

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Kontrollierte klinische Studie zur Häufigkeit gefäßkatheterassoziierter Sepsis,
bei Einsatz eines Silberkatheters

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Von

Dieter Lang

Aus: Müllheim

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Rüden
2. Prof. Dr. med. M. Dettenkofer
3. Priv.-Doz. Dr. med. H.-M. Just

Datum der Promotion: 08.04.2011

Meiner Familie und Scott

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Zentralvenenkatheter (ZVK).....	6
1.2 Infektion und Sepsis bei Anwendung von ZVK	6
1.3 Prävention infektiöser Komplikationen	9
1.4 Silberkatheter	11
2. Fragestellung.....	13
3. Patienten, Material- und Methodenteil	14
3.1 Stichprobenumfang.....	14
3.2. Patienten.....	15
3.3. Katheter und Kathetermanagement	18
3.3.1. Anlage des Katheters	19
3.3.2 Verbandwechsel.....	21
3.3.3 Probengewinnung.....	21
3.4 Mikrobiologische Aufarbeitung	23
3.5 Definitionen	23
3.6. Statistik	24
4. Ergebnisse.....	25
5. Diskussion	36
5.1. Infektion und Pathogenese	36
5.2 Prävention.....	37
5.3 Diskussion der Methoden.....	37
5.4 Diskussion der Ergebnisse.....	39
5.5 Schlussfolgerung.....	41
6. Zusammenfassung	43
6.1. Hintergrund	43
6.2. Fragestellung und Studiendesign.....	44
6.3. Ergebnisse	44
6.4. Schlussfolgerung.....	45

7. Abkürzungsverzeichnis.....	46
8. Literaturangaben	47
9. Danksagung	54
10. Lebenslauf	55

1. Einleitung

1.1 Zentralvenenkatheter (ZVK)

Zentralvenöse Katheter spielen heute eine bedeutende Rolle in der Behandlung akut und chronisch erkrankter Patienten. Zur sicheren Verabreichung größerer Mengen oder kombinierter Gabe von Flüssigkeiten, hochkalorischen Ernährungslösungen, Elektrolyten wie z. B. Kalium, stark venenreizenden Medikamenten oder Blutprodukten bedarf es eines gesicherten zentralvenösen Zugangs. Invasive Messungen von hämodynamischen Variablen wie des zentralvenösen Drucks oder des Pulmonalarteriendrucks, Zugang für Hämodialyse und Hämofiltration, sowie der Zugang für externe Schrittmachersonden sind weitere Optionen für den Einsatz eines zentralvenösen Zugangs. Die Katheter können als Kurzzeitkatheter bei einer geplanten Liegezeit von bis zu etwa 29 Tagen ohne Cuff gelegt werden. Für länger andauernde Therapien, z. B. Chemotherapie, wird empfohlen, Langzeitkatheter mit Cuff und getunnelter Anlage wie Hickman- oder Broviac-Katheter zum Einsatz auszuwählen [1]. Die Zugänge können an verschiedenen Lokalisationen platziert werden. Die häufigsten Punktionsstellen sind die Vena jugularis interna oder externa, die Vena subclavia, die Vena brachialis, seltener die Vena femoralis. Je nach Indikation können diese Katheter als Ein- oder alternativ als Mehrlumenkatheter angewendet werden. Vor allem wenn verschiedene Medikamente gleichzeitig verabreicht werden sollen, die nicht gemischt werden dürfen oder gleichzeitig die Möglichkeit hämodynamischer Messungen gegeben sein soll, sind Mehrlumenkatheter sinnvoll. Auch wenn der Umgang mit zentralvenösen Kathetern auf Intensivstationen zur alltäglichen Arbeit gehört, ist mit seinem Einsatz ein nicht zu vernachlässigendes Komplikationsrisiko, ausgehend vom Katheter selbst oder den zugeführten Substanzen, verbunden [2].

1.2 Infektion und Sepsis bei Anwendung von ZVK

Neben der Fremdkörperreaktion an der Einstichstelle, Komplikationen wie Hämatome, hervorgerufen durch Fehlpunktionen der benachbarten Arterien oder Durchstechen der Vene, Pneumothorax, durch Verletzung der Pleurablätter mittels der Punktionskanüle bei der Anlage, Thromben an der Katheterspitze, der Kontamination und der

Kolonisation des Katheters, stellt die katheterassoziierte Sepsis (im angloamerikanischen Sprachgebrauch meist als catheter-associated bloodstream infection bezeichnet) eine der Hauptkomplikationen dar, welche zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer und damit einer Erhöhung der Kosten, sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt [3, 4].

Die Anlage eines zentralen Venenkatheters unterbricht die natürliche Hautbarriere und ermöglicht dem Reservoir an physiologisch auf der Haut lebenden Mikroorganismen in tiefere Schichten vorzudringen und zum einen den Katheter, wie auch dessen Umgebung zu besiedeln. Sie können sich dort vermehren und damit eine Infektion bedingen.

Unter den Biomaterialien haben die zentralvenösen Katheter wie auch die Harnwegkatheter eine sehr hohe Infektionsinzidenz [5]. Diabetes mellitus und andere Grunderkrankungen, die eine Immunsuppression bedingen können, erhöhen dieses Risiko, dabei sind koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* und Enterokokken die häufigsten Erreger [2, 5].

Die katheterassoziierte Sepsis, häufig ausgehend von kontaminierten / kolonisierten, zentralvenösen Kathetern, und deren begleitende systemische Entzündungsreaktion des Körpers, stellt heute noch eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, an der nach wie vor ein hoher Prozentsatz der betroffenen Patienten sterben. Allein in den USA erleiden 80.000 Intensivpatienten jährlich eine katheterassoziierte Sepsis mit einer durchschnittlichen Mortalität von 3% mit einer Streuung von 0 –30%, abhängig von der Patientenpopulation und Pathogenität der Keime [6]. In Deutschland traten 2006 nach Hochrechnungen, da exakte Daten fehlen, zwischen 400.000 und 600.000 nosokomiale Infektionen auf, darunter ca. 20.000 Fälle primärer Septikämien, deren Ätiologie überwiegend in zentralen Gefäßkathetern begründet ist [7].

Eine moderne Definition der Sepsis wurde 1989 von Bone veröffentlicht [8]. Er schrieb: "Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion." Diese Definition wurde 1991 von einer Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine weitergeführt [9].

In der Genese dieser Erkrankung spielt das Zusammenwirken von Infektion und Immunantwort eine entscheidende Rolle. Dabei ist es unerheblich, ob diese Infektion

bakterieller, viraler, fungaler oder parasitärer Natur ist. Alle Erreger sind prinzipiell in der Lage eine Sepsis zu triggern [10]. Letztlich kommt es zu einer Aktivierung immunkompetenter Zellen und zur Ausschüttung der primären Inflammationsmediatoren Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1). Diese primäre Immunantwort wird durch das Freisetzen einer Vielzahl von sekundären Mediatoren weiter verstärkt. Allerdings kommt es neben der Hyperinflammation auch zu einer antiinflammatorischen Reaktion. Dies geschieht durch die Bildung antiinflammatorischer Substanzen (z.B. lösliche TNF α -Rezeptoren, IL-1 Rezeptorantagonisten, IL-4, IL-10) sowie durch programmierten Zelltod (Apoptose) immunkompetenter Zellen [11, 12].

Die Immunantwort bei Sepsis führt zu einer Beeinträchtigung einer Reihe von Körperfunktionen: Es kommt zu einer Expression von tissue factor auf Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen. Dies führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Gleichzeitig werden physiologische Antikoagulantien (Antithrombin III, Protein C / Protein S - System, tissue factor pathway inhibitor) in ihrer Wirkung gehemmt. Es resultiert eine disseminierte intravasale Gerinnung [13]. Endothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle für Leukozyten. Durch den Kontakt mit der Endothelzelloberfläche werden die Leukozyten aktiviert, was zur Freisetzung zytotoxischer Substanzen ("respiratory burst") führt. Diese wirken nicht nur antimikrobiell, sondern schädigen auch Endothelzellen. Endothelzellschäden bewirken Störungen der Mikrozirkulation sowie die Ausbildung eines Kapillarlecks, das den Austritt intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium erlaubt. Massive Flüssigkeitsverschiebungen können zu einem ausgeprägten intravasalen Volumenmangel führen. Inflammationsmediatoren stimulieren die endotheliale NO-Synthetase. Die durch NO (Stickoxid) vermittelte arterielle Hypotension ist eine charakteristische Eigenschaft des septischen Schocks. Die Vasodilatation verringert die kardiale Vorlast durch einen fehlenden venösen Rückstrom noch zusätzlich zu dem Flüssigkeitsverlust über das Kapillarleck. Sepsis geht mit einer Kardiomyopathie einher, die sich in einer reduzierten Ejektionsfraktion und diastolischen Dilatation des linken Ventrikels manifestiert. Die Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens erlaubt jedoch in der Regel die Aufrechterhaltung eines suffizienten Schlagvolumens [14]. Gegenwärtige Daten machen eine ausgeprägte endokrine Dysfunktion in der Sepsis wahrscheinlich. Dies beinhaltet z.B. eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz

sowie eine inadäquate Vasopressin- und Insulinsekretion. Die Bedeutung dieser Pathomechanismen für den klinischen Verlauf ist noch Gegenstand der Forschung. Die ausgeprägten kardiozirkulatorischen Störungen, die auch die Organperfusion und Mikrozirkulation betreffen, begünstigen die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS), das die häufigste Todesursache bei diesen Patienten darstellt [11].

1.3 Prävention infektiöser Komplikationen

Mit großer Anstrengung wurden in den letzten Jahrzehnten, neben Prävention durch sorgsamem Umgang mit zentralvenösen Kathetern, der strengen Indikationsstellung zur Anlage und der Wahl der Anlagestelle, immer wieder Versuche unternommen, die Kolonisationshäufigkeit und nachfolgende Infektionen zu verhindern [15]. Einige Verfahrensweisen erwiesen sich als wirksam, andere konnten keine Präventionserfolge belegen. So zeigt beispielsweise ein turnusmäßiger Wechsel der Infusionssysteme nicht die gewünschte Reduzierung an Infektionen und Kolonisationsraten [16]. Der Erkenntnis Rechnung tragend, dass bei vielen Septikämien, ausgelöst durch zentrale Venenkatheter, der Konnektor eine der Haupteintrittsstellen darstellt [17], wurden verschiedene alternative Modelle hinsichtlich ihres Präventionspotentials untersucht. Keiner konnte bisher einen eindeutigen Vorteil zeigen. Weitere Untersuchungen zeigen, dass der Ursprung der Katheterkolonisation auch abhängig von der Liegezeit des ZVK ist. Entwickelt sich bei einem Patienten innerhalb der ersten 5 - 7 Tage eine Sepsis nach Anlage des ZVK, sind die Erreger überwiegend extraluminal eingedrungen. Danach nehmen die Erreger der Sepsis meist ihren Weg über die intraluminalen Anteile des Katheters [18-20]. Durch Manipulationen an den Konnektionsstellen, unachtsamem Umgang mit Infusionsleitungen, sowie Zuspritzen unterschiedlicher Agenzien, werden diese Verbindungsstellen die Haupteintrittspforte der Keime [21]. Dies zeigt sich besonders bei den für längere Liegedauern chirurgisch implantierten Hickman- und Broviac-Katheter. Die Häufigkeit der katheterassoziierten Infektionen und Kolonisation korreliert auch mit der Wahl der Punktionsstelle. Es zeigt sich, dass die Punktion der Vena femoralis eine deutlich höhere Inzidenz an Infektion und Besiedelung zeigt als die Punktion der Vena jugularis, und diese wiederum mehr Infektionen zeigt als die Punktion der Vena subclavia [22].

Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut haben durch umfangreiche Empfehlungen zur Handhabung mit zentralen Venenkathetern, wie beispielsweise Hautdesinfektion bei der Anlage, zum Verbandswechsel und Überwachung der Einstichstelle, dem Personal ein Instrumentarium an die Hand gegeben, um Infektionen zu reduzieren [1, 23, 24].

Ungeachtet dieser Bemühungen stellt das Vorhandensein eines Fremdkörpers im Organismus ein ideales Habitat für die mikrobielle Besiedlung dar [25]. Die meisten zentralvenösen Katheter haben als Hauptbestandteil ein Polyurethan. Verschiedene Hersteller verwenden Polyethylen, Polytetrafluorethylen oder Silikon. Polyurethan erwies sich als der günstigere Werkstoff, was die Oberflächenbeschaffenheit und die Häufigkeit von Infektionen betrifft [26]. Diese Materialien bieten den Erregern trotz ihrer verhältnismäßig glatten Oberfläche einen Untergrund, um sich darauf anzuheften und zu vermehren.

Es gibt daher einen weiteren Ansatz, um Septikämien zu verhindern, die Beschichtung der Oberfläche oder Einbettung antimikrobieller Substanzen in das Material zentralvenöser Katheter. Durch eine Beschichtung mit Antibiotika wie Rifampicin und Antimykotika wie Miconazol ließ sich in vitro die Besiedlung durch *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und Enterokokken reduzieren [27, 28]. Auch der Einsatz von heparinisierten Kathetern wurde untersucht, führte aber nicht zu einer Reduktion der Infektionsraten [29]. In einer großen Anzahl von Studien wurden der Einsatz von Chlorhexidin-Silbersulfadiazin imprägnierten Katheter untersucht und Hinweise für eine präventive Wirkung gefunden [30, 31].

1.4 Silberkatheter

Seit Jahrhunderten werden Flüssigkeiten, Feststoffe und Gewebe mit Hilfe von Metallionen und Metallionenkomplexen desinfiziert. Der biozide Effekt von Silber mit seinem breiten Spektrum gegenüber Bakterien, Pilzen und zum Teil Viren ist weitestgehend bekannt und prägte den Ausdruck „oligodynamische Aktivität“ für dieses Phänomen [32]. Schon 1893 quantifizierte C.W. v. Naegeli die Toxizität von Silber gegenüber Frischwasseralgen mit einer Konzentration von $9,2 \times 10^{-9}$ mol/l [33]. Die Silberionen haben eine Affinität zu den Sulfhydrylgruppen von Enzymsystemen und Zellwänden, über welche sie mit dem transmembranösen Energietransfer und dem Elektronentransport der Mikroorganismen interferieren. In niedrigen Konzentrationen wird die Atmungskette der Mikroorganismen reversibel, in höheren Konzentrationen irreversibel blockiert. Verbindungen mit der DNA von Bakterien und Pilzen führen zu einer Verminderung der Stabilität der bakteriellen Doppelhelix und damit zur Hemmung der Proliferation. Es zeigt sich keine Kreuzresistenz mit Antibiotika und keine Induktion einer Resistenzbildung bei Bakterien gegenüber Silberionen. Die benötigte Konzentration an Silberionen für die bakterizide Aktivität liegt in einer Größe von 10^{-9} mol/l. Dabei ziehen die negativ geladenen Oberflächen der Bakterien die positiv geladenen Silberionen an. Die benötigten Konzentrationen liegen dabei weit unter den für Menschen toxischen Konzentrationen [32].

1994 ist es gelungen, einen Silberkatheter zu entwickeln dessen Wirkmechanismus darauf beruht, dass aus der Katheteroberfläche freigesetzte Silberionen sowohl bakterizid als auch bakteriostatisch wirken und eine Proliferation des von manchen Keimen gebildete Biofilms eingeschränkt wird, sowie eine deutliche Verminderung des Anhaftens von *Staphylococcus epidermidis* zu erreichen [34]. In der zweiten Generation dieses Silberkatheters konnte die antimikrobielle Aktivität durch eine deutliche Vergrößerung der Oberfläche des Silbers im Polyurethan weiter verbessert werden, in dem die Partikelgröße gleichmäßig auf 10-15 nm verringert werden konnte und eine gleichmäßige Verteilung im Polymer erzielt wurde. Man erreicht damit eine Konzentration von 10^{13} Partikeln pro Gramm Polyurethan mit einer Oberfläche von annähernd 2000 cm^2 . In ausgedehnten in vitro Studien konnte die verbesserte antimikrobielle Aktivität gezeigt werden [34]. Die Freisetzung der Silberionen aus einem

Gramm Polyurethan wurde gemessen, indem ein 100 cm langer Katheter mit einem Innendurchmesser von 2,2 mm mit 0,45% NaCl-Lösung durchspült wurde. In den ersten 24 Stunden zeigte sich ein Freisetzung von 0,24 µg Silber, nach drei Tagen erreichte die Freisetzung einen steady state von 0,18 µg, welcher sich auch in einem Beobachtungszeitraum von 100 Tagen nicht verringerte [35].

Bei der dritten Generation der Silberkatheter, der Logicath-AgTive-Katheter, welche dieselbe Oberfläche von Silbernanopartikel in Polyurethan besitzen, konnte durch Aktivierung der Nanopartikel die Lösung der Silberionen deutlich gesteigert werden. Der präventive Effekt des Logicath-AgTive-Katheters auf die Häufigkeit der katheterassoziierten Sepsis wurde bislang an Patienten jedoch nicht belegt.

2. Fragestellung

Ist es möglich, durch den Einsatz von Logicath-AgTive-Kathetern eine Reduktion von katheterassoziierten Infektionen im Vergleich zu konventionellen ZVKs ohne antimikrobielle Beschichtung zu erreichen?

3. Patienten, Material- und Methodenteil

Es handelt sich um eine doppelblinde prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Interventionsstudie zur Häufigkeit gefäßkatheterassoziierter Blutstrominfektionen bei Einsatz eines Studienkatheters (Silberkatheter) im Vergleich zum Einsatz konventioneller zentraler Gefäßkatheter ohne antimikrobielle Wirkung (Kontrollkatheter). Der Beginn der Untersuchung war für September 2003 geplant, mit einem für das Erreichen des notwendigen Stichprobenumfangs geschätzten Untersuchungszeitraum von 18 Monaten.

3.1 Stichprobenumfang

Der erforderliche Stichprobenumfang für den Vergleich zweier Anteile p_1 und p_2 in einer Kontrollgruppe und einer Interventionsgruppe (gleiche Umfänge vorausgesetzt) wurde nach der Formel von Schneidermann mit einer Kontinuitätskorrektur von Casagrande berechnet.

$$n = \frac{n_0}{4} \left[1 + \sqrt{1 + 4 / (n_0 | p_2 - p_1 |)} \right]^2$$

mit
$$n_0 = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

bei zweiseitiger Fragestellung wobei $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$ ist [36].

Diese Formeln werden auch von dem Programm EpiInfo Version 6.04d (EpiTable) als Berechnungsgrundlage angegeben.

Für eine Inzidenz von 8,0 % in der Kontrollgruppe und 2,664% in der Interventionsgruppe (Reduktion um zwei Drittel), $\alpha=0,05$ und $\beta=0,20$ berechnet EpiInfo Version 6,04d (EpiTable) einen erforderlichen Stichprobenumfang von 314 in jeder Gruppe.

Um trotz zu erwartender Ausfälle (geschätzte Ausfallquote 20%), den erforderlichen Stichprobenumfang sicherstellen zu können, sollten 770 Patienten in die Studie eingeschlossen werden

3.2. Patienten

Die Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der DRK-Kliniken Westend und Mitte, Berlin, durchgeführt. Die unter anästhesiologischer Leitung stehende Intensivstation der DRK-Kliniken Westend verfügt über 20 Betten, davon 12 Beatmungsplätze, mit durchschnittlich 1900 Patienten pro Jahr. Überwiegend werden dort chirurgische und internistische Patienten versorgt, davon 300 pro Jahr mit maschineller Beatmung. Eingeschlossen wurden alle konsekutiven Patienten mit geplanter ZVK-Liegedauer ≥ 5 Tage, die von Ärzten der anästhesiologischen Abteilung den ZVK erhielten. Patienten unter 18 Jahren wurden ausgeschlossen. Die Patienten rekrutierten sich im Wesentlichen aus zwei Gruppen. Erstens aus Patienten, die im Rahmen einer Operation einen ZVK bekamen, entweder zur parenteralen Ernährung oder zum Ausgleich großer Volumenverschiebungen. Zweitens aus Patienten, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation einen ZVK benötigen. Die Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgeben. Der Einschluss von nicht einwilligungsfähigen Patienten war nicht vorgesehen. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum vom August 2003 lag vor.

Eine ASA-Klassifikation [37, 38] schlechter als 4 führte zum Ausschluss des Patienten. Eine bestehende oder vermutete Schwangerschaft und eine bekannte Allergie gegen reines Silber waren weitere Ausschlusskriterien. Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch Ziehen eines Kathetersets, die in gleichen Anteilen von Kontroll- und Silberkathetern auf Kartons zu 10 Einheiten verteilt waren.

Ein wiederholter Einschluss eines Patienten in die Studie war frühestens 5 Tage nach Entfernung eines zuvor verwendeten Katheters möglich. Dies schließt peripher venöse und arterielle Zugänge nicht ein, sondern lediglich zentrale Venenkatheter, venöse Schleusen für Pulmonalarterienkatheter oder passagere Schrittmacher, sowie Dialysekatheter.

Die Anlage des zentralen Venenkatheters fand entweder im OP in Allgemeinanästhesie oder auf der Intensivstation in Lokalanästhesie statt.

Zur Dokumentation der Daten wurde ein passwortgeschütztes elektronisches Case Report File (eCRF) benutzt. Die erhobenen Daten wurden prospektiv erfasst, sowohl in

der Patientenakte als auch im eCRF dokumentiert und zu 100% von einem unabhängigen Monitor kontrolliert.

