus Chemo- und teils zusätzlicher Bestrahlungstherapie resultieren neben einer Zytopenie auch Epithelschäden im Oropharynx und Gastrointestinaltrakt, welche aufgrund einer Verschlechterung der Barrierefunktion der Schleimhaut ein erhöhtes Infektionsrisiko bergen (113, 171). Durch den Verlust der Schleimhautintegrität kann es in der Folge zur Translokation von Erregern kommen (117). Dies kann zum einen, im Falle einer Absiedelung dieser Erreger am Katheter und einer von hieraus entstehenden sekundären Blutstrominfektion, konsekutiv selten zu einer tatsächlichen CRBSI führen; zum anderen kann es bei Erregernachweis im Blutstrom zu einer Fehlklassifikation, bspw. als mögliche CRBSI bei Rückgang des Fiebers innerhalb von 48 Stunden nach Katheterentfernung und nicht nachzuweisender Infektion an anderer Stelle, führen (121). In Anbetracht zuletzt genannten Sachverhaltes von in Wahrheit nicht mit dem Katheter assoziierten, jedoch aufgrund der CLABSI-Definition mit ihm in Verbindung gebrachten Infektionen veröffentlichte die CDC 2013 eine neue Surveillance-Definition sogenannter „*Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI)*“ – also Blutstrominfektionen, welche mit einer

Schleimhautschädigung in Zusammenhang stehen (173). See et al. konnten nach Ausschluss von MBI-LCBI eine CLABSI-Reduktion von über 45% auf onkologischen Stationen zeigen (173). Es stellt sich die Frage, inwiefern auch im hier berichteten Patientenkollektiv Mukositis-assoziierte Bakteriämien und Blutstrominfektionen aufgrund der angewandten Definition als Katheter-assoziiert gewertet wurden. Unter Berücksichtigung der Definitionskriterien der AGIHO scheint dies vor allem für mögliche CRBSI in Betracht zu kommen, wohingegen es für gesicherte und wahrscheinliche CRBSI aufgrund der strengeren Kriterien unwahrscheinlich erscheint. Relevant ist dies vor allem insofern, als dass Präventionsmaßnahmen und Interventionen zur Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen bei MBI-LCBI wenig Auswirkungen haben (174). So zeigte sich bei Metzger et al. in einem Patientenkollektiv aus hämatologischen, onkologischen und stammzelltransplantierten Patienten, in dem es sich bei der Mehrzahl der untersuchten CLABSI-Fälle um MBI-LCBI handelte, nach Einführung von Maßnahmen zu einer verbesserten Katheterhandhabung ein Anstieg der MBI-LCBI-Rate. Gleichzeitig konnte eine, wenngleich nicht signifikante, Reduktion der nicht mit einer Schleimhautschädigung in Verbindung gebrachten CLABSI dargestellt werden (174).

Sowohl für die Induktionstherapie bei Patienten mit akuter Leukämie oder deren Vorstufen als auch bei Patienten mit Stammzelltransplantation wird die damit einhergehende Neutropenie-Dauer nach Cornely et al. auf größer als zehn Tage geschätzt. Bei einer solch lang andauernden Neutropenie kommt es bei nahezu jedem Patienten zum Auftreten einer Infektion (163). Die Neutropenie-Raten bei Katheterentfernung betragen bei den untersuchten Kathetern 45% bei Induktionstherapie und 66% bei Hochdosis-Chemotherapie und autologer Transplantation gegenüber 0 bis 31% bei den übrigen Katheterindikationen (inklusive allogener Stammzelltransplantation). Es ist somit davon auszugehen, dass der Zusammenhang zwischen Indikation und CRBSI-Risiko teils durch die resultierende Neutropenie bedingt ist. Aufgrund der Korrelation der Therapie-Intensität mit dem Ausmaß und der Dauer der Neutropenie besteht in der Folge auch ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen (170).

Überraschenderweise ergab sich für Katheter, welche bei Patienten zur allogenen Stammzelltransplantation eingelegt wurden, jedoch kein statistisch auffälliger Zusammenhang mit CRBSI. In Anbetracht der vor einer allogenen Transplantation erforderlichen Konditionierungstherapie zur Eradikation der Grunderkrankung und der nach einer Transplantation zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung notwendigen Immunsuppression wäre dies, wie auch von Worth et al. für nosokomiale Infektionen beschrieben, zu erwarten gewesen (5). Außerdem kann bei diesen Patienten neben der Zytotoxizität von Chemo- und Strahlentherapie auch eine Graft-versus-Host-Disease zu einer Beeinträchtigung der gastrointestinalen Schleimhautfunktion und somit zur Keimtranslokation ins Blut führen (174). Vor oben dargestelltem Hintergrund eines möglicherweise bestehenden

Einflusses unterschiedlicher Praktiken in der Katheterhandhabung könnten die aufgetretenen Abweichungen zwischen allogener Transplantation sowie Induktionstherapie und Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Transplantation – trotz bei allen drei Indikationen bestehenden intensiven Therapieschemata – auf Unterschiede im Kathetermanagement zurückzuführen zu sein. Während Katheter zur Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation sowie zur Induktionstherapie vorwiegend auf den Stationen 3A und 3B angelegt wurden, wurden Katheter für eine allogene Stammzelltransplantation nahezu ausschließlich auf Station 3C angelegt (vgl. Tabelle 18). Eine von Tarpatzi et al. beschriebene bestmögliche pflegerische Versorgung durch gut geschultes Personal bei gleichzeitiger kritischer Infektionssurveillance könnte so ursächlich für die statistisch unauffällige CRBSI-Rate der für eine allogene Stammzelltransplantation angelegten Katheter sein (32). Ähnlich könnte den mit einer auffällig niedrigen CRBSI-Rate einhergehenden Kathetern, die im Rahmen eines schwerwiegenden Krankheitsverlaufes angelegt wurden, eine hohe Aufmerksamkeit geschenkt worden und somit ein optimales Kathetermanagement erfolgt sein.

Statistisch auffällig ist, dass keine CRBSI im Rahmen der Indikationen Salvage-Therapie, Chemo (andere) und Apherese/Dialyse/ECP sowie vergleichsweise wenige CRBSI bei schwerwiegendem Krankheitsverlauf auftraten. Die Indikationen, welche im untersuchten Kollektiv ohne CRBSI einhergingen, hatten die geringsten Raten neutropener Patienten bei Katheterentfernung (6, 7 und 0%) und die geringsten mittleren Liegedauern (7 bis 9 Tage). Wie oben bereits erwähnt, scheint für die CRBSI-Assoziation mit der Indikation zu großen Teilen die Aggressivität der über den Katheter verabreichten Therapie, die sich u. a. in der Neutropenie widerspiegelt, mitausschlaggebend zu sein. Durch die Chemotherapie kommt es zur Immunsuppression sowie zur Schädigung von Abwehrmechanismen, was Infektionen begünstigt (175). Das Fehlen von CRBSI bei Kathetern für eine Salvage-Therapie, für Apherese/Dialyse/ECP und für anderweitige Chemotherapien erscheint im Rahmen der über diese Katheter durchgeführten weniger aggressiven Therapien und bei teils sogar komplett fehlender Zytotoxizität (bspw. bei Dialyse oder Apherese) durchaus logisch. Hierzu passen

Tabelle 18: Verteilung unterschiedlicher ZVK-Indikationen nach Station

	<b>3A</b>	<b>3B</b>	<b>3C</b>	<b>3D</b>
Induktionstherapie	45%	43%	1%	11%
Konsolidierungstherapie	48%	52%	0%	0%
Salvage-Therapie	36%	45%	0%	19%
Chemo (andere)	19%	4%	0%	77%
HD-Chemo + Auto-HSZT	48%	50%	0%	2%
Allo-HSZT	1%	0%	99%	0%
Schwerwiegender Krankheitsverlauf	16%	56%	19%	9%
Supportive Therapie	26%	35%	10%	29%
Apherese/Dialyse/ECP	28%	36%	8%	28%
ZVK-Komplikationen	12%	52%	30%	6%

Prozentangaben jeweils bezogen auf die einzelnen Indikationen, n=606

## Diskussion

auch die geringen Raten neutropener Patienten bei Katheterentfernung. Auch das Fehlen einer Assoziation von CRBSI und Konsolidierungstherapie ist vor dem Hintergrund einer weniger intensiven zytotoxischen Therapie zu sehen. Ebenso ist davon auszugehen, dass über Katheter, welche im Rahmen einer ZVK-Komplikation oder zur supportiven Therapie eingelegt wurden, weniger aggressive Therapien verabreicht wurden – falls überhaupt zytotoxische Therapien hierüber appliziert wurden. So ergab sich auch für diese ZVK kein auffälliger Zusammenhang mit Katheter-assoziierten Infektionen.

Entgegen dem in der Literatur beschriebenen häufigeren Auftreten nosokomialer Infektionen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich eine erfolgte Stammzelltransplantation in der multivariaten Analyse nicht als statistisch unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Infektion. Ebenso waren autologe Stammzelltransplantation und keine Stammzelltransplantation, welche in univariater Analyse statistisch aufgefallen waren, in multivariater Analyse nicht statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. Während Katheter bei Patienten ohne Stammzelltransplantation in univariater Analyse statistisch auffällig mit einer geringeren CRBSI-Rate (15% der Katheter) und bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation mit einer verhältnismäßig hohen CRBSI-Rate (30% der Katheter) einhergingen, zeigte sich die CRBSI-Rate (20% der Katheter) bei in Patienten nach allogener Stammzelltransplantation einliegenden Kathetern statistisch nicht auffällig. So hatten Allogen-Transplantierte im untersuchten Patientenkollektiv zwar wie von Worth et al. berichtet ein höheres Risiko für CRBSI im Vergleich mit Nicht-Transplantierten, allerdings nicht gegenüber Autolog-Transplantierten (5). In Anbetracht der in multivariater Analyse weiterhin statistisch auffälligen Grunderkrankungen, Liegedauer und Neutropenie bei ZVK-Entfernung könnten diese für die unterschiedlichen CRBSI-Raten bei Transplantierten und Nicht-Transplantierten verantwortlich sein und als Confounder gewirkt haben. Katheter bei Patienten mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation hatten gegenüber Kathetern bei Patienten ohne zuvor erfolgte Transplantationen eine deutlich längere mittlere Liegedauer (26 und 17 Tage gegenüber 12 Tagen). Ebenso lagen die mit höherem CRBSI-Risiko einhergehenden akuten Leukämien und deren Vorstufen bei Allogen-Transplantierten deutlich häufiger als Diagnose vor als bei Autolog-Transplantierten oder Nicht-Transplantierten (79% gegenüber 3 und 50%). Dies ist insofern interessant, als Allogen-Transplantierte dennoch kein auffällig erhöhtes CRBSI-Risiko hatten. Bei tendentiell gegenüber Nicht-Transplantierten höherer CRBSI-Inzidenz unter Allogen-Transplantierten liegt die fehlende statistische Auffälligkeit diesen Sachverhalt betreffend möglicherweise in einer zu geringen Fallzahl begründet. Neutropenie bei Entfernung war bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ungefähr genauso häufig wie bei nicht-transplantierten und sogar seltener als bei autolog-transplantierten Patienten (22% vs. 23 und 58%). Eventuell trug dieser Faktor maßgeblich zum höheren CRBSI-Risiko bei Autolog-Transplantierten bei.

Bestimmte Grunderkrankungen (z.B. AML) erfordern also aggressive Therapieschemata ggf. gefolgt von einer Stammzelltransplantation und gehen daher mit einer vergleichsweise längeren Liegedauer und einer lang anhaltenden und schweren Neutropenie einher. Letztlich resultiert aus einer langen Liegedauer mit gehäuften Kathetermanipulationen und vermittelt durch die ausgeprägte Neutropenie ein erhöhtes Infektionsrisiko. Daneben könnte auch die betreuende Station, welche nicht multivariat ausgewertet wurde, Einfluss auf die Assoziation von erfolgten bzw. nicht erfolgten Stammzelltransplantationen genommen haben. Bei den weder in uni- noch in multivariater Analyse auffälligen Kathetern bei Allogen-Stammzelltransplantierten entfiel, ähnlich wie oben bereits im Rahmen der Katheterindikationen ausgeführt, der Großteil der betreffenden ZVK auf Station 3C, wohingegen die mit höherem CRBSI-Auftreten vergesellschafteten Katheter bei Autolog-Transplantierten überwiegend auf den Stationen 3A und 3B versorgt wurden (vgl. Tabelle 19).

Um in zukünftigen Untersuchungen den Einfluss der applizierten Therapie besser beurteilen zu können, wäre eine Erfassung der genauen Therapieschemata, inklusive dem Einsatz von Radiotherapie, sowie von im Rahmen der Therapie auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie oraler Mukositis und Diarrhoe, welche in MBI-LCBI resultieren können, wünschenswert. Daneben sollte versucht werden, die Patientenbetreuung, bspw. in Form der Nurse-to-Patient-Ratio und der Anzahl an Pool-Pflegekräften, sowie das Kathetermanagement, bspw. in Form der Einhaltung von Hygienerichtlinien, abzubilden.

### 5.3.3.3. Neutropenie

Die in der univariaten Analyse statistisch auffällige Neutropenie bei Anlage konnte in der multivariaten Auswertung nicht als unabhängiger Risikofaktor für CRBSI bestätigt werden. Bei Vorliegen einer Neutropenie bei Katheteranlage ist das Risiko einer CRBSI also nicht per se erhöht, sodass wie von Tölle et al. beschrieben eine Katheteranlage auch dann durchgeführt werden kann (127). Hier spielt mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls die Grunderkrankung eine Rolle als Confounder. Denn während in 20% der Katheteranlagen bei Patienten mit akuten Leukämien oder Vorstufen eine Neutropenie vorlag, war dies bei den übrigen Grunderkrankungen nur in 6 bis 12% der Fall.

