

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin

der medizinischen Fakultät Charité

Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Einfluss der Silberbeschichtung eines Zentralen Venenkatheters  
im Hinblick auf die Katheterkolonisation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae ( Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Petra Packeiser

aus Seesen

Gutachter/in:       1. Prof. Dr. med. H. Rüden  
                          2. Prof. Dr. med. P. Gastmeier  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Schulze-Röbbcke

Datum der Promotion: 08.04.2011

Für meine Eltern und Ulf

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
1.1. Pathogenese katheterassoziierter Infektionen .....	6
1.2. Strategien zur Prävention von katheterassozierten Infektionen .....	7
<b>2. ANTIMIKROBIELLE WIRKUNG VON SILBER</b> .....	<b>11</b>
<b>3. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODENTEIL</b> .....	<b>15</b>
4.1. Stichprobenumfangsberechnung .....	15
4.2. Patienten .....	15
4.3. Katheter und Katheterpflege .....	16
4.4. Dokumentation .....	18
4.5. Mikrobiologische Untersuchung der gezogenen ZVK und Definition einer Katheterkolonisation .....	21
4.6. Datenanalyse .....	22
<b>5. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
<b>6. DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
6.1. Schlussfolgerung .....	41
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>42</b>
7.1. Hintergrund .....	42
7.2. Fragestellung und Studiendesign .....	42
7.3. Ergebnisse .....	43
7.4. Schlussfolgerung .....	44
<b>8. LITERATURANGABEN</b> .....	<b>45</b>
<b>9. DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>51</b>

## 1. Einleitung

Die Anlage von zentralvenösen Zugängen ist häufig erforderlich und gehört heutzutage zu einem Routineverfahren in der Behandlung von kritisch und chronisch erkrankten Patienten. Zentrale Gefäßkatheter sind wichtig für die gesicherte Gabe von notwendigen Infusionslösungen, Medikamenten, Elektrolyten und Blutkomponenten, und man erhält die Möglichkeit zur parenteralen Ernährung, zur zentralen Venendruckmessung und zur Blutentnahme über einen sicheren Zugang. Bei der Gabe von inkompatiblen Medikamenten kann die Anlage eines mehrlumigen Katheters erforderlich sein [1].

Obwohl diese Katheter dienlich sind, so sind sie auch mit vielen Risiken behaftet. Komplikationen wie Blutungen, Nervenverletzungen, Hämatome oder iatrogener Pneumothorax können schon bei der Anlage auftreten.

Während der Therapie bzw. Liegedauer kann es zu lokalen oder systemischen Infektionen kommen. Dazu gehören lokale Infektionen und Irritationen der Einstichstelle, Kolonisation des Katheters, katheterassoziierte Blutstrominfektion, septische Thrombophlebitis, Endokarditis oder andere hämatogen gestreute Infektionen (wie z.B. Lungenabszess, intrazerebrale Abszesse, Osteomyelitis und Endophthalmitis) [2]. Diese Komplikationen sind ein beachtliches medizinisches Problem, da sie zu einer zusätzlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten führen können und es folglich zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität kommt. Dadurch wird die Krankenhausverweildauer deutlich verlängert, und folglich kommt es wiederum zu einem Anstieg der Krankenhauskosten [3, 4].

Mittels unterschiedlicher Präventionsstrategien sind viele dieser katheterassoziierten Infektionen vermeidbar. Und auch wenn das Risiko durch Verbesserungen im Qualitätsmanagement und die Surveillance (z.B. durch Teilnahme im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)) [5] in Deutschland weiterhin abzunehmen scheint, ist davon auszugehen, dass das volle Präventionspotential noch nicht ausgeschöpft ist. Deshalb wurden in den letzten Jahren viele Verfahren und neue Techniken eingeführt, um die Häufigkeit infektiöser Komplikationen bei der Anwendung zentralvenöser Katheter weiter zu reduzieren.

## 1.1. Pathogenese katheterassoziierter Infektionen

Fast immer geht der katheterassozierten Infektion die Kolonisation des Gefäßkatheters voraus. Extraluminale Migration von Hautkeimen an der Einstichstelle bis in die intravasalen Abschnitte sowie die Kontamination der Katheter-Konnektionsstelle mit nachfolgender intraluminaler Besiedlung tragen dazu bei, dass es zur Kolonisation des Katheters kommt. Gelegentlich kommt es auch zur hämatogenen Streuung und Absiedlung an den intravasalen Abschnitten von einem anderen Infektionsherd. Seltener sind kontaminierte Infusionen direkt ursächlich für katheterassozierte Infektionen. Allerdings können vereinzelt mit den Infusionen eingetragene Erreger zu einer intraluminalen Besiedlung mit nachfolgender Biofilmbildung führen.

Die Häufigkeit des Auftretens von katheterassozierten Infektionen scheint abhängig vom Typ des Katheters zu variieren und ist abhängig von der Virulenz des Pathogens, der Häufigkeit von Kathetermanipulationen und patientenabhängigen Faktoren, wie Nebenerkrankungen und Schwere der Erkrankung [6].

In vitro Studien konnten zeigen, dass Katheter aus Polyvinylchlorid oder Polyethylen leichter mit Mikroorganismen besiedelt werden als Katheter aus Polytetrafluorethylen (PTFE), Silicon-Elastomeren oder Polyurethan [2].

Kunststoffkatheter können von Bakterien oder Pilzen besiedelt werden. Bereits innerhalb von 24 Stunden können die ersten Strukturen einer Biofilmbildung auf der gesamten Oberfläche von Kunststoffmaterialien mittels elektronenmikroskopischer Aufnahmen nachgewiesen werden [7].

Des Weiteren gibt es Katheter, die im Vergleich zu anderen Kathetern besonders thrombogen sind. Das thrombotische Material wiederum prädisponiert zur Kolonisation des Katheters und katheterassozierten Blutstrominfektionen. Diese Vorstellung führt zu der Annahme, dass katheterassozierte Infektionen auch durch Reduzierung der Thrombogenität des Katheters reduziert werden können.

## **1.2. Strategien zur Prävention von katheterassoziierten Infektionen**

### **1.2.1. Präventivmaßnahmen**

Die etablierten Präventivmaßnahmen zur Reduktion katheterassoziierter Blutstrominfektionen haben zum Ziel, durch verschiedene Ansätze die Adhäsion von Erregern und die nachfolgende Besiedlung von Gefäßkathetern zu verhindern oder zumindest das Ausmaß der Besiedlung zu reduzieren [8-11].

Zu den wichtigen Präventivmaßnahmen gehören vor allem die strenge Indikationsstellung für den Gebrauch des Katheters, das septische Arbeiten bei Katheteranlage und die korrekte Pflege des liegenden Katheters.

### **1.2.2. Qualitätskontrolle und ständige Weiterbildung**

Übergreifende Berichte der letzten Jahre konnten durchweg zeigen, dass das Risiko einer Katheterinfektion sinkt, wenn standardisierte und aseptische Arbeitsabläufe eingehalten werden und dass das Risiko einer Katheterkolonisation und einer nachfolgenden katheterassoziierten Blutstrominfektion steigt, wenn die Anlage und anschließende Pflege des Katheters durch unerfahrenes Personal durchgeführt wird [12].

### **1.2.3. Ort der Katheteranlage**

Der Ort der Katheteranlage beeinflusst das anschließende Risiko der Katheterinfektion. Katheter, die über die Vena femoralis angelegt werden, sind mit einem höheren Risiko für Katheterinfektionen behaftet als solche, die über die Vena jugularis oder Vena subclavia das Gefäßsystem penetrieren. Daher wird um das Risiko zu reduzieren empfohlen, die Vena subclavia vor der Vena jugularis und Vena femoralis als primären Zugangsweg zu wählen [13].

### **1.2.4. Kathetermaterial**

Polytetrafluorethylen und Polyurethan Katheter scheinen mit weniger infektiösen Komplikationen behaftet zu sein als solche aus Polyvinylchlorid und Polyethylen [14]. Gegenwärtig sind praktisch alle Hersteller implantierbarer Kunststoffe auf Polyurethan oder Silikon übergegangen. Von wesentlicher Bedeutung ist eine glatte, hydrophile Oberfläche, wobei der Wasserfilm an der Oberfläche die Adhärenz bakterieller Mikroorganismen verhindert.

