Österreichische
ÄrzteZeitung
ÖÄZ
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

April 2011

Supplementum

Gefäßkatheter-bezogene Infektionen

Consensus Statement

medical dialogue

1. Definition, Pathogenese, Epidemiologie

1.1 Definitionen

Mit „Katheter" sind hier alle Arten von intravaskulären Zugängen gemeint, insbesondere zentralvenöse Katheter (ZVK), Pulmonalis-Katheter, tunnelierte Katheter (Hickman™, Broviac™, Permcath™ etc.) sowie implantierte Gefäßkatheter (z.B. Port-a-Cath™ etc.).

Die Kontamination einer Katheterspitze ist nicht als Infektion zu werten, wenn keine klinischen Infektionszeichen vorliegen, und stellt per se keine Behandlungsindikation dar. Deshalb ist auch kein routinemäßiges mikrobiologisches Kathetermonitoring indiziert.

Als allgemeiner Terminus wird der Ausdruck „Katheter-bezogene Infektion" („Catheter-Related Infection" – CRI) verwendet. Konkreter ist der Ausdruck „Catheter-Related Blood Stream Infection" (CRBSI), wobei hier noch zwischen Bakteriämie und Sepsis zu unterscheiden ist. Tabelle 1 gibt einen Überblick der Kriterien für sichere, wahrscheinliche und mögliche CRBSI.

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese von CRI ist nicht eindeutig geklärt. Es gibt dazu fünf Hypothesen, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff **Teilnehmer:** Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Univ.-Prof. Dr. Romuald Bellmann, Univ.-Prof. Dr. Sonja Fruhwald, Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder, Prim. Univ.-Prof- Dr. Christoph Hörmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Krafft, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof- Dr. Werner Lingnau, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Andreas Münch, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Dr. Selma Tobudic, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Priv.-Doz. Dr. Markus Zeitlinger.

Unter Patronanz der
ÖEGI
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Burkhard Gustorff
Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin, Wilhelminenspital der Stadt Wien

Univ.-Prof.
Dr. Franz Allerberger
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Wien

Univ.-Prof.
Dr. Romuald Bellmann
Intensivstation, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Innsbruck

Univ.-Prof.
Dr. Sonja Fruhwald
Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MU Graz

Hypothese 1: Bakterielle Kolonisation und darauf folgende Infektion beginnen unmittelbar bei der Katheteranlage [3]. Entlang der äußeren Wand des Katheters wandern eingebrachte Keime bis in das Gefäß. Damit wären Hautkeime die häufigste Ursache [4]. Vor allem Staphylokokken besiedeln innerhalb von 30 Minuten das Kunststoffmaterial und bilden nach sechs bis acht Stunden bereits mehrere Schichten. Diese Bakterien adhärieren auf der Kunststoffoberfläche. In weiterer Folge kommt es zu Kolonisation und Vermehrung. Eine Glykokalix schützt sie dabei vor Antibiotika, Leukozyten und Makrophagen (siehe auch Punkt 2 „Biofilm") [5].

Hypothese 2: Kontamination über die äußere Katheteröffnung, luminale Verbreitung der Keime und Zugang zum Blut [6]. Wichtige pathogenetische Mechanismen sind demnach schlecht sitzende Verlängerungen und verunreinigte Dreiweghähne. Für diese Hypothese spricht u.a. die Tatsache, dass eine endoluminale Kolonisation von getunnelten Hämodialysekathetern (meist mit Staphylokokken) ein Prädiktor für eine CRBSI ist [7].

Hypothese 3: Hämatogene Streuung aus anderen Körperregionen und dem Darm. Dafür spricht das häufige Vorkommen von Enterokokken, E. coli, Klebsiellen und Pilzen.

Hypothese 4: Ausgangspunkt der Infektion sind Infusionslösungen/parenterale Ernährungslösungen. Infusionslösungen (parenterale Ernährung) und insbesondere Fettemulsionen können das Wachstum von Bakterien und Pilzen fördern [8].

Hypothese 5: Bedeutung des Kathetermaterials – steifere und ältere Kunststoffe seien mit einer höheren Inzidenz von Thrombosen und Infektionen assoziiert. In vitro fanden sich jedoch keine Unterschiede in der Adhärenz von S. epidermidis an verschiedenen Kunststoffen (Silastic™, Teflon™ und zwei verschiedenen Polyurethanen) [9].

Zu den Risikofaktoren für eine CRI siehe Tabelle 2.

Die wichtigsten Infektionsquellen sind die Haut des Patienten

Tab. 1: Einteilung der CRBSI

CRBSI		
Sicher	**Wahrscheinlich**	**Möglich**
Nachweis des gleichen Erregers an der Katheterspitze (bzw. der Portkammer oder -tasche) und in der BK[1]	Lokale Infektion an der Katheteraustrittsstelle und positive BK	Nachweis eines typischen Erregers von ZVK-Infektionen in der BK
DTP[2] zwischen zentraler und peripher-venöser BK >2h	Positive BK und Therapieansprechen von zuvor refraktärem Fieber innerhalb von 48h nach Katheterentfernung	Positive BK und fehlender anderer Fokus bei Patient mit ZVK + systemischen Infektionszeichen
Quantitative BK: KBE[3] aus Katheter ≥3-mal mehr als in paralleler peripher-venöser BK	Systemische Infektionszeichen + Kolonisation der Katheterspitze in der quantitativen Kultur oberhalb der für die jeweilige Methode festgelegten Grenze (meist 15 KBE)	

1) Blutkultur 2) „Differential Time to Positivity", der Unterschied in der Zeit bis zum Positivwerden zwischen zentraler und peripherer Blutkultur, ist prädiktiv für eine CRBSI [1] 3) Kolonie-bildende Einheiten

Quelle: F. Thalhammer und [2]

Österreichische ÄrzteZeitung
medical dialogue

Tab. 2: Risikofaktoren für CRI

Patienten-bezogen
- Alter <1a oder >60a
- Gestörte Immunabwehr (Verbrennungen, Polytrauma, HIV, Neutropenie)
- Schwere der Grunderkrankung
- Vorliegen anderer systemischer Infektionen

Krankenhaus-bezogen
- Kathetertyp und -lage (Arterie < Vene < Multilumenkatheter)
- Kathetermaterial (Silikon, Polyvinylchlorid, Teflon, Polyurethan)
- Anlageort (V. subclavia < V. jugularis interna < V. femoralis)
- Zeitpunkt der Anlage im Verlauf (vor Tag 4 < Tag 7–14 < später)
- Notfallmedizin vs. optimierte Bedingungen
- Personalausstattung (Ratio Pflegepersonal:Patienten)
- Erfahrung und Können

Quellen: modifiziert nach [12–14]

selbst sowie die Hände von Ärzten und Pflegepersonal. Eine prospektive Studie zeigte, dass 60% der CRI extraluminal und 12% intraluminal akquiriert wurden; bei 28% blieb die Infektionsroute ungeklärt [10]. In einer anderen Studie waren CRIs in 5% nur extraluminal, in 77% extraluminal und intraluminal, und in 18% nur intraluminal bedingt [11].

1.3 Epidemiologie

In Europa sind mehr als 60% aller nosokomialen Infektionen durch Gefäßkatheter bedingt, die Mehrzahl davon durch ZVK [15]. Daten, die seit den siebziger Jahren in mehr als 300 Krankenhäusern in den USA gesammelt wurden, zeigen, dass Bakteriämie bzw. Sepsis („Blood Stream Infection" – BSI) bei Patienten mit ZVK sehr viel häufiger vorkommen als bei anderen Patientengruppen [16]. Die Raten von ZVK-bedingten BSI variieren allerdings stark nach Krankenhausgröße, Abteilung und Art des ZVK. In den USA treten an Intensivstationen (ICUs) pro Jahr bei 15 Millionen ZVK-Tagen (=Zahl der Patienten mit ZVK mal Zahl der Tage, an denen ein ZVK vorhanden war) 80.000 BSI auf, was einer Rate von 5,33 BSI/1.000 Kathetertage entspricht [17].