Für jeden Patienten wurde ein Basis-Patientenbogen mit folgenden Parametern angelegt:

- Patientenkennummer (zur späteren Identifizierung des Patienten als Silber- bzw. Kontrollgruppe und für eventuell später notwendige weitere Aktendurchsicht)
- Geschlecht
- Alter in Jahren
- Datum der Anlage des Katheters
- Bei Patienten mit präoperativer Katheteranlage:
 - OPS-Code bei operierten Patienten
 - ASA-Klassifikation (american society of anesthesiology) bei operierten Patienten
- Bei Patienten mit Katheteranlage auf der Intensivstation (ITS):
 - APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) vor Katheteranlage
- Grundkrankheit
 - Erkrankungen des Herzkreislaufsystems
 - Pulmonale Vorerkrankungen
 - Endokrinogen (Diabetes mellitus / Schilddrüsenerkrankungen)
 - Malignom (solider Tumor / hämatologisch)
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Lebererkrankungen , Alkoholabusus
- Grund des ITS Aufenthaltes
 - Überwachung nach Operation
 - Postoperative Blutung
 - Gastrointestinale Blutung
 - Ileus
 - Schädigung des zentralen Nervensystems
 - Intoxikation
 - Akuter Myokardinfarkt

Herz-Kreislaufinsuffizienz

Pulmonale Insuffizienz

Akute Infektion (Peritonitis / Meningitis / Pneumonie)

Elektrolytentgleisung

Pankreatitis

Dialysepflichtigkeit

- Erschwerte Punktion

Für jeden Patienten werden Verlaufsdatenblätter mit den folgenden Angaben für jeden Beobachtungstag im eCRF angelegt:

- Risikofaktoren
- Liegetag des Katheters
- Art der Station
- Totale parenterale Ernährung
- Antibiotika, gegebenenfalls Applikation über zentralvenösen Katheter
- Korticosteroidgaben systemisch oder andere iatrogene Beeinflussung des Immunstatus
- Maschinelle Beatmung
- Harnwegkatheter
- Dialyse beziehungsweise Hämofiltration
- Vorhandensein eines weiteren Katheters (z.B.: Sheldon-, Swan-Ganz-Katheter)
 - An selbigen lokale Infektionszeichen vorhanden
- Maßnahmen an Verband oder Katheter
- Verbandwechsel durchgeführt
- Entfernung des Katheters Datum
- Grund des Entfernens: Dysfunktion des Katheters (Leckage, Verstopfung, Dislokation); Ende der Indikation; Verdacht auf katheterassoziierte lokale oder systemische Infektion; Tod; mechanische Komplikation beim Patienten: Blutung, Pneumothorax

- Infektionszeichen an der Einstichstelle
- Lokale Infektionszeichen bei Verbandwechsel; Art des Symptoms: Rötung, Sekretion, Schmerz, Schwellung

- Systemische Infektionszeichen
- Vorhandensein unspezifischer Infektionszeichen: Fieber, Schüttelfrost, Fieberanstieg, Hypotonie, Oligurie, CRP-Anstieg, Leukozytose, Leukopenie
- Vorhandensein anderer spezifischer Infektionszeichen oder manifeste Infektion an anderer Stelle wie Infiltrate, Abszesse oder Peritonitis:
 - Abnahme von mikrobiologischen Kulturen
 - Untersuchtes Material
 - Ergebnisse

Eine Überwachung der Vitalfunktionen und der Einstichstelle wurde 48 Stunden nach dem Entfernen des Katheters weitergeführt und dokumentiert.

3.3. Katheter und Kathetermanagement

Zum Einsatz kam die dritte Generation Silberkatheter (Logicath-AgTive), sowohl 14G-Einlumenkatheter als auch 7F-Dreilumenkatheter, die in Seldingertechnik angelegt wurden. Die Kontrollkatheter ohne Silber waren in Form, Farbe und Ausstattung nicht von den Silberkathetern zu unterscheiden. Sie wurden vom gleichen Hersteller wie die Silberkatheter geliefert. Es wurde die gleiche Menge Kontrollkatheter und Silberkatheter, in nicht unterscheidbaren Sets, bereits vom Hersteller zu je 5 Sets mit Silber- und Kontrollkatheter auf Kartons verteilt. Jedes Set enthielt eine Identifikationsnummer, die eine spätere Identifikation in Silberkathetergruppe und Kontrollgruppe ermöglichte. In den Sets befanden sich ein Gefäß zur Hautdesinfektion mit einer Klemme nach Pean und mehrere Tupfer, ein steriler Kittel, ein Lochtuch, je ein Silber- oder Kontrollkatheter, optisch und auch taktil nicht voneinander zu unterscheiden, eine 14G Punktionskanüle, ein Seldinger-Draht, ein Introducer, Nahtmaterial, eine Befestigungsvorrichtung mit Nahtmaterial, steriler Verband, sterile Kompressen, Einwegspritzen zu 5ml und 10ml sowie sterile Kanülen Nr.16G und 22G.

3.3.1. Anlage des Katheters

Die Anlage war standardisiert. Die Entscheidung über Single- oder Trilumenkatheter erfolgte individuell indikationsbezogen durch den legenden Arzt.

Alle zur Anlage notwendigen Utensilien, wie oben aufgeführt, befanden sich in dem vom Hersteller gepackten und sterilisierten Set. Zusätzlich angereicht werden mussten nur noch ein Lokalanästhetikum (bei der Anlage bei wachen Patienten) und sterile NaCl 0.9%- Lösung, sowie ein Alkohol-Jodhaltiges Hautdesinfektionsmittel.

Die Anlage des Katheters erfolgte durch die jeweiligen Anästhesisten im Operationssaal, sowie durch die diensthabenden Ärzte auf der Intensivstation nach ausreichender Händedesinfektion. Die Ärzte hatten unterschiedliches Ausbildungsniveau, so dass ein einseitiges Ergebnis durch nur geübte Personen vermieden wurde. Vor Beginn der Studie fand eine Einweisung in den Standard des Legens eines zentralen Venenkatheters statt.

Nach Überprüfung der Verpackung auf Beschädigung und der Kontrolle des Ablaufdatums wurde der Katheter unter sterilen Bedingungen nach einem festgelegten Standard in Seldingertechnik angelegt. Der Standard, welcher den Ablauf und die Materialien beschreibt, und die Assistenz einer zweiten Person, wurde in Anlehnung an die Empfehlungen des Robert Koch-Instituts erarbeitet [24]

Legen des ZVK mit 2 Personen:

1. Evtl. langes/störendes Haar zurückbinden bzw. Haube aufsetzen
2. Mund-Nasenschutz anlegen
3. Hygienische Händedesinfektion
4. Punktionsset in Umverpackung anreichen lassen und Umverpackung öffnen
5. Punktionsset vorsichtig herausziehen und öffnen, Einschlagtuch als sterile Arbeitsunterlage nutzen
6. Hautdesinfektionsmittel in sterile Schale einfüllen, sterile Tupfer darin tränken
7. Anlegen von sterilen Handschuhen
8. Großzügige Hautdesinfektion an Einstichstelle; Einwirkzeit mindestens 30 Sekunden
9. Sterilen Kittel entnehmen und anziehen
10. Abdeckung der Punktionsstelle mit dem sterilem Lochtuch

11. Applikation des Lokalanästhetikums (bei wachen Patienten)
12. Punktion der Vene. (Palpation der Haut nach der Hautdesinfektion mit den sterilen Handschuhen ist erlaubt, sollte jedoch auf Minimum reduziert werden.)
Nach einer Fehlpunktion muss ein neues Punktionsbesteck verwendet werden.
13. Einbringen des Seldingerdrahtes
14. Dilatation der Einstichstelle
15. Einführen des Katheters
16. Sichere Fixierung des ZVK mittels Naht
17. Sterilen Verband aufkleben.
18. Hygienische Händedesinfektion
19. Dokumentation im Studienprotokoll
20. Röntgen-Thorax zur Kontrolle

Nach der Anlage wurde die Identifikationsnummer sowohl im eCRF als auch in der Patientenakte dokumentiert. Der Ablauf der Anlage wurde auch dokumentiert.

3.3.2 Verbandwechsel

Die Verbandwechsel an der Kathetereintrittsstelle fanden in einem regelmäßigen Abstand von 3 Tagen statt. War der Verband verschmutzt, durchnässt oder disloziert erfolgte der Verbandwechsel unmittelbar. Die Verbandwechsel wurden, wenn möglich, von den Prüfarzten selbst nach einem festgelegten Standard durchgeführt und in der Patientenakte und dem eCRF dokumentiert.

Material

1. Steriles Verbandmaterial (Gaze)
2. Keimarme Einmalhandschuhe
3. Sterile Tupfer
4. Hautdesinfektionsmittel (Chlorhexidin) :

Verbandwechsel:

1. Hygienische Händedesinfektion
2. Handschuhe anziehen
3. Alten Verband entfernen, Kontakt mit Einstichstelle vermeiden
4. Inspektion der Einstichstelle
5. Tupfer mit Hautdesinfektionsmittel tränken, Desinfektion der Einstichstelle
6. Sterilen Verband aufkleben
7. Handschuhe ausziehen
8. Hygienische Händedesinfektion
9. Dokumentation im Studienprotokoll

3.3.3 Probengewinnung

Nachdem keine Indikation mehr für einen zentralen Venenkatheter bestand oder eine Indikation zur Entfernung des Katheters gegeben war, wurde er nach einem festgelegten Standard von den Prüfarzten entfernt.

Indikation zur Entfernung des Katheters:

1. Entzündliche Reaktion an der Einstichstelle
2. Mechanische Fehlfunktion (Leckage, Undurchgängigkeit)

3. Indikationsende
4. Sekretaustritt an der Einstichstelle
5. Verdacht auf eine ZVK-assoziierte Infektion

Patientenprobengewinnung:

1. Ziehen des ZVK unter sterilen Kautelen
2. Gleichzeitige Abnahme einer Blutkultur durch erneute Gefäßpunktion mit Beimpfung einer aeroben und anaeroben Blutkulturflasche des BacTAlert-Systems der Fa. BioMerieux

Vorgehensweise beim Ziehen des ZVK:

1. Hygienische Händedesinfektion
2. Keimarme Handschuhe anziehen (Eigenschutz)
3. Verband entfernen
4. Einstichstelle mit alkoholischen Hautdesinfektionsmittel , desinfizieren und warten, bis der Alkohol verdunstet ist;
Ziel: Schutz vor Kontamination des Katheters durch die Hautflora!
5. Katheter herausziehen und die ersten ca. 10 cm der Spitze mit einer sterilen Schere abschneiden und in ein steriles Röhrchen ohne Transportmedium geben.
6. Sterilen Wundverband anlegen!

Die Katheterspitzen wurden in sterilen Verpackungen asserviert, mit dem Patientennamen versehen und gemeinsam mit den aus einer peripheren Vene gewonnenen Blutkulturen innerhalb einer Stunde zur mikrobiologischen Aufarbeitung gebracht. Dieser Vorgang wurde in einem speziellen Datenblatt im eCRF und der Patientenakte dokumentiert.

3.4 Mikrobiologische Aufarbeitung

Die mikrobiologische Aufarbeitung der gewonnenen Materialien fand in der Mikrobiologischen Abteilung der DRK-Kliniken Westend statt. Die Proben wurden auf dem schnellsten Weg dorthin gebracht. Die Zeitvorgabe von einer Stunde zwischen Entnahme und Aufarbeitung sollte nicht überschritten werden.

Die Katheterspitzen wurden steril aus dem Transportbehälter entnommen. Mit einer sterilen Schere wurden die letzten 6 cm in 2cm lange Stücke zerschnitten und in eine Hirnherzbouillon (BHI) gegeben. Nach einer Behandlung mit Ultraschall mit 55.000 Hz für 60 Sekunden und 15 Sekunden vortexen wurden 0,1ml der BHI abgenommen und 1:100 verdünnt [39]. Es wurden jeweils 0,1 ml der Verdünnung und der BHI auf je 1 Columbiablutagarplatte ausgespachtelt.

Die Platten wurden bei 37°C für 48 Stunden bebrütet. Danach folgte eine Keimzählung. Bei Keimwachstum wurde eine Erregerspeziesdifferenzierung mittels "Phoenix" der Fa. BD und ggf. "API" der Fa. BioMerieux und die antibakterielle Resistenztestung mittels MHK im "Phoenix" der Fa. BD sowie der Fa. Floramed angeschlossen.

3.5 Definitionen

In dieser Arbeit wurde folgende Definitionen für bestätigte katheterassoziierte Sepsis verwendet.