### **1.2.5. Händedesinfektion und Aseptisches Arbeiten**

Eine gute Händedesinfektion vor Katheteranlage und bei der Pflege des liegenden Katheters, kombiniert mit angemessenem aseptischen Arbeiten während Manipulationen am Katheter, sorgen für einen Schutz gegenüber Infektionen [15]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch komplette Abdeckungsmaßnahmen (mit Haube, Maske, sterilem Kittel, sterilen Handschuhen, großen sterilen Tüchern) zur Anlage des Katheters, das Auftreten von Katheter-Infektionen im Vergleich zu gewöhnlichen Maßnahmen (Beschränkung auf sterile Handschuhe und kleine sterile Abdeckung) deutlich reduzieren [16].

### **1.2.6. Hautdesinfektion**

Die Anwendung von alkoholischer Polividon (PVP)-Jod Lösung zur Hautdesinfektion reduziert das Auftreten von Katheterkolonisation und folgender Infektion im Vergleich zu wässriger 10%iger Polividon (PVP)-Jod Lösung, die zur Hautdesinfektion angewendet wird [17].

### **1.2.7. Katheterverbandswechsel**

Zur Auswahl stehen transparente semipermeable Polyurethanverbände oder herkömmliche sterile Gazeverbände. In Meta-Analysen konnte kein Vorteil in Bezug auf die Häufigkeit infektiöser Komplikationen für eines der beiden Materialien aufgezeigt werden. Es wird lediglich die Empfehlung gegeben, dass dem Gazeverband der Vorzug zu geben ist, wenn es an der Einstichstelle blutet [18].

Allerdings konnte in einer Multi-Center-Studie gezeigt werden, dass Chlorhexidin imprägnierte Schwammverbände, die über der Einstichstelle platziert werden, das Risiko der Katheterkolonisation reduziert [19].

### **1.2.8. Wechsel des Katheters**

Ein routinemäßiger Wechsel von zentralen Venenkathetern führt nicht zu einer Verminderung der Inzidenz klinischer Infektionsereignisse. Bei sichtbarer Entzündung an der Kathetereintrittsstelle bzw. Tunnelinfektion ist der Katheter sofort zu entfernen und gegebenenfalls ein Katheter an anderer Stelle neu zu legen [6].



### **1.2.9. Bakterienfilter (In-line Filter)**

Es wird keine routinemäßige Verwendung zum Zwecke der Infektionsprävention laut Empfehlungen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfohlen [20]. Auch bei konsequenter Einhaltung der als etabliert zu geltenden Infektionspräventionsstrategien stellen zentralvenöse Katheter nach wie vor ein Risiko für eine Sepsis dar. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die Präventionsmaßnahmen nicht von jedem zu 100% umgesetzt werden, so dass nach Wegen gesucht wird, den nicht gänzlich zu verhindernden Kontakt von Erregern Innovationen gegenüberzustellen, die zumindest die Vermehrung von Erregern am Kathetermaterial erschweren. Solche neuen Strategien zur Reduktion von Katheterkolonisationen sind unter anderem der Einsatz von Katheteranschlüssen und Verbandsmaterialien, die imprägniert sind mit antiseptischen und antibiotischen Materialien wie z.B. Chlorhexidin, imprägnierte Schwammverbände, Silber imprägnierte subkutane Cuffs, Konnektoren versehen mit Jodlösungen [8], needleless connectors Katheter [9, 10], die mit antimikrobiellen Lösungen „geblockt“ sind [11], und schließlich imprägnierte Katheter mit z.B. Chlorhexidin-Silbersulfazidin oder Minocycline-Rifampicin.

### **1.2.10. Systemische Antibiotikaprophylaxe**

Es konnte nicht bewiesen werden, dass systemische antimikrobielle Medikamente das Auftreten von katheterassoziierten Infektionen reduzieren konnten [21].

### **1.2.11. Antibiotic lock Prophylaxe**

Maßnahmen zur intermittierenden Stilllegung einzelner Lumina bzw. des gesamten Katheters bestehen in der Antibiotika-Lock-Technik, wobei der Katheter bis zur Spitze mit einer konzentrierten Antibiotika-Lösung über mindestens 24 Stunden bis mehrere Tage gefüllt wird. Diese Methode zeigt bisweilen Erfolg, der jedoch kurzlebig ist. Bei der Elimination von Mikroorganismen bleiben Reste der Zellwand am Katheter haften und führen zu einer raschen Wiederbesiedlung [22].

### **1.2.12. Antikoagulantien und adhäsionserschwerende Beschichtungen**

Eine Thrombusbildung in liegenden Kathetern geht mit einer erhöhten Rate katheter-assoziiertes Infektionen einher [23]. Die Verwendung von verdünntem Heparin zur Spülung von Kathetern ist hinsichtlich der Vermeidung einer Katheterokklusion jedoch

nicht effektiver als die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Des Weiteren kann die Ablösung von Thromben zu septischen Katheterembolien führen [24]. Die Beschichtung der Katheter mit Heparin, Hydrogelen, Phospholipiden und Hyaluronsäure zeigte in vitro eine Verminderung der Adhärenz bakterieller Mikroorganismen. In klinischen Untersuchungen konnte jedoch keine Reduktion katheterassoziierter Infektionen bestätigt werden [25, 26].

### **1.2.13. Antimikrobielle und antiseptisch imprägnierte Katheter und Cuffs**

Katheter, imprägniert mit antimikrobiellen oder antiseptischen Substanzen, sind evtl. geeignet, das Risiko einer Katheterkontamination und nachfolgender katheterassoziierter Blutstrominfektion zu reduzieren und damit möglicherweise die Krankenhauskosten zu senken, die durch die Behandlung einer Katheterinfektion entstehen, trotz der zusätzlichen Kosten, die durch die Anschaffung dieser Katheter entstehen [27].

#### ***Chlorhexidin/Silber Sulfadiazin***

In zwei Metaanalysen [27, 28] konnte gezeigt werden, dass am Außenlumen mit Chlorhexidin/Silbersulfadiazin beschichtete Katheter, verglichen mit unbeschichteten Kathetern, das Auftreten von Katheterinfektionen senken. Dieser Kathetertyp wird inzwischen in der zweiten Generation angeboten, der an der Außenseite mit Chlorhexidin/Silbersulfadiazin und zusätzlich an der inneren Oberfläche mit Chlorhexidin beschichtet ist. Nachteil dieser aufgetragenen Beschichtung ist die Reduktion der Wirksamkeit während der Anwendung.

#### ***Minocyclin/Rifampicin***

In einer Multicenter randomisierten Studie [29] konnte gezeigt werden, dass sowohl an der inneren und äußeren Oberfläche mit Minocyclin/Rifampicin imprägnierte zentrale Venenkatheter mit einer geringeren Kolonisationsrate einhergehen. Allerdings ist die Frage einer möglichen Resistenzentwicklung durch prophylaktischen Einsatz von Antibiotika noch nicht abschließend geklärt, und somit sind antibiotikabeschichtete Katheter nur nach kritischer Indikation einzusetzen, insbesondere unter Beachtung der

nur kurzen Effizienz der aufgebrauchten Substanzen, welche sich nach wenigen Tagen von der Oberfläche des Katheters abspülen.

### ***Platin/Silber***

Ionisierende Metalle haben eine breite antimikrobielle Aktivität und finden ihre Anwendung sowohl in Kathetern als auch in Cuffs um Katheterinfektionen zu vermeiden.

## **2. Antimikrobielle Wirkung von Silber**

Die antimikrobielle Aktivität von Silber, Kupfer und anderen Metallionen ist seit Jahrhunderten bekannt als oligodynamische Aktivität von Metallionen.

Bereits 1893 berichtet Carl Wilhelm von Naegeli erstmalig über die antimikrobielle Aktivität von Silber. Er beschrieb die Silbertoxizität gegenüber Frischwasseralgen bei einer Konzentration von  $9.2 \times 10^{-9}$  mol/l [30],[31].