Die Auswirkungen dieser Infektionen auf die Mortalität sind nicht ganz klar – es werden Mortalitätsraten zwischen 3% und 25% angegeben [16, 18, 19]. Sicher ist, dass CRBSI die Dauer des ICU-Aufenthalts verlängern und die Kosten der Intensivpflege erheblich erhöhen. Pro CRBSI ist mit zusätzlichen Kosten von ca. 34.500 bis 56.000 US-Dollar zu rechnen [20]. Betrachtet man nicht nur ICUs, sondern alle Abteilungen, so wird für die USA eine jährliche Zahl von ca. 250.000 ZVK-assoziierten BSI geschätzt [21]. In diesem Fall liegt die Rate der zuschreibbaren Mortalität zwischen 12% und 25%, und die zusätzlichen Kosten liegen um die 25.000 US-Dollar [17].

Seit 2008 liegen auch österreichische Daten vor, die aus der Auswertung des Intensivdokumentationssystems (ICDOC) von 34 ICUs stammen (die Daten aus ICDOC bzw. ANISS [„Austrian Nosocomial Infection Surveillance System"] werden auch in das europäische Überwachungssystem eingebracht). Die wichtigsten Ergebnisse sind:

Die häufigste nosokomiale Infektion ist die Pneumonie (15,4/100 Patienten bzw. 14/1.000 Beatmungstage), gefolgt von den Katheterinfektionen (6,9/100 Pat. bzw. 6,3/1.000 Kathetertage), den Bakteriämien (5,4/100 Pat.) und den Harnwegsinfekten (4,4/100 Pat. bzw. 4,5/1.000 Harnkathetertage). Positive Blutkulturen, deren Ursache eine Katheterinfektion war, wurden bei weniger als 1% der Patienten beobachtet. Insgesamt hatte nahezu ein Drittel aller Patienten eine dokumentierte Infektion [22].

Auch der Ort der Katheteranlage ist von Bedeutung – die Infektionsraten liegen bei femoraler Punktion erheblich höher als etwa bei Anlage in der V. subclavia [23]. Die entscheidende Bedeutung der Einhaltung von Hygienerichtlinien bei Anlage und Pflege von Kathetern unterstreicht eine Studie der Medizinischen Universität Innsbruck, in der gezeigt wurde, dass selbst unter „aseptischen" Kautelen knapp 18% aller Nadeln für spinale und epidurale Anästhesien bakteriell kontaminiert waren [24]. Weiters steigt die Rate der CRI mit der Liegedauer des Katheters linear an. Auch die Art des Katheters ist von Bedeutung. So konnte in einer Studie mit onkologischen Patienten nachgewiesen werden, dass die Gesamt-Komplikationsraten bei Hickman-Kathetern mit 5,09/1.000 Kathetertage signifikant höher liegen als bei Port-a-Caths (1,04/1.000 Kathetertage); verglich man nur die Infektionsraten, so schnitt der Hickman-Katheter ebenfalls schlechter ab als der Port-a-Cath (2,54 vs. 0,86/1.000 Kathetertage) [25]. In einem rezenten Cochrane-Review wurden zehn Studien mit 786 Hämodialysepatienten mit ZVK mit der Fragestellung analysiert, welche Maßnahmen zur Prophylaxe von CRI sinnvoll sind [26]. Mupirocinsalbe an der Einstichstelle reduzierte das Risiko für eine Katheter-bezogene Bakteriämie um 83% und hatte eine signifikante Wirkung auf durch Staphylococcus aureus bedingte CRI. Das Bakteriämierisiko wurde weiters durch Povidon-Jod sowie durch die topische Kombination von drei Antibiotika (Bacitracin, Gramicidin, Polymyxin B) reduziert. Keine Maßnahme war jedoch imstande, die in-

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Walter Hasibeder
Int. für Anästhesiologie und Reanimation, Intensivstation, KH der Barmh. Schwestern, Ried/Innkreis

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christoph Hörmann
Abt. für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landesklinikum St. Pölten

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Krafft
Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abt. für Lungenkrankheiten/Infektiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Graz

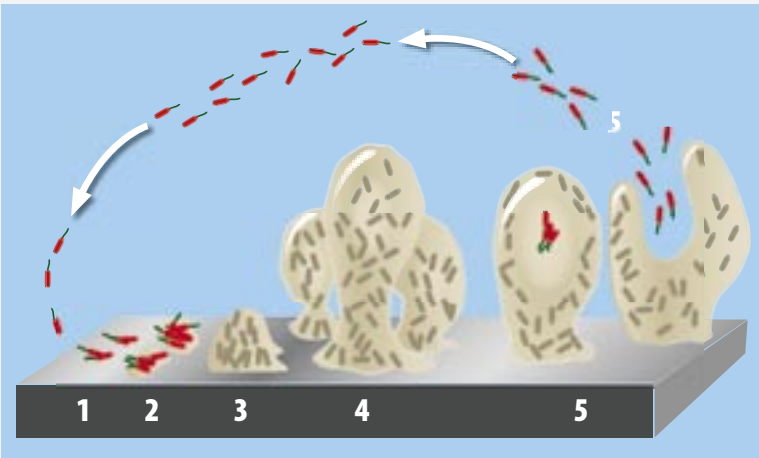
Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
Division Hygiene und Med. Mikrobiologie, Dept. für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin, MU Innsbruck

fektionsbezogene Mortalität zu vermindern.
Gründe dafür dürften sein, dass erstens manche schwer kranken Patienten, die einen Gefäßkatheter erhalten, schon eine Bakteriämie haben, so dass Katheter sekundär besiedelt werden, und dass es zweitens aus infektiologischer Sicht wünschenswert wäre – aber klinisch leider häufig undurchführbar ist –, bei CRBSI nach Entfernung eines Katheters zumindest zwei Tage bis zum Setzen des nächsten Katheters zu warten.

2. Biofilm – Entstehung, Bedeutung, therapeutische Ansatzpunkte

Die Existenz bestimmter Erreger im sogenannten Biofilm wird – neben der „planktonischen" Existenzform – als eigenständige mikrobielle Lebensform betrachtet. Dabei kommt es zur Anhaftung an ein Substrat oder eine Grenzfläche (wie z.B. Katheteroberflächen). Die Erreger liegen im Biofilm in einer selbstgebildeten extrazellulären Matrix, die aus Polysacchariden, Proteinen sowie extrazellulärer Nukleinsäure besteht, und weisen in Bezug auf ihre Wuchsrate, ihre Genexpression und ihren Metabolismus einen im Vergleich zu planktonischen Bakterien veränderten Phänotyp auf. Nach einer Schätzung der „National Institutes of Health" in den USA sind ca. 80% der Gesamtzahl aller Infektionen durch Biofilme bedingt [27]. Auch CRI gehören zu jenen Infektionen, bei denen Biofilme verschiedener Erreger – z.B. Staphylokokken- oder Candida-Spezies – eine wesentliche Rolle spielen [28]. Die Entwicklung eines Biofilms lässt sich in fünf Phasen gliedern (Details siehe Abbildung 1).
Sowohl in der Form als auch in der Matrixstruktur von Biofilmen CRI-relevanter Mikroorganismen wie Candida- oder Staphylokokken-Spezies gibt es erhebliche Unterschiede. Ein weiteres Charakteristikum von Biofilmen ist die Tatsache, dass es aufgrund eines Nährstoff- und Sauerstoffgradienten von der Oberfläche in die Tiefe Erreger in verschiedenen metabolischen Zuständen gibt, die daher auch unterschiedlich auf äußere Einflüsse, wie z.B. Antibiotika, reagieren. Besonders auf dem Grund des Biofilms dürften persistierende Keime („Persister Cells") liegen, die sich in einer Art Ruhezustand befinden, aber möglicherweise nach Ende einer Behandlung den Biofilm neu besiedeln können [31].
Eine weitere für den Biofilm spezifische Eigenschaft ist das „Quorum-Sensing". Darunter versteht man die Fähigkeit der Erreger, durch chemische Signale die Zelldichte der Population zu messen und darauf mit der Expression bestimmter Gene adaptiv zu reagieren. Diese Fähigkeit wird in Biofilmen unterschiedlicher Erreger durch verschiedene Systeme (z.B. agr, Farnesol etc.) gewährleistet. Die wesentliche Bedeutung des Biofilms besteht darin, dass die darin enthaltenen Erreger gegen viele Antibiotika auch dann re-