Hingegen zeigte Neutropenie bei Entfernung sowohl in uni- als auch in multivariater Analyse einen statistisch auffälligen Zusammenhang mit CRBSI. Bei Katheterentfernung neutropene

Tabelle 19: Verteilung erfolgter Stammzelltransplantationen nach Station

	<b>3A</b>	<b>3B</b>	<b>3C</b>	<b>3D</b>
Keine Stammzelltransplantation	35%	41%	2%	22%
Autologe Stammzelltransplantation	41%	49%	1%	9%
Allogene Stammzelltransplantation	8%	16%	73%	3%

Prozentangaben jeweils bezogen auf (nicht) erfolgte Stammzelltransplantation, n=606

## Diskussion

Patienten hatten gegenüber Patienten ohne Neutropenie ein 7,5-faches CRBSI-Risiko. Passend zur Identifikation als unabhängigen Risikofaktor war der Prozentsatz von Kathetern mit CRBSI bei Neutropenie zum Entfernungszeitpunkt im Verhältnis zum Gesamtkollektiv innerhalb der ersten fünf Wochen stets höher (vgl. Abbildung 5 und Abbildung 6). Neutropenie ist bereits ohne Vorliegen eines ZVK mit einem erhöhten Infektionsrisiko bei Patienten mit hämato- oder onkologischer Grunderkrankung verbunden und nimmt mangels Kontrolle von pathogenen Erregern, aber auch Kommensalen der Haut ebenso Einfluss auf Katheter-assoziierte Infektionen (14, 125-128). Da maligne hämatologische Erkrankungen durch den Knochenmarksbefall das Ausreifen von Immunzellen verhindern und zusätzlich die Chemotherapie knochenmarkstoxisch ist, kommt es insbesondere im Rahmen von Lymphomen und Leukämien zur Neutropenie. Daneben führen auch Therapien in Form von Bestrahlung oder hohen Dosen an Glukokortikoiden und deren langfristige Anwendung zur Immunsuppression. Tiefe und Dauer der Neutropenie – beides stark durch die Grunderkrankung und deren Therapie beeinflusst – nehmen dann wiederum Einfluss auf das Infektionsrisiko (163).

### 5.3.3.4. Vital- und Laborparameter

Vitalparameter und Laborwerte bei Anlage (Körpertemperatur, Puls, CRP, Quick, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und Glucose) waren in der univariaten Analyse nicht statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. Dies passt zu Daten von Schalk et al., bei denen einige dieser Parameter in einen berechneten Score einfließen, welcher bei Anlage keine Vorhersagekraft bezüglich im Verlauf auftretender CRBSI zeigte (3). Dass auch die Laborwerte für Kreatinin, Bilirubin und Glucose bei Entfernung ohne Assoziation zu CRBSI zu sein scheinen, ist insofern plausibel, als diese Parameter nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit zentralvenösen Kathetern oder deren Infektionen stehen. Veränderungen des Kreatinin- oder Bilirubin-Wertes aufgrund Katheter-assoziierten Infektionen sind erst bei deren Voranschreiten im Rahmen einer Sepsis durch die dysregulierte Immunantwort mit konsekutiver Organdysfunktion zu erwarten (176).

Da sich die genannten Laborwerte bei Anlage nicht statistisch auffällig in Bezug auf CRBSI unterscheiden, ist anhand dieser Daten zum Zeitpunkt der Anlage keine Identifikation von Patienten mit besonderem Risiko möglich.

Im Gegensatz dazu waren Körpertemperatur, Puls, CRP, Quick, Leukozyten und Thrombozyten bei Entfernung statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. Die Assoziation von erhöhten Werten für Körpertemperatur, Puls und CRP mit Katheter-assoziierten Infektionen ist dabei nicht besonders überraschend, da dies bei Infektionen regelhaft der Fall ist (177). Diese veränderten Werte weisen zwar auf einen Infekt hin, haben aber keinen ursächlichen Zusammenhang damit, sondern sind selbst vielmehr Folge der Infektion und des Weiteren

nicht Katheter-spezifisch. Sie können also als Hinweis zur Infektionserkennung dienen, helfen aber nicht von vornherein Patienten mit höherem CRBSI-Risiko zu erkennen. Somit bieten sie keinen Ansatzpunkt CRBSI zu reduzieren, können aber zu einer zeitigen Erkennung und Therapie verhelfen und somit eventuell schwere Verläufe verhindern. Bestätigt wird diese Annahme dadurch, dass Körpertemperatur, Herzfrequenz und CRP-Wert bei Katheteranlage nicht statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Schalk et al. bei Anwendung ihres oben erwähnten Scores. Erst bei Berechnung bei ZVK-Entfernung konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden (3). Auch für eine vorliegende Neutropenie, welche in dieser Arbeit bei Katheterentfernung ebenfalls mit CRBSI assoziiert war (vgl. Kapitel 5.3.3.3), vergaben Schalk et al. Punkte. Im Gegensatz zu den auffällig niedrigeren Leukozyten bei Vorliegen einer CRBSI im hier untersuchten Patientenkollektiv flossen bei Schalk et al. erhöhte Leukozyten, wie sie im Rahmen von Infektionen typischerweise zu erwarten sind, in den Score ein. Die außerdem in den Score eingehenden Daten für Atemfrequenz und SOFA-Score wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

CRBSI waren im untersuchten Kollektiv mit einem verringerten Quick-Wert sowie verringerten Leukozyten und Thrombozyten bei Katheterentfernung assoziiert. Insbesondere bei Patienten mit akuten Leukämien können Infektionen und Leukopenie gemeinsam auftreten (126). Dabei gehen geringe Leukozyten mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einher, gleichzeitig können Infektionen aber auch zu geringen Leukozytenzahlen und zu einem Leukozytenabfall bei den teils ohnehin schon zytopenen Patienten führen (126, 177). Ob die niedrigen Leukozyten also Ursache oder Folge der Infektion oder eine Kombination aus beidem sind, bleibt unklar. Auch eine Thrombozyten-Erniedrigung kann im Rahmen von Infektionen und Sepsis auftreten, wahrscheinlicher ist sie in den CRBSI-Fällen jedoch durch die maligne Grunderkrankung und deren knochenmarktoxische Therapie verursacht (6, 42). So könnten die niedrigeren Thrombozyten und Leukozyten im Rahmen von Katheterisierungen, die mit CRBSI einhergingen, gegenüber denen ohne CRBSI durch eine aggressivere Therapie bei erstgenannten bedingt sein. Diese wiederum wird von einer stärkeren Immunsuppression begleitet und prädisponiert somit für Infektionen. Das könnte auch die bei Anlage statistisch unauffälligen Laborwerte für Leukozyten und Thrombozyten erklären. Unterstützt wird diese Vermutung durch das hohe CRBSI-Risiko bei einer Katheteranlage zur Induktionstherapie und zur Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Die Applikation der jeweiligen Therapie über den neu angelegten ZVK führt zu den verminderten Blutwerten und zu einer erhöhten Suszeptibilität für Infektionen. Für zukünftige Erhebungen wäre daher, wie bereits erwähnt, eine genaue Erfassung der über den zentralvenösen Katheter verabreichten Medikamente und die Dauer der Neutropenie bis zum Auftreten einer CRBSI aufschlussreich.

Fraglich bleibt der Zusammenhang des geringeren Quick-Werts bei Katheterentfernung und CRBSI. Eine Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren in der Leber sowie eine

## Diskussion

Gerinnungsaktivierung treten zwar bei Sepsis auf, von derart starken Auswirkungen jeder Katheter-assoziierten Infektion ist jedoch nicht auszugehen – zumal der Quick-Wert bei infiziertem Katheter im Mittel nur zehn Prozentpunkte unter dem Wert nicht mit Infektionen assoziierter Katheter und nach wie vor im Referenzbereich lag (178).

### 5.3.3.5. Thrombose

Während bei Journeycake et al. Katheter-assoziierte Thrombosen bei onkologisch erkrankten Kindern mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergingen, lässt das geringe Auftreten von Thrombosen im untersuchten Patientenkollektiv keine Rückschlüsse auf eine eventuell bestehende Assoziation mit CRBSI zu (137). Gegenüber der von Boersma et al. in einer Meta-Analyse ermittelten symptomatischen Thromboserate von 1,2 bis 13%, konnte im untersuchten Kollektiv lediglich eine Katheterentfernung, entsprechend 0,2% aller untersuchten Katheter, bei Verdacht auf Katheter-assoziierte Thrombose dokumentiert werden (4). Der entsprechende Katheter ging ohne CRBSI einher. Ursächlich für die niedrige Thromboserate sind wahrscheinlich die sowohl bei Anlage als auch bei Entfernung geringen Thrombozyten, da eine Thrombozytopenie, wie von Cortelezzi et al. beschrieben, mit geringem Thromboserisiko einhergeht (135).

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass bei der Datenerhebung lediglich symptomatische Thrombosen erfasst wurden. Da keine routinemäßige Sonographie der einliegenden Katheter im Verlauf erfolgte, sind Aussagen über das Auftreten subklinischer bzw. asymptomatischer Katheter-assoziiertes Thrombosen und deren Einfluss auf CRBSI nicht möglich. Eine weitere Ursache der niedrigen erfassten Thromboserate kann daher das Vorliegen von Thrombosen in asymptomatischer Ausprägung (vgl. Timsit et al.) sein, sodass diese schlicht nicht detektiert wurden (134).

Aufgrund der von Lordick et al. gefundenen Assoziation zwischen Katheter-assoziierten Thrombosen und CRBSI ist für zukünftige Erhebungen eine sonographische Untersuchung Katheter-tragender Gefäße bei CRBSI-Verdacht denkbar, wobei der Nachweis einer asymptomatischen Thrombose nach Timsit et al. für eine Entfernung des Katheters sprechen könnte (92, 134).

### 5.3.4. Verlauf

#### 5.3.4.1. Liegedauer

Die in zahlreichen Studien als Risikofaktor für CRBSI angeführte Dauer der Katheterisierung war auch in den untersuchten Kathetern uni- sowie multivariat und somit unabhängig statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. Abbildung 4 zeigt eindrücklich, dass bei einer



Liegedauer von weniger als fünf Tagen bei den untersuchten ZVK keine CRBSI auftrat. Dann zeigt sich ein Anstieg des CRBSI-Vorkommens mit einem Maximum um den zwanzigsten Kathetertag gefolgt von einem wieder geringeren CRBSI-Auftreten. Letzteres ist jedoch aufgrund der geringeren Zahl von Kathetern mit langer Liegedauer (nur 27 Katheter mit einer Liegedauer von mehr als sechs Wochen) nur eingeschränkt zu werten. Der beschriebene An- und Abstieg absoluter CRBSI-Häufigkeiten trifft auch auf gesicherte Katheterinfektionen isoliert betrachtet zu.

Die in Abbildung 7 in Abhängigkeit von der Liegedauer dargestellte Infektionswahrscheinlichkeit zeigt – dem in den ersten vier Tagen fehlenden Auftreten von CRBSI entsprechend – erst ab Tag fünf einen Anstieg und erreicht die größte Steigung im Bereich zwischen zehn und 20 Tagen. Hier scheint der Risikoanstieg für CRBSI also am größten zu sein. Aufgrund der hohen ausgewerteten Katheterzahl in diesem Zeitraum scheint dieses Ergebnis auch recht aussagekräftig. Für längere Liegedauern hingegen ist die Graphik nur eingeschränkt zu verwenden bzw. Aussagen oder Ableitungen nur mit Vorsicht zu treffen, da nur wenige Daten vorliegen. Für die von Worth et al. vorgeschlagenen Möglichkeiten einer linearen Beziehung oder eines signifikanten Anstiegs nach einer bestimmten Liegedauer liefern die vorliegenden Daten, insbesondere auch Abbildung 5 und Abbildung 6, keinen konkreten Hinweis (20). Lediglich zwischen ca. Tag zehn und Tag 20 könnte ein nahezu linearer Anstieg des kumulativen CRBSI-Risikos vermutet werden (vgl. Abbildung 7). Wie bei Eyer et al. scheint in den ersten Tagen der Katheterisierung das CRBSI-Risiko zudem vernachlässigbar zu sein (141). Unabhängig von der Größe und dem Verlauf des Risikoanstiegs geht aber jeder zusätzliche Tag danach mit einer Erhöhung des Risikos einher. Der in der multivariaten Analyse bestimmte Risikoanstieg um den Faktor 1,06 pro Tag Liegedauer ist vor diesem Hintergrund eines wechselnden Risikoanstiegs vorsichtig zu interpretieren, fällt im Vergleich mit den von Nosari et al. und Tarpatzi et al. berichteten Faktoren von 1,09 bzw. 1,16 pro Tag aber dennoch geringer aus (6, 32). Das CRBSI-Risiko scheint zwar wie von Eyer et al. beschrieben eine Funktion mit Abhängigkeit von der Liegezeit zu sein, wie diese Funktion jedoch genau aussieht bleibt weiterhin unklar (141).