- Silberionen bilden unauflösliche Verbindungen mit Sulfhydrylgruppen in der Zellmembran von Bakterien und Pilzen. Diese Sulfhydrylgruppen sind wichtige Bestandteile von Enzymen, die für den transmembranösen Transport von Elektrolyten und für den Energiemetabolismus verantwortlich sind.

Die Folgen sind Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust für den Mikroorganismus, welcher dadurch austrocknet und schrumpft [32].

- Silberionen blockieren die Atmungskette von Bakterien durch Unterbindung der Funktion der Cytochromoxidase und NADH-Succinat-Dehydrogenase [33].
- Silberionen treten in die Zelle ein und binden an der Bakterien-DNS. Dieses Einschleichen von Silber führt somit zu einer zunehmenden Instabilität der Doppelhelix, verhindert die Teilung und verhindert dadurch die weitere Proliferation.

Dies erklärt auch die Unterbindung der Proliferation von adhärenenten Bakterien und die Verhinderung von Biofilmbildungen [34].

Der bakteriostatische Effekt von freien Silberionen und die Unterbindung der Proliferation und Blockade der Biofilmproduktion tritt ab einer Konzentration von 5-10 ng/dl auf[35]. Irreversible antimikrobielle Aktivität tritt ab einer Konzentration von 10-25 ng/dl auf.

Für die antimikrobielle Aktivität von Silber imprägnierten Polyurethanen müssen diese wasseranziehend sein, also freies Wasser und Elektrolyte anziehen. Auf diese Weise interagiert eine Elektrolytlösung mit fein verteilten Silbernanopartikeln und freien Silberionen. Diese werden in bakteriziden Konzentrationen an die Oberfläche abgegeben.

Ferner wird die Oberfläche hydrophil und ein dünner Wasserfilm bildet sich an der Oberfläche des Polymers. Dadurch kommt es zur

- Reduktion der Bakterienhaftung an der Oberfläche
- Reduktion der Thrombusformation durch den Wasserfilm
- Prävention der Anhaftung von Thrombozyten, Fibrinogen und Fibronectin.

Die antimikrobielle Aktivität von Silber richtet sich gegen die meisten bakteriellen Mikroorganismen, wie grampositive und gramnegative Kokken als auch grampositive und gramnegative Stäbchen. Resistente Mikroorganismen gegen die antimikrobielle Aktivität von Silber sind extrem selten. *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter cloacae* wurden selten isoliert [36].

Silber hat eine beachtenswerte niedrige akute und chronische Toxizität. Argyria, also lokale und systemische Silbereinlagerungen in unterschiedliche Gewebe, die der Haut eine graue Hautfarbe verleihen, sind als einziger toxischer Effekt bei systemischer Silber-Applikation beschrieben [37].

Der "Erlanger Silberkatheter Logicath plus" wurde zum Zwecke der Prävention Katheter-assoziierten Infektionen von einem Wissenschaftlerteam um Prof. Dr. Josef Peter Guggenbichler, Leiter der Abteilung für Infektionskrankheiten und präventive Medizin an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche in Erlangen-Nürnberg, seit 1994 entwickelt. Die antimikrobielle Wirksamkeit des "Erlanger Silberkatheters" beruht auf der oligodynamischen Aktivität von Silberionen.

Durch die neue Nano-Technologie von Silber-Kathetern werden ca. 180ng Silber über 24 Stunden von den Kathetern freigesetzt. Diese Werte liegen mehrere hundert Male unter den toxischen Werten von Silber.

Durch die äußerst geringe Toxizität von Silber ist der Katheter gut gewebeverträglich und nicht zytotoxisch.

Für den neuentwickelten Silber-Katheter der dritten Generation sind die Silbernanopartikel aktiviert worden, wodurch es zu einem erleichterten Ablösen und analog dazu die kurzfristige antimikrobielle Aktivität der ersten 8 Tage stark verbessert wurde [35].

### **3. Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit sollte die Effektivität des Erlanger Silberkatheter (Logicath AgTive Dritt-Generation-ZVK-Silberkatheter) beim Einsatz am Patienten im Hinblick auf die Häufigkeit relevanter Katheterkolonisationen im Vergleich zum konventionellen, nicht beschichteten zentralen Gefäßkatheter untersuchen.

Ist der Erlanger Silberkatheter in der Lage, die Katheterkolonisation im Vergleich zu konventionellen ZVK ohne antimikrobielle Wirkung zu reduzieren?

## **4. Material und Methodenteil**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Häufigkeit mikrobieller Katheterkolonisation beim Einsatz eines Dritt-Generation-Silberkatheters im Vergleich zum Einsatz konventioneller zentraler Gefäßkatheter.

### **4.1. Stichprobenumfangsberechnung**

Für einen angenommenen Anteil von 15,0% besiedelter ZVK in der Kontrollgruppe und 7,5% in der Interventionsgruppe (Reduktion um die Hälfte),  $\alpha=0,05$  und  $\beta=0,20$  berechnet EpiInfo Version 6,04d (EpiTable) einen erforderlichen Stichprobenumfang von 304 in jeder Gruppe. Um bei einem zu erwarteten Ausfall von ca. 10% der eingeschlossenen ZVK den notwendigen Stichprobenumfang erreichen zu können, wurde die Studie mit 700 ZVK (mit 350 einzuschließenden ZVK je Arm) geplant.

### **4.2. Patienten**

Die vorliegende Studie wurde in der anästhesiologischen Abteilung des DRK Klinikums Westend, Berlin, und den DRK Kliniken Mark Brandenburg, Berlin, zwischen Oktober 2003 und April 2005 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Indikation zur Anlage eines ZVK mit einer geplanten Liegezeit  $\geq 5$  Tagen. Die Entscheidung über die Indikation für einen ZVK wurde durch die behandelnden Ärzte getroffen. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit Anlage des ZVK auf der Intensivstation oder im OP.

Ausschlusskriterien waren Alter  $< 18$  Jahren, ASA 5 (moribunder Patient, bei dem nicht erwartet wird, dass er die nächsten 24 Stunden überlebt), bestehende Schwangerschaft, bekannte Allergie gegen Silber und das Fehlen einer Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

Ein Ethikvotum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité in Berlin lag vor.

### 4.3. Katheter und Katheterpflege

Für die Studie wurden 14G Einlumen Katheter und 7F Dreilumen Katheter Logicath Active mit einer Länge von 30 cm zur Verfügung gestellt.

Die kommerziell verfügbaren Silberkatheter unterscheiden sich in der Farbe (leichte Braunfärbung) von der unbeschichteten Variante zentraler Gefäßkatheter (weiße Farbe) des gleichen Herstellers. Der konventionelle silberfreie Kontrollkatheter wurde für die Durchführung dieser Studie identisch eingefärbt, d.h. es gab keinen Unterschied in Farbe, sensorische Materialbeschaffenheit und Konfiguration des Silber imprägnierten Katheters und des Kontrollkatheters.

Die Zuordnung der ZVK zu den Patienten erfolgte randomisiert (Kartons mit 10 ZVKs beinhalteten jeweils gleich verteilt nicht unterscheidbare ungeordnete Sets mit je 5 Studien (Silber)- und 5 Kontrollkathetern). Die Entnahme erfolgte so nach dem Zufallsprinzip.

Patienten konnten mehr als einmal eingeschlossen werden. Folgekatheter wurden jedoch nur dann in die Studie einbezogen, wenn zwischen Entfernung des zuvor gelegenen Katheters bis zur Anlage des darauffolgenden Katheters ein Zeitlimit von 5 Tagen lag (d.h. frühestens am 6. Tag nach Entfernung des vorigen Katheters).

Für die ZVK-Anlage wurden komplette sterile Sets verwendet mit Kittel, Maske, Haube, Tupfer mit Behälter für die Hautdesinfektion vor Katheteranlage, Klemme nach Pean, Kompressen, Lochtuch, Spritzen, Kanülen, Introducernadel, Seldingerdraht, Dilatator, Dreiwegehahn bereits verbunden mit dem Katheter, Nahtmaterial zur Fixierung des Katheters an der Haut und Pflaster. Die Sets waren entweder mit Silberkatheter oder konventionellem Katheter bestückt und wurden nach einem standardisiertem Verfahren angelegt.