Abb. 1: Entwicklungsphasen eines Biofilms



***1** = Induktion durch organische Ablagerungen, **2** = Adhärenz von Mikroorganismen, **3** = Kolonisation, **4** = Wachstum, **5** = Stationäre Phase mit Abschwemmung von Randschichten als frei lebende Mikroorganismen*

Quelle: modifiziert nach [29, 30]

sistent sind, wenn sie in ihrer planktonischen Form gegen die betreffende Substanz empfindlich wären. Die meisten derzeit verfügbaren antimikrobiellen Substanzen haben Wirkmechanismen gegen planktonische, nicht aber gegen Biofilm-Erreger. Folgende Gründe dürften für die Antibiotikaresistenz von Biofilmen maßgeblich sein [32].

- Das Antibiotikum (AB) erreicht die Erreger im Biofilm nicht.
- Das AB penetriert sehr langsam in den Biofilm und gibt den Erregern Zeit, Stressantworten auszubilden.
- Diese Stressantworten verändern die metabolische Aktivität der Erreger.
- Die veränderte Mikroumgebung führt zu metabolischer Inaktivität lebensfähiger Zellen.
- „Persister Cells" überleben die AB-Wirkung.

Mögliche therapeutische Angriffspunkte sind erstens die Biofilmmatrix (Dispersin B, DNAse I), zweitens die „Persister Cells" (antimikrobielle Kombinationstherapie?), drittens das „Quorum-Sensing"-System (Azithromycin bei P. aeruginosa, RNAIII-hemmende Peptide bei S. epidermidis und aureus, Farnesol bei C. albicans), viertens die Anregung der Selbstzerstörung des Biofilms (Gentherapie?) und schließlich Strategien zur Erhöhung der antimikrobiellen Aktivität (z.B. elektrischer Strom, Laser, Ultraschall) [33]. Zu all diesen Prinzipien existieren jedoch bisher nur In-vitro- sowie tierexperimentelle Daten.

3. Mikrobiologie – Keimspektrum und Diagnostik

Das Keimspektrum bei CRI wird dominiert von grampositiven Erregern, wobei vor allem Hautkeime wie insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) eine entscheidende Rolle spielen. Tabelle 3 zeigt beispielhaft die Keimverteilung anhand der Daten von drei ICUs der Medizinischen Universität Innsbruck aus dem Jahr 2010.
Es soll nochmals betont werden, dass eine mikrobiologische Diagnostik nur dann indiziert ist, wenn der klinische Verdacht auf eine Infektion vorliegt. Die Diagnose einer CRI ist dann einfach, wenn keine anderen Infektionsursachen vorliegen, schwierig hingegen bei Patienten mit SIRS oder Bakteriämie bzw. Fungämie anderer Ursache.

Tab. 3: Keimverteilung an Katheterspitzen – MUI 2010

Erreger	Med-ICU[1] (n=270; 41 pos.)	TICU[2] (n=395; 97 pos.)	ACI[3] (n=804; 179 pos.)
KNS[4]	56%	51%	63%
S. aureus	6%	1,5%	2%
Enterokokken spp.	10%	10%	12%
E. coli	8%	2%	2%
P. aeruginosa	6%	5%	4%
Klebsiella	6%	2%	1%
Proteus mirabilis	2%	1,5%	1%
Candida spp.	4%	8%	6%
Sonstige	2%	19%	9%

1) Medizinische ICU 2) Traumatologische ICU 3) Allgemeinchirurgische ICU
4) Koagulase-negative Staphylokokken

Quelle: Lingnau, Daten erhoben aus den mikrobiologischen Befunden (Dr. Manfred Fille, Sektion für Hygiene u. Med. Mikrobiologie, MUI) von ICUs der MUI

Schon im Rahmen der diagnostischen Maßnahmem stellt sich die Frage, ob der Katheter entfernt oder in situ belassen werden soll. Ein Belassen des Katheters sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn weder Lokalinfektion noch septische Absiedelungen bestehen und der Patient klinisch stabil ist. Bei Vorliegen von Lokalinfektionen (z.B. Tunnel oder Port), septischen Absiedelungen, neuerlichen Infektionen während oder nach einer antimikrobiellen Therapie, persistierender Bakteriämie bzw. Sepsis sowie Vorhandensein bestimmter Erreger wie S. aureus oder Candida-Spezies als Auslöser einer CRBSI sollte der Katheter hingegen sofort entfernt werden [34].
Eine spezielle Situation liegt bei Dialysepatienten vor. Hier wird man nach Möglichkeit versuchen, permanente Dialysekatheter mit Salvage-Therapien zu erhalten, sofern dies möglich ist. Bei CRBSI durch S. aureus, Pseudomonas spp. oder Pilze (Candida spp.) ist allerdings eine Katheterentfernung unabdingbar, nur bei KNS könnte eine Salvage-Therapie (z.B. mit Lock-Lösungen) versucht werden. Das Rezidivrisiko ist bei solch einem Vorgehen jedoch auch bei KNS siebenmal so hoch wie bei ZVK-Entfernung und -Neuanlage [35].
Wenn bei einem ZVK zur Hämodialyse (Permcath™) ein Infekt am Austrittsort des Katheters („Exit-Site"-Infekt) ohne Tunnelinfekt und ohne Bakteriämie vorliegt und erfolgreich behandelt wird, so kann der Katheter unter Beobachtung in situ belassen werden. Bei Tunnelinfekten sowie bei ZVK-assoziierten Bakteriämien sollte der Katheter auf jeden Fall entfernt werden [36]. Die Abnahme einer Blutkultur sollte bei begründetem Verdacht auf eine Katheterinfektion immer erfolgen, da viele Labors die aufwendigen Methoden zur

Univ.-Prof.
Dr. Werner Lingnau
Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg. Intenvmedizin, MU Innsbruck

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christian Madl
Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmed., Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

OA
Dr. Andreas Münch
Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MU Graz

Univ.-Prof.
Dr. Elisabeth Presterl
Klinische Abteilung für Krankenhaushygiene, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz
Klinische Abteilung für Nephrologie & Hämodialyse, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MU Graz

Untersuchung der bakteriellen Kolonisation der Katheter gar nicht anbieten.
Hinsichtlich der diagnostischen Möglichkeiten ohne Katheterentfernung sind drei Ansätze zu nennen:

- Die gleichzeitige Abnahme peripherer und zentraler quantitativer BK, wobei die Keimzahl in der zentralen BK jene in der peripheren Kultur um mindestens den Faktor 3 überschreiten muss;
- die gleichzeitige Abnahme peripherer und zentraler BK, wobei die DTP zwischen den beiden Kulturen mindestens zwei Stunden betragen (zentrale vor peripherer BK positiv) und derselbe Keim nachgewiesen werden muss (s. Tab. 1/ Fußnote 2);
- endoluminale Bürstentechnik oder Abnahme von Blut aus dem Katheterhub, jeweils mit anschließender Gram- plus Acridinorangefärbung (GRAM/AOLC). Weiters können auch In-situ-Hybridisierungsmethoden wie z.B. PNA-FISH bei noch liegendem Katheter verwendet werden [37]. Diese Methoden bieten hohe Sensitivitäten und Spezifitäten (Tab. 4), liefern rasch Ergebnisse (<1,5h; GRAM/AOLC, PNA-FISH), sind jedoch teuer (PNA-FISH), nicht überall verfügbar, und zudem wurde nach endoluminaler Bürstung eine Rate von 6% transienten Bakteriämien festgestellt [38-40]. Ein weiterer Nachteil der GRAM/AOLC-Färbung ist die fehlende Speziesdiagnose.