Eine **katheterassoziierte Sepsis (KAS)** liegt vor, wenn eine Blutkultur positives Wachstum eines Erregers zeigte und eine relevante Kolonisation mit demselben Keim an der Katheterspitze nachgewiesen werden kann. Als relevant kolonisiert gilt nach IDSA (Infectious Diseases Society of America) Definition ein Katheter bei einer positiven quantitativen Katheterkultur mit $\geq 10^2$ Kolonien je Kathetersegment [40].

3.6.Statistik

In der beschreibenden Statistik wurden für binäre Parameter die Anzahlen und die Anteile innerhalb der Kontrollgruppe und die Silberkathetergruppe berechnet. Für kontinuierliche Parameter wurden Mittelwerte berechnet. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden entsprechend der Verteilung der Parameter mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Mann-Whitney-U Test getestet.

Die Häufigkeiten von Blutstrominfektionen innerhalb der beiden Gruppen wurde als Inzidenz (Anzahl Blutstrominfektionen pro 100 Patienten/ZVK) und Inzidenzdichte (Anzahl Blutstrominfektionen pro 1000 ZVK-Tage) angegeben. Die Unterschiede in den Sepsishäufigkeiten zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Inzidenzdichtentest (Chi-Quadrat-Test) getestet.

4. Ergebnisse

Von Oktober 2003 bis März 2005 wurden insgesamt 770 ZVK-Anlagen randomisiert, davon konnten 657 Katheterspitzen asserviert und dazu Blutkulturen gewonnen werden. Die 657 ZVK wurden bei 626 Patienten angelegt. Im Folgenden wird zur Vereinheitlichung der Terminologie anstelle von (Patienten mit ZVK) der Begriff „Patienten“ verwendet. Die Datenerfassung erfolgte im selben Zeitraum zeitnah in einem eCRF. Die Daten wurden zu 100% von einem unabhängigen ausgebildeten Monitor monitoriert.

Von den 657 ausgewerteten Patienten wurden 475 Patienten in den DRK-Kliniken Westend behandelt, von denen 222 Patienten in der Silbergruppe und 253 in der Kontrollgruppe waren. In den DRK- Kliniken Berlin Mitte kamen 182 Patienten zur Auswertung, verteilt auf 90 Patienten in der Kontrollgruppe und 92 in der Silbergruppe.

Von den 113 nicht ausgewerteten Patienten wurden bei 88 die Katheter akzidentell entfernt und verworfen, so dass eine mikrobiologische Aufarbeitung nicht mehr möglich war. Bei 25 Patienten konnte die mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden, eine Auswertung aufgrund unvollständiger Datensätze war dann allerdings nicht möglich. 13 Patienten starben während des Untersuchungszeitraums. Bei keinem der Verstorbenen bestand ein Zusammenhang im Sinne eines Serious Adverse Event aufgrund des eingebrachten Materials.

Ein Adverse Event im Sinne einer Materialunverträglichkeit wurde darüber hinaus bei keinem der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Es trat bei 2 Patienten ein Pneumothorax nach der Anlage des Katheters auf.

4 Patienten mussten aufgrund technischer Probleme mit dem Seldingerdraht neu randomisiert werden.

In Abbildung 1 ist die Verteilung der Prüf- und Kontrollkatheter auf Männer und Frauen, und in welcher Abteilung der Katheter gelegt wurde, im Einzelnen dargestellt.

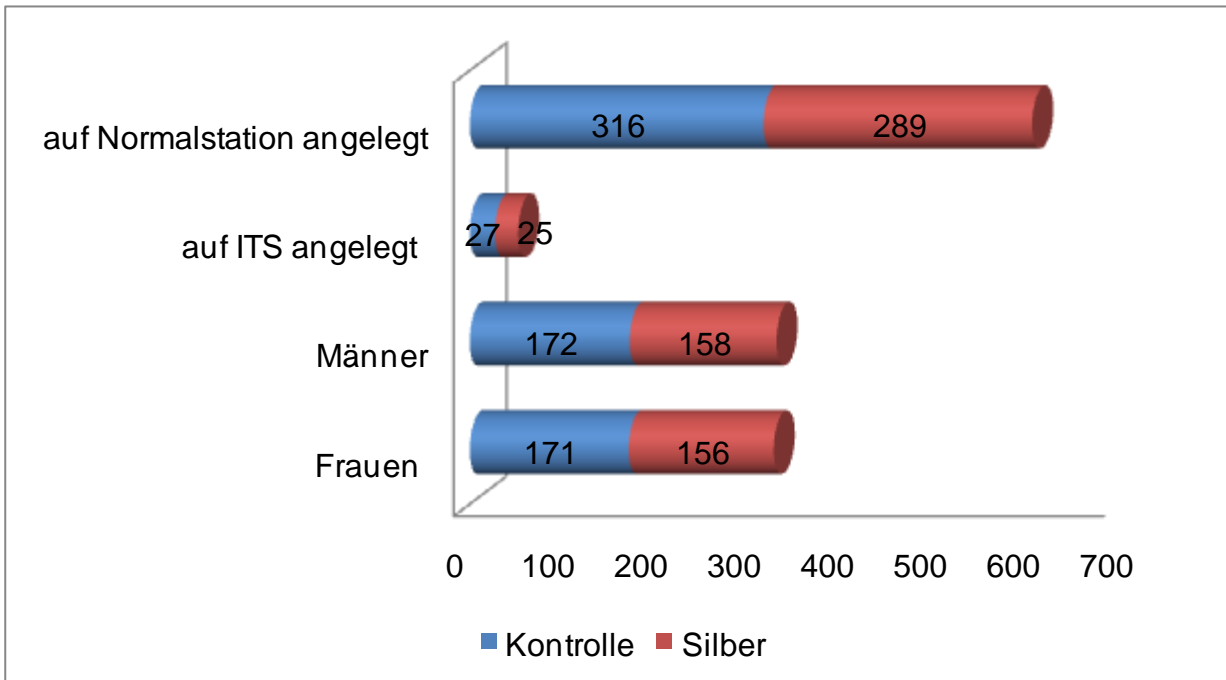


Abb. 1: Verteilung auf Männer und Frauen

In Abbildung 2 zeigt sich die Verteilung von Einlumenkathetern zu Dreilumenkathetern und deren Aufteilung in Kontroll- und Silberkathetergruppe.

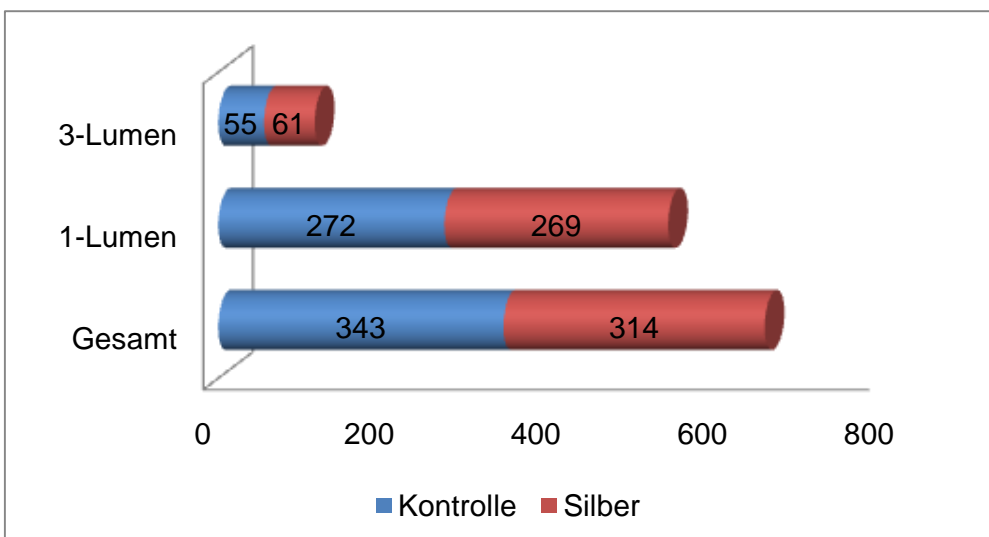


Abb. 2: Verteilung auf 1 und 3 Lumenkatheter

Die Punktionsstellen verteilten sich wie folgt: Insgesamt wurden 63 Katheter in die Vena subclavia gelegt, davon waren 30 Kontrollkatheter ($p=0,508$). In die Vena jugularis

wurden insgesamt 594 Katheter gelegt von denen 313 Kontrollkatheter waren ($p=0,508$).

Komplikationen bei der Anlage des Katheters, wie mehrfache Punktionen, traten bei insgesamt 74 Patienten auf, davon 32 mal in der Kontrollgruppe ($p=0,109$).

Die Probleme im Einzelnen sind in Abbildung 3 dargestellt. Arterielle Punktionen 13-mal bei den Logicath-Kathetern und 18mal bei der Kontrollgruppe, Blutungen bei der Punktion insgesamt bei 3 Patienten, davon bei einem in der Kontrollgruppe. Bei je einem Patienten je Gruppe trat ein Pneumothorax nach der Punktion auf.

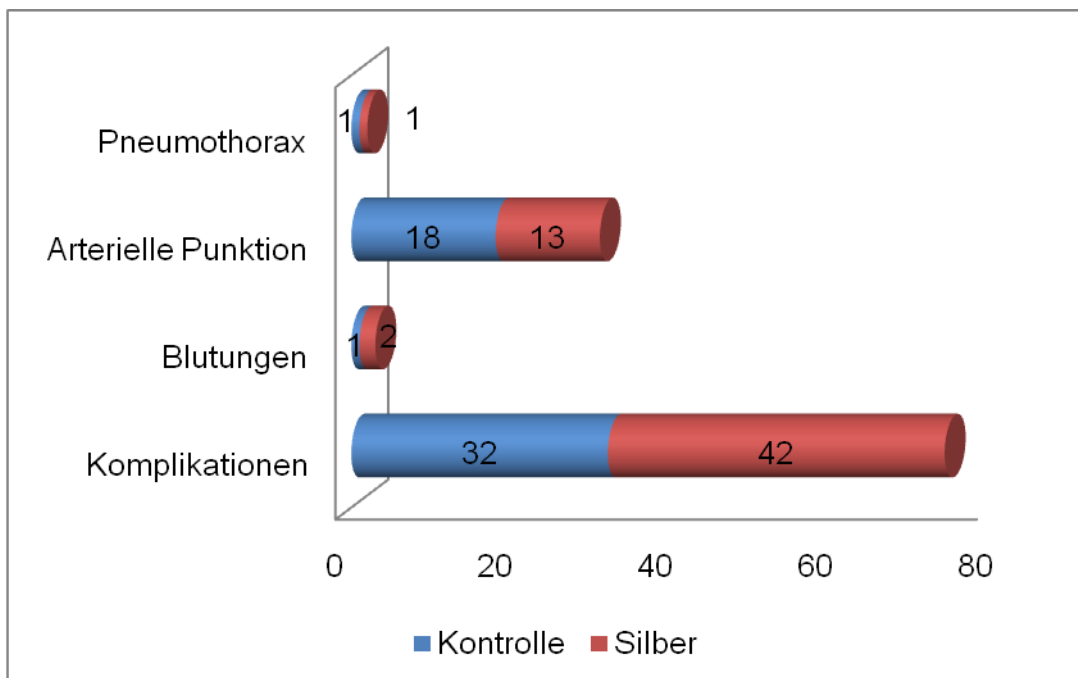


Abb. 3: Komplikationen

Von den randomisierten Patienten, die im OP einen Katheter erhalten haben, wurden die ASA- Klassifikation erhoben, die im Mittel bei beiden Patientengruppen 2,1 beträgt mit einem Range von 1 bis 3. Bei den auf der Intensivstation randomisierten Patienten wurde der APACHE II erhoben. Der Mittelwert betrug in der Kontrollgruppe 11,0 Punkte mit einem Median von 10 und einer Streuung von 4 bis 31, in der Silberkathetergruppe betrug der Wert 11,3 mit einem Median von 10 und einer Streuung von 4 bis 33.