Standard der ZVK-Anlage:

1. Evtl. langes/störendes Haar zurückbinden bzw. Haube aufsetzen
2. Mund-Nasenschutz anlegen
3. Hygienische Händedesinfektion
4. Punktionsset in Umverpackung anreichen lassen und diese öffnen lassen
5. Anlegen von sterilen Handschuhen



6. Alkoholisches Hautdesinfektionsmittel in sterile Schale einfüllen, sterile Tupfer darin tränken
7. Großzügige Hautdesinfektion an Einstichstelle; Einwirkzeit mindestens 30 Sekunden
8. Punktionsset vorsichtig herausziehen und öffnen, Einschlagtuch als sterile Arbeitsunterlage nutzen
9. Sterilen Kittel entnehmen und anziehen
10. Abdeckung der Punktionsstelle mit dem sterilem Lochtuch
11. Applikation des Lokalanästhetikums
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. Sichere Fixierung des ZVK mittels beiliegendem Befestigungsset
14. Sterilen Verband aufkleben
15. Hygienische Händedesinfektion
16. Dokumentation im Studienprotokoll
17. Röntgen-Thorax zur Kontrolle

Auch die Verbandwechsel sowie die Entfernung der Katheter erfolgten nach einem standardisierten Schema. Der Standard-Verbandwechsel ZVK war geplant für alle 3 Tage. Bei Verdacht auf Infektion an der Einstichstelle, oder wenn der Verband schmutzig, durchnässt und/oder locker war, wurde er früher durchgeführt und anschließend im Studienprotokoll dokumentiert.

Material des Verbandwechsels:

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

Standard für Verbandswechsel:

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

#### **4.4. Dokumentation**

Für jeden Katheter wurde am Tag der Insertion ein Basisbogen mit Dokumentation folgender Parameter angelegt.

- Katheter- und Patientenkennummer (zur späteren Identifizierung des Katheters als Studien- bzw. Kontrollgruppe und für evtl. später notwendige weitere Aktendurchsicht)
- Geschlecht m/w der Patienten
- Alter in Jahren
- Datum der ZVK-Anlage
- Zusätzlich OPS-Nummer und ASA Einstufung bei operierten Patienten und APACHE II, wenn postoperative Aufnahme auf ITS
- bei Kathetern mit ZVK-Anlage auf ITS ohne OP APACHE II
- Grundkrankheit ja/nein
  - Herz-Kreislauf (Herzinsuffizienz./KHK/Arrhythmien )
  - Pulmonal (COPD)
  - Endokrinen (Diabetes mellitus/Schilddrüse)
  - Malignom (solider Tumor/hämatologisch)
  - Chronische Niereninsuffizienz.
  - Lebererkrankungen/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH
  - Anderes (dokumentieren für spätere Gruppenbildung)
- Grund des ITS Aufenthaltes
  - Überwachung nach OP

- Postoperative Blutung
- Gastrointestinale Blutung
- Ileus
- ZNS Schädigung (Ischämie/SAB/intrakranielle Blutung/Krampfanfall)
- Intoxikation
- Akuter Myokardinfarkt (oder Verdacht auf)
- Herz-Kreislaufinsuffizienz.
- Pulmonale Insuffizienz.
- Akute Infektion (Peritonitis/Meningitis/Pneumonie)
- Elektrolytentgleisung
- Pankreatitis
- Dialysepflichtigkeit
- Anderes (Dokumentieren für spätere Gruppenbildung)
- Erschwerte Punktion

Für jeden Katheter wurden Verlaufsbögen mit den folgenden Angaben für jeden ZVK-Tag angelegt:

Risikofaktoren:

- Liegetag des Katheters
- Art der Station (ITS oder peripher)
- Parenterale Ernährung (ja/nein)
- Antibiotika (ja/nein)
- Wenn ja, Applikation über ZVK (ja/nein)
- Corticosteroidgaben systemisch oder andere iatrogene Beeinflussung des Immunstatus
- Maschinelle Beatmung ja/nein
- Blasenkatheter ja/nein
- Dialyse Zyklus ja/nein
- Vorhandensein eines weiteren Katheters (z.B. Sheldon, PAK oder PVK)
  - Dort lokale Infektionszeichen vorhanden (ja/nein)

Maßnahmen an Verband/Katheter

- Verbandwechsel durchgeführt (ja/nein)
- Datum der Entfernung des Katheters
- Grund des Entfernens (Dysfunktion des Katheters, Leckage, Undurchgängigkeit, Dislokation)/Ende der Indikation/Verdacht auf katheter-assoziierte Infektion (lokal oder systemisch)/Tod/mechanische Komplikation beim Patienten (Blutung/Pneumothorax)

#### Infektionszeichen an Einstichstelle

- Lokale Infektionszeichen an der Einstichstelle (ja/nein; Art des Symptoms: Rötung, Sekretion, Schmerz, Schwellung)

Die erhobenen Daten wurden zeitnah in einem elektronischen Case File Report (eCRF) erfasst und von einem unabhängigen Monitor zu 100% kontrolliert.

Gründe für das Ziehen der Katheter waren entweder, dass der Katheter nicht länger benötigt wurde (Beendigung der Therapie/Indikation nicht weiter bestehend), dass eine Fehlfunktion wie Leckage oder Verstopfung vorlag, dass Infektionszeichen an der Einstichstelle (Rötung, Sekret oder Pus) auftraten oder dass der Verdacht auf eine katheter-assoziierte Blutstrominfektion bestand.

Jeder entfernte ZVK wurde zur Feststellung einer Katheterkolonisation anschließend mikrobiologisch untersucht.

#### 4.5. Mikrobiologische Untersuchung der gezogenen ZVK und Definition einer Katheterkolonisation

Nach Ziehen des Katheters erfolgte der umgehende Transport in das mikrobiologische Labor vor Ort im Krankenhaus bei Raumtemperatur und spätestens nach einer Stunde. Die mikrobiologische Aufarbeitung erfolgte nach der Sherertz-Methode [38].

Die ersten 6 cm der Katheterspitze wurden in 3 Abschnitte zu je 2 cm mittels einer sterilen Schere geschnitten und in 10 ml Hirnherzbouillon (BHI) gegeben.

1. 60 sec. im Ultraschall-Gerät (RK 102 H der Fa. Geyer Berlin) mit Ultraschallwellen behandelt (55.000Hz, 125W)
2. 15 sec. vortexen
3. Abnahme von 0,1ml und Zugabe zu 9,9ml isotonischer Kochsalzlösung (Verdünnung 1:100)
4. jeweils 0,1ml der Verdünnung und 0,1ml der unverdünnten Bouillon abnehmen und auf je einen Columbiablutagar ausspateln
5. Bebrütung der 2 Platten für 48h bei 37°C
6. Keimzählung (Quantitative Angaben möglich zwischen  $10^2$  und  $10^7$  KBE)
7. Spezies-Identifizierung mittels "Phoenix" der Fa. BD und ggf. "API" der Fa. BioMerieux
8. antibakterielle Resistenztestung mittels MHK im "Phoenix" der Fa. BD sowie der Fa. Floramed

Basierend auf den Festlegungen der IDSA (Infectious Diseases Society of America) wurde die relevante Kolonisation eines Katheters definiert als  $\geq 10^2$  Kolonien je Kathetersegment bei einer positiven quantitativen Katheterkultur [39]. Diese Methode erlaubt Aussagen zum Besiedlungsgrad zwischen  $10^2$  und  $10^7$  KBE/Kathetern.

#### **4.6. Datenanalyse**

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

## 5. Ergebnisse

Nach 700 angelegten ZVK waren weniger als die in der Stichprobenumfangsberechnung als notwendig ermittelten 608 ZVK analysierbar (versehentliches Ziehen durch Patienten, keine mikrobiologische Untersuchung, fehlende Patientendaten usw.). Deswegen wurde entschieden, noch einmal 10% mehr ZVK einzuschließen.

Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden insgesamt 770 Studienkatheter randomisiert und angelegt. Von diesen 770 Kathetern wurden wiederum 657 mikrobiologisch untersucht und ausgewertet. 475 Katheter wurden in den DRK Kliniken Westend und 182 in den DRK Kliniken Mark Brandenburg eingeschlossen, wobei die Verteilung von Silberkatheter zu Kontrollkatheter in den DRK Kliniken Westend bei 222:253 lag und in den DRK Kliniken Mark Brandenburg bei 92:90.