Für die Anlage von Kulturen nach Katheterentfernung gibt es zahlreiche Methoden, die sich in quantitative, semiquantitative und qualitative einteilen lassen. Die Literatur zu diesen Techniken ist reichlich. Das Grundproblem besteht jedoch immer darin, bei der Diagnostik keine Kontamination zu setzen.

International etabliert ist z.B. die semiquantitative Agar-Rolltechnik nach Maki [42]. Dabei wird das untersuchte Kathetersegment auf Agar abgerollt. Als Überschreitung des Toleranzwerts („cut off") gilt eine Zahl von ≥15 KBE. Dieser Cut-off-Wert wurde für die Diagnose einer CRI gewählt; eine Unterscheidung zwischen CRI und CRBSI ist mit dieser Technik und diesem Cut-off Wert nicht möglich. Außerdem wird ausschließlich die extraluminale Oberfläche des ZVK untersucht, intraluminale Mikroorganismen können somit nicht diagnostiziert werden.
Bei der quantitativen Technik nach Brun-Buisson wird die Katheterspitze mit 1ml Wasser zentrifugiert und anschließend 0,1ml des Zentrifugats auf Agar ausgeimpft [41]. Der Cut-off-Wert liegt hier bei $>10^3$ KBE/ml.

4. Therapie

4.1 Biofilminhibierende Antiinfektiva

Derzeit ist keine einzige antimikrobielle Substanz für die Therapie von Biofilmen zugelassen. Das Wissen um die Wirkung antimikrobieller Substanzen auf Biofilme beruht zurzeit in erster Linie auf In-vitro-Daten sowie Tiermodellen. Was klinische Daten betrifft, ist zwar in den letzten Jahren eine steigende Zahl von Studien zu diesem Thema erschienen, die allerdings überwiegend vom Hersteller des jeweiligen Antibiotikums gesponsert waren.
Insgesamt ist es aufgrund des unterschiedlichen Designs einzelner Studien schwierig, die Daten miteinander zu vergleichen. Andererseits zeigte ein Review von 28 publizierten klini-

Tab. 4: Sensitivität und Spezifität verschiedener Diagnosemethoden

	GRAM/AOLC, PNA-FISH	Maki	Brun-Buisson	DTP
Sensitivität	91–96%	90%	92%	94%
Spezifität	92–100%	55%	98%	91%

Quellen: [37, 38, 41, 42, 88]

schen Fällen von Biofilm-Infektionen, dass in allen Fällen, in denen antimikrobielle Therapien vor Entfernung des Fremdkörpers gegeben wurden, eine effektive Keimeradikation misslang, obwohl die verwendeten Antibiotika theoretisch hätten effektiv sein müssen [43].

Da Bakterien im Biofilm in unterschiedlichen Phänotypen vorliegen, wurde versucht, Antibiotikakombinationen zu identifizieren, um möglichst die gesamte Erregerpopulation zu erfassen. So wurde z.B. gezeigt, dass Colistin in Biofilmen von P. aeruginosa zwar zentraler gelegene Bakterien mit niedriger metabolischer Aktivität abtötet, nicht aber die metabolisch aktiveren Erreger am Rand des Biofilms, die wiederum gut auf Ciprofloxacin ansprachen [44]. Ähnliches wurde – ebenfalls für Pseudomonas-Biofilme – in vitro und in Rattenlungen für die Kombination Colistin/Tobramycin gezeigt [45]. Allerdings sind in vitro auch ein beträchtlicher Prozentsatz der Biofilme gegen Doppel- und zum Teil sogar Dreifachkombinationen von Antibiotika resistent, wie anhand von Biofilmen von P. aeruginosa und Burkholderia cepacia gezeigt wurde [46]. Zudem sind antimikrobielle Kombinationen gegen Biofilm nicht immer besser als Einzelsubstanzen – so zeigen etwa Rifampicin und Vancomycin in Kombination in vitro gegen MRSA-Biofilm einen Antagonismus, das heißt, die Wirksamkeit einer Substanz wird durch die zweite reduziert [47]. Dieser Antagonismus wurde allerdings in vivo bisher nicht nachgewiesen.

Ein Problem in der Therapie von Biofilmen liegt darin, dass sie sich hinsichtlich der Antibiotikaresistenz wie nichtrobuste Systeme verhalten; d.h., dass schon relativ geringe Änderungen der Umgebungsvariablen (z.B. die Erhöhung der Glukosekonzentration von 0,1g/l auf 1g/l in einem E.-coli-Biofilm) eine sprunghafte Veränderung der Erregerempfindlichkeit mit sich bringen können [48]. Neben Umgebungsvariablen spielt auch das Alter des Biofilms eine Rolle für die Empfindlichkeit [48].

4.2 Empirische Therapie

In Anlehnung an die Leitlinien der IDSA („Infectious Diseases Society of America") ist in der empirischen Therapie von vermuteten CRI wie folgt vorzugehen [2]:

- In Häusern mit erhöhter Prävalenz von MRSA sollte Vancomycin als Staphylokokken-AB verwendet werden. Bei vorwiegend MRSA mit einer erhöhten MHK (≥2µg/ml) von Vancomycin sollte z.B. Daptomycin als Alternative verwendet werden. In Österreich lag 2009, laut AURES-Bericht, die MRSA-Rate bei 5,9% [49].
- Linezolid wird für die empirische Therapie nicht empfohlen (obwohl in einer Studie Linezolid gleich gut wirksam war wie Vancomycin [50]).
- Bei jeder empirischen Therapie muss auch das gramnegative Spektrum abgedeckt werden; dabei hängt die Substanzauswahl vom klinischen Schweregrad und den lokalen Resistenzdaten ab (z.B. Cephalosporin 4, Carbapenem oder Betalaktam mit Betalaktamaseinhibitor).
- Bei kritisch kranken Patienten (Neutropenie, Sepsis) sollte die empirische Kombinationstherapie zusätzlich auch multiresistente gramnegative Erreger wie P. aeruginosa erfassen (dies gilt speziell bei bekannter Kolonisation mit solchen Erregern).
- Bei Verdacht auf CRBSI bei kritisch kranken Patienten mit Femoraliskathetern sollte eine empirische Therapie – abgesehen von gramnegativen Erregern – auch gegen Candida erfolgen.
- Eine Candida-Therapie wird auch bei septischen Patienten mit folgenden Risikofaktoren empfohlen: komplett parenterale Ernährung, Langzeittherapie mit Breitbandantibiotika, hämatologisches Malignom, St. p. Transplantation eines soliden Organs oder von Knochenmark, Candida-Kolonisation an multiplen Stellen.
- Als empirische Therapie gegen Candida-Spezies kann Fluconazol dann verwendet werden, wenn der Patient klinisch stabil ist, das Risiko für eine Infektion mit C. glabrata oder krusei niedrig ist und der Patient in den vergangenen drei Monaten keine Azoltherapie erhalten hat.
- Ein entscheidender Punkt ist auch die Anpassung der Therapie nach Eintreffen des Antibiogramms, wobei der Aspekt der Deeskalation (Step-down der initial breiten Therapie) keinesfalls übersehen werden darf.