Wie in der Literatur gezeigt, konnte bisher keine optimale Liegedauer für ZVK, nach der ggf. eine prophylaktische Katheterentfernung sinnvoll wäre, ermittelt werden. Auch die vorliegenden Ergebnisse können die Herausforderung, die die Entscheidung zur Beibehaltung, zum Wechsel oder zur Entfernung eines ZVK aufgrund des mit der Liegedauer ansteigenden Infektionsrisikos mit sich bringt, nicht erleichtern. Sie bestätigen jedoch, dass ein Katheter zwar so lange wie nötig, aber gleichzeitig so kurz wie möglich belassen werden sollte. Zusätzliche Bedeutung bekommt diese Entscheidung dadurch, dass die Katheter-Liegedauer der einzige in dieser Arbeit als unabhängig statistisch auffällig identifizierte CRBSI-Risikofaktor war, der auch beeinflussbar ist. Mit dem Ziel einer effektiven Versorgung der Patienten mit Kathetern sollte die Infektionsgefahr daher durch eine möglichst kurze

Liegedauer reduziert werden. So raten auch Cobb et al. zu einer möglichst frühen Katheterentfernung, sobald der ZVK nicht mehr benötigt wird oder ein peripherer Zugang ausreichend ist (102). Tejedor et al. halten es für möglich, dass durch fokussierte Anlage peripherer Venenverweilkanülen und eine systematische ZVK-Entfernung unnötige ZVK-Tage reduziert und somit CRBSI verhindert werden können (52). Dabei scheinen derartige Maßnahmen aufgrund des vermehrten Vorkommens nicht gerechtfertigter Kathetertage außerhalb von Intensivstationen bessere Erfolge zu erzielen (52). Das RKI empfiehlt, die Frage nach der Notwendigkeit eines einliegenden ZVK in die tägliche Visitenroutine zu integrieren, um eine frühzeitige Entfernung nicht benötigter Katheter zu erreichen (31). Andernfalls kann es sein, dass bei bis zu jedem vierten einliegenden Katheter keine Indikation mehr vorliegt (31, 52, 142). Weder das RKI noch die aktuellen Leitlinien der AGIHO der DGHO empfehlen einen routinemäßigen Wechsel einliegender ZVK (1, 31). Auch die hier dargestellten Daten ergeben keinen Zeitpunkt, zu dem aus infektionspräventiver Sicht die Entfernung eines bestehenden ZVK sinnvoll erscheint. Die CRBSI-Verteilung auf die unterschiedlichen Liegedauern war sehr inhomogen (vgl. Abbildung 4 und Abbildung 5) und die erste gesicherte CRBSI trat bereits bei einer Liegedauer von 5 Tagen auf, während gleichzeitig ein Katheter mit einer Liegedauer von 89 Tagen ohne CRBSI entfernt wurde. Ein routinemäßiger Wechsel würde – wenngleich er helfen könnte CRBSI zu vermeiden – daher dazu führen, dass Katheter, welche im Verlauf ohne Komplikationen geblieben wären, mit hohem personellen und materiellen Aufwand sowie unter dem Eingehen des bei jeder Katheteranlage bestehenden Komplikationsrisikos ohne Notwendigkeit hierzu ausgetauscht würden. Ein Katheterwechsel bleibt somit weiterhin eine Einzelfallentscheidung. Dabei sollte neben evtl. bestehenden Infektionshinweisen und dem individuellen Risiko einer Katheter-Neuanlage auch die noch benötigte Dauer einer fortbestehenden zentralvenösen Katheterisierung berücksichtigt werden. Sinnvoller als ein routinemäßig geplanter Wechsel erscheint folglich bereits beim Auftreten geringer Infekthinweise und bereits lange bestehender Katheterisierung sowie fortbestehender Notwendigkeit eines ZVK über einen längeren Zeitraum frühzeitig die Indikation zum Katheterwechsel zu stellen.

Wie bei Cartier et al. war die Liegedauer bis zum CRBSI-Auftreten recht lang, weshalb vermutlich auch für das untersuchte Patientenkollektiv gilt, dass die Katheterpflege und -handhabung bei der Infektionsgenese eine größere Rolle einnehmen als die Katheteranlage (18). Trotz ähnlicher absoluter Gesamtkatheterzahlen mit einer Liegedauer von weniger als 14 Tagen (296 Katheter) bzw. 14 Tagen oder mehr (306 Katheter), welche hinsichtlich CRBSI ausgewertet werden konnten, zeigten sich deutlich mehr CRBSI, nämlich 94 gegenüber 19, bei Kathetern mit einer Liegedauer von 14 Tagen oder mehr. In Anbetracht des somit vorherrschenden intraluminalen Infektionsweges, bei dem nach Mermel et al. vorrangig Kontaminationen in der Handhabung von Katheter-Hub, Verbindungsstücken, Verschlussstopfen oder Infusionslösungen eine Rolle spielen, sind zur Reduktion der CRBSI-

Rate vor allem Maßnahmen mit dem Ziel einer Verbesserung der Katheterhandhabung erfolgsversprechend. Verbesserungsmaßnahmen im Rahmen der Katheteranlage erscheinen hingegen – bei aktuell geringer CRBSI-Rate bei Kathetern mit geringer Liegedauer – zweitrangig, sind jedoch nicht zu vernachlässigen (14, 40).

#### 5.3.4.2. Schwere Verläufe

Von den 113 Kathetern mit dokumentierten CRBSI gingen 12% mit einem schweren klinischen Verlauf einher. Davon wurden neun Patienten im Verlauf auf Intensivstation verlegt (8,0% der CRBSI, 1,5% aller untersuchten Katheter) und weitere fünf Patienten verstarben (4,4% der CRBSI, 0,8% aller untersuchten Katheter). Bei der Mehrzahl (57,1%) der CRBSI, bei denen ein schwerer Verlauf auftrat, handelte es sich um gesicherte Katheter-assoziierte Infektionen, was aufgrund der Definitionskriterien für schwere Verläufe jedoch nicht weiter verwunderlich ist. Betrachtet man die gesicherten CRBSI isoliert, kam es sogar im Rahmen jeder fünften Infektion zu einer Intensivverlegung oder zum Versterben. Doch auch bei möglichen CRBSI nahm nahezu ein Zehntel einen schweren Verlauf. Aufgrund der geringen Fallzahl sind nur begrenzte Aussagen zu Unterschieden dieser Patienten mit schwerem klinischen Verlauf gegenüber den übrigen Patienten mit CRBSI möglich.

Die mit schweren Verläufen einhergehenden ZVK wurden von durchschnittlich etwas weniger erfahrenem Personal angelegt (27,5 Monate vs. 33,6 Monate), wobei diese Mitarbeiter im Durchschnitt dennoch über mehr als zwei Jahre Berufserfahrung verfügten. Daneben erscheint eine Beeinflussung des CRBSI-Verlaufs ohne gleichzeitige Beeinflussung des Auftretens Katheter-assoziiierter Infektionen an sich nicht plausibel. Für letzteres gab es wie oben gezeigt jedoch keinen Hinweis.

Eine Katheteranlage in der V. subclavia ging statistisch auffällig und relativ gesehen häufiger mit schweren Verläufen einher als bei Lage in der V. jugularis. Aufgrund der unauffälligen Ergebnisse bei Auswertung von CRBSI und Punktionsort ist ein isolierter Einfluss des Anlageortes auf den CRBSI-Verlauf unwahrscheinlich. Hier stellt sich die Frage, ob der Punktionsort im untersuchten Patientenkollektiv eventuell Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung ist. So wäre es möglich, dass Patienten mit höherem Krankheitsschweregrad bereits mehrfach in den Vv. jugulares (üblicherweise verwendete Punktionsstelle auf Normalstation) punktiert worden waren, sodass ein Ausweichen auf die V. subclavia notwendig wurde. Eine Katheterisierung der V. subclavia könnte somit an sich ein Hinweis für eine bereits – unabhängig von der ZVK-Anlage und einer konsekutiven CRBSI – bestehende Zustandsverschlechterung des Patienten sein. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, dass erfahrungsgemäß in der III. Medizinischen Klinik Jugularis-Katheter eher auf Normalstation und Subclavia-Katheter vermehrt auf Intensivstation eingelegt werden. Es sei

## Diskussion

jedoch nochmals darauf hingewiesen, dass die vorliegende Datenerhebung ausschließlich auf Normalstation erfolgte.

CRBSI auf den Stationen 3A und 3D gingen mit einer verhältnismäßig geringeren Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf einher, wohingegen das Risiko auf Station 3C relativ gesehen höher war. Dabei sind allerdings auch die unterschiedlichen Liegedauern der Katheter sowie erfolgte bzw. nicht erfolgte Stammzelltransplantationen zu berücksichtigen. Betrachtet man diese, fällt im Vergleich auf Station 3C eine deutlich höhere mittlere Liegedauer sowie ein massiv höherer Anteil allogene-stammzelltransplantierter Patienten auf. Beides hatte eventuell Einfluss auf den Verlauf Katheter-assoziiierter Infektionen. Daneben könnte es sein, dass Patienten mit bereits schlechterem Allgemeinzustand, aufgrund der engmaschigeren Betreuung der Patienten auf Station 3C, auf ebendiese aufgenommen wurden und die Ergebnisse hierdurch verzerrt sind.

Während männliches Geschlecht bei Betrachtung aller CRBSI mit einem auffallend höheren Risiko assoziiert war (66% bei CRBSI vs. 57% bei keine CRBSI,  $p$  0,090), war die Häufigkeitsverteilung zwischen den Geschlechtern bei schweren Verläufen gleichmäßig. Der eventuell bestehende Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung von CRBSI im Allgemeinen scheint sich also nicht auf die Progression zu einem schweren Verlauf auszuwirken. Gleichzeitig fiel jedoch der hohe Anteil von CRBSI bei Patientinnen auf, die einen schweren Verlauf nahmen (18% der CRBSI, gegenüber 9% der CRBSI bei Männern). Dieser Zusammenhang stellte sich statistisch jedoch nicht auffällig dar ( $p$  0,226); es sei erneut auf die geringe Fallzahl und die daher stark eingeschränkte Aussagekraft der Daten verwiesen.

Mit einem Alter von 57,1 Jahren waren die Patienten mit schweren Verläufen im Durchschnitt etwas älter als die übrigen CRBSI-Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 54,8 Jahren ( $p$  0,591). Während sich im Alter der Patienten mit und ohne CRBSI kein statistisch auffälliger Unterschied zeigte, besteht hinsichtlich schwerer Verläufe eine Diskrepanz von immerhin 2,3 Jahren. Es könnte also durchaus eine Prädisposition zu schwererem Verlauf bei höherem Lebensalter bestehen. Auch Daten von Cartier et al. zeigten eine erhöhte Mortalität nach Katheterisierung bei höherem Alter (18). Ähnlich beschreiben Nørgaard et al. eine mit höherem Alter einhergehende erhöhte Mortalität aufgrund von Bakteriämien bei Patienten mit hämatologischen Malignomen (109).

Bezüglich der Diagnose fällt eine ungleiche Verteilung von Myelomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) auf: Während das Risiko für schwere Verläufe bei Myelom-Patienten geringer war, war es bei Patienten mit NHL stärker ausgeprägt. Liegedauer und eine erfolgte Stammzelltransplantation liefern beim Vergleich dieser Diagnosen keine Anhaltspunkte, die die Unterschiede erklären könnten. Allerdings ist auch hier die Aussagekraft bei einer Fallzahl von 19 bzw. 13 Patienten mit der jeweiligen Erkrankung und CRBSI begrenzt. Zudem ergaben die  $p$ -Werte keinen Anhalt für eine statistische Auffälligkeit der genannten Ergebnisse.

Patienten, die aufgrund eines schwerwiegenden Krankheitsverlaufs oder zur supportiven Therapie zentralvenös katheterisiert wurden und somit von vornherein Hinweise auf einen schweren Verlauf lieferten, durchlitten diesen auch mit höherer Wahrscheinlichkeit. Bei schwerkranken Patienten bestand also ein höheres Risiko für schwere Verläufe. Dies konnten auch Cartier et al. in ihrer multivariaten Analyse zeigen. Bei ihnen war ein höherer ASA-Score mit höherer Mortalität innerhalb von vier Wochen nach Katheteranlage assoziiert (18).

Außerdem fiel die höhere Rate von CRBSI mit schwerem Verlauf bei Patienten, welche aufgrund einer ZVK-Komplikation erneut zentralvenös katheterisiert wurden, statistisch grenzwertig auf. Bei allen CRBSI-Fällen war die für eine erneute Katheterisierung ursächliche ZVK-Komplikation der Verdacht auf oder eine gesicherte Infektion des zuvor einliegenden Katheters. Somit ist auch in diesen Fällen von bereits vor erneuter ZVK-Anlage bereits kritisch kranken Patienten auszugehen. Des Weiteren könnte eine bestehende Bakteriämie im Rahmen der CRBSI, welche zum Katheterwechsel geführt hat, die Keimabsiedelung auf den neuen ZVK begünstigen (179). So berichten Erbay et al. und Chin et al. in gemischten Patientenkollektiven von mit einem neu angelegten Katheter-assoziierten Infektionen bei 34 bzw. 42% der Patienten, bei denen der zuvor einliegende Katheter aufgrund von CRBSI entfernt wurde (180, 181). Bei Erbay et al. zeigte sich die Gabe von Blutprodukten als Risikofaktor für das erneute Auftreten einer CRBSI nach ZVK-Wechsel, was nach Ansicht der Autoren als Hinweis auf eine Assoziation mit dem Ausmaß einer bestehenden Knochenmarkssuppression gedeutet werden kann (180). Im vorliegenden Patientenkollektiv scheint letzterer Zusammenhang mit Blick auf den Verlauf von wiederholt aufgetretenen CRBSI jedoch keinen Einfluss gehabt zu haben, da keiner der schweren Verläufe bei aufgrund von CRBSI/CRBSI-Verdacht gewechselten Kathetern mit einer Neutropenie bei Entfernung einherging. Bei Chin et al. fiel unter Patienten mit erneuter CRBSI nach Katheterwechsel ein höherer Anteil an initial intensivmedizinisch Betreuten und ein auffällig höherer APACHE-II-Score auf (181). Diese Ergebnisse unterstützen oben aufgestellte These, dass ein bereits vor erstmaliger Katheterisierung und vor dem Katheterwechsel bestehender reduzierter Allgemeinzustand den verhältnismäßig häufigen schweren CRBSI-Verlauf im Rahmen von ZVK-Komplikationen (mit-)erklärt.

Während bei allogenen Stammzelltransplantierten statistisch auffällig oft schwere Verläufe auftraten, waren sie bei Patienten ohne Stammzelltransplantation relativ gesehen seltener. Neben der Therapieintensität und der daraus folgenden stärkeren Immunsuppression ist davon auszugehen, dass dieser Tatsache die oben bereits als Störfaktoren angeführten Grunderkrankungen sowie deren Therapien und die längere Liegedauer bei transplantierten Patienten zugrunde liegen.

Im Vergleich zu den CRBSI ohne schweren Verlauf gingen solche mit schwerem Verlauf nicht übermäßig häufig mit Neutropenie bei Katheteranlage oder -entfernung einher. Im Gegenteil

zeigte sich überraschenderweise eine statistisch auffällig geringe Rate von CRBSI mit schwerem Verlauf bei Neutropenie bei Entfernung. Während Neutropenie also statistisch auffällig mit der Entwicklung einer CRBSI assoziiert war, übte sie scheinbar keinen Einfluss auf den Verlauf und dessen Schweregrad aus. Möglicherweise wurde auf neutropene Patienten mit ZVK-Infektion als gleich in zweifacher Hinsicht gefährdetes Patientenkollektiv überdurchschnittlich sorgfältig geachtet und deren Betreuung intensiviert, sodass schwere Verläufe verhindert werden konnten. So begründen auch Tarpatzi et al. die bei ihnen nicht nachweisbare Assoziation zwischen CRBSI und malignen hämatologischen Erkrankungen mit einer bestmöglichen Versorgung und Überwachung (32).