Von diesen Kathetern wurden wiederum 327 bei Frauen und 331 bei Männern im Alter zwischen 21 und 95 Jahren angelegt.

Wegen des Verdachtes einer katheterassoziierten Blutstrominfektion wurden 16 Katheter vorzeitig entfernt, 5 Katheter mussten wegen Rötung an der Einstichstelle gezogen werden und ein Katheter musste wegen Fehlfunktion entfernt werden.

113 Katheter, die zuvor randomisiert und angelegt worden waren, mussten als Dropouts verzeichnet werden. Davon waren 88 Katheter akzidentell gezogen durch medizinisches Personal oder den Patienten selbst und 25 Katheter konnten wegen fehlender Datenblätter nicht ausgewertet werden.

13 Patienten verstarben während der Untersuchung an den Folgen ihrer Grunderkrankung. Ein Anhalt für einen Zusammenhang im Sinne eines Serious Adverse Event durch den liegenden Katheter ergab sich nicht.

Die bevorzugt ausgewählte Punktionsstelle in dieser Untersuchung war mit 90,4% (entspricht 594 Kathetern) die Vena jugularis, mit einer Verteilung von 91,3% Kontrollkathetern (entspricht 313 Kathetern ) und 89,5% Silberkathetern (entspricht 281 Kathetern), was einen p-Wert von 0,508 bedeutet.

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Verteilung der angelegten Katheter für verschiedene Charakteristika.

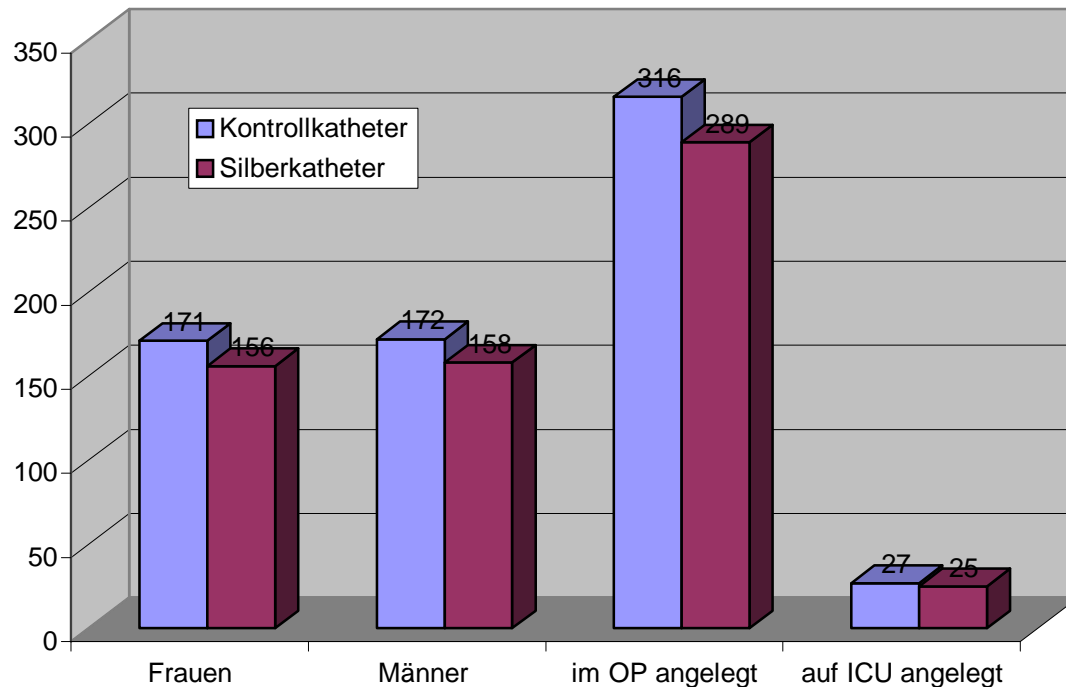


Abbildung 1: Verteilung der angelegten Katheter

Bei Kathetern, die im OP angelegt wurden, wurde bei den Patienten eine präanästhetische Zustandseinschätzung nach der ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiology) erhoben (1-5, entsprechend des Vorhandenseins von Grundkrankheiten). In beiden Gruppen betrug der Mittelwert 2,1 ( $p=0,277$ ). Bei Patienten, die den zentralen Venenkatheter auf der Intensivstation erhielten, wurde ein APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) erhoben, welcher eine Überlebenswahrscheinlichkeit vorhersagt und damit als Parameter der Erkrankungsschwere dient. Der APACHE II schließt u.a. Angaben zum Alter des Patienten, aktuellen Befunden und anamnestischen Angaben ein. In der Kontrollgruppe betrug der mittlere Wert 11,0 und in der Silberkathetergruppe 11,3 ( $p=0,708$ ).

Unter den mechanischen Komplikationen bei der Anlage des Katheters traten die Mehrfachpunktionen mit 32 bei den Kontrollkathetern und 42 bei den Silberkathetern ( $p=0,109$ ) am häufigsten auf. Zu akzidenteller arterieller Fehlpunktion kam es 18mal in



der Kontrollgruppe und 13mal in der Silberkathetergruppe ( $p=0,582$ ). Weitaus seltener kam es zu einer Blutung mit nur 1mal in der Kontrollgruppe und 2mal in der Silberkathetergruppe ( $p=0,609$ ) und zu einem Pneumothorax mit jeweils 1mal in beiden Gruppen jeweils ( $p=1,000$ ) (Abbildung 2).

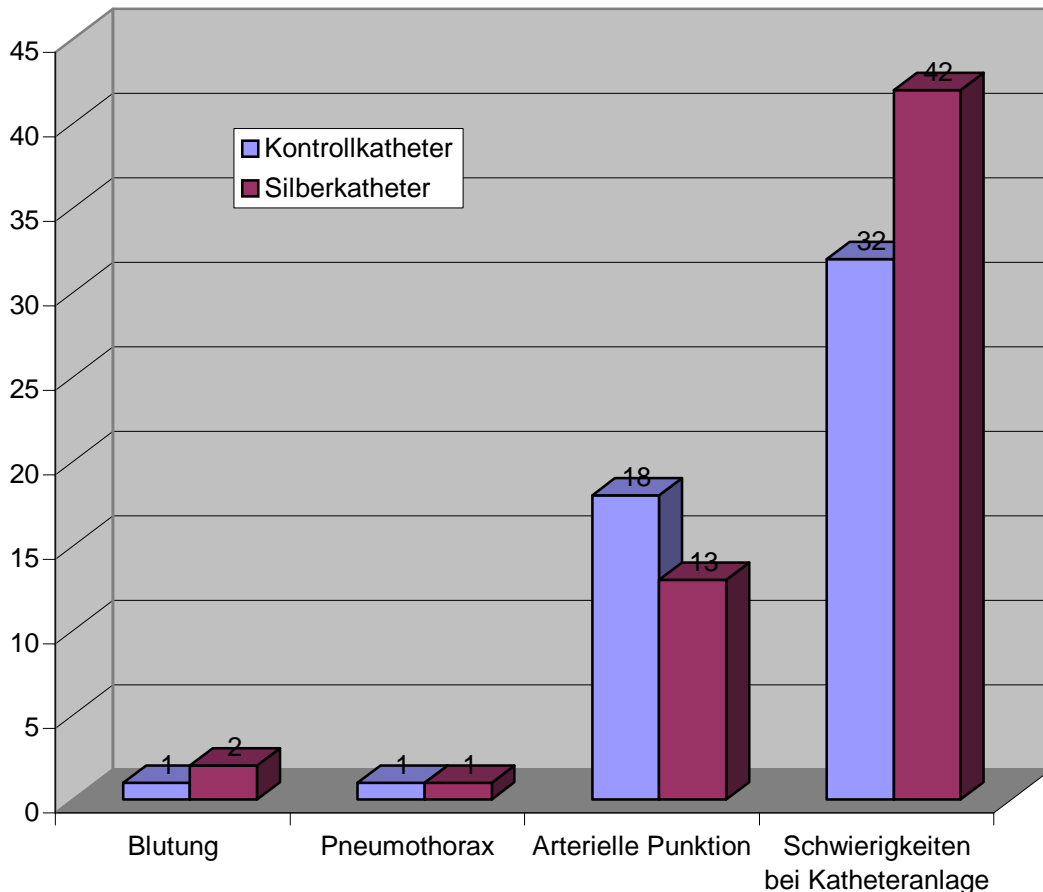


Abbildung 2: Schwierigkeiten bei Anlage des Katheters

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen dargestellt. Die beiden Gruppen wiesen keine Unterschiede in den Nebenerkrankungen und im Hinblick auf die Aufnahmegründe für die Intensivstation auf, wobei die kardiovaskulären Nebenerkrankungen in beiden Gruppen am häufigsten auftraten, gefolgt von den endokrinen und pulmonalen Nebenerkrankungen. Die postoperative Überwachung war der Hauptgrund für die Aufnahme auf die Intensivstation in beiden Gruppen. Im Hinblick auf die therapeutischen Interventionen, die am Patienten vorgenommen wurden, zeigte sich, dass die parenterale Ernährung in der