Von großer Bedeutung ist die Abnahme von Kontroll-Blutkulturen am zweiten oder dritten Tag der Antibiotikatherapie. Die Therapiedauer hängt von der Ätiologie ab, liegt jedoch bei mindestens sieben Tagen. Bei S. aureus wird 10–14 Tage, bei Candida-Spezies mindestens 14 Tage behandelt. Die Frage, ob der Katheter entfernt wurde oder nicht, spielt ebenso eine Rolle wie der klinische Verlauf und der Zeitpunkt der ersten negativen Kontroll-Blutkultur (bei S. aureus und Candida spp.). Bei Komplikationen muss unter Umständen sehr viel länger behandelt werden (bei Endokarditis 6–8 Wochen, bei Osteomyelitis Wochen bis Monate) [2].

4.3 Grampositive Erreger

Aufgrund des beschriebenen Keimspektrums ist als bakterielle Ursache von CRI/CRBSI in erster Linie (bei ca. zwei Dritteln der Patienten [51]) mit grampositiven Erregern, und hier wieder vor allem mit Staphylokokken – Koagulase-negativen Staphylokokken wie z.B. S. epidermidis; mit deutlich geringerer Häufigkeit S. aureus – zu rechnen. Methicillin-emp-

Dr. Selma Tobudic
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

OA
Dr. Agnes Wechsler-Fördös
Krankenhaushygiene, KH-Rudolfstiftung Wien

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klinische Infektiologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Innsbruck

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd – KFJ-Spital der Stadt Wien

Priv.-Doz.
Dr. Markus Zeitlinger
Univ.-Klinik für klinische Pharmakologie, MU Wien

findliche Staphylokokken, inkl. MSSA (Methicillin-sensibler S. aureus), sollten mit klassischen Staphylokokken-Antibiotika behandelt werden. Tabelle 5 gibt einen Überblick.
Für MRSA (Methicillin-resistenter S. aureus) müssen andere Substanzen verwendet werden – einen Überblick gibt Tabelle 6.
Enterokokken können mit Ampicillin (3x 2–4g i.v.) oder Vancomycin oder Teicoplanin behandelt werden. Liegt eine Vancomycin-Resistenz vor („Vancomycin-Resistente Enterokokken" – VRE), so können – je nach Antibiogramm – Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin oder ggf. Teicoplanin (in Abhängigkeit von der Art der Vancomycin-Resistenz) Verwendung finden (Dosierungen gleich wie in Tab. 6).

Tab. 5: Therapie von MSSA

Substanz	Dosierung	Applikationsart
Flucloxacillin	3x 2–4g	i.v.
Cefazolin	3x 2g	i.v.
Cefuroxim	3x 1,5–3g	i.v.
Clindamycin	3x 0,9–1,2g	i.v.
Fusidinsäure	3–4x 0,5g	p.o./i.v.
Moxifloxacin	1–2x 400mg	p.o./i.v.

Quelle: Autoren

Tab. 6: Therapie von MRSA

Substanz	Dosierung	Talspiegel	Applikationsart
Vancomycin	2x 0,5–1g	15–20mg/l	i.v.
Teicoplanin	1x 12mg/kg	25–30mg/l	i.v.
Linezolid	2–3x 0,6g		p.o./i.v.
Tigecyclin*	1–2x 150mg		i.v.
Daptomycin	1x 8mg/kg		i.v.

**) Bakteriostatische Substanz*

Quelle: Autoren

4.4 Gramnegative Erreger

Insgesamt ist bei ca. 20% aller CRI mit gramnegativen Erregern zu rechnen (Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp. u.a.) [51]. Bei Femoraliskathetern besteht im Vergleich zu anderen Anlagestellen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Infektionen mit gramnegativen Erregern (OR 7,48) [52]. In einer Kohorte von 61 nicht neutropenischen Patienten mit hämatologischen Malignomen und unbeschichteten, doppellumigen Hickman-Kathetern wurde ebenfalls eine Dominanz gramnegativer Erreger gezeigt – ev. mitausgelöst durch vorherige Vancomycin-Prophylaxe [53]. Auch bei Patienten mit CRI und Rückenmarksverletzungen fand sich eine signifikant höhere Rate an gramnegativen Erregern [54]. In einer anderen Arbeit wurden als Ursache gramnegativer CRBSI kontaminierte Mehrfach-Entnahmegebinde für NaCl identifiziert [55].
Tabelle 7 gibt einen Überblick der Therapie gramnegativer CRI. Die empirische Therapie sollte immer entsprechend der Schwere des klinischen Krankheitsbildes und in Abhängigkeit von der lokalen Resistenzsituation erfolgen.
Nach Erregerisolierung sollte ein Step-down erwogen werden, sofern vom Antibiogramm her möglich.

4.5 Pilze

Etwa 7% aller CRI werden durch Pilze verursacht, wobei es sich fast ausschließlich um Candida-Spezies handelt [51].
Die initiale Therapie sollte bei schwer oder mittelschwer kranken Patienten mit einem Echinocandin erfolgen. Amphotericin-B-Präparate kommen alternativ in Betracht. Bei Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf, die keine Vorbehandlung mit einem Azol erhalten haben, kann mit Fluconazol therapiert werden [2, 56]. In-vitro-Studien (klinische Studien sind noch ausständig) zeigen, dass die Echinocandine im Vergleich zu den Azolen eine deutlich bessere Biofilmverfügbarkeit haben.

Tabelle 8 zeigt die Therapieempfehlungen für die gezielte antimykotische Therapie, wenn die Candida-Spezies identifiziert wurde. Eine Therapie-Deeskalation ist nach Vorliegen des Kulturergebnisses möglich.
Bei Infektionen durch Candida-Spezies wird eine Entfernung des Katheters – auch eines Hämodialysekatheters – unbedingt empfohlen.
Die antimykotische Therapie sollte ab dem Eintreffen der ersten negativen Blutkultur noch zwei Wochen fortgesetzt werden. Eine Woche nach Ende der antimykotischen Therapie sollte eine Kontroll-Blutkultur abgenommen werden.
Wenn nach Ziehen eines Katheters eine durch Candida spp. bedingte CRBSI nachgewiesen wurde, so sollten Antimykotika auch dann verabreicht werden, wenn sich Symptomatik und Candidämie nach der Katheterentfernung rasch zurückbilden.