Die durchschnittliche Liegedauer war bei CRBSI mit schweren Verläufen geringfügig höher als bei den übrigen CRBSI (25,1 Tage vs. 23,3 Tage). In Kombination mit dem generellen Einfluss der Liegedauer auf CRBSI in dieser Arbeit könnte dies durchaus für ein höheres Risiko schwerer Verläufe bei längerer Liegedauer sprechen. Der minimale Unterschied von nur knapp zwei Tagen begrenzt die Aussagekraft, neben der geringen Fallzahl, allerdings weiter.

Ob die dargestellten Faktoren tatsächlich Einfluss auf den Verlauf von CRBSI nahmen oder der als schwer klassifizierte Verlauf der untersuchten CRBSI lediglich eine nicht-kausale Assoziation war und die Patienten auch ohne CRBSI einen schweren Verlauf durchlitten hätten, bleibt letztlich unklar. Dass fast ein Drittel der CRBSI mit schwerem Verlauf nach Kriterien der AGIHO nur mögliche CRBSI waren, lässt einen ursächlichen Zusammenhang von CRBSI und schwerem Verlauf in diesen Fällen eher unwahrscheinlich erscheinen. Um den tatsächlichen Einfluss von CRBSI auf schwere Verläufe zu untersuchen, kämen für zukünftige Erhebungen Fall-Kontroll-Vergleiche von mit einliegendem ZVK auf Intensivstation verlegten oder verstorbenen Patienten in Frage.

### 5.3.5. Folgen Katheter-assoziiertes Infektionen

Neben der Auswertung schwerer Verläufe erfolgte auch die Bestimmung des Überlebens nach Katheteranlage in Abhängigkeit der unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. Diese Graphik (Abbildung 8) ist jedoch insofern als eingeschränkt zu betrachten, als derselbe Patient mit unterschiedlichen Kathetern mehrfach eingehen konnte. So ging ein zwölfmalig katheterisierter Patient, der nie eine CRBSI erlitt und zum Beobachtungsende lebte, auch zwölfmal in die Kaplan-Meier-Kurve ohne CRBSI ein (konkret mit Nachbeobachtungszeiträumen und somit Zensureinträgen in der Kurve zwischen 70 und 337 Tagen). Da die Kurven nie weiter als 20 Prozentpunkte, den Großteil der beobachteten Zeit sogar nur im Bereich von ca. zehn Prozentpunkten, auseinander liegen und sich mit Ausnahme der Kurve für wahrscheinliche CRBSI immer wieder schneiden, lässt diese Graphik keinen Rückschluss auf einen Einfluss Katheter-assoziiertes Infektionen auf die Überlebenschancen zu. Ursachen für die nahezu allzeit höchste

Überlebenswahrscheinlichkeit wahrscheinlicher CRBSI sind unklar, dies könnte aber eventuell durch die geringe Anzahl der einzelnen CRBSI bedingt sein. Diese geringe Fallzahl pro einzelner CRBSI-Wahrscheinlichkeit schränkt die Aussagekraft dieser Kurve ein.

## 5.4. Diskussion der Methoden

Die große Stärke dieser Arbeit besteht in der erstmaligen prospektiven Erfassung und Auswertung einer hohen Patientenzahl und deren Katheterisierungen über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten auf den hämato-/onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz. Trotz der insgesamt hohen Fallzahl besteht in Bezug auf einige Variablen oder deren Ausprägungsformen mit geringem Auftreten nur eine stark begrenzte Aussagekraft, insbesondere auch bei der Auswertung schwerer Verläufe.

Die größte Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass der Einfluss der zahlreichen Variablen nicht confirmatorisch, sondern lediglich explorativ überprüft wurde. Eine weitere Limitation besteht darin, dass keine Randomisierung stattfand. Der anlegende Arzt konnte bei Katheterisierung frei über Punktionsort und Nutzung von Sonographie entscheiden – wenngleich die bestehende Standardarbeitsanweisung eine Ultraschall-gestützte Punktion der V. jugularis interna vorsieht. Ebenso wenig bestand eine Verblindung. Dies ist allerdings dem Design in Form einer prospektiven Beobachtungsstudie geschuldet. Auf andere Art wäre keine Erfassung der vorliegenden Inzidenz möglich gewesen.

Ebenso bestehen einige Limitationen bezüglich der Datenerhebung: In einigen Fällen erfolgte das Ausfüllen der Dokumentationsbögen nicht unmittelbar nach Katheteranlage bzw. -entfernung, sondern erst verspätet und teils auch nicht durch den anlegenden bzw. die Entfernung anordnenden Arzt persönlich. Somit besteht eine gewisse Unsicherheit der auf dem Dokumentationsbogen erhobenen Daten, wenngleich diese im Nachhinein, soweit möglich, gründlich überprüft wurden. Besonders die Komplikationsrate könnte daher geringer erfasst worden sein als sie tatsächlich war. Eine Verzerrung der erfassten Vital- und Laborparameter könnte insofern vorliegen, als diese Werte im Tagesmittel und teilweise auch nur für den Tag zuvor oder danach erfasst wurden. Sinnvoller wäre hier eine konkrete Erfassung am Anlage- bzw. Entfernungstag sowie bei den Vitalparametern optimalerweise sogar zum Anlage- bzw. Entfernungszeitpunkt. Dies wäre bspw. durch unmittelbare Erfassung auf dem Dokumentationsbogen einfach umsetzbar, wobei jedoch die Dokumentation dadurch mit einem erheblichen Mehraufwand verbunden wäre und die ‚Ausfüll-Compliance‘ fraglich bliebe. Beim Wachstum mehrerer Keime aus einer Blutkultur war es in einzelnen Fällen überdies nicht genau zu ermitteln, welcher Keim für das positive Ergebnis nach der berichteten TTP ursächlich war. So könnte in gewissem Umfang die Erregerverteilung und eventuell auch die exakte CRBSI-Wahrscheinlichkeit einzelner Katheter geringfügig verfälscht worden sein. Im Hinblick auf die Diagnosestellung wurde außerdem nur die höchste CRBSI-

## Diskussion

Wahrscheinlichkeit für jeden ZVK und der oder die Erreger, der bzw. die die Diagnosekriterien hierfür erfüllt haben, gewertet. Daneben sind Aussagen zu den Stationen nur mit Bezug auf die Katheteranlage möglich, da katheterisierte Patienten teilweise zwischen den untersuchten Stationen verlegt wurden, jedoch nur die anliegende Station erfasst wurde.

Auch die Tatsache, dass die Katheteranlage gesondert zu dokumentieren war und diese Dokumentationsbögen regelmäßig auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft wurden, sowie das Wissen um die Erhebung der CRBSI-Rate können die erhobenen Daten beeinflusst haben. So berichten die Autoren der KRINKO eine möglicherweise höhere Compliance bei der Anwendung von Präventionsmaßnahmen, weil eine derartige Erfassung von den Mitarbeitern als externe Kontrolle wahrgenommen werden könnte (31). Im Rahmen dieses auch als Hawthorne-Effekt bezeichneten Phänomens könnten also Vorschriften und Standardprozeduren genauer befolgt worden sein, als es im Arbeitsalltag üblicherweise der Fall gewesen wäre. Die Relevanz dieses Effekts zeigen Beobachtungsstudien, bei denen es auch ohne Intervention zu einer signifikanten Abnahme von CRBSI kam, wie bspw. bei Gastmeier et al. (17, 19, 41, 182). Eventuell führte dies im Beobachtungszeitraum darüber hinaus zu einer früheren ZVK-Entfernung aufgrund der permanenten Erinnerung an den einliegenden Katheter und dessen Infektionsgefahr.

Außerdem sollten im Rahmen dieser Arbeit entgegen den bestehenden Empfehlungen möglichst alle Katheterspitzen nach Entfernung der mikrobiologischen Diagnostik zugeführt werden, was die CRBSI-Inzidenz möglicherweise verzerrt hat. Dies kann insbesondere im Hinblick auf mögliche CRBSI der Fall sein. Bei diesen kann der Nachweis eines typischen Erregers von der Katheterspitze in Kombination mit laborchemischen Infekthinweisen auch ohne Vorliegen klinischer Infektionszeichen bereits zur Diagnosestellung ausreichend sein.

Eine weitere Limitation liegt darin begründet, dass nur eine begrenzte Anzahl an Variablen in die binär-logistische Regressionsanalyse einbezogen werden konnte. Mit Blick auf die nicht in die multivariate Auswertung einbezogenen anliegenden Stationen und Indikationen zur Katheteranlage besteht durchaus die Möglichkeit, dass diese die als unabhängig identifizierten Variablen im Sinne eines Confoundings beeinflusst haben. Bestünden bspw. gravierende Unterschiede in der Handhabung der ZVK auf den verschiedenen Stationen oder führten die verschiedenen Indikationen zu einer massiven Beeinflussung des CRBSI-Risikos, könnte dies den in der binär logistischen Regressionsanalyse bestimmten Einfluss der Grunderkrankung, der Liegedauer, der Neutropenie bei Entfernung sowie des Geschlechts verfälscht haben.

Ebenso soll an dieser Stelle eine kritische Betrachtung der angewandten CRBSI-Definition der AGIHO der DGHO nicht fehlen. Einerseits beendet diese Definition die unklare Trennung zwischen CRBSI und CABSİ, indem sie beide mehr oder weniger zusammenführt, andererseits führt dies zu einem weiteren Verschwimmen der ohnehin schon unklaren Abgrenzungen. Zum einen sensibilisiert die Definition der AGIHO bereits bei Patienten mit



möglicher CRBSI für ebendiese und erhöht somit die Wachsamkeit für Infektionszeichen. Zum anderen könnte der Ausdruck ‚mögliche CRBSI‘ eventuell zum niederschweligen Entfernen von Kathetern und Einsatz antibiotischer Therapien führen. Wie bereits erwähnt gilt es außerdem die nicht konkret definierten klinischen und laborchemischen Infektionshinweise und den Ausschluss von Infektionen an anderer Stelle im Rahmen der Definition möglicher CRBSI zu berücksichtigen. So entsteht bei den sonst sehr konkret und objektiv gehaltenen Definitionen der AGIHO ein gewisser Interpretationsspielraum und eine lediglich für die Surveillance relevante Beeinflussbarkeit durch Datenverfügbarkeit und Dokumentationsqualität klinischer Infektionszeichen.

Besteht tatsächlich ein genereller Einfluss der Liegedauer zentralvenöser Katheter auf CRBSI wie im untersuchten Patientenkollektiv, gilt es die Angabe von Inzidenzraten bezogen auf 1000 Kathetertage kritisch zu hinterfragen. Denn werden zahlreiche Katheter mit einer Liegedauer von wenigen Tagen (und vor dem Hintergrund bei geringer Liegedauer nicht auftretender Infektionen) ausgewertet, senken diese neben der Inzidenz-Angabe in Prozent auch die Inzidenzrate stark. Dies ist bspw. auch bei den niedrigen Werten von Station 3D der Fall. McLaws et al. sehen bei einer Bestimmung der Inzidenzrate pro 1000 ZVK-Tage das Problem, dass davon ausgegangen wird, dass zum einen das Risiko pro Zeiteinheit gleich groß ist und sich zum anderen immer weiter aufsummiert (183). Beides ist jedoch wie in dieser Arbeit ersichtlich nicht der Fall. Bei McLaws et al. trug auf Intensivstation der geringere Teil der katheterisierten Patienten mit einer langen Liegedauer und höherem Infektionsrisiko zur Mehrzahl der in die Inzidenzrate einfließenden Kathetertage bei. Die Angabe einer CRBSI-Inzidenzrate pro 1000 Kathetertage spiegelte laut McLaws et al. in ihrer Studienpopulation zwar das Risiko der Mehrheit der katheterisierten Patienten wider, jedoch nicht das Risiko der Katheter, die zum Großteil der Kathetertage beitrugen (183). Dass sich von der Inzidenz und Inzidenzrate der Gesamtheit aller Katheter auch im hier untersuchten Patientenkollektiv keine Rückschlüsse auf das eigentlich vorherrschende CRBSI-Risiko in bestimmten Zeiträumen ziehen lassen, stellen die Daten in Tabelle 15 deutlich dar. Da sich sowohl Inzidenzen als auch Inzidenzraten der unterschiedlichen Zeiträume stark unterscheiden, ist es generell schwierig, diese Daten in vergleichbarer Weise darzustellen. So ist die vermutlich praktikabelste und einfachste Lösung, um vergleichende Einschätzungen zu ermöglichen, die Kombination der Angabe von Inzidenz und Inzidenzrate – idealerweise mit Darstellung von Daten bezüglich der Liegedauer.

Bei hämatologischen Patientenkollektiven findet sich in der Literatur teils auch der Bezug auf Tage, in denen der Patient neutropen war. Dies ist insofern gerechtfertigt, als der Schweregrad der Neutropenie und deren Dauer signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen bei diesen Patienten sind. Die Vergleichbarkeit mit anderen Patienten (v. a. Intensivpatienten, zu denen zahlreiche Studien und Daten vorliegen) wird hierdurch jedoch eingeschränkt (20). Da im Rahmen dieser Arbeit lediglich die Liegedauer des ZVK erhoben

und die Dauer der Neutropenie nicht erfasst wurde, ist eine solche Darstellung der Inzidenzraten bezogen auf neutropene Tage nicht möglich.

Zuletzt sei darauf verwiesen, dass die Datenerhebung auf den hämato-/onkologischen Stationen einer einzelnen Klinik stattgefunden hat und somit die Ergebnisse nicht zwangsläufig generalisierbar sind. So können neben anderen Standardprozeduren, insbesondere auch hinsichtlich prophylaktischer Maßnahmen, und einer anderen Zusammensetzung des Patientenkollektivs auch andere räumliche und strukturelle Gegebenheiten, vor allem mit Blick auf das katheteranlegende und -handhabende Personal, Einfluss auf die Vergleichbarkeit mit anderen Kliniken nehmen.