Silberkathetergruppe im Mittel 0,6 Tage länger durchgeführt wurde. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,081$ ).

Tabelle 1: Patientencharakteristika in der Silber- und der Kontrollgruppe

Parameter (Anzahl (%)) oder Mittelwert	Kontrollkathetergruppe	Silberkathetergruppe	p-Wert
Anzahl ZVK (gesamt)	343	314	
Alter (Jahre)	63,1	63,6	0,679
Männer	172 (50,1)	158 (50,3)	1,000
ZVK-Tage (gesamt)	3486	3417	
Mittlere Anwendungsdauer ZVK (Tage)	10,2	10,9	0,195
Nebenerkrankungen*			
kardiovaskulär	220 (64,1)	187 (59,6)	0,229
endokrin	89 (25,9)	84 (26,8)	0,859
pulmonal	84 (24,5)	82 (26,1)	0,654
maligne	31 (9)	26 (8,3)	0,782
Chronische Niereninsuffizienz	28 (8,2)	33 (10,5)	0,347
Leber/Alkohol	27 (7,9)	32 (10,2)	0,340
ZNS	19 (5,5)	20 (6,4)	0,742
chronisch inflammatorisch	14 (4,1)	7 (2,2)	0,192
Andere Nebenerkrankungen	117 (34,1)	138 (43,9)	0,010
Keine Nebenerkrankungen	50 (14,6)	36 (11,5)	0,249

<b>Therapeutische Interventionen</b>			
Antibiotika via ZVK (Tage)	9,7	10,5	0,131
Parenterale Ernährung (Tage)	4,9	5,5	0,081
Kortikosteroide	118 (34,4)	93 (29,6)	0,392
Kortikosteroide > 3 Tage	18 (5,2)	18 (5,7)	0,864
Beatmungstage	59 (17,2)	121 (38,5)	0,210
Beatmung > 4 Tage	6 (1,7)	11 (3,5)	0,218
Blasenverweilkatheter	308 (89,8)	283 (90,1)	0,898
Hämofiltration	4 (1,2)	6 (1,9)	0,531
weitere intravasale Zugänge**	58 (16,9)	66 (21)	0,195
Sheldon Katheter	5 (1,5)	4 (1,3)	1
Arterielle Druckmessung	56 (16,3)	66 (21)	0,132
Pulmonaliskatheter	1 (0,3%)	1 (0,3)	1
Schleuse Koronarangiographie	1 (0,3)	0 (0)	1

\* Fisher's Exakter Test für Anteile und Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche Parameter (Alter und Tage).

\*\*Mehrfachnennungen möglich

Insgesamt 510 Patienten waren auf ITS behandelt worden. Die Verteilung der Aufnahmegründe auf ITS ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Aufenthalt auf ITS und Aufnahmegrund auf ITS

<b>Aufnahmegrund auf ITS, Anzahl (%)</b>	Kontrollkatheter (n=343)	Silberkatheter (n=314)	p-Wert*
Patienten mit ITS-Aufenthalt	268 (78,1)	242 (77,1)	0,779
mittlere Aufenthaltsdauer auf ITS	1,9	2,1	0,588
Indikation für ITS-Aufnahme			
Postoperative Überwachung	251 (73,2)	225 (71,7)	0,663
Herzinsuffizienz	4 (1,2)	1 (0,3)	0,376
Gastrointestinale Blutung	3 ((0,9)	1 (0,3)	0,250
Pulmonale Insuffizienz	3 (0,9)	0 (0)	0,250
Ileus	2 (0,6)	2 (0,6)	1,000
Pankreatitis	2 (0,6)	0 (0)	0,5
Elektrolytentgleisung	2 (0,6)	1 (0,3)	1,000
Akute Infektion	1 (0,3)	2 (0,6)	0,5
Postoperative Blutung	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000
Erkrankungen des ZNS	0 (0)	0 (0)	n.d
Intoxikation	0 (0)	1 (0,3)	0,478
Nierenersatzverfahren	0 (0)	0 (0)	n.d.
Unklare Aufnahmegründe	75 (21,9)	82 (26,1)	0,233
Andere Aufnahmegründe	5 (1,5)	6 (1,9)	0,765

\* Fisher's Exakter Test

Parallel zu den angelegten Kathetern wurde in der Silberkathetergruppe 66mal ein intraarterieller Zugang gelegt, in der Krontollkathetergruppe erhielten 56 Patienten einen arteriellen Zugang. Weitaus weniger erfolgte die parallele Anlage, gleich verteilt auf beide Gruppen, eines Sheldon-Katheters, eines Pulmonalarterienkatheters und einer Schleuse.

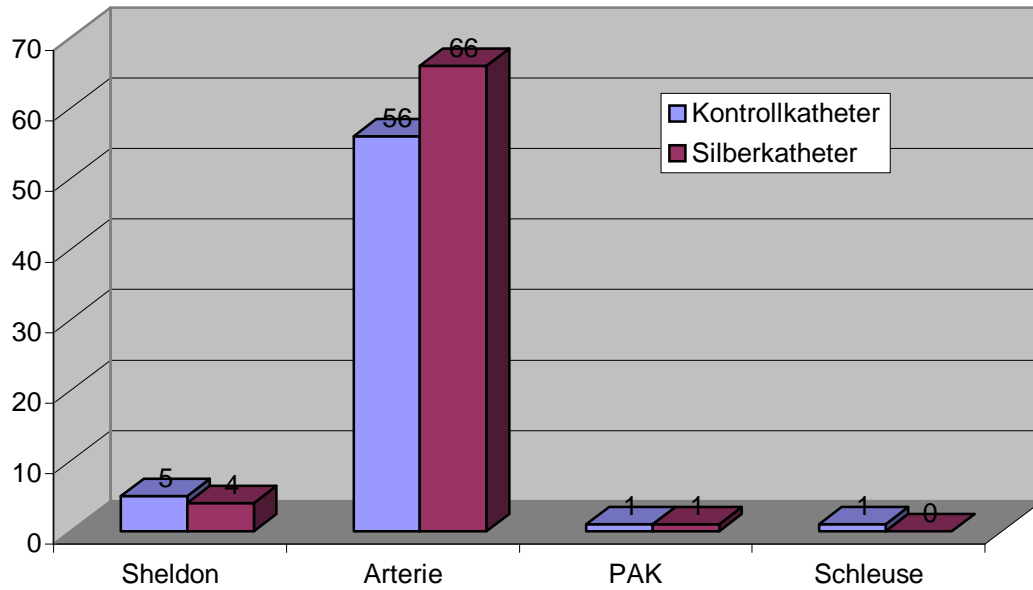


Abbildung 3: Weitere intravasale Zugänge

Vor Ziehen des Katheters erfolgte die Beurteilung und Dokumentation der Einstichstelle und des subcutanen Gewebes.