Die mittlere Liegedauer der Katheter bei den Patienten war insgesamt 10,5 Tage mit einem Median von 10 mit einer Streuung von 4 bis 34, in der Silberkathetergruppe

betrug sie 10,9 Tage mit einem Median von 10 und einer Streuung von 5 bis 32 und in der Kontrollgruppe 10,2 mit dem Median 10 und der Streuung von 4 bis 34.

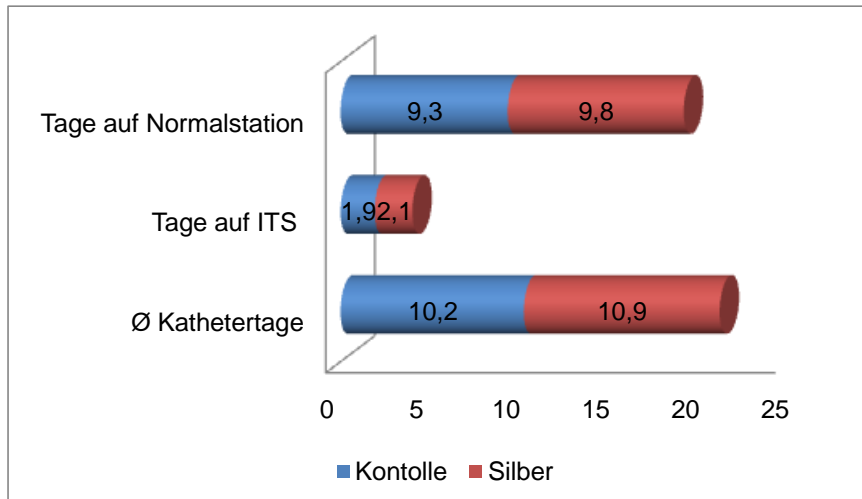


Abb. 4: Liegedauer

Bei der Applikation von totaler parenteraler Ernährung zeigte sich eine Applikationszeit in der Silberkathetergruppe von 5,5 Tagen, im Median 5 Tage, mit einer Streuung von 0 bis 28, im Gegensatz zur Kontrollgruppe von 4,9 Tagen mit Median von 5 Tagen und einer Streuung von 0 bis 28 ($p=0,081$).

Die Verabreichung von Antibiotika über den Zentralvenenkatheter erfolgte in beiden Gruppen in ähnlicher Verteilung, 9,7 Tage in der Kontrollgruppe und 10,5 Tage in der Silberkathetergruppe ($p= 0,131$).

In der Tabelle 1 werden die zusätzlichen Erkrankungen aufgelistet und deren Verteilung auf die Kontroll- und Silberkathetergruppe dargestellt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung dieser das Ergebnis möglicherweise beeinflussenden Variablen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika in beiden Gruppen

	Kontrollkatheter	Silberkatheter	p-Wert
Patienten gesamt	343	314	
Durchschnittsalter	63,1	63.6	0,679
Männer	172	158	1,000
Anlage im OP	316	282	1,000
Aufenthalt auf IST	268	242	0,779
Nebenerkrankungen			
Keine	50	36	0,249
Kardiovaskulär	220	187	0,229
Pulmonal	84	82	0,654
Endokrin	89	84	0,859
maligne Erkrankungen	31	26	0,782
Leber / Alkohol	27	32	0,34
Chron. Inflammatorisch	14	7	0,192
ZNS	19	20	0,742
chron. Niereninsuffizienz	28	33	0,347
Andere	117	138	0,01
Aufnahmegrund ITS*			
Post OP-Überwachung	251	225	0,663
Post OP Blutung	1	1	1,000
GI-Blutung	3	1	0,250
Ileus	2	2	1,000
ZNS-Erkrankungen	0	0	n. d.
Intoxikation	0	1	0,478
Herzinfarkt	0	1	0,478

Herzinsuffizienz	4	1	0,376
Pulmonale Insuffizienz	3	0	0,250
Akute Infektion	1	2	0,500
Nierenersatzverfahren	0	0	n. d.
Pankreatitis	2	0	0,500
Elektrolytentgleisung	2	1	1,000
Andere	5	6	0,765

Therapeutische Intervention:

Parenterale Ernährung (Tage)	4,9	5,5	0,081
Antibiotica via ZVK (Tage)	9,7	10,5	0,131
Kortikosteroide > 3 Tage	18	18	0,864
Beatmung	59	121	0,21
Beatmung > 4Tage	6	11	0,218
Blasenverweilkathetertage	308	283	0,898
Weitere Zugänge *,**	58	66	0,195
Hämofiltration	4	6	0,531

*Mehrfachnennungen möglich

** z. B. Arterielle Katheter, Sheldon, PAK

Die Aufteilung an zusätzlich invasiven Biomaterialien ist in Abbildung 5 im Einzelnen dargestellt.

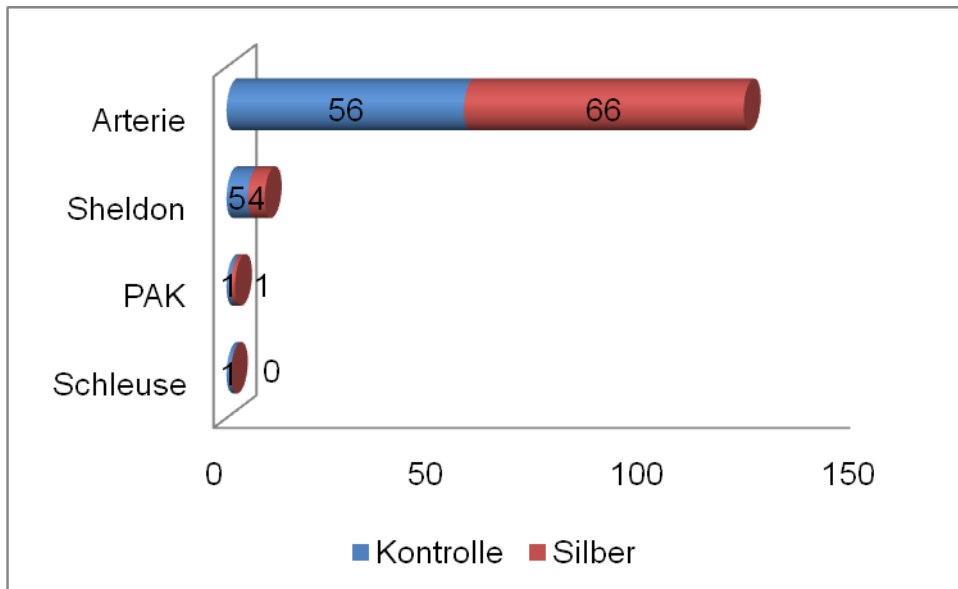


Abb.5: zusätzliche Biomaterialien

Bei den Verbandswechseln, die alle drei Tage routinemäßig durchgeführt wurden, sowie am Tag des Entfernen des Katheters und an den beiden Folgetagen wurde die Einstichstelle beurteilt und das Ergebnis dokumentiert.

Dabei wurde zum einen die Einstichstelle selbst und zum anderen das subkutane Gewebe der Umgebung beurteilt und nach Schmerz, Rötung, Induration und purulentem Ausfluss unterschieden.

Die Ergebnisse an der Einstichstelle im Einzelnen sind in Abbildung 6 zusammengefasst

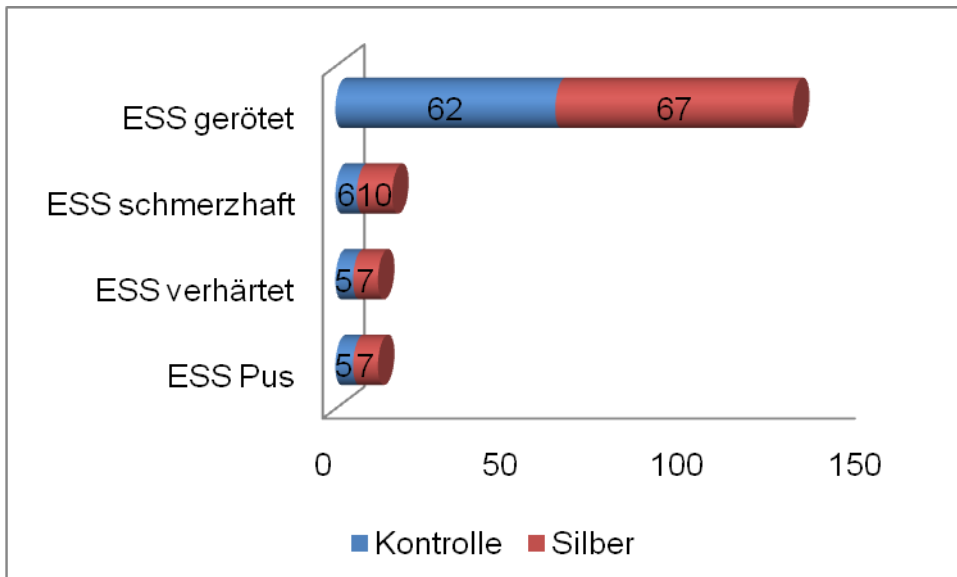


Abb. 6: Veränderungen an der Einstichstelle (ESS)

Die Ergebnisse des die Einstichstelle umgebenden Subkutangewebes, kurz Tunnel Genannt, sind in Abbildung 7 dargestellt.

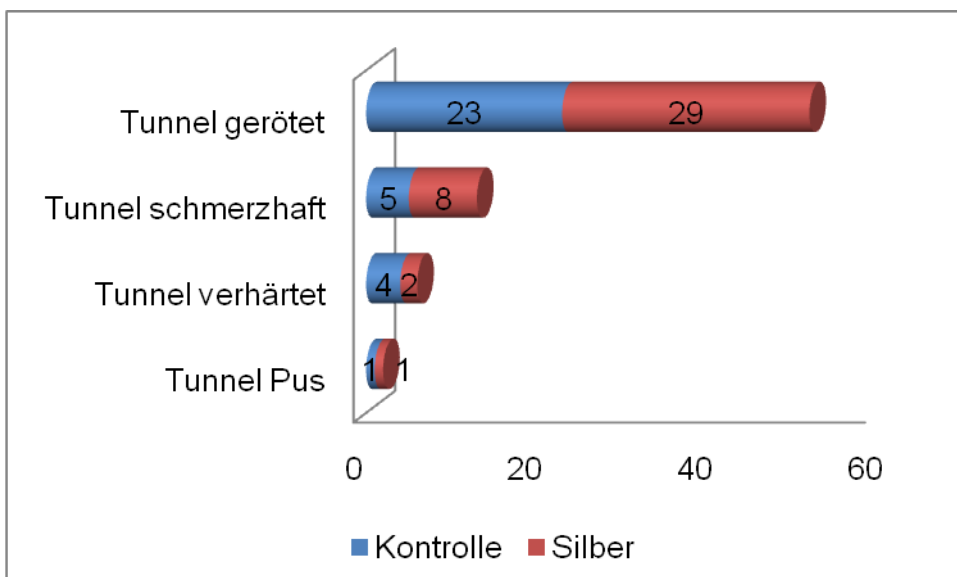


Abb. 7: Veränderungen des Subkutangewebes

Bei 16 Patienten wurde der Katheter aufgrund von des klinischen Verdachts auf katheterassoziierte Sepsis gezogen, davon entfielen 9 auf die Kontrollgruppe und 7 auf die Silbergruppe.