## 5.5. Fazit und Ausblick

Die in dieser Arbeit erstmals bestimmten epidemiologischen Daten für Katheter-assoziierte Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Universitätsmedizin Mainz ermöglichten das Ermitteln eines aktuellen Standpunkts und liefern damit die Basis, um Verlaufsentwicklungen feststellen und beurteilen zu können. So ist der Grundstein für eine Infektions-Surveillance von Katheterinfektionen gelegt, auf den jetzt aufgebaut werden kann und sollte. Denn „[k]ontinuierliche Surveillance senkt Infektionsraten“ (31) und die bloße Rückmeldung dieser Daten an Katheteranlegende und -handhabende, also an Pflegekräfte und Ärzte, kann zu einer erhöhten Compliance und Hygiene führen und so zu einer CRBSI-Reduktion beitragen (17, 19, 41, 182). Vor allem vor dem von Worth et al. und der KRINKO berichteten Hintergrund, dass ein großer Teil der bei hämatologischen Patienten auftretenden Katheterinfektionen vermieden werden kann, sollte eine Reduktion der im Vergleich im Mittelfeld liegenden CRBSI-Inzidenz angestrebt und deren Auftreten weiterhin überwacht werden (20, 31).

Aufgrund der langen Liegedauer bis zum Auftreten von CRBSI im untersuchten Patientenkollektiv und dem somit vorherrschenden intraluminalen Infektionsweg gilt es, die korrekte Handhabung zentralvenöser Katheter in den Vordergrund zu stellen und außerdem anwesende Katheter immer wieder kritisch auf deren Indikation und Notwendigkeit zu prüfen. Neben den offensichtlichen Risiken für die Gesundheit der Patienten als wichtigstem Anlass nach geringeren CRBSI-Raten zu streben, gibt es eine Reihe weiterer (auch betriebswirtschaftlicher) Gründe, die für die Vermeidung von CRBSI sprechen. So belegen Patienten mit Katheterinfektion bspw. Behandlungsplätze, welche dann nicht wie geplant für andere Patienten zur Verfügung stehen (31, 184).

Die weiteren identifizierten unabhängigen Risikofaktoren, nämlich männliches Geschlecht, Neutropenie bei Entfernung und zugrundeliegende Erkrankung können helfen, besonders CRBSI-gefährdete Patienten zu erkennen, sodass diese engmaschig überwacht werden können. Gleiches gilt bei der Verabreichung immunsuppressiver Medikamente, wobei

erniedrigte Leukozyten und Thrombozyten als Hinweis auf die aggressive Therapie verstanden werden können. Bei der Infektionserkennung können daneben die nur in univariater Analyse untersuchten aber auffälligen Werte für Herzfrequenz, Körpertemperatur und CRP helfen.

Zur Evaluation weiterer potentieller Einflussfaktoren ist bei zukünftigen Erhebungen eine Erfassung von Komorbiditäten (neben der Grunderkrankung), von weiteren Katheterspezifischen Daten (wie der Lumen-Anzahl, dem Wechsel des Pflasters und des Infusionsbestecks) sowie eine Erfassung der Häufigkeit, mit der Manipulationen am Katheter stattfinden, sinnvoll. Weil das größte Risiko für eine Katheter-assoziierte Infektion im Katheter selbst und sämtlichen an ihm durchgeführten Maßnahmen steckt, wäre eine Verlaufsbeobachtung von Kathetern nach aseptischer Anlage ohne jegliche weitere Manipulation interessant. Aus ethischen Gründen ist eine Katheterisierung ohne Indikation allerdings nicht vertretbar. Da neben der Grunderkrankung auch der Krankheitsschweregrad zu einer längeren Liegedauer führen kann und somit als Confounder zwischen Liegedauer und Infektionsrate eine Rolle spielen könnte, sollte auch dieser in weiteren Analysen berücksichtigt werden (9). Des Weiteren könnte ein Blick auf die Dauer der Neutropenie insgesamt, statt der in dieser Arbeit nur blitzlichtartigen Betrachtung bei Katheteranlage und -entfernung, neue Erkenntnisse liefern. Ebenso sollte eine konkrete Erfassung der über den ZVK applizierten Medikamente (Chemotherapie, Antibiose, parenterale Ernährung etc.) erfolgen, um über den Einfluss der Katheterindikation hinausgehende Aussagen diesbezüglich treffen zu können. Die Katheterpflege betreffend wäre eine Untersuchung des Einflusses der herrschenden Nurse-to-Patient-Ratio wünschenswert. Bei einer geringeren pro Pflegekraft zu betreuenden Patientenzahl ist bspw. eine bessere Betreuung des einzelnen Patienten zu erwarten, was wiederum u. a. mit einer korrekteren Katheterhandhabung und -hygiene sowie einer früheren Detektion lokaler Katheterinfektionen einhergehen könnte. Darüber hinaus sollte erhoben werden, mit welcher Frequenz Inspektionen der Eintrittsstelle stattfinden, und ob bei der Katheterhandhabung durch Ärzte und Pflegekräfte die „*Einhaltung von Hygieneregeln*“ erfolgt (8). Außerdem könnte die Ermittlung der Rate nicht mehr indizierter Katheter dabei helfen, zu erkennen, ob ein Potential zur Reduktion nicht notwendiger Kathetertage und damit auch zur CRBSI-Reduktion besteht. Dies würde den Fokus auf eine zügige Katheterentfernung nach Erlöschen der Indikation richten – bspw. erzielbar durch eine gezielte tägliche Evaluation dieses Sachverhalts (142). Zwar könnte auch eine Ermittlung asymptomatischer Thrombosen neue Erkenntnisse erbringen, ginge jedoch mit einem gewissen personellen Aufwand einher, da eine sonographische Untersuchung der Gefäße erfolgen müsste.

Da bereits 2002 von Crnich et al. ein voranschreitender Mangel an Pflegepersonal und eine Assoziation von Unterbesetzung in der Pflege mit erhöhten CRBSI-Raten beschrieben wurde und nach Ansicht der Autoren daher neue Präventionsstrategien erforderlich sind, könnte ein von Zingg et al. beschriebener zukünftiger Ansatzpunkt durchaus erfolgsversprechend sein (2,

## Diskussion

13). Sie können sich neuartige Katheter-Materialien aus der Nanotechnologie vorstellen, welche die Ausbildung eines Biofilms verhindern und somit in die Pathogenese von CRBSI eingreifen. Dies wäre auch insofern hilfreich, als dass nicht nur beeinflussbare CRBSI-Risikofaktoren existieren, sondern auch intrinsische und kaum beeinflussbare wie Immunsuppression oder Grunderkrankung (13).

Da es bis zur Entwicklung solcher Materialien wahrscheinlich noch ein langer Weg ist, bleibt bis dahin nichts anderes als die Prophylaxe bezüglich CRBSI zu optimieren – ggf. mit Bündelung von evidenzbasierten Präventionsmaßnahmen, um eine höhere Compliance zu erzielen – und bei einliegenden Kathetern stets wachsam gegenüber Infekthinweisen zu bleiben sowie, falls notwendig, frühzeitig therapeutische Maßnahmen zu ergreifen (19).

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte das Auftreten Katheter-assoziiertes Blutstrominfektionen nach der Definition der AGIHO der DGHO sowie deren Verlauf und assoziierte Risikofaktoren in 606 Kathetern bei 326 Patienten auf vier hämato-/onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz. Die unterschiedlichen CRBSI-Wahrscheinlichkeiten traten mit einer Inzidenz von 19% und 11,4 pro 1000 ZVK-Tage auf, wobei diese erhöhten Ergebnisse zum Teil der angewandten Definition geschuldet sind. Die Inzidenz gesicherter CRBSI betrug 7% und sie kamen mit einer Inzidenzrate von 4,0 pro 1000 Kathetertage vor. Im Vergleich mit verschiedenen Patientenpopulationen und deren CRBSI-Häufigkeit in der Literatur liegen die erhobenen Daten somit im Mittelfeld. Gegenüber den von Schalk et al. ebenfalls an hämatologischen Patienten ermittelten Daten traten gesicherte CRBSI jedoch vermehrt auf, sodass hier durchaus noch Potential zur CRBSI-Reduktion zu bestehen scheint.

Die häufigsten im Zusammenhang mit CRBSI auftretenden Erreger waren *Staphylococcus epidermidis* und andere Koagulase-negative Staphylokokken. Diese waren auch im Großteil der in 12% aller CRBSI-Fälle auftretenden schweren Verläufe mit Intensivverlegung oder Versterben des Patienten ursächliche Erreger der Katheter-assoziierten Infektion. Prozentual gesehen gingen jedoch CRBSI durch *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* häufiger mit einem schweren Verlauf einher.

Von den zahlreichen untersuchten Parametern zeigten sich in univariater Analyse männliches Geschlecht, zugrundeliegende Diagnose, Indikation zur Katheterisierung, eine erfolgte Stammzelltransplantation, Kathetertyp, Liegedauer, anlegende Station, Neutropenie bei Anlage und Entfernung sowie einige Vital- und Laborparameter bei Entfernung als statistisch auffällig mit CRBSI assoziiert. Bezüglich der Parameter, die bei den untersuchten Katheterisierungen keinen statistisch auffälligen Zusammenhang mit CRBSI zeigten, sei v. a. auf den Punktionsort, die Sonographie-Nutzung und aufgetretene Komplikationen im Rahmen der Katheteranlage sowie die Berufserfahrung des Katheteranlegenden hingewiesen. Dabei fielen eine insgesamt hohe Nutzung von Ultraschall bei der Katheteranlage sowie eine niedrige Rate an Komplikationen, vor allem auch an schwerwiegenden Komplikationen, auf. Weder die Berufserfahrung noch der Einsatz von Sonographie hatten dabei Einfluss auf das Komplikationsrisiko bei der ZVK-Anlage.

In multivariater Analyse weiterhin statistisch auffällig und somit unabhängig mit CRBSI assoziiert zeigten sich von den eingeschlossenen Parametern die Katheterisierungsdauer, eine bei Katheterentfernung bestehende Neutropenie sowie akute Leukämien und deren Vorstufen und solide Tumoren / anderes. Während Patienten mit soliden Tumoren / anderes ein deutlich niedrigeres CRBSI-Risiko hatten, war die Wahrscheinlichkeit eine CRBSI zu erleiden für Patienten mit akuten Leukämien und deren Vorstufen am größten. Auch eine beim Ziehen des Katheters vorliegende Neutropenie war mit einem stark erhöhten Infektionsrisiko

## Zusammenfassung

vergesellschaftet. Daneben zeigte sich die Liegedauer als einziger beeinflussbarer Faktor, welcher unabhängig mit einer erhöhten CRBSI-Wahrscheinlichkeit assoziiert war.

Unterschiede im Verlauf Katheter-assoziiertes Infektionen sind aufgrund der geringen Fallzahl nur limitiert zu beurteilen. Schwere Verläufe traten bei geringfügig höherem mittlerem Alter, etwas längerer Liegedauer, gehäuft bei NHL, schwerwiegendem Krankheitsverlauf und nach allogener Stammzelltransplantation sowie vermehrt bei Punktion der V. subclavia auf. Der Nachweis von Erregerspezies, die insbesondere bei Immunsuppression auftreten, wie *Candida* spp. oder *Pseudomonas* spp., kann wahrscheinlich auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hinweisen.

Aufgrund der langen Dauer der Katheterisierung bis zum Auftreten von CRBSI ist von einem Vorherrschen des intraluminalen Infektionsweges, bei dem v. a. manipulierte Katheterteile wie Hub oder Verschlussstopfen pathogenetisch eine Rolle spielen, auszugehen. Im Zentrum der Bemühungen um eine CRBSI-Reduktion sollten daher neben einer weiteren Surveillance Katheter-assoziiertes Infektionen Präventionsmaßnahmen, wie die frühestmögliche Katheterentfernung und eine strikte Einhaltung von Hygienerichtlinien – erzielbar u. a. durch konsequente Personalschulungen und ausreichende Personalschlüssel – stehen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(1):239-59.
2. Crnich CJ, Maki DG. The Promise of Novel Technology for the Prevention of Intravascular Device—Related Bloodstream Infection. I. Pathogenesis and Short-Term Devices. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34(9):1232-42.
3. Schalk E, Hanus L, Farber J, Fischer T, Heidel FH. Prediction of central venous catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) in patients with haematologic malignancies using a modified Infection Probability Score (mIPS). *Ann Hematol.* 2015;94(9):1451-6.
4. Boersma RS, Jie KS, Verbon A, van Pampus EC, Schouten HC. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2008;19(3):433-42.
5. Worth LJ, Seymour JF, Slavin MA. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Support Care Cancer.* 2009;17(7):811-8.
6. Nosari A, Nichelatti M, De Gasperi A, Nador G, Anghileri M, Mazza E, et al. Incidence of sepsis in central venous catheter-bearing patients with hematologic malignancies: preliminary results. *J Vasc Access.* 2004;5(4):168-73.
7. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(2):162-7.
8. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Onkopedia Leitlinien ZVK Infektionen: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2015 [Available from: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/zvk-infektionen>].
9. Dix CH, Yeung DT, Rule ML, Ma DD. Essential, but at what risk? A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. *Intern Med J.* 2012;42(8):901-6.
10. Krause R, Schilcher G, Zollner-Schwetz I. Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen. *Wiener klinische Wochenschrift Education.* 2015;10(1):29-43.
11. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2017;60(2):216-30.
12. Muller-Premru M, Cernelc P. Molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci in haematological patients with neutropenia. *Epidemiol Infect.* 2004;132(5):921-5.
13. Zingg W, Cartier-Fassler V, Walder B. Central venous catheter-associated infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(3):407-21.
14. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of Oncology.* 2014;25(5):936-47.
15. Worth LJ, Kennon J, Patil S, Cheng AC. Challenges in performing surveillance for central line associated bacteraemia in haematology-oncology units. *Intern Med J.* 2013;43(4):466-7.
16. Worth LJ, Brett J, Bull AL, McBryde ES, Russo PL, Richards MJ. Impact of revising the National Nosocomial Infection Surveillance System definition for catheter-related bloodstream infection in ICU: reproducibility of the National Healthcare Safety Network case definition in an Australian cohort of infection control professionals. *Am J Infect Control.* 2009;37(8):643-8.
17. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect.* 2006;64(1):16-22.