Tab. 7: Therapie gramnegativer CRI

Erreger	Erste Wahl	Alternative
E. coli/ Klebsiella ESBL*–	Cephalosporin 3	Fluorchinolon oder Carbapenem oder Aztreonam
E. coli/ Klebsiella ESBL+	Carbapenem	
Enterobacter spp./ Serratia marescens	Carbapenem	Ciprofloxacin
Acinetobacter	Nach Antibiogramm Tigecyclin, Ampicillin/ Sulbactam oder Carbapenem	Polymyxin B
Stenotrophomonas maltophilia	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol Levofloxacin	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim, Cephalosporin 4 oder Carbapenem oder Piperacillin/Tazobactam	Chinolon

** „Extended-Spectrum Beta-Laktamase"*

Quelle: adaptiert nach [2]

Bei Hämodialysepatienten sollte nach CRBSI und Entfernung des infizierten Katheters zunächst ein temporärer Katheter an einer anderen Lokalisation gesetzt werden. Eine Neuimplantation eines permanenten Dialysekatheters sollte erst bei Vorliegen negativer Blutkulturen erfolgen [2].
Bei einer Candida-Peritonitis im Rahmen einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) ist der Peritonealdialysekatheter zu entfernen und auf Hämodialyse umzustellen. Eine rezente Studie zeigt jedoch, dass die sofortige Entfernung des Katheters nicht unbedingt mit einem Nutzen für den Patienten verbunden ist [58].
Früher wurde die i.v. Verabreichung von konventionellem Amphotericin B (keine Amphotericin-B-Verabreichung intraperitoneal!) in Kombination mit Flucytosin empfohlen. Jedoch penetriert Amphotericin B nur sehr schlecht in die Peritonealflüssigkeit, sodass nun Fluconazol eventuell in Kombination mit Flucytosin, Echinocandin oder Voriconazol als medikamentöse Therapiemöglichkeiten angeführt werden. Bei Verwendung von Flucytosin wären aufgrund hämatotoxischer Effekte Blutspiegelkontrollen günstig, sind aber in der klinischen Routine kaum verfügbar [59].

Tab. 8: Therapieoptionen bei CRI durch Candida spp.

Spezies	Therapie
C. albicans	Fluconazol (Hochdosis 10mg/kg/KG)
C. glabrata	Echinocandin Amphotericin B
C. parapsilosis	Fluconazol Lipid-formuliertes Amphotericin B
C. krusei	Echinocandin Voriconazol

Quelle: adaptiert nach [56, 57]

5. Prophylaxe

5.1 Krankenhaushygienische Aspekte

Laut dem Bundesgesetz über Krankenanstalten und Kuranstalten wurden die Träger von Krankenanstalten per Landesgesetz verpflichtet, Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzusehen. Das Hygieneteam hat dabei fachlich und inhaltlich die Maßnahmen zur Überwachung nosokomialer

Infektionen zu begleiten. Die Überwachung/Surveillance hat nach einem anerkannten, dem Stand der Wissenschaft entsprechenden Surveillance-System zu erfolgen. Es stehen dafür mehrere derartige Systeme zur Verfügung:

- das ANISS Projekt („Austrian Nosocomial Infection Surveillance System"), das auf den EU-weit akkordierten HELICS-Protokollen basiert und von der nationalen Referenzzentrale betrieben wird;
- das deutsche Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), das seit 1996 als gemeinsames Projekt vom Nationalen Referenzzentrum für Krankenhaushygiene und dem Robert-Koch-Institut aufgebaut wurde;
- das „Quality Indicator Project" (QIP) der Maryland Hospital Association, innerhalb dessen ein System zur Messung klinischer Versorgungsleistungen („Performance Measurement System") angeboten wird, das sowohl das Hygienemanagement als auch das Risiko- und Behandlungsmanagement sowie die Organisation unterstützt.

Die Wahl zwischen diesen Systemen bleibt den Krankenanstalten oder ihren Trägern überlassen. Im Rahmen solcher Überwachungssysteme muss es auch klare Checklisten zum Umgang mit intravaskulären Kathetern und zum Einhalten von Hygienemaßnahmen geben (Tab. 9 & 10). Es konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an einem Überwachungssystem (in diesem Fall: KISS) die Rate an CRBSI auf Intensivstationen signifikant reduziert, wobei es eine lineare Abnahme über die Zeit gibt, d.h., je länger die betreffende ICU am System teilgenommen hat, desto niedriger wird die CRBSI-Rate [62]. Dieser Effekt war unabhängig vom Zeitpunkt (Jahr), zu dem die KISS-Teilnahme begann, reproduzierbar [63].

Tab. 9: Einhalten von Hygieneregeln

- Händewaschen und/oder hygienische Händedesinfektion vor jeder Manipulation am Katheter
- Vor invasiven Maßnahmen (z.B. ZVK-Anlage) chirurgische Händedesinfektion
- Hautdesinfektion des Punktionsareals mit der erforderlichen Einwirkzeit
- Maximale Barrieremaßnahmen beim Legen der zentralen Zugänge
- Vermeiden des femoralen Zugangs als erste Wahl
- Laufende Überprüfung der Indikation und konsequente Entfernung unnötiger Katheter

Quelle: [60]

Ein Vergleich der nosokomialen ICU-Infektionsraten in sieben europäischen Ländern zeigt, dass Österreich zwar relativ gut liegt, aber schlechter als Deutschland und Luxemburg [64].

5.2 Beschichtete Katheter

Die derzeit verwendete Generation von beschichteten Kathetern ist sowohl an der Innen- als auch an der Außenseite beschichtet. Etabliert sind drei Kathetertypen mit verschiedenen Beschichtungen: Silberionen/Platin/Karbon (SPC); Minocyclin/Rifampicin (MR); Chlorhexidin/Silbersulfadiazin (CHX/SS)

In einer nicht Hersteller-gesponserten Vergleichsarbeit wurde die Wirksamkeit dieser drei Kathetersysteme in vitro gegen ein viertes mit einem neuartigen, aus Gentianaviolett und Chlorhexidin („Gendin" – GND) bestehenden Beschichtungssystem getestet [65]. Dieser GND-beschichtete Katheter (der allerdings bisher nicht im Handel erhältlich ist) erwies sich sowohl hinsichtlich der antimikrobiellen Wirksamkeit als auch hinsichtlich der Haltbarkeit als den drei etablierten Kathetersystemen überlegen. Alle etablierten beschichteten Katheter zeigten eine Wirkdauer von maximal zwei bis drei Wochen. Von den drei kommerziell erhältlichen Kathetern war gegen MRSA der MR-Katheter am besten wirksam. Gegen P. aeruginosa und C. parapsilosis hingegen zeigte der CHX/SS-Katheter die beste Wirksamkeit. Der SPC-Katheter schnitt gegen alle drei Leitkeime am schlechtesten ab.

Beschichtete Katheter sind etwa um den Faktor 2–3 teurer als unbeschichtete. Hinsichtlich der Kosteneffektivität scheinen alle beschichteten Katheter besser zu sein als unbeschichtete, wobei der MR-Katheter am besten abschneidet – allerdings bestehen hier erhebliche Unsicherheitsfaktoren (Fehlerwahrscheinlichkeit von 62%) [66].

In den 2002 von den „Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) in den USA publizierten (und seitdem nicht mehr aktualisierten) Leitlinien zur Verhinderung von CRI wird die Verwendung beschichteter Katheter dann empfohlen, wenn die CRI-Rate trotz maximaler Ausschöpfung anderer prophylaktischer Methoden hoch bleibt [67].

Eine generelle Verwendung von beschichteten Kathetern ist keinesfalls zu empfehlen. Wichtig ist, auf der jeweils eigenen Station ein Benchmarking im Rahmen des bestehenden Infektionskontrollsystems einzuführen, ein standardisiertes Procedere für Anlage und Pflege von ZVK festzulegen und durch regelmäßige Schulungen und Hinweise das Pflegepersonal einzubeziehen.

5.3 Lock-Lösungen

Obwohl nach den Leitlinien der „National Kidney Foundation" (NKF-KDOQI) in den USA weniger als 10% aller Hämo-

Österreichische ÄrzteZeitung medical dialogue

dialyse(HD)patienten einen getunnelten Dialysekatheter haben sollten, sind es allein in den USA 25%, bei Dialysebeginn sogar 80% [68]. In Österreich haben – bei deutlichen regionalen Unterschieden – etwas über 20% der Dialysepatienten einen ZVK [69].