Bei 9 (1,4%) der Patienten wurde eine katheterassoziierte Sepsis (KAS) im Sinne der im Methodenteil angeführten Definition nachgewiesen. 6 der Patienten mit katheterassoziierter Sepsis hatten einen Silberkatheter (Inzidenz der KAS in der Silbergruppe 1,9 %), 3 Patienten hatten einen Kontrollkatheter (Inzidenz der KAS in der Kontrollgruppe 0,9%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,32$).

Tabelle 2 zeigt alle infektiösen Komplikationen in der Studien- und Kontrollgruppe.

Tabelle 2 : Katheterassoziierte infektiöse Komplikationen in den Gruppen

	Kontrolle (n=343)	Silber (n=314)	P
Klinischer Verdacht auf KAS	9 (2,6%)	7 (2,2%)	0,80
Anzahl Katheterassoziierte Sepsis (KAS)	3	6	
Inzidenz* der KAS	0,9%	1,9%	0,32
KAS/1000	0,86	1,76	0,32
Kathetertage			
Entzündliche Komplikationen an der Einstichstelle(ESS) u.Tunnel in %	19,2%	22,6%	0,292
ESS gerötet	18,1%	21,3%	0,33
ESS schmerzhaft	1,7%	3,2%	0,31
ESS verhärtet	1,5%	2,2%	0,57
Pus an ESS	1,5%	2,2%	0,57
Tunnel gerötet	6,7%	9,2%	0,25
Tunnel schmerzhaft	1,5%	2,5%	0,40
Tunnel verhärtet	1,2%	0,6%	0,69
Pus aus Tunnel	0,3%	0,3%	1,00

* Inzidenz=Infektionen/100 Patienten

Die in den Blutkulturen und den Katheterkulturen identifizierten Keime und deren Verteilung auf die Silberkatheter und Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 dargestellt. In der Silbergruppe wurden bei zwei katheterassoziierten Sepsisfällen jeweils zwei Erreger identifiziert.

Tabelle 3: Erreger der katheterassoziierten Sepsis (KAS)

	Kontrolle	Silber
Koag. neg. Staph.	1	4
Klebsiella spp.	2	1
S. aureus	0	1
Enterokokken	0	1
Citrobacter spp.	0	1

5. Diskussion

5.1. Infektion und Pathogenese

Septikämien beim Menschen können vor allem bei Krankenhauspatienten unterschiedlicher Genese sein. Eine der wichtigsten Ursachen bei Klinikpatienten sind in den Körper eingebrachte Fremdmaterialien wie Beatmungstubi, Blasenverweilkatheter und vor allem in die venöse Strombahn eingebrachte Gefäßkatheter [41].

Dabei wiederum gibt es zahlreiche Risikofaktoren wie ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, Intensivstationsaufenthalt, Infektionen an anderer Stelle, parenterale Ernährung oder Komplikationen bei der Anlage des Katheters, die das Auftreten einer Blutstrominfektion begünstigen [42, 43]

Bei den gefäßkatheterassoziierten Blutstrominfektionen kann von vier wichtigen Pathomechanismen ausgegangen werden, wie die Keime in die Blutbahn beziehungsweise an den Katheter gelangen können. Zum ersten kann die Kontamination des Katheters schon beim Einbringen in das Gefäß stattfinden und dann in die Blutbahn streuen. Zum zweiten kann die Verunreinigung über eingebrachte Flüssigkeiten oder Verbindungsleitungen stattfinden. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass Hautkeime entlang des Katheters mit Hilfe eines Biofilms bis zu dem in der Blutbahn befindlichen Anteil migrieren können. Als letztes können Mikroorganismen von weiter entfernten Foki streuen, am Katheter anheften, sich an ihm vermehren und erneut streuen [44].

Die Diagnose der katheterassoziierten Sepsis ist dadurch erschwert, dass die Sepsissymptome wie Fieber, Leukozytose bzw. Leukopenie, Thrombopenie, Gerinnungsstörungen, Tachykardie, Hypotonie oder auch Oligurie nicht zwingend vom Gefäßkatheter herrühren müssen. Die sichere Diagnose hat man erst wenn der Katheter entfernt und untersucht worden ist und die in den Blutkulturen gefundenen Keime auch am Katheter nachgewiesen sind [45].

5.2 Prävention

In der Vergangenheit hat man durch verschiedene Methoden versucht, die Infektionsraten zu senken, und umfangreiche Studien mit unterschiedlichen Ansätzen wurden durchgeführt [46].

Verschiedene antimikrobielle Beschichtungen wurden untersucht, insbesondere die Wirkung von Rifampicin [47] und Chlorhexidin-Silbersulfadiazin [31, 48, 49] oder Beschichtungen mit Heparin [29, 50, 51]. Auch wurde aufgezeigt, dass allein durch Schulung von Personal die Infektionsraten deutlich gesenkt werden konnten. Warren et al. konnten zeigen, dass Blutstrominfektionen bei Patienten mit ZVK von 11,2 auf 8,9 je 1000 Kathetertage durch ein Fortbildungsprogramm reduziert werden können [52].

Das Verfahren der Silberiontophorese wurde von Bong et al. schon in kleinerer Patientenzahl untersucht und die Empfehlung weiterer Untersuchungen ausgesprochen [53].

5.3 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden Arbeit sollte ein möglicher Vorteil der Silberkatheter (Logicath) in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens einer gefäßkatheterassoziierten Blutstrominfektion im Vergleich zu Kontrollkathetern an einer großen Patientengruppe eruiert werden.

In der Planung der Untersuchung wurde den Empfehlungen des Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Rechnung getragen, in denen empfohlen wird, den Einsatz von beschichteten Kathetern bei Patienten ab einer Liegedauer von 5 Tagen zu erwägen, wenn andere Maßnahmen zur Prävention bislang keinen Erfolg gezeigt haben [54]. Zu der Entscheidung führten auch vorangegangene Untersuchungen, die zeigten, dass in den ersten 4 Tagen nach Anlage eines zentralen Venenkatheters die Anzahl der katheterassoziierten Blutstrominfektionen gering ist und für ein signifikantes Ergebnis ein zu hoher Stichprobenumfang nötig gewesen wäre, der an einem Zentrum nicht bewältigt werden konnte [55-57]. Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs war das Ziel, eine Reduktion um zwei Drittel der neu aufgetretenen gefäßkatheterassoziierten Septikämien durch Benutzen eines

Silberkatheters aufzuzeigen, und der Einschluss von insgesamt 628 Patienten war dafür sicherzustellen [58, 59]. Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich, dass trotz intensiver Bemühungen 11% der Katheter, entweder akzidentell durch die Patienten selbst oder versehentlich durch medizinisches Personal, entfernt wurden und so nicht zur mikrobiologischen Auswertung herangezogen werden konnten. Bei 3% der Patienten fand eine mikrobiologische Auswertung statt, aber aufgrund unvollständiger Datensätze wurden diese Ergebnisse nicht in die Berechnungen mit aufgenommen. Durch die in die Planung bereits eingegangene Annahme eines Anteils nicht auszuwertender ZVKs von bis zu 20% waren bei Abschluss der Studie ausreichend Patienten eingeschlossen

Die zentralen Venenkatheter wurden von allen Ärzten der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der DRK-Kliniken Westend und Mitte nach einem vorgegebenen Standard gelegt, unabhängig ihres Ausbildungsstands, um etwaige Beeinflussung weitgehend auszuschließen.

Die Mehrzahl der Katheter wurde in der V. jugularis externa angelegt, obwohl verschiedene Arbeiten auf ein erhöhtes Infektionsrisiko hinweisen, verglichen mit der V. subclavia [60, 61]. Der Grund ist die gefürchtete Komplikation des Pneumothorax bei der Punktion der V. subclavia, die bei 2% der Fälle auftreten kann [62].

Die Beobachtung, die Verbandswechsel an den Kathetern und deren Dokumentation im elektronischen Case Report File (eCRF) wurden von den Prüfarzten übernommen, um eine Kontinuität zu erhalten.

Die Probengewinnung - die Entnahme der Blutkultur sowie die Asservierung der Katheterspitze - wurden ebenfalls standardisiert nur von Prüfarzten durchgeführt.

Bei der mikrobiologischen Aufarbeitung wurden die intravasal liegenden letzten 6 cm der Katheterspitze in 3 gleiche Teile getrennt. Eine unterschiedliche Besiedlung an den verschiedenen Segmenten wie Bach et al. und Eyer darstellten waren in dieser Studie nicht Gegenstand der Untersuchung [63, 64]. Mittels Ultraschall wurde eine Keimablösung vom Katheter durchgeführt und eine quantitative Keimzahlbestimmung angeschlossen [39].

Die Definition einer gefäßkatheterassoziierten Sepsis ist von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) klar umrissen [65]. Hierbei handelt es sich allerdings um eine rein epidemiologische Definition, die berücksichtigt, dass im klinischen Alltag das Ziehen und die nachfolgende Untersuchung der Katheterspitze nicht routinemäßig

erfolgen. Für die Durchführung einer Studie mit zu forderndem Nachweis des Erregers einer Blutkultur auch am Katheter, am besten durch einen quantitativen Nachweis, musste daher eine andere Definition gefunden werden, die den ZVK als Ausgangspunkt der Sepsis klar belegt. Eine **katherassozierte Sepsis (KAS)** liegt für diese Arbeit daher dann vor, wenn eine Blutkultur ein Wachstum zeigt und derselbe Keim in relevanter Menge, $\geq 10^2$ Kolonien je Kathetersegment, nachzuweisen ist. Diese Definition lehnt sich an die Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (ISDA) an [66].

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 770 Patienten ein zentralvenöser Katheter angelegt. Bei 657 Patienten, von denen 314 Patienten einen Silberkatheter und 343 einen Kontrollkatheter erhalten haben, konnten die Daten ausgewertet werden. Die zur These zu Grunde gelegten Studien, in denen bisher die antimikrobielle Wirksamkeit der Silberkatheter herausgearbeitet wurde, haben in allen Fällen einen deutlich kleineren Stichprobenumfang und basieren in einigen Ergebnissen auf in vitro Nachweisen [32, 34, 67].

Die bei dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten bekamen den zentralen Venenkatheter zu 92% im OP angelegt. Das ist darauf zurückzuführen, dass alle Patienten eine Einverständniserklärung unterschreiben mussten, die die Teilnahme an der Untersuchung erlaubte. Ein Einschluss von nicht einwilligungsfähigen Patienten war seitens des Ethikvotums nicht vorgesehen.

Schwerstkranke Patienten der Intensivstation, die ein stark erhöhtes Risiko haben, an einer gefäßkatherterassozierten Sepsis zu erkranken [43, 68] und zum Anlagezeitpunkt eines zentralen Venenkatheters schon sediert waren, konnten daher nicht berücksichtigt werden. Dies erklärt, warum der Mittelwert des APACHE II Scores bei der Silberkathetergruppe bei 11,3 und bei der Kontrollgruppe bei 11,0 liegt.

Bei der Verteilung der durchschnittlichen Katheterliegezeit auf die beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied, die Silberkathetergruppe hatte eine mittlere Liegedauer von 10,9 Tagen und in der Kontrollgruppe von 10,2 Tagen ($p = 0,195$).