18. Cartier V, Haenny A, Inan C, Walder B, Zingg W. No association between ultrasound-guided insertion of central venous catheters and bloodstream infection: a prospective observational study. *J Hosp Infect.* 2014;87(2):103-8.
19. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162-93.
20. Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer.* 2007;109(7):1215-26.
21. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-10):1-29.
22. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1996;24(4):262-77.
23. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. März 2020 (BGBl. I S. 587) geändert worden ist.
24. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1305-9.
25. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H. Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect.* 2014;68(1):58-61.
26. Bouzidi H, Emirian A, Marty A, Chachaty E, Laplanche A, Gachot B, et al. Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of *Staphylococcus aureus* long-term catheter-related sepsis. *J Hosp Infect.* 2018;99(2):192-9.
27. Park KH, Lee MS, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2566-72.
28. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Creixems M, et al. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):E129-35.
29. Gits-Muselli M, Villiers S, Hamane S, Bercot B, Donay JL, Denis B, et al. Time to and differential time to blood culture positivity for assessing catheter-related yeast fungaemia: A longitudinal, 7-year study in a single university hospital. *Mycoses.* 2020;63(1):95-103.
30. Sihler KC, Chenoweth C, Zalewski C, Wahl W, Hyzy R, Napolitano LM. Catheter-related vs. catheter-associated blood stream infections in the intensive care unit: incidence, microbiology, and implications. *Surg Infect (Larchmt).* 2010;11(6):529-34.
31. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2017;60(2):171-206.
32. Tarpatzi A, Avlami A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanou I, Katsandri A, et al. Incidence and risk factors for central vascular catheter-related bloodstream infections in a tertiary care hospital. *New Microbiol.* 2012;35(4):429-37.
33. Raad I, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA.* 1994;271(13):1014-6.
34. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998;351(9106):893-8.
35. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):62-7.
36. Friedrichs A. Katheter-assoziierte Infektionen. In: Lehnert H, editor. SpringerReference Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-10.
37. Gaynes R, Jacob JT. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. 2019 [cited December 11, 2019]. In: UpToDate [Internet]. [cited December 11, 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-catheter-related-infection-epidemiology-pathogenesis-and-microbiology>.



38. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):118-23.
39. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1220-9.
40. Mermel LA. What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis.* 2011;52(2):211-2.
41. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):645-57.
42. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Grießhammer M, Jost E, et al. Onkopedia Leitlinien Thrombozytopenien: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2019 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien>].
43. Infected Long-term Intravascular Access Devices in Adults Leeds Teaching Hospitals NHS Trust; 2009 [updated June 15, 2018; cited January 06, 2022. Available from: <http://hlp.leedsth.nhs.uk/detail.aspx?id=1680>].
44. Lal S CP, Nightingale J and the BIFA Committee. Management of Catheter Related Blood Stream Infections (CRBSIs). 2019 [cited January 06, 2022. Available from: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/bifa/recommendations-on-management-of-crbsi.pdf>].
45. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):451-66.
46. McBryde ES, Tilse M, McCormack J. Comparison of contamination rates of catheter-drawn and peripheral blood cultures. *J Hosp Infect.* 2005;60(2):118-21.
47. Beutz M, Sherman G, Mayfield J, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical utility of blood cultures drawn from central vein catheters and peripheral venipuncture in critically ill medical patients. *Chest.* 2003;123(3):854-61.
48. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.
49. O'Flaherty N, Crowley B. How to use central venous catheter tip cultures. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(2):69-74.
50. Mrozek N, Lautrette A, Aumeran C, Laurichesse H, Forestier C, Traore O, et al. Bloodstream infection after positive catheter cultures: what are the risks in the intensive care unit when catheters are routinely cultured on removal? *Crit Care Med.* 2011;39(6):1301-5.
51. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;46(1):114-8.
52. Tejedor SC, Tong D, Stein J, Payne C, Dressler D, Xue W, et al. Temporary central venous catheter utilization patterns in a large tertiary care center: tracking the "idle central venous catheter". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(1):50-7.
53. Schroder C, Schwab F, Behnke M, Breier AC, Maechler F, Piening B, et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):799-806.
54. Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 5:S340-3.
55. Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, et al. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227772.
56. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect.* 2011;78(1):26-30.

57. Digiorgio MJ, Fatica C, Oden M, Bolwell B, Sekeres M, Kalaycio M, et al. Development of a modified surveillance definition of central line-associated bloodstream infections for patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(9):865-8.
58. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H, Lameris JS, Kluytmans JA, Behrendt MD, et al. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating theater versus insertion in the radiology suite. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1304.
59. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A, Juve E, Castellsague X, Berlanga J, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(9):2200-4.
60. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection.* 2014;42(1):31-6.
61. Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care.* 2005;9(6):R631-5.
62. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1159-71.
63. Yoshida J, Ishimaru T, Kikuchi T, Matsubara N, Asano I. Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines: a 24-month study. *Am J Infect Control.* 2011;39(7):e39-43.
64. Biehl LM, Huth A, Panse J, Kramer C, Hentrich M, Engelhardt M, et al. A randomized trial on chlorhexidine dressings for the prevention of catheter-related bloodstream infections in neutropenic patients. *Ann Oncol.* 2016;27(10):1916-22.
65. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S, Othman TB, Achour W, Lakhali A, et al. Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7864-70.
66. Lorente L, Martin MM, Vidal P, Rebollo S, Ostabal MI, Sole-Violan J, et al. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care.* 2014;18(5):564.
67. Tacconelli E, Tumbarello M, Pittiruti M, Leone F, Lucia MB, Cauda R, et al. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16(3):203-9.
68. Gowardman JR, Montgomery C, Thirlwell S, Shewan J, Idema A, Larsen PD, et al. Central venous catheter-related bloodstream infections: an analysis of incidence and risk factors in a cohort of 400 patients. *Intensive Care Med.* 1998;24(10):1034-9.
69. Guembe M, Rodriguez-Creixems M, Sanchez-Carrillo C, Perez-Parra A, Martin-Rabadan P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1575-9.
70. Rabensteiner J, Theiler G, Duettmann W, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Valentin T, et al. Detection of central venous catheter-related bloodstream infections in haematooncological patients. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(8):824-32.
71. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut? *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33(12):1959-67.
72. Zakhour R, Chaftari AM, Raad, II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(11):e241-e50.
73. Jacob JT, Gaynes R. Intravascular catheter-related infection: Prevention. 2019 [cited December 11, 2019]. In: UpToDate [Internet]. [cited December 11, 2019]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/intravascular-catheter-related-infection-prevention?topicRef=3806&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/intravascular-catheter-related-infection-prevention?topicRef=3806&source=see_link).
74. Reed CR, Sessler CN, Glauser FL, Phelan BA. Central venous catheter infections: concepts and controversies. *Intensive Care Med.* 1995;21(2):177-83.

75. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1688-90.
76. Zurcher M, Tramer MR, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single-versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(1):177-82.
77. Parameswaran R, Sherchan JB, Varma DM, Mukhopadhyay C, Vidyasagar S. Intravascular catheter-related infections in an Indian tertiary care hospital. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(6):452-8.
78. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2725-32.
79. Warren DK, Zack JE, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a nonteaching, community medical center. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1959-63.
80. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2014-20.
81. Bernard RW, Stahl WM. Subclavian vein catheterizations: a prospective study. I. Non-infectious complications. *Ann Surg.* 1971;173(2):184-90.
82. Bernard RW, Stahl WM, Chase RM, Jr. Subclavian vein catheterizations: a prospective study. II. Infectious complications. *Ann Surg.* 1971;173(2):191-200.
83. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(6):700-7.
84. Nagashima G, Kikuchi T, Tsuyuzaki H, Kawano R, Tanaka H, Nemoto H, et al. To reduce catheter-related bloodstream infections: is the subclavian route better than the jugular route for central venous catheterization? *J Infect Chemother.* 2006;12(6):363-5.
85. Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med.* 2002;30(2):454-60.
86. Collignon P, Soni N, Pearson I, Sorrell T, Woods P. Sepsis associated with central vein catheters in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1988;14(3):227-31.
87. Heidenreich D, Hansen E, Kreil S, Nolte F, Jawhar M, Hecht de Gutierrez A, et al. Influence of the Insertion Site on Central Venous Catheter-Related Complications in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(6):1189-94.
88. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):CD004084.
89. Luft D, Schmoor C, Wilson C, Widmer AF, Bertz H, Frei R, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infection and colonisation of insertion site and catheter tip. What are the rates and risk factors in haematology patients? *Ann Hematol.* 2010;89(12):1265-75.
90. Marik PE, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2479-85.
91. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL, Currie BP, Aldrich TK, Bryan-Brown CW, et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med.* 2005;33(1):13-20; discussion 234-5.
92. Lordick F, Hentrich M, Decker T, Hennig M, Pohlmann H, Hartenstein R, et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol.* 2003;120(6):1073-8.

93. Barrera R, Mina B, Huang Y, Groeger JS. Acute complications of central line placement in profoundly thrombocytopenic cancer patients. *Cancer*. 1996;78(9):2025-30.
94. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, Rosendaal FR, Guiot HF, van der Meer FJ, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2655-60.
95. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, Patrianakos AP, Kouraklis G, Poularas J, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care*. 2006;10(6):R162.
96. Gualtieri E, Deppe SA, Sipperly ME, Thompson DR. Subclavian venous catheterization: greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance. *Crit Care Med*. 1995;23(4):692-7.
97. Mehta N, Valesky WW, Guy A, Sinert R. Systematic review: is real-time ultrasonic-guided central line placement by ED physicians more successful than the traditional landmark approach? *Emerg Med J*. 2013;30(5):355-9.
98. Hind D, Calvert N, McWilliams R, Davidson A, Paisley S, Beverley C, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7411):361.
99. Airapetian N, Maizel J, Langelle F, Modeliar SS, Karakitsos D, Dupont H, et al. Ultrasound-guided central venous cannulation is superior to quick-look ultrasound and landmark methods among inexperienced operators: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1938-44.
100. Turker G, Kaya FN, Gurbet A, Aksu H, Erdogan C, Atlas A. Internal jugular vein cannulation: an ultrasound-guided technique versus a landmark-guided technique. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(10):989-92.
101. Martin MJ, Husain FA, Piesman M, Mullenix PS, Steele SR, Andersen CA, et al. Is routine ultrasound guidance for central line placement beneficial? A prospective analysis. *Curr Surg*. 2004;61(1):71-4.
102. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med*. 1992;327(15):1062-8.
103. Werner H, Kuntsche J. [Infection in the elderly--what is different?]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2000;33(5):350-6.
104. Schalk E, Färber J, Fischer T, Heidel FH. Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections in Obese Hematologic Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36(8):995-6.
105. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1821-9.
106. Schalk E, Hentrich M. Overweight or obesity are not risk factors for central venous catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2021:1-3.
107. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG, et al. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(2):137-42.
108. Buetti N, Souweine B, Mermel L, Mimos O, Ruckly S, Loiodice A, et al. Obesity and risk of catheter-related infections in the ICU. A post hoc analysis of four large randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2021;47(4):435-43.
109. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Rothman KJ, Sorensen HT. Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2006;132(1):25-31.
110. Morano SG, Coppola L, Latagliata R, Berneschi P, Chistolini A, Micozzi A, et al. Early and late complications related to central venous catheters in hematological malignancies: a retrospective analysis of 1102 patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014011.

111. Rotstein C, Brock L, Roberts RS. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(8):451-8.
112. Axnick KJ. Infection control considerations in the care of the immunosuppressed patient. *CCQ.* 1980;3:79-88.
113. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S105-17.
114. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *Journal of postgraduate medicine.* 2005;51 Suppl 1:S42-8.
115. Schalk E, Toelle D, Schulz S, Einhell S, Prinz J, Pelzer BW, et al. Identifying haematological cancer patients with high risk for central venous catheter (CVC)-related bloodstream infections at the time point of CVC insertion. 2019. In: 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 13-16, 2019, Amsterdam, The Netherlands (abstract P2556) [Internet]. Available from: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=69347](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=69347).
116. Celebi H, Akan H, Akcaglayan E, Ustun C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(2):211-4.
117. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infect Dis Health.* 2020;25(1):22-9.
118. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):256-66.
119. Uharek L. 139e Hämatopoetische Stammzelltransplantation. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 19. Auflage ed: ABW Verlag; 2016.
120. McDonald MK, Culos KA, Gatwood KS, Prow C, Chen H, Savani BN, et al. Defining Incidence and Risk Factors for Catheter-Associated Bloodstream Infections in an Outpatient Adult Hematopoietic Cell Transplantation Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2081-7.
121. Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, Costerton J, Sabharwal U, Bodey G, et al. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(2):134-7.
122. Mer M, Duse AG, Galpin JS, Richards GA. Central venous catheterization: a prospective, randomized, double-blind study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):19-26.
123. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:10.
124. Carmon M, Rimon B, Freund HR. Candida sepsis during total parenteral nutrition: An endogenous infection indicating the severity of patients' disease state. *Clin Nutr.* 1992;11(4):240-3.
125. Dettenkofer M, Wenzler-Rottele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):926-31.
126. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-40.
127. Tölle D, Hentrich M, Pelzer BW, Kremer P, Einhell S, Schulz S, et al. Impact of neutropenia on central venous catheter-related bloodstream infections in patients with

- hematological malignancies at the time of central venous catheter insertion: A matched-pair analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(10):1204-6.
128. Holland SM, Gallin JI, Westermann J. Erkrankungen der Granulozyten und Monozyten. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al., editors. *Harrisons Innere Medizin.* 19. Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016. p. 504-14.
  129. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, Solter E, Samra Z, Stein J, et al. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect.* 2006;62(3):358-65.
  130. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(5):340-7.
  131. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, Babikir R, Finke J, Frank U, et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(9):795-801.
  132. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunnelled central venous catheters. *Cancer.* 1995;75(6):1367-75.
  133. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):83-101.
  134. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, Martin JB, Misset B, Renaud B, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest.* 1998;114(1):207-13.
  135. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol.* 2005;129(6):811-7.
  136. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist.* 2004;9(2):207-16.
  137. Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4575-80.
  138. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andreumont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol.* 1990;28(11):2520-5.
  139. Moro ML, Viganò EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15(4 Pt 1):253-64.
  140. Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Triple- vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. *Arch Intern Med.* 1989;149(5):1139-43.
  141. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med.* 1990;18(10):1073-9.
  142. Cload B, Day AG, Ilan R. Evaluation of unnecessary central venous catheters in critically ill patients: a prospective observational study. *Can J Anaesth.* 2010;57(9):830-5.
  143. Rotz S, Sopirala MM. Assessment beyond central line bundle: audits for line necessity in infected central lines in a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2012;40(1):88-9.
  144. Uldall PR, Merchant N, Woods F, Yarworski U, Vas S. Changing subclavian haemodialysis cannulas to reduce infection. *Lancet.* 1981;1(8234):1373.
  145. Cook D, Randolph A, Kernerman P, Cupido C, King D, Soukup C, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1417-24.
  146. Schalk E, Biehl LM, Färber J, Schlüter D, Vehreschild MJGT, Fischer T. Determination of a Cutoff Time Point for Prophylactic Exchange of Central Venous Catheters for Prevention of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections in Patients with

- Hematological Malignancies. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2017;38(7):888-9.
147. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1073-80.
  148. Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, Dimopoulou I, Armaganidis AE. Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2283-9.
  149. Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2015;43(1):29-36.
  150. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stutzer H, Salzberger B, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(12):905-11.
  151. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):231-44.
  152. Rosenthal VD, Guzman S, Pezzotto SM, Crnich CJ. Effect of an infection control program using education and performance feedback on rates of intravascular device-associated bloodstream infections in intensive care units in Argentina. *Am J Infect Control*. 2003;31(7):405-9.
  153. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, Chen A, Prentice D, Fraser VJ, et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest*. 2004;126(5):1612-8.
  154. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, Gledhill KS, Streed SA, Kiger B, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):641-8.
  155. Fraenkel DJ, Rickard C, Lipman J. Can we achieve consensus on central venous catheter-related infections? *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(5):475-90.
  156. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(1):12-7.
  157. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(3):150-8.
  158. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35(1):76-81.
  159. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ, Brennan P, Venezia RA, Keen J, et al. Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(12):916-25.
  160. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of Central Venous Catheters in Patients with Cancer and Candidemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(8):1119-27.
  161. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(8):646-9.
  162. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia According to Compliance with Recommendations of Infectious Diseases Specialists: Experience with 244 Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(3):478-86.
  163. Cornely OA, Mellinger SC. Fieber bei Krebspatienten. *Dtsch med Wochenschr*. 2017;142(13):961-8.
  164. Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(4):329-33.
  165. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1715-22.

166. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Rottele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(3):173-8.
167. Bauer I, Bauer M, Raddatz A, Luedtke C, Werth M, Silomon M, et al. Einfluss des Geschlechts auf die stimulierbare Zytokinantwort bei Patienten mit schwerer Sepsis. *Der Anaesthetist.* 2006;55(5):515-27.
168. Pelzer U, Jühling A. 103e Grundlagen der Krebstherapie. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 19. Auflage ed: ABW Verlag; 2016.
169. Arnheim K. Infektionen bei Tumorpatienten: Wie vermeiden, wie behandeln? *Onkologische Welt.* 2017;08(06):288-9.
170. Juarso E, Kiehl M, Buchholz M, Weißinger F. Infektionen als Notfall der Onkologie. *Der Onkologe.* 2019.
171. Larson RA. Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults. 2022 [cited January, 14, 2022]. In: UpToDate [Internet]. [cited January, 14, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-medically-fit-adults>.
172. Negrin RS. Early complications of hematopoietic cell transplantation. 2020 [cited January, 14, 2022]. In: UpToDate [Internet]. [cited January, 14, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/early-complications-of-hematopoietic-cell-transplantation>.
173. See I, Soe MM, Epstein L, Edwards JR, Magill SS, Thompson ND. Impact of removing mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infections from central line-associated bloodstream infection rates in the National Healthcare Safety Network, 2014. *Am J Infect Control.* 2017;45(3):321-3.
174. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, et al. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(2):119-24.
175. Maschmeyer G, Sandherr M. Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Der Internist.* 2009;50(2):187-202.
176. Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2019;54(01):10-20.
177. Kappstein I. Nosokomiale Infektionen : Prävention, Labordiagnostik, antimikrobielle Therapie. 4., vollst. neu bearb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.2009.
178. Dempfle CE. Gerinnungsstörungen bei Sepsis. *Hamostaseologie.* 2005;25(02):183-9.
179. Lee Y-M, Ryu B-H, Hong SI, Cho O-H, Hong K-W, Bae I-G, et al. Clinical impact of early reinsertion of a central venous catheter after catheter removal in patients with catheter-related bloodstream infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2021;42(2):162-8.
180. Erbay A, Ergönül O, Stoddard GJ, Samore MH. Recurrent catheter-related bloodstream infections: Risk factors and outcome. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2006;10(5):396-400.
181. Chin BS, Han SH, Lee HS, Jeong SJ, Choi H, Kim CO, et al. Risk factors for recurrent catheter-related infections after catheter-related bloodstream infections. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2010;14(1):e16-21.
182. Gastmeier P, Geffers C. Prevention of catheter-related bloodstream infections: analysis of studies published between 2002 and 2005. *J Hosp Infect.* 2006;64(4):326-35.
183. McLaws ML, Berry G. Nonuniform risk of bloodstream infection with increasing central venous catheter-days. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(8):715-9.
184. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *APMIS.* 2017;125(4):365-75.



## 8. Anhang

### 8.1. Diagnostische Kriterien für CRBSI nach AGIHO der DGHO

#### 8.1.1. Aus den 2012 überarbeiteten Leitlinien (14)

Diagnosis	Criteria (I)	Criteria (II)
'Definite' CRBSI	Growth of same pathogen from blood culture of peripheral vein and from culture of CVC tip Growth of same pathogen from blood culture of CVC and from blood culture of peripheral vein	$\pm$ <i>in vitro</i> susceptibility testing results in the same resistance pattern (AI) [10] <b>and</b> DTTP $\geq$ 2 h (AII) <b>or</b> , for quantitative blood cultures, a $\geq$ 3-fold greater colony count of microbes grown from blood culture of CVC than the colony count from a peripheral vein (AII) [5, 10, 11]
'Probable' CRBSI	Growth of the same pathogen from blood culture of CVC and from blood culture of peripheral vein	<b>and</b> no criteria for definitive CRBSI <b>and</b> detection of coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> or <i>Candida</i> spp. <b>and</b> exclusion of other infection sites (BIII)
Exit site infection	Clinical signs of infection $\leq$ 2 cm from the catheter exit	<b>and</b> BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
Tunnel infection (Hickman and Broviac catheter)	Clinical signs of infection $>$ 2 cm from catheter exit site along the subcutaneous part of catheter	<b>and</b> BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
Pocket infection (implanted port system)	Clinical signs of infection of subcutaneous pocket	<b>and</b> BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
'Possible' CRBSI		
Catheter colonization	Growth of pathogen from CVC tip ( $>$ 15 CFU in semiquantitative/ $>$ 100 CFU in quantitative culture) Pathogen detected in blood culture that is typically causing CRI ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.) Remission of fever in $<$ 48 h after CVC removal	<b>and</b> clinical or laboratory signs of infection (e.g. leukocytosis or elevated C-reactive protein) <b>and</b> no BSI (BIII) <b>and</b> no other focus identified (BIII) <b>and</b> no other focus identified (BIII)

CRBSI, catheter-related bloodstream infection; BSI, bloodstream infection; CFU, colony-forming unit; CVC, central venous catheter; DTTP, differential time to positivity of CVC blood culture and peripheral blood culture; CRI, catheter-related infection.

#### 8.1.2. Aus den 2020 überarbeiteten Leitlinien (1)

Diagnosis	Criteria (I)	Criteria (II)
Definite CRBSI	Growth of same pathogen from blood culture of peripheral vein and from culture of CVC tip Growth of same pathogen from blood culture of CVC and from blood culture of peripheral vein	$\pm$ <i>in vitro</i> susceptibility testing results in the same resistance pattern (AI) [12] And DTTP $\geq$ 2 h (AII) or, for quantitative blood cultures, a $\geq$ 3-fold greater colony count of pathogens grown from blood culture of CVC than the colony count from a peripheral vein (AII) [1, 12, 13] DTTP $>$ 2 h is inaccurate to rule out CRBSI in patients with detection of <i>S. aureus</i> [14, 15] or <i>Candida</i> spp. [16–19] (DII)
Probable CRBSI	Growth of the same pathogen from blood culture of CVC and from blood culture of peripheral vein	And no criteria for definitive CRBSI And detection of coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , or <i>Candida</i> spp. And exclusion of other infection sites (BIII)
Exit-site infection	Clinical signs of infection $\leq$ 2 cm from the CVC exit	And BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
Tunnel infection (Hickman and Broviac catheter)	Clinical signs of infection $>$ 2 cm from CVC exit site along the subcutaneous part of CVC	And BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
Pocket infection (implanted port system)	Clinical signs of infection of subcutaneous pocket	And BSI without criteria for definitive CRBSI (BIII)
Possible CRBSI		
CVC colonization	Growth of pathogen from CVC tip ( $>$ 15 CFU in semiquantitative/ $>$ 100 CFU in quantitative culture) Pathogen detected in blood culture that is typically causing CRI ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.) Remission of fever in $<$ 48 h after CVC removal	And clinical or laboratory signs of infection (e.g., leukocytosis or elevated C-reactive protein) And no BSI (BIII) And no other focus identified (BIII) And no other focus identified (BIII)

CRBSI, catheter-related bloodstream infection; BSI, bloodstream infection; CFU, colony forming unit; CVC, central venous catheter; DTTP, differential time to positivity of CVC blood culture and peripheral blood culture

## 8.2. CRBSI-Einflussfaktoren in der Literatur

	Tarpatzi et al. (32)	Abdelkefi et al. (65)	Nosari et al. (6)	Dix et al. (9)	Gowardman et al. (68)	Parameswaran et al. (77)	Schalk et al. (115)	Worth et al. <sup>3</sup> (5)	Cartier et al. (18)	Tacconelli et al. (67)
Alter	-	-	-	○	-	○	○	○	-	-
Geschlecht = ♂	-	-	○	○	-	○	++	-	-	-
Anzahl der Lumina	○	○	-	-	-	++	○	○	-	○
Punktionsort	-	- <sup>4</sup>	○	++ <sup>5</sup>	-	++ <sup>6</sup>	○	-	++ <sup>6</sup>	-
Komplikationen bei ZVK-Anlage	○	- <sup>7</sup>	○	○	○	○	++	○	○	○
Liegedauer	++	-	++	+	-	++	○	-	○	+
Grunderkrankung	- <sup>8</sup>	-	+ <sup>9</sup>	++ <sup>10</sup>	-	○	++ <sup>11</sup>	++ <sup>12</sup>	○	++ <sup>13</sup>
Therapie	○	-	+ <sup>14</sup>	-	-	○	○	-	○	○
Parenterale Ernährung	-	-	○	○	○	○	○	○	○	+
Neutropenie	○	- <sup>15</sup>	+ <sup>16</sup>	-	○	○	○	-	○	+ <sup>17</sup>

++ uni- und multivariat signifikant, + univariat signifikant, - nicht signifikant, ○ nicht untersucht oder keine Angabe.

<sup>3</sup> nicht-getunnelte ZVK und PICC

<sup>4</sup> Seite der Punktion (rechts vs. links)

<sup>5</sup> geringeres Risiko bei Lage in der V. subclavia

<sup>6</sup> höheres Risiko bei Lage in V. femoralis

<sup>7</sup> Anzahl der Punktionsversuche

<sup>8</sup> kein Einfluss hämatologischer Grunderkrankungen

<sup>9</sup> höheres Sepsis-Risiko bei akuten Leukämien

<sup>10</sup> höheres Risiko bei ALL

<sup>11</sup> höheres Risiko bei AML, Multiplem Myelom und

<sup>12</sup> geringeres Risiko bei AML

<sup>13</sup> höheres Risiko bei hämatologischen Malignomen und AIDS

<sup>14</sup> Dosierung der Chemotherapie

<sup>15</sup> Neutropenie am Anlagetag und Dauer der Neutropenie

<sup>16</sup> Dauer der Neutropenie

<sup>17</sup> Neutropenie >8 Tage

### 8.3. Management von ZVK-Infektionen aus Hentrich et al. (8)

- Beachtung von Hygieneregeln bei der Anlage des ZVK
- Schulungsprogramm für Pflegekräfte und Ärzte
- Zur Desinfektion der Insertionsstelle sollen alkoholische Chlorhexidinlösung mit alkoholischen Polyvidon-Iod-Lösungen oder Octenidin/Propranolol-Lösungen verwandt werden.
- Ultraschall-gesteuerte Anlage kann hilfreich sein, um mechanische Komplikationen und Fehlversuche zu reduzieren.
- Der routinemäßige Katheterwechsel reduziert die Infektionsrate nicht.
- Systemische Antibiotikaprophylaxe wird nicht empfohlen.
- Die lokale Anwendung von Antibiotika an der Insertionsstelle zur Verminderung der Kolonisierungsrate von Staphylokokken wird nicht empfohlen.
- Häufiger Katheterwechsel reduziert die Infektionsrate nicht.
- Entfernung des Katheters ist erforderlich bei ZVK Infektion mit *Staphylococcus aureus*.
- Entfernung des Katheters ist erforderlich bei ZVK Infektion mit *Candida* spp.
- Entfernung des Katheters ist erforderlich bei Taschen- oder Tunnelinfektion
- Erhalt des Katheters kann initial bei stabilen Patienten und Infektion mit Koagulase-negativen Staphylokokken oder *Corynebakterium jeikeium* versucht werden.
- Eine sofortige empirische Gabe von Vancomycin ist nicht erforderlich.
- Bei immunsupprimierten Patienten wird eine systemische antimikrobielle Therapie über mindestens zwei Wochen empfohlen.
- Eine „Antibiotic-Lock“-Technik kann eine Option bei infizierten, aber klinisch dringend erforderlichen Venenkathetern sein.