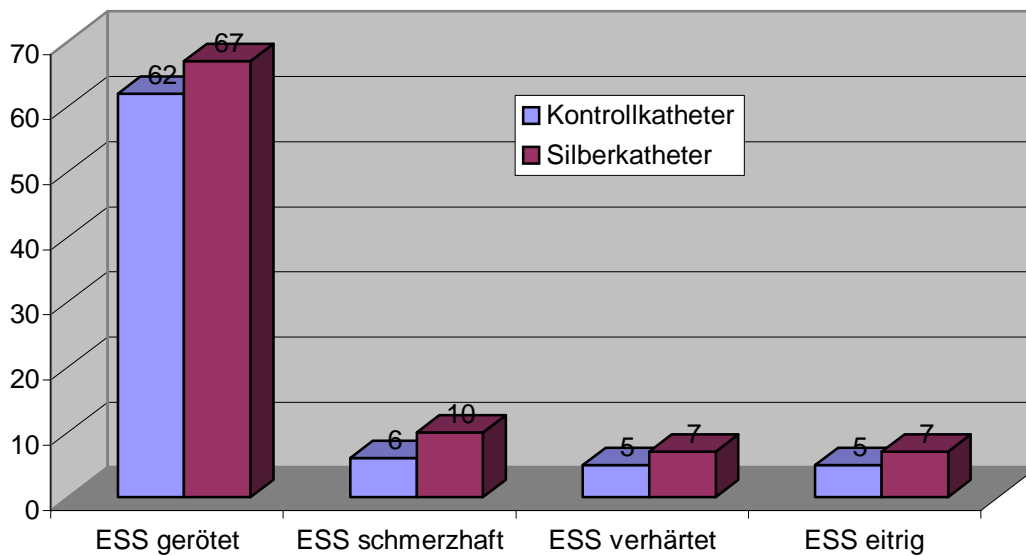


Abbildung 4: Veränderungen an der Einstichstelle (ESS)

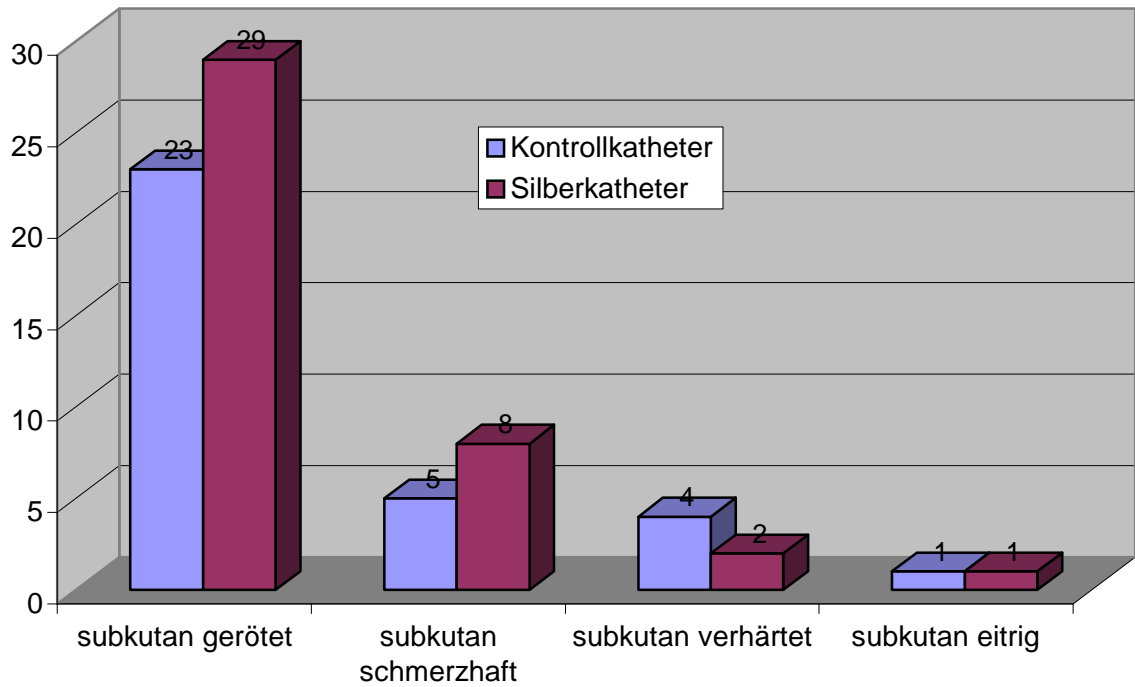


Abbildung 5: Veränderungen des subkutanen Gewebes

Nach mikrobiologischer Untersuchung und Auswertung konnte bei 30 Kathetern in der Kontrollgruppe eine relevante Katheterkolonisation  $\geq 10^2$  KBE/Katheter nachgewiesen werden, verglichen mit 37 Kathetern in der Silberkathetergruppe.

Die Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit besiedelter ZVK für die Kontroll- und Silber-ZVK .

Tabelle 3: Inzidenz der Katheterkolonisation

	Kontrollkatheter (n=343)	Silberkatheter (n=314)	p-Wert*
Anzahl (Anteil in %)	30 (8,7)	37 (11,8)	0,245
Inzidenzdichte pro 1000 ZVK-Tage	8,6	10,8	0,348

\* Fisher's Exakter Test bzw. Inzidenzdichtentest (Chi-Quadrat)

Es ist festzustellen, dass die Häufigkeit der Katheterkolonisation in der Interventionsgruppe (Silber-ZVK) im Vergleich zu konventionellen, unbeschichteten ZVK nicht verringert war, mit einem Trend zu häufigerer Kolonisation der Silber-ZVK (nicht signifikant).

Allein die grampositiven Kokken (Koagulase negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* und andere Kokken) waren verantwortlich für über 3/4 der relevanten Katheterkolonisationen.

Tabelle 4: Erreger bei Katheterkolonisation getrennt für Kontroll-ZVK und Silber-ZVK

	<b>Kontrollkatheter mit relevanter Kolonisation (n=30)</b>	<b>Silberkatheter mit relevanter Kolonisation (n=37)</b>
<b>Isolate* gesamt</b>	33	43
Koag. neg. Staphylokokken	22 (67%)	26 (60%)
andere Kokken	3 (9%)	4 (9%)
S.aureus	2 (6%)	1 (2%)
Klebsiella spp.	2 (6%)	1 (2%)
Enterobacter spp.	1 (3%)	1 (2%)
Enterococci	1 (3%)	3 (7%)
P.aeruginosa	1 (3%)	0
Andere Nonfermente	1 (3%)	1(2%)
C.albicans	0	2 (5%)
Citrobacter spp.	0	2 (5%)
andere Enterobacteriaceen	0	1(5%)
Streptococci	0	1 (2%)
Corynebacterium spp.	0	0
E.coli	0	0
andere Anaerobier	0	0
Proteus spp.	0	0
Serratia spp.	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	0	0



**relevante Katheterkolonisationen am Kontrollkatheter**

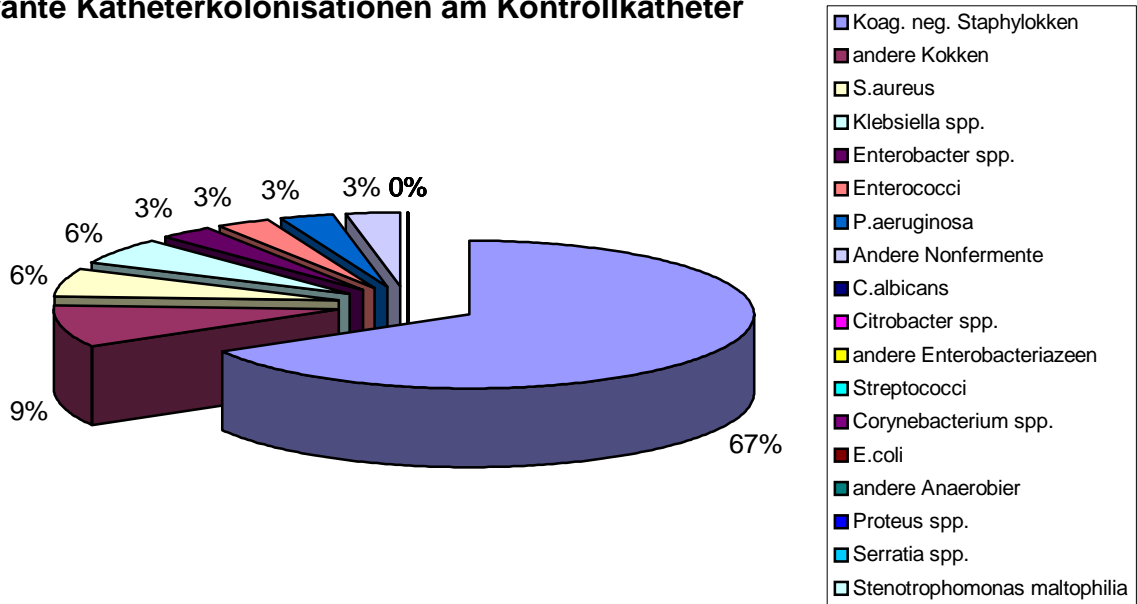


Abbildung 6: Erregerverteilung, relevante Katheterkolonisation am Kontrollkatheter