Eine mittlere Liegedauer von über 10 Tagen, die durch den Ausschluss von Patienten mit geplanter ZVK-Liegedauer unter 5 Tagen verursacht ist, ist als vergleichsweise hoch anzusehen. Eine so lange durchschnittliche ZVK-Liegedauer ist grundsätzlich geeignet, das Risiko für eine katheterassoziierte Infektion zu erhöhen [69].

Die Verteilung auf Ein-Lumen- (85%) und Drei-Lumenkatheter (15%) lässt vermuten, dass das Risiko einer katheterassoziierten Sepsis in dieser Arbeit wiederum verringert ist, da einige Studien ein höheres Infektionsrisiko für Mehrlumige ZVK gefunden haben [70]. Jedoch zeigt die Metanalyse von Dezfulian et al., dass der Unterschied des Sepsisrisikos zwischen Ein- und Drei-Lumen-ZVK nicht signifikant verschieden ist [71].

Bei 96,5% aller untersuchten Patienten wurde mindestens eine Dosis eines Antibiotikums über den zentralen Venenkatheter verabreicht. Dabei hatten im Mittel die Silberkathetergruppe 10,5 Tage und die Kontrollgruppe 9,7 Tage eine antibiotische Therapie über den zentralen Katheter. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied $p = 0,131$.

Auffällig ist allerdings die Applikation von parenteraler Ernährung über den Katheter. Insgesamt erhielten 91% der Patienten parenterale Ernährung, davon 89,8% in der Silberkathetergruppe und 92,4% in der Kontrollgruppe. Vor allem die Anzahl der Tage der Applikation der Ernährung über den Katheter weist in der Silberkathetergruppe 5,5 Tage auf und in der Kontrollgruppe 4,9 Tage $p = 0,081$. Es kann somit nicht völlig ausgeschlossen werden, dass der Risikofaktor parenterale Ernährung eventuell das Ergebnis beeinflusst haben könnte [43].

Weitere, das Risiko einer gefäßkatheterassoziierten Sepsis beeinflussende Faktoren, wie die Nebenerkrankungen, zeigen in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch die Anzahl der Patienten mit einer Beatmungsdauer länger als 4 Tage (Silberkathetergruppe $n=11$, Kontrollgruppe $n=6$) weist keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,218$), die geeignet wären, das Risiko einer Sepsis zu beeinflussen.

Bei 16 Patienten wurde auf Grund von Sepsissymptomen oder lokalen Infektionszeichen der Verdacht auf eine katheterassoziierte Sepsis geäußert und der zentrale Venenkatheter entfernt. Die Häufigkeit des klinischen Verdachts auf katheterassoziierte Sepsis war in beiden Gruppen gleich häufig.

Insgesamt konnte bei 1,4% der Patienten eine katheterassoziierte Sepsis (KAS) nachgewiesen werden, davon 3 Patienten (0,9%) oder 0,86 /1000 Kathetertage in der Kontrollgruppe und 6 Patienten (1,9%) oder 1,76 /1000 Kathetertage in der Silberkathetergruppe. Diese Ergebnisse weichen allerdings von den Zahlen ab, die zu erwarten waren und die in der Literatur zwischen 1,5% und 18% an katheterassoziierten Blutstrominfektionen variieren [72, 73].

Es gibt auch ebenfalls keinen Hinweis in den Ergebnissen, dass die Silberkathetergruppe weniger Veränderungen an der Einstichstelle hatten (22,6%) im Vergleich zu Kontrollgruppe (19,2%) ($p = 0,292$).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Untersuchung von Kalfon et al., bei der insgesamt 320 Silberkatheter mit 297 Kontrollkathetern verglichen wurden. Bei 2,5% der Silberkatheter und bei 2,7% der Kontrollkatheter wurde eine katheterassoziierte Blutstrominfektion nachgewiesen ($p = 0,88$) und damit kein signifikanter Unterschied gefunden [74]. Auch Dünser et al. konnten nur einen Vorteil der mit Chlorhexidin-Silbersulfadiazin beschichteten gegenüber den mit Silber imprägnierten Kathetern in der Kolonisation der Katheter nachweisen, nicht jedoch im Vergleich mit Standardkathetern [31].

Im Keimspektrum, welches aus den Blutkulturen und am Katheter isoliert werden konnte, sind die Koagulase negativen Staphylokokken in beiden Gruppen die häufigsten, gefolgt von *Klebsiella* spp.. Des Weiteren konnten *Staphylococcus aureus*, Enterokokken und *Citrobacter* spp. isoliert werden. Dies entspricht dem Keimspektrum, welches auch in anderen Studien gefunden werden konnte [75].

5.5 Schlussfolgerung

Die Rate an gefäßkatheterassoziierten Blutstrominfektionen konnte in dieser Studie durch den Einsatz des Silberkatheters nicht gesenkt werden.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass weder für systemische katheterassoziierte Infektionen noch für lokale Infektionen an der Einstichstelle ein erwarteter Vorteil der Silberkatheter im Vergleich zu der Kontrollgruppe gefunden werden konnte. Offen bleibt, ob das Ergebnis darauf zurückzuführen ist, dass das Risikoprofil der Patienten nicht ausreichte, um sehr hohe Sepsisraten zu erreichen, bei denen ein

silberbeschichteter ZVK evtl. Vorteile hätte. Die Ergebnisse in dieser Studie zeigen allerdings eher einen Trend zu höheren infektiösen Komplikationsraten beim Einsatz der Silberkatheter.

Offen bleibt auch, wie weit sich das Ergebnis verändert, allein durch die Durchführung der Studie. Da durch die kontinuierliche Präsenz des Studienteams das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit dem zentralen Venenkatheter gegenüber gesteigert wurde konnte dies eine Reduktion der Infektionsraten mit bedingen.

6. Zusammenfassung

6.1. Hintergrund

Der Einsatz von zentralvenösen Kathetern ist wesentlicher Bestandteil vieler therapeutischer und zum Teil auch diagnostischer Maßnahmen in der Medizin. Die Katheteranlage birgt für den Patienten nicht nur die Gefahr mechanischer Komplikationen wie z.B. Gefäß- oder Nervenverletzungen, sondern auch die Gefahr einer Infektion mit allen Folgen bis hin zur Sepsis.

In Deutschland traten im Jahr 2006 etwa 20.000 Fälle primärer Septikämien bedingt durch zentralvenöse Katheter auf.

Bedingt durch die Schwierigkeiten bei der Diagnostik und der Therapie der katheterassoziierten Septikämien steht vor allem die Prävention im Vordergrund, um solche schwerwiegenden infektiösen Komplikationen zu vermeiden. Neben der Verbesserung der Hygiene beim Handling mit den Gefäßkathetern, Infusionssystemen und Parenteralia sowie Schulungen des Personals, stehen gerade auch in den letzten Jahren Modifikationen der Katheteroberfläche im Fokus der Forschung. Verschiedene Strategien der Oberflächenbehandlung von Gefäßkathetern wurden hierbei verfolgt. Zahlreiche Untersuchungen existieren bereits zur Effizienz von Chlorhexidin-Silbersulfadiazin beschichteten Gefäßkathetern, aber auch Antibiotika- und Heparinbeschichtungen wurden bereits mit unterschiedlichen Ergebnissen auf ihre Wirksamkeit getestet. Zunehmend gibt es Bestrebungen, die antimikrobiellen Substanzen nicht mehr auf die Oberfläche aufzubringen, mit dem Nachteil des Wirksamkeitsverlustes durch Ablösung, sondern die wirksamen Substanzen fest in das Kunststoffmaterial einzubringen. Ein solcher Ansatz ist das Einbringen von antimikrobiell wirksamen Silberpartikeln in das Kunststoffmaterial von zentralen Gefäßkathetern, um die Oberfläche des Katheters so zu verändern, dass ein Anhaften oder ein Wachstum von Keimen verhindert wird.

6.2. Fragestellung und Studiendesign

In dieser Studie sollte ein mit Silbernanopartikeln imprägnierter zentraler Gefäßkatheter (Studienkatheter) mit einem Gefäßkatheter (Kontrollkatheter) hinsichtlich der Häufigkeit infektiöser Komplikationen verglichen werden. Um eine mögliche Reduktion von katheterassoziierter Sepsis durch den Einsatz von Silberkathetern nachweisen zu können wurde ein doppelblinde, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Interventionsstudie durchgeführt. Die Studie wurde in den anästhesiologischen Abteilungen zweier Kliniken mit insgesamt 32 Intensivbetten durchgeführt. Es wurden 770 Patienten randomisiert. Die äußerlich nicht unterscheidbaren Studien- und Kontrollkatheter wurden nach festem Standard gelegt, gezogen und mikrobiologisch ausgewertet. Eine katheterassoziierte Sepsis wurde definiert als Nachweis eines Erregers in der Blutkultur, bei gleichzeitiger Kolonisation der Katheterspitze mit dem gleichen Erreger. Die Unterschiede in den Sepsishäufigkeiten zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Inzidenzdichtentest getestet.

6.3. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnten 314 mit Silber imprägnierte zentrale Venenkatheter mit 343 nicht imprägnierten, ansonsten materialidentischen Kathetern im Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von gefäßkatheterassozierten Septikämien ausgewertet werden.

Der Vergleich der Gruppen ergab keine Unterschiede in den erhobenen Patientencharakteristika. So lag die mittlere Liegedauer der Silberkatheter bei 10,9 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 10,2 Tagen ($p=0,195$). Der ermittelte APACHE II Score lag bei 11,3 bei der Silberkathetergruppe und bei 11,0 bei der Kontrollgruppe ($p=0,70$). Die mittlere Dauer einer antibiotischen Therapie über den Katheter war in der Silberkathetergruppe 10,5 und in der Kontrollgruppe 9,7 Tage ($p=0,131$). Die Applikation der parenteralen Ernährung über den Katheter betrug bei der Silberkathetergruppe 5,5 Tage und 4,9 Tage bei der Kontrollgruppe ($p=0,081$).

Insgesamt entwickelten neun Patienten eine katheterassoziierte Sepsis. Drei der katheterassozierten Septikämien traten in der Kontrollgruppe auf, sechs bei Patienten

mit Silberkatheter. Die Inzidenz der ZVK-assoziierten Sepsis betrug 0,9% in der Kontrollgruppe und 1,9% in der Silbergruppe ($p=0,32$). Auch die Inzidenzdichte der katheterassoziierten Sepsis unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit einer sogar höheren Inzidenzdichte in der Gruppe der Patienten mit Silberkatheter (0,86 Sepsisfälle /1000 Kathetertage vs. 1,76 Sepsisfälle /1000 Kathetertage, $p=0,32$) Es zeigte sich somit, dass der Silberkatheter in der untersuchten Population keinerlei infektionspräventiven Vorteil gegenüber dem nichtbeschichteten Kontrollkatheter hat.

6.4. Schlussfolgerung

Es konnte kein Vorteil des Silberkatheters in Bezug auf das Auftreten von katheterassoziierter Sepsis nachgewiesen werden. Es bleibt offen, ob die niedrige Infektionshäufigkeit in dieser Studie unter Studienbedingungen eventuell auch auf die größere „*awareness*“ aller an der Anlage und Pflege beteiligter Personen zurückzuführen ist. In Kombination mit dem verwendeten Anlageset und der Einführung von Standards für die Anlage und den Verbandswechsel könnte dies zu der beobachteten niedrigen Infektionsrate geführt haben und ein Hinweis dafür sein, dass primär die Einhaltung der etablierten Präventionsmaßnahmen zur Reduktion katheterassoziierter Infektionen führt.