Da gerade für HD-Patienten der intravaskuläre Katheter lebenswichtig ist, stellt sich vor allem bei dieser Patientenpopulation die Frage der Verwendung sogenannter Lock-Lösungen zur Prävention von CRI. Darunter versteht man antimikrobielle Substanzen in Kombination mit einem Antikoagulans, die (neben einer Prävention der Katheterthrombose, die nicht Gegenstand dieses Konsensus-Statements ist) zu einer Reduktion der CRI-Inzidenz führen sollen. Infrage kommen Antibiotika (z.B. Gentamicin, Cefazolin, Cefotaxim), Taurolidin, Zitrat und Äthanol 70%.

Ein Vergleich von Gentamicin/Zitrat mit Heparin zeigte eine 90-prozentige Reduktion von CRI und eine signifikant längere infektionsfreie Zeit (282 vs. 181 Tage; p=0,002) durch Gentamicin/Zitrat [70]. Allerdings bestand in dieser Studie eine beträchtliche systemische Aminoglykosid-Exposition mit ihren Risken, wie z.B. Ototoxizität. Vergleichbare Resultate ergab die Verwendung von Gentamicin/Heparin vs. Heparin allein [71] – in beiden Studien bei HD-Patienten mit getunnelten Kathetern. Für Cefotaxim/Heparin vs. Heparin allein bei diabetischen HD-Patienten mit getunnelten Kathetern liegen ebenfalls signifikante Ergebnisse vor [72].

Eine Studie mit HD-Patienten, die temporäre, nicht gecuffte, nicht getunnelte Katheter hatten, zeigte bei Verwendung einer Lock-Lösung aus Cefazolin, Gentamicin und Heparin im Vergleich zu Heparin allein eine signifikante Reduktion der Katheter-bezogenen Bakteriämien (0,44 vs. 3,12/1.000 Kathetertage; p=0,031) und ein um vier Tage längeres mittleres Katheterüberleben (59 vs. 55 Tage) [73].

Auch mit Taurolidin (1,35%)/Zitrat (4%) bei getunnelten [74] sowie mit Zitrat (30%) bei getunnelten und nicht getunnelten Kathetern [75] lässt sich, jeweils im Vergleich mit Heparin, die Rate an CRBSI senken. Bei Kindern wurde in einer retrospektiven Studie für die Verwendung einer Lock-Lösung mit 70% Äthanol in Kombination mit systemischen Antibiotika bei bereits infizierten Kathetern eine gute therapeutische Wirkung beschrieben – kein Katheter musste entfernt werden; bei 88% der Patienten kam es zu keinem CRI-Rezidiv [76].

In einer – allerdings sehr heterogenen – Metaanalyse von sieben Studien mit insgesamt 624 Patienten zeigte sich eine um den Faktor 7,72 reduzierte CRI-Wahrscheinlichkeit durch den Einsatz von Lock-Lösungen [77]. In einer rezenten Studie war rtPA-Lock-Lösung hinsichtlich der CRBSI-Inzidenz besser als Heparin-Lock-Lösung [78].

Allerdings ist der Einsatz von Lock-Lösungen sicherlich dann zu hinterfragen, wenn die CRI-Rate an der jeweiligen Abteilung niedrig ist. So zeigte ein Vergleich von Heparin 5% vs. Zitrat 46,7% keinen Unterschied in der CRI-Rate, jedoch eine erhöhte Rate von Katheterthrombosen und häufigeren Behandlungsabbruch unter Zitrat aufgrund von Nebenwirkungen [79]. Im Jahr 2000 wurde auch von der FDA eine Warnung bezüglich der Verwendung von Zitrat 46,7% ausgesprochen und eine Empfehlung für die Verwendung von Zitrat 4% gegeben [80, 81].

Tab. 10: Händedesinfektion hat klinischen Nutzen

Vor **invasiven Maßnahmen**, auch wenn dabei Handschuhe getragen werden, wie z.B.:
• Vor dem Legen eines Venen- oder Blasenkatheters • Vor Angiographie, Bronchoskopie, Endoskopie • Vor Injektionen und Punktionen
Vor Kontakt mit **Patienten, die im besonderen Maße infektionsgefährdet** sind, wie z.B.:
• Leukämiepatienten • Polytraumatisierten Patienten • Verbrennungspatienten • Bestrahlten oder sonst schwer erkrankten Patienten
Vor **Tätigkeiten mit Kontaminationsgefahr**, wie z.B.:
• Bereitstellung von Infusionen • Herstellung von Mischinfusionen • Aufziehen von Medikamenten
Vor und nach **jeglichem Kontakt** mit:
• Wunden • Einstichstellen von Kathetern bzw. Drainagen
Nach **Kontakt mit:**
• Blut, Sekret, Exkrementen oder infizierten Körperregionen • Urinsammelsystemen, Absauggeräten, Beatmungsgeräten, Trachealtuben bzw. Drainagen • Patienten mit Infektionsgefahr, wie z.B. MRSA-Patienten
Nach dem **Ablegen der Schutzhandschuhe**
Nach **Patientenkontakt während einer Visite oder im Sprech- bzw. Untersuchungszimmer**

Quelle: [61]

Als mögliche Alternative zur Prävention von Austrittsort-Infektionen, aber auch von CRBSI, kommen topisches Mupirocin bzw. topischer (nur medizinischer!) Honig, jeweils an der Austrittsstelle des Katheters appliziert, infrage [82, 83]. Allerdings ist bei häufiger Mupirocin-Anwendung das Auftreten von Mupirocin-Resistenzen dokumentiert.

Zu bedenken ist auch, dass HD-Katheter nicht vollständig dicht sind [84], was langfristig zu systemischen Nebenwirkungen und Antibiotikaresistenzen führen kann. So wurden z.B. in einer Publikation nach Verwendung von Gentamicin in Lock-Lösungen innerhalb von sechs Monaten Gentamicin-Resistenzen beschrieben, was in der Folge zu CRI durch Gentamicin-resistente Erreger mit vier Todesfällen, vier Fällen von Sepsis und vier Fällen von Endokarditis führte [85].

In europäischen nephrologischen Leitlinien wird die Anwendung von Lock-Lösungen grundsätzlich empfohlen, wobei einer 4%-Zitratlösung der Vorzug zu geben ist [86]. Taurolidin ist verhältnismäßig teuer und scheint nur in Kombination mit Zitrat zu wirken. Antibiotika in Lock-Lösungen sind wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung abzulehnen.