**relevante Katheterkolonisation am Silberkatheter**

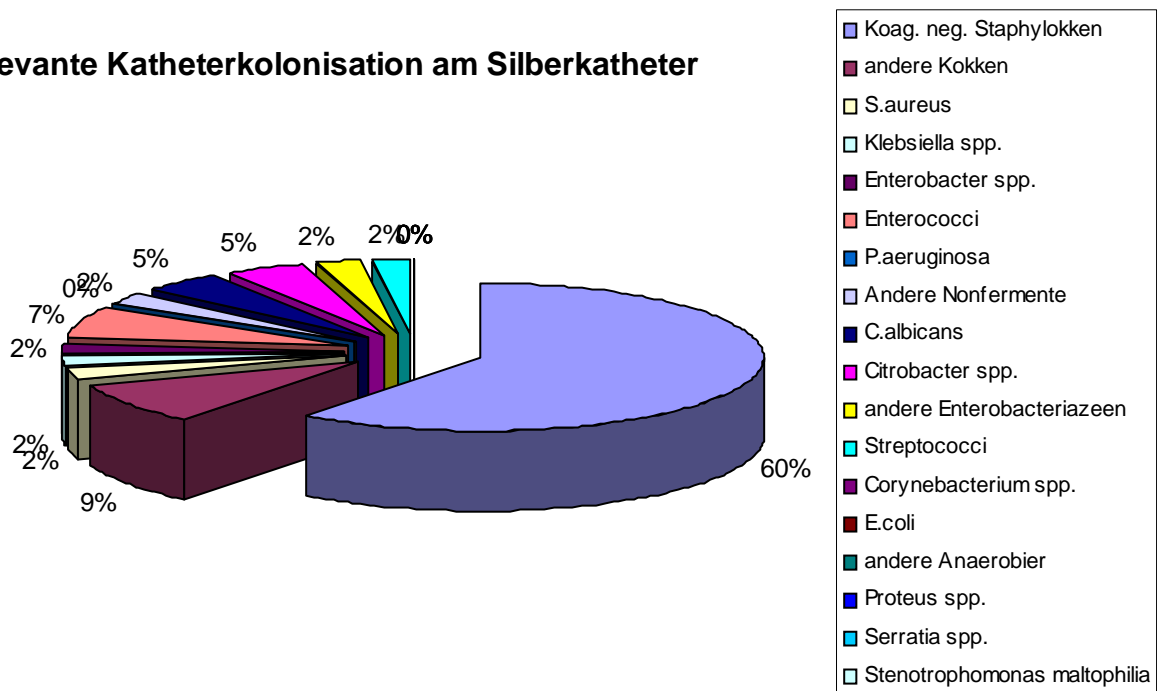


Abbildung 7: Erregerverteilung, relevante Katheterkolonisation am Silberkatheter

## 6. Diskussion

Katheterkolonisationen können eine primäre Sepsis verursachen oder eine sekundäre Sepsis unterhalten.

Für die Entstehung einer Katheterkolonisation kann man hauptsächlich 4 Pathomechanismen verantwortlich machen [40].

1. Der Katheter kann schon bei der Anlage kontaminiert werden,
2. durch eine kontaminierte Infusion oder Kontaminierung der Katheterkonnektionsstelle kommt es in der Folge zur Kolonisation,
3. ist der Katheter erst einmal gelegt kann sich entlang des subkutanen Hautsegments durch Migration der Katheter kontaminieren oder
4. durch hämatogene Streuung eines mikrobiellen Organismus, der seinen Ursprung in einem entfernten infektiösen Fokus hat und sich an die intravenöse Seite des Katheters haftet, kommt es zur Kontamination des Katheters.

Ein wichtiger Faktor in der Entstehung von Katheterinfektionen ist die Fähigkeit eines mikrobiellen Organismus, insbesondere von koagulase negativen Staphylokokken, zur Adhäsion an Fremdkörpern [41].

Hat ein mikrobieller Organismus erst einmal Zugang zu dem Katheter erhalten, entsteht eine Katheterinfektion durch die Fähigkeit des mikrobiellen Organismus, sich zu vermehren, an den Katheter zu haften und einen Biofilm auszubilden. In einer ersten Phase kommt es nach einer kurzen reversiblen Adhäsion zunächst zu einer irreversiblen Anheftung der Erreger an der Polymeroberfläche und in einer weiteren Phase werden sowohl das Polymermaterial als auch die bereits anhaftenden Erreger von einer Matrix extrazellulärer Substanzen mit eingebetteten Plasma- und Gewebsproteinen bedeckt, die von den Erregern selbst gebildet wird (Biofilm).

Die Kolonisation von zentralen Venenkathetern kann so zur Ursache einer gefährlichen katheterassoziierten Blutstrominfektion mit konsekutiver Sepsis und möglichem Multiorganversagen [42] werden.

Die Infectious Diseases Society of America definiert eine katheterassoziierte Sepsis, wenn eine Blutkultur positives Wachstum eines Erregers zeigt und eine relevante Kolonisation mit demselben Keim  $\geq 10^2$  an der Katheterspitze nachgewiesen werden kann [39, 43]. Es wird davon ausgegangen, dass es zunächst zu einer relevanten

Besiedlung des Katheters kommen muss, aus der sich dann eine katheterassoziierte Sepsis entwickeln kann.

Viele unterschiedliche Methoden sind bislang untersucht worden, welche das Ziel hatten, Katheterkolonisationsraten zu reduzieren [44]. Raad et al. [45] konnten zeigen, dass die Anlage des zentralen Venenkatheters unter sterilen Kautelen die Kolonisationsrate von 7,2 auf 2,3% reduzieren konnte. Maki et al. [46], [47] verglichen 2%ige wässrige Chlorhexidinlösung mit 10%iger Polyvidonjodlösung als eingesetztes Desinfektionsmittel bei Anlage von zentralvenösen Kathetern und konnten zeigen, dass dadurch signifikant sowohl die Rate von Septikämien als auch Katheterkolonisationen reduziert werden konnten.

Zusätzlich zu maximalen sterilen Kautelen ist eine substantielle Verminderung katheterassoziiertes Infektionen in erster Linie durch eine Materialmodifikation der Katheter selbst zu erzielen. Ziel ist es, mit modifizierten Kunststoffarten die Adhärenz der mikrobiellen Organismen am Kunststoffpolymer zu vermindern. Somit ist von wesentlicher Bedeutung eine glatte, hydrophile Oberfläche, wobei der Wasserfilm an der Oberfläche des Kunststoffpolymers die Adhärenz von mikrobiellen Organismen verhindert. In vitro konnte eine Verminderung der Adhärenz bakterieller Mikroorganismen durch Beschichtung der Katheter mit Heparin, Hydrogelen, Phospholipiden und Hyaluronsäure erzielt werden, in klinischen Studien konnte jedoch keine Reduktion katheterassoziiertes Infektionen beobachtet werden [25].

Nedim et al [48] untersuchten in einer randomisierten klinischen Studie, dass es durch den Einsatz von mit Miconazol-Rifampicin modifizierten Kathetern durch die konstante und langsame Abgabe von antimikrobiellen Substanzen zu einer signifikanten Reduktion der Kolonisationsrate kommt ( $p < 0,001$ ).

Die