Weitere Forschung an diesem Thema ist wichtig und zum Wohle der Patienten, die einen zentralen Venenkatheter benötigen, um sie vor einer gefäßkatheterassozierten Sepsis zu schützen.

7. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiology
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BHI	Hirnherzbouillon
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
eCRF	electronic Case Report File
ESS	Einstichstelle
Hz	Hertz
IL-1, 4, 10	Interleukin-1, 4, 10
ITS	Intensivstation
KAS	katheterassoziierte Sepsis
NaCl	Natriumchlorid
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
NO	Stickoxide
OPS	Operationsschlüssel
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
ZVK	zentraler Venenkatheter

8. Literaturangaben

1. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, u.s. Pediatrics*, 2002. **110**(5): p. e51.
2. Maki, D.G. and C.J. Crnich, *Line sepsis in the ICU: prevention, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med*, 2003. **24**(1): p. 23-36.
3. Rosenthal, V.D., et al., *The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. Am J Infect Control*, 2003. **31**(8): p. 475-80.
4. Warren, D.K., et al., *Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. Crit Care Med*, 2006. **34**(8): p. 2084-9.
5. *KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. 2003-2007.*
www.nrz-hygiene.de
6. Rupp, M.E., et al., *Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med*, 2005. **143**(8): p. 570-80.
7. Gastmeier, P. and C. Geffers, *[Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]. Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(21): p. 1111-5.
8. Bone, R.C., et al., *Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med*, 1989. **17**(5): p. 389-93.
9. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med*, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
10. Cohen, J., *The immunopathogenesis of sepsis. Nature*, 2002. **420**(6917): p. 885-91.
11. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med*, 2003. **348**(2): p. 138-50.
12. Riedemann, N.C., R.F. Guo, and P.A. Ward, *Novel strategies for the treatment of sepsis. Nat Med*, 2003. **9**(5): p. 517-24.

13. Levi, M., E. de Jonge, and T. van der Poll, *Sepsis and disseminated intravascular coagulation*. J Thromb Thrombolysis, 2003. **16**(1-2): p. 43-7.
14. Landry, D.W. and J.A. Oliver, *The pathogenesis of vasodilatory shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 588-95.
15. Corona, A. and F. Raimondi, *Prevention of nosocomial infection in the ICU setting*. Minerva Anesthesiol, 2004. **70**(5): p. 329-37.
16. Rickard, C.M., et al., *Routine changing of intravenous administration sets does not reduce colonization or infection in central venous catheters*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. **25**(8): p. 650-5.
17. Linares, J., et al., *Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments*. J Clin Microbiol, 1985. **21**(3): p. 357-60.
18. Segura, M., et al., *A clinical trial on the prevention of catheter-related sepsis using a new hub model*. Ann Surg, 1996. **223**(4): p. 363-9.
19. Leon, C., et al., *Antiseptic chamber-containing hub reduces central venous catheter-related infection: a prospective, randomized study*. Crit Care Med, 2003. **31**(5): p. 1318-24.
20. Yebenes, J.C., et al., *Prevention of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients using a disinfectable, needle-free connector: a randomized controlled trial*. Am J Infect Control, 2004. **32**(5): p. 291-5.
21. Widmer, A.F., *[Infections and sepsis from intravascular catheters]*. Internist (Berl), 2005. **46**(6): p. 643-51.
22. Lorente, L., et al., *Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R631-5.
23. Lorente, L., et al., *Catheter-related infection in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**(8): p. 1681-4.
24. Institut, R.K., *Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen*. Bundesgesundheitsblatt, 2002. **45**: p. 907-924.
25. David, A., et al., *Central venous catheters and infections*. Minerva Anesthesiol, 2005. **71**(9): p. 561-4.

26. Marosok, R., et al., *Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: depletion of complement by silicone elastomer in vitro*. J Biomed Mater Res, 1996. **30**(2): p. 245-50.
27. Attar, A. and B. Messing, *Evidence-based prevention of catheter infection during parenteral nutrition*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001. **4**(3): p. 211-8.
28. Schierholz, J.M., et al., *The antimicrobial efficacy of a new central venous catheter with long-term broad-spectrum activity*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46**(1): p. 45-50.
29. Carrasco, M.N., et al., *Evaluation of a triple-lumen central venous heparin-coated catheter versus a catheter coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**(4): p. 633-8.
30. Hanley, E.M., et al., *Evaluation of an antiseptic triple-lumen catheter in an intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. **28**(2): p. 366-70.
31. Dunser, M.W., et al., *Central venous catheter colonization in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study comparing standard with two antiseptic-impregnated catheters*. Anesth Analg, 2005. **101**(6): p. 1778-84.
32. Guggenbichler, J.P., et al., *A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters*. Infection, 1999. **27 Suppl 1**: p. S16-23.
33. Naegeli, v., *Schweizer Botaniker*. 1893: p. 174 -182.
34. Bechert, T., et al., *The Erlanger silver catheter: in vitro results for antimicrobial activity*. Infection, 1999. **27 Suppl 1**: p. S24-9.
35. Joyce-Wohrmann, R.M. and H. Munstedt, *Determination of the silver ion release from polyurethanes enriched with silver*. Infection, 1999. **27 Suppl 1**: p. S46-8.
36. Fleiss, J.L., *Statistical Methods for Rates and Proportions*.
37. Keats, A.S., *The ASA classification of physical status--a recapitulation*. Anesthesiology, 1978. **49**(4): p. 233-6.
38. Owens, W.D., J.A. Felts, and E.L. Spitznagel, Jr., *ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings*. Anesthesiology, 1978. **49**(4): p. 239-43.

39. Sherertz, R.J., et al., *Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory*. J Clin Microbiol, 1990. **28**(1): p. 76-82.
40. Trautmann, M., *Katherterinfektionen*. 2004. **1**: p. 4-7.
41. Maki, D.G., D.M. Kluger, and C.J. Crnich, *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): p. 1159-71.
42. Safdar, N., D.M. Kluger, and D.G. Maki, *A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(6): p. 466-79.
43. Sadoyma, G., A. Diogo Filho, and P.P. Gontijo Filho, *Central venous catheter-related bloodstream infection caused by Staphylococcus aureus: microbiology and risk factors*. Braz J Infect Dis, 2006. **10**(2): p. 100-6.
44. Mioljevic, V., et al., *[Risk factors for the appearance of central venous catheters colonisation]*. Vojnosanit Pregl, 2007. **64**(11): p. 760-4.
45. Heard, S.O., *Catheter-related infection: diagnosis, prevention and treatment*. Ann Acad Med Singapore, 2001. **30**(4): p. 419-29.
46. Cicalini, S., F. Palmieri, and N. Petrosillo, *Clinical review: new technologies for prevention of intravascular catheter-related infections*. Crit Care, 2004. **8**(3): p. 157-62.
47. Falagas, M.E., et al., *Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(3): p. 359-69.
48. Bassetti, S., et al., *Prolonged antimicrobial activity of a catheter containing chlorhexidine-silver sulfadiazine extends protection against catheter infections in vivo*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(5): p. 1535-8.
49. Hanna, H., et al., *Comparative in vitro efficacies and antimicrobial durabilities of novel antimicrobial central venous catheters*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(10): p. 3283-8.
50. Abdelkefi, 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): p. 7864-70.*
51. Garland, J.S., et al., *A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. Pediatrics, 2005. 116(2): p. e198-205.*
 52. Warren, D.K., et al., *A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. 27(7): p. 662-9.*
 53. Bong, J.J., et al., *Prevention of catheter related bloodstream infection by silver iontophoretic central venous catheters: a randomised controlled trial. J Clin Pathol, 2003. 56(10): p. 731-5.*
 54. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep, 2002. 51(RR-10): p. 1-29.*
 55. Giles, Y., M. Aksoy, and S. Tezelman, *What really affects the incidence of central venous catheter-related infections for short-term catheterization? Acta Chir Belg, 2002. 102(4): p. 256-8.*
 56. Chen, H.S., et al., *Risk factors for central venous catheter-related infections in general surgery. J Microbiol Immunol Infect, 2006. 39(3): p. 231-6.*
 57. Holton, D., et al., *Central venous catheter-associated bloodstream infections occurring in Canadian intensive care units: A six-month cohort study. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2006. 17(3): p. 169-76.*
 58. EpilInfo, *Statistikprogramm.*
 59. nQuery, *Statistikprogramm.*
 60. Nagashima, G., 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): p. 363-5.*
 61. Gowardman, J.R., et al., *Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. Intensive Care Med, 2008. 34(6): p. 1038-45.*

62. Szibor-Kriesen, U., G. Rucker, and D.A. Vagts, [*Central venous cannulation--the important things, you should know!*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008. **43**(10): p. 654-63.
63. Eyer, S., et al., *Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance*. *Crit Care Med*, 1990. **18**(10): p. 1073-9.
64. Bach, A., et al., *Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(3): p. 515-21.
65. CDC-Definitionen, *Definition Nosokomialer Infektionen*. 2005: p. 10-11.
66. Mermel, L.A., et al., *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. *J Intraven Nurs*, 2001. **24**(3): p. 180-205.
67. Schoerner, C., et al., *Silver catheter study: methods and results of microbiological investigations*. *Infection*, 1999. **27 Suppl 1**: p. S54-5.
68. Vonberg, R.P., et al., [*Infection control measures in intensive care units. Results of the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS)*]. *Anaesthesist*, 2005. **54**(10): p. 975-8, 980-2.
69. Yilmaz, G., et al., *Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007. **31**(4): p. 284-7.
70. Templeton, A., et al., *Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study*. *Infection*, 2008. **36**(4): p. 322-7.
71. Dezfulian, C., et al., *Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(9): p. 2385-90.
72. Boswald, M., et al., *Reduced rates of catheter-associated infection by use of a new silver-impregnated central venous catheter*. *Infection*, 1999. **27 Suppl 1**: p. S56-60.
73. Collin, G.R., *Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project*. *Chest*, 1999. **115**(6): p. 1632-40.

74. Kalfon, P., et al., *Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(4): p. 1032-9.
75. Karpel, E., et al., [*Catheter related blood stream infection in ICU patients with prolonged central venous catheterisation--cause and prevention*]. Pol Merkur Lekarski, 2006. **21**(123): p. 211-7.

9. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Dr. med. Christine Geffers, die auch an der Planung maßgeblich beteiligt war, für ihre großartige Unterstützung und ihre Anregungen während der gesamten Zeit.

Des Weiteren danke ich Dr. med. S. Kljucar, der durch seine reichhaltige Erfahrung enorm zum Gelingen beigetragen hat und der immer ein offenes Ohr und einen Rat für alle großen und kleinen Probleme hatte.

Besonderen Dank gilt allen Mitarbeitern der chirurgischen und internistischen Stationen, vor allem der Intensivstationen der DRK-Kliniken Westend und Mitte, für ihre Unterstützung während des Untersuchungszeitraums.

Dank auch an Dr. med. P. Brass für die Unterstützung beim Monitoring

Und natürlich Lilo, ohne deren Elan und Durchsetzungskraft vieles viel schwerer gewesen wäre.

Nicht zu vergessen Scott Williams, dessen Geduld in dieser langen Zeit oft auf eine harte Probe gestellt wurde.

10. Lebenslauf

Aus datenschutztechnischen Gründen entfernt

Erklärung

„Ich, Dieter Lang, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
Kontrollierte klinische Studie zur Häufigkeit gefäßkatheterassoziierter Sepsis, bei Einsatz eines Silberkatheters, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

20.05.2010

Dieter Lang