## 8.4. Dokumentationsbogen ZVK-Anlage und -Entfernung

### **SECRECY**

Study to Evaluate Central venous Catheter-related Infections in Hematology and Oncology

Patientenetikett:

Diagnose: \_\_\_\_\_

### **Dokumentation der ZVK-Anlage**

Datum der ZVK-Anlage: \_\_\_\_\_

Berufserfahrung (Legende/r): \_\_\_\_\_ Monate

Nutzung von Sonografie:  keine  
 sonographisch vorgezeichnet  
 sonographisch geführt

ZVK-Typ:  ZVK  beschichtet  
 Shaldon  unbeschichtet

Komplikationen:  keine  
 Blutung/Hämatom  
 >2 Punktionsversuche  
 Draht nicht sondierbar

Lage:  V. jugularis  rechts  
 V. subclavia  links  
 V. femoralis

Verband:  unbeschichtet  
 Chlorhexidin-beschichtet  
 Halswickel

Neutropenie zum Zeitpunkt der Anlage:  ja  
 nein

ECOG: \_\_\_\_\_

### **Dokumentation ZVK-Entfernung**

Datum der Entfernung: \_\_\_\_\_

Grund der Entfernung:

- reguläres Therapieende
- Katheter defekt/disloziert
- Verdacht auf/Bestätigte Katheter-assoziierte Thrombose
- lokale Infektionszeichen (Rötung, Schwellung, Verhärtung, Druckdolenz)
  - 2 cm um die Einstichstelle
  - > 2 cm um die Einstichstelle/entlang des getunnelten Schlauchs
  - positiver Keimnachweis im Abstrich der ZVK-Einstichstelle
- systemische Infektionszeichen
  - Erregernachweis in den Blutkulturen
  - laborchemische Infektionszeichen
  - Fieber (>38,2 °C)

Neutropenie zum Zeitpunkt der Entfernung:  ja  nein

## 8.5. Patientendaten und Risikofaktoren – explorative univariate Analyse

		Gesamt	Keine CRBSI	CRBSI	p-Wert
Alter bei Anlage (Jahre) <i>n</i> =605		55,5 ±15,0	55,6 ±15,1	55,0 ±15,0	<b>0,742</b>
Geschlecht männlich		357	282 (57%)	75 (66%)	<b>0,090</b>
Diagnose	Akute Leukämien und Vorstufen	314	236 (48%)	78 (69%)	<b>&lt;0,001</b>
	Myelom/NHL/M. Hodgkin	205	173 (35%)	32 (28%)	<b>0,186</b>
	Solide Tumoren/Anderes	85	82 (17%)	3 (3%)	<b>&lt;0,001</b>
Indikation	Induktionstherapie	117	77 (16%)	40 (35%)	<b>&lt;0,001</b>
	Konsolidierungstherapie	58	51 (10%)	7 (6%)	<b>0,215</b>
	Salvage-Therapie	31	31 (6%)	0 (0%)	<b>0,003</b>
	Chemo (andere)	47	47 (10%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
	HD-Chemo + Auto-HSZT	62	39 (8%)	23 (20%)	<b>&lt;0,001</b>
	Allo-HSZT	110	88 (18%)	22 (20%)	<b>0,687</b>
	Schwerwiegender Krankheitsverlauf	57	52 (11%)	5 (4%)	<b>0,049</b>
	Supportive Therapie	50	42 (9%)	8 (7%)	<b>0,708</b>
	Apherese/Dialyse/ECP	39	39 (8%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
	ZVK-Komplikationen	33	25 (5%)	8 (7%)	<b>0,367</b>
Vor-OPs in Punktionsbereich		34	26 (5%)	8 (7%)	<b>0,496</b>
Frühere Thrombosen in Punktionsbereich		4	3 (1%)	1 (1%)	<b>0,564</b>
Frühere Bestrahlung in Punktionsbereich		23	19 (4%)	4 (4%)	<b>1,000</b>
Stammzelltransplantation	Keine	346	293 (60%)	53 (47%)	<b>0,015</b>
	Autolog	80	56 (11%)	24 (21%)	<b>0,008</b>
	Allogen	178	142 (29%)	36 (32%)	<b>0,568</b>
Kathetertyp	ZVK	563	450 (92%)	113 (100%)	<b>&lt;0,001</b>
	Shaldon	41	41 (8%)	0 (0%)	
Katheterposition	V. jugularis interna	572	467 (95%)	105 (93%)	<b>0,353</b>
	V. subclavia	26	18 (4%)	8 (7%)	<b>0,122</b>
	V. femoralis	6	6 (1%)	0 (0%)	<b>0,600</b>
Nutzung von Sonographie bei Anlage <i>n</i> =594		557	453 (94%)	104 (94%)	<b>1,000</b>
Komplikation bei Anlage <i>n</i> =592		90	73 (15%)	17 (15%)	<b>1,000</b>
Liegedauer (Tage) <i>n</i> =602		16,5 ±13,4	14,87 ±12,9	23,6 ±13,1	<b>&lt;0,001</b>
Station	3A	167	125 (26%)	42 (37%)	<b>0,014</b>
	3B	209	171 (35%)	38 (34%)	<b>0,827</b>
	3C	139	111 (23%)	28 (25%)	<b>0,621</b>
	3D	89	84 (17%)	5 (4%)	<b>&lt;0,001</b>
Kolonisation VRE		335	265 (54%)	70 (62%)	<b>0,142</b>
Kolonisation MRGN		63	56 (11%)	7 (6%)	<b>0,124</b>
Kolonisation MRSA		6	6 (1%)	0 (0%)	<b>0,600</b>
Berufserfahrung (Monate) <i>n</i> =593		32,7 ±31,5	33,7 ±32,7	28,6 ±25,6	<b>0,232</b>

		Gesamt	Keine CRBSI	CRBSI	p-Wert
ECOG-Status bei Anlage <i>n</i> =599	0	309	245 (50%)	64 (57%)	<b>0,209</b>
	1	153	123 (25%)	30 (27%)	<b>0,720</b>
	2	75	66 (14%)	9 (8%)	<b>0,153</b>
	3	48	41 (8%)	7 (6%)	<b>0,564</b>
	4	14	12 (3%)	2 (2%)	<b>1,000</b>
BMI bei Anlage (kg/m <sup>2</sup> ) <i>n</i> =561		26,6 ±5,4	26,6 ±5,4	26,6 ±5,3	<b>0,981</b>
Neutropenie					
	bei Anlage	84	59 (12%)	25 (22%)	<b>0,010</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =602	165	91 (19%)	74 (66%)	<b>&lt;0,001</b>
Körpertemperatur (°C)					
	bei Anlage <i>n</i> =601	36,2 ±0,6	36,2 ±0,7	36,1 ±0,6	<b>0,310</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =597	36,4 ±0,8	36,2 ±0,7	36,9 ±0,9	<b>&lt;0,001</b>
Herzfrequenz (bpm)					
	bei Anlage <i>n</i> =601	85 ±15	86 ±15	84 ±13	<b>0,200</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =596	86 ±17	84 ±17	91 ±17	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dl)					
	bei Anlage <i>n</i> =602	1,0 ±0,6	1,0 ±0,7	0,9 ±0,4	<b>0,523</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =557	0,9 ±0,5	0,9 ±0,5	0,9 ±0,4	<b>0,351</b>
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)					
	bei Anlage <i>n</i> =559	1,0 ±2,7	1,1 ±3,0	0,7 ±0,6	<b>0,754</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =399	2,0 ±9,0	2,1 ±10,2	1,6 ±2,2	<b>0,131</b>
CRP (mg/l)					
	bei Anlage <i>n</i> =602	49 ±83	52 ±87	39 ±62	<b>0,304</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =554	69 ±98	56 ±90	124 ±111	<b>&lt;0,001</b>
Glucose (mg/dl)					
	bei Anlage <i>n</i> =514	120 ±49	121 ±51	117 ±38	<b>0,501</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =385	118 ±51	118 ±53	118 ±42	<b>0,943</b>
Quick (%)					
	bei Anlage <i>n</i> =561	91 ±19	91 ±20	90 ±19	<b>0,600</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =405	82 ±19	84 ±19	73 ±17	<b>&lt;0,001</b>
Leukozyten (/nl)					
	bei Anlage	7,2 ±10,6	7,4 ±11,0	6,7 ±8,2	<b>0,122</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =579	5,6 ±8,3	6,2 ±8,7	2,7 ±5,5	<b>&lt;0,001</b>
Thrombozyten (/nl)					
	bei Anlage	191 ±183	196 ±190	168 ±149	<b>0,176</b>
	bei Entfernung <i>n</i> =579	110 ±121	121 ±122	63 ±102	<b>&lt;0,001</b>

p-Werte aus univariater Analyse, soweit nicht anders angegeben *n*=604, Prozent jeweils bezogen auf Zahl der Katheter mit bzw. ohne CRBSI

Alter, Liegedauer, Vital- und Laborparameter jeweils Mittelwert ±Standardabweichung

Im Rahmen der Indikation wurden (V.a.) Infekt, Thrombose, Defekt und Dislokation des unmittelbar vorherigen Katheters als ZVK-Komplikation gewertet.

## 8.6. Gruppierte Liegedauer

Katheter-Liegedauer in Tagen	Katheter-Anzahl in Gruppe	
	Gesamtkollektiv	Neutropenie bei Entfernung
0-6	183	12
7-13	113	37
14-20	114	66
21-27	88	31
28-34	44	10
35-41	33	4
42-48	13	3
49-55	2	0
56-62	6	1
63-69	2	0
70-76	1	1
77-83	2	0
84-90	1	0

## 8.7. Gruppierung der Diagnosen

<b>Akute Leukämien und Vorstufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML</li> <li>• B-ALL</li> <li>• Biphänotypische akute Leukämie (=mixed phenotype acute leukemia)</li> <li>• Common-B-ALL</li> <li>• MDS/MPN-Overlap-Syndrom</li> <li>• Myelodysplastisches Syndrom</li> <li>• Myeloproliferative Neoplasie</li> <li>• Myeloproliferatives Syndrom</li> <li>• Prä-B-ALL</li> <li>• Prä-T-ALL</li> <li>• Primäre Myelofibrose</li> <li>• Pro-B-ALL</li> <li>• Sekundäre AML</li> <li>• Sekundäre Myelofibrose</li> <li>• T-PLL</li> </ul>
<b>Myelome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiples Myelom</li> </ul>
<b>NHL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIDS-assoziiertes plasmoblastisches Lymphom</li> <li>• CLL</li> <li>• DLBCL</li> <li>• Mantelzelllymphom</li> <li>• NHL</li> <li>• Primäres ZNS-Lymphom</li> <li>• Rezidiv folliculäres Lymphom</li> <li>• T-Zell-Lymphom</li> <li>• ZNS-Lymphom</li> </ul>
<b>Morbus Hodgkin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Hodgkin</li> </ul>
<b>Solide Tumoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorionkarzinom</li> <li>• CUP-Syndrom</li> <li>• Ewing-Sarkom</li> <li>• Hodenkarzinom beidseits</li> <li>• Invasiv-duktales Mammakarzinom</li> <li>• Keimzelltumor</li> <li>• Kleinzelliges Lungenkarzinom</li> <li>• Merkelzellkarzinom</li> <li>• Metastasiertes Osteosarkom</li> <li>• Myxofibrosarkom</li> <li>• Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</li> <li>• Parotis-Karzinom</li> <li>• Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Pleomorphes Sarkom</li> <li>• Plexus-Karzinom</li> <li>• Rhabdomyosarkom</li> <li>• Sarkom</li> <li>• Seminomatöser Keimzelltumor des Hodens</li> <li>• Tonsillenkarzinom</li> <li>• Urothelkarzinom</li> </ul>
<b>Anderes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bizytopenie</li> <li>• CML</li> <li>• CMML</li> <li>• Digitalis-Intoxikation</li> <li>• Hämophagozytische Lymphohistozytose</li> <li>• Leukozytose mit führender Hypereosinophilie</li> <li>• Medikamentös-toxische Panzytopenie</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Polyzythämia vera</li> <li>• Schwere aplastische Anämie</li> <li>• SZ-Apherese als Spender</li> <li>• Thrombopenie unklarer Genese</li> <li>• TTP</li> <li>• V. a. Sjögren-Syndrom</li> </ul>



## 8.8. Gruppierung der Indikationen

<b>Induktionstherapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktionstherapie</li> </ul>
<b>Konsolidierungstherapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsolidierung</li> </ul>
<b>Salvage-Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salvage-Therapie</li> </ul>
<b>Chemo (andere)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemo (andere)</li> </ul>
<b>HD-Chemotherapie mit anschließender autologer HSZT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD-Chemotherapie mit anschließender autologer HSZT</li> </ul>
<b>Allogene Stammzelltransplantation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogene Stammzelltransplantation</li> </ul>
<b>Schwerwiegender Krankheitsverlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegender Krankheitsverlauf</li> <li>• Sepsis</li> </ul>
<b>Supportive Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZ-Minderung</li> <li>• CMV-Reaktivierung</li> <li>• Immunsuppressive Therapie</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Schlechter peripherer Venenstatus</li> </ul>
<b>Apherese/Dialyse/ECP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutes Nierenversagen</li> <li>• Extrakorporale Photopherese</li> <li>• Hämodialyse</li> <li>• Leukapherese</li> <li>• Plasmapherese</li> <li>• Stammzellapherese</li> </ul>
<b>ZVK-Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (V.a.) ZVK-Infekt</li> <li>• ZVK-Defekt/-Dislokation</li> <li>• ZVK-Thrombose</li> </ul>

Danksagung

## 9. Danksagung

## 10. Tabellarischer Lebenslauf