Allerdings soll nochmals betont werden, dass sich die Rate der CRI allein mit der Ausschöpfung der vorhandenen Hygienemaßnahmen im Rahmen von Präventionsprogrammen um bis zu zwei Drittel reduzieren ließe und daher auch entsprechende Schulungen des Personals in diesem Bereich unbedingt notwendig sind [87]. ■

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen

astellas Leading Light for Life · MSD · NOVARTIS · Pfizer · Sanofi aventis

Literatur *1. Blot F et al., Lancet 1999;354(9184):1071-1077* **2.** *Mermel LA et al., Clin Infect Dis 2009;49(1):1-45* **3.** *Beam TR, Infect Surg 1989;8(5):156-161* **4.** *Snydman DR et al., Lancet 1982;2(8312):1385-1388* **5.** *Peters G et al., J Infect Dis 1982;146(4):479-482* **6.** *Linares J et al., J Clin Microbiol 1985;21(3):357-360* **7.** *Rodriguez-Aranda A et al., Nephrol Dial Transplant 2011;26(3):948-955* **8.** *Henderson DK, Infect Surg 1988;7(4):365-399* **9.** *Gilsdorf JR et al., Surgery 1989;106(1):37-44* **10.** *Safdar N und Maki DG, Intensive Care Med 2004;30(1):62-67* **11.** *Kite P et al., J Clin Pathol 1997;50(4):278-282* **12.** *Pearson ML, Am J Infect Control 1996;24(4):262-277* **13.** *WHO, www.who.int/csr/resources/publications/whocdscsreph200212.pdf. Zul. aufger. 16.3.2011.* **14.** *O'Grady NP et al., Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23(12):759-769* **15.** *Mermel LA, Ann Intern Med 2000;132(5):391-402* **16.** *CDC, Am J Infect Control 1998;26(5):522-533* **17.** *Leonidou L und Gogos CA, Int J Antimicrob Agents 2010;36 Suppl 2:S26-32* **18.** *Collignon PJ, Med J Aust 1994;161(6):374-378* **19.** *Heiselman D, JAMA 1994;272(23):1819-1820* **20.** *Dimick JB et al., Arch Surg 2001;136(2):229-234* **21.** *Kluger DM und Maki DG, presented at ICAAC 1999. Abstract #1913.* **22.** *Hiesmayr M und Burgmann H, http://www.medmedia.at/medien/klinik/artikel/2008/09/5946_03-08_nosokomiale_Katheterinfektion.php. Zul. aufger. 10.3.2011.* **23.** *Merrer J et al., JAMA 2001;286(6):700-707* **24.** *Raedler C et al., Br J Anaesth 1999;83(4):657-658* **25.** *Ng F et al., Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(7):551-556* **26.** *McCann M und Moore ZE, Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD006894* **27.** *Harro JM et al., FEMS Immunol Med Microbiol 2010;59(3):306-323* **28.** *Costerton JW et al., Science 1999;284(5418):1318-1322* **29.** *Sauer K et al., J Bacteriol 2002;184(4):1140-1154* **30.** *Davies D, Nat Rev Drug Discov 2003;2(2):114-122* **31.** *Lewis K, Annu Rev Microbiol 2010;64:357-372* **32.** *Fux CA et al., Trends Microbiol 2005;13(1):34-40* **33.** *Del Pozo JL und Patel R, Clin Pharmacol Ther 2007;82(2):204-209* **34.** *Vescia S et al., Ann Oncol 2008;19(1):9-15* **35.** *Raad I et al., Clin Infect Dis 2009;49(8):1187-1194* **36.** *Nassar GM und Ayus JC, Kidney Int 2001;60(1):1-13* **37.** *Krause R et al., Clin Microbiol Infect 2010;16(10):1591-1593* **38.** *Kite P et al., Lancet 1999;354(9189):1504-1507* **39.** *Raad, II und Hanna HA, Arch Intern Med 2002;162(8):871-878* **40.** *Krause R et al., J Clin Microbiol 2004;42(10):4835-4837* **41.** *Brun-Buisson C et al., Arch Intern Med 1987;147(5):873-877* **42.** *Maki DG et al., N Engl J Med 1977;296(23):1305-1309* **43.** *Falagas ME et al., Drugs 2009;69(10):1351-1361* **44.** *Pamp SJ et al., Mol Microbiol 2008;68(1):223-240* **45.** *Herrmann G et al., J Infect Dis 2010;202(10):1585-1592* **46.** *Dales L et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28(10):1275-1279* **47.** *Salem AH et al., J Pharm Pharmacol 2011;63(1):73-79* **48.** *Zuroff TR et al., BMC Microbiol 2010;10:185* **49.** *BM f. Ges., http://www.ages.at/uploads/media/AURES_2009.pdf. Zul. aufger. 10.3.2011.* **50.** *Wilcox MH et al., Clin Infect Dis 2009;48(2):203-212* **51.** *Bouza E et al., Clin Microbiol Infect 2004;10(9):838-842* **52.** *Lorente L et al., Crit Care Med 2007;35(10):2424-2427* **53.** *Chee L et al., J Infect 2008;56(4):227-233* **54.** *Hussain R et al., Arch Phys Med Rehabil 2008;89(2):339-342* **55.** *Prospero E et al., Int J Hyg Environ Health 2006;209(6):553-556* **56.** *Pappas PG et al., Clin Infect Dis 2009;48(5):503-535* **57.** *Reboli AC et al., N Engl J Med 2007;356(24):2472-2482* **58.** *Nucci M et al., Clin Infect Dis 2010;51(3):295-303* **59.** *Matuszkiewicz-Rowinska J, Perit Dial Int 2009;29(Suppl. 2): S161-165* **60.** *Klin. Abt. f. Krankenhaushygiene - AKH Wien, 2008;Richtlinie Nr. 33(Version 1)* **61.** *Kampf G et al., Dtsch Ärztebl Int 2009;106(40):649-655* **62.** *Zuschneid I et al., Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24(7):501-505* **63.** *Gastmeier P et al., Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30(10):993-999* **64.** *Suetens C et al., J Hosp Infect 2007;65(Supplement 2):171-173* **65.** *Hanna H et al., Antimicrob Agents Chemother 2006;50(10):3283-3288* **66.** *Halton KA et al., Crit Care 2009;13(2):R35* **67.** *O'Grady NP et al., Pediatrics 2002;110(5):e51* **68.** *Allon M, Nat Rev Nephrol 2011;7(1):8-10* **69.** *ÖDTR,* **70.** *Dogra GK et al., J Am Soc Nephrol 2002;13(8):2133-2139* **71.** *McIntyre CW et al., Kidney Int 2004;66(2):801-805* **72.** *Saxena AK et al., Kidney Int 2006;70(9):1629-1635* **73.** *Kim SH et al., Kidney Int 2006;69(1):161-164* **74.** *Betjes MG und van Agteren M, Nephrol Dial Transplant 2004;19(6):1546-1551* **75.** *Weijmer MC et al., J Am Soc Nephrol 2005;16(9):2769-2777* **76.** *Onland W et al., Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(10):1049-1053* **77.** *Jaffer Y et al., Am J Kidney Dis 2008;51(2):233-241* **78.** *Hemmelgarn BR et al., N Engl J Med 2011;364(4):303-312* **79.** *Power A et al., Am J Kidney Dis 2009;53(6):1034-1041* **80.** *FDA, http://www.taurolock.de/uploads/downloads/deu/FDA.pdf. Zul. aufger. 7.3.2011.* **81.** *Grudzinski L et al., Nephrol Dial Transplant 2007;22(2):471-476* **82.** *Johnson DW et al., Nephrol Dial Transplant 2002;17(10):1802-1807* **83.** *Johnson DW et al., J Am Soc Nephrol 2005;16(5):1456-1462* **84.** *Markota I et al., Nephrol Dial Transplant 2009;24(5):1550-1553* **85.** *Landry DL et al., Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1799-1804* **86.** *Vanholder R et al., Nephrol Dial Transplant 2010;25(6):1753-1756* **87.** *Eggimann P, Curr Opin Infect Dis 2007;20(4):360-369* **88.** *Blot, Lancet 1999;354:1071-77.*

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Chefredaktion: Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg, Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff, Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Univ.-Prof. Dr. Romuald Bellmann, Univ.-Prof. Dr. Sonja Fruhwald, Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder, Prim. Univ.-Prof- Dr. Christoph Hörmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Krafft, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof- Dr. Werner Lingnau, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, OA Dr. Andreas Münch, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Dr. Selma Tobudic, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Priv.-Doz. Dr. Markus Zeitlinger; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer, Archiv; **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 17.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit freundlicher Unterstützung der Firmen: Astellas, MSD, Novartis, Pfizer und Sanofi-Aventis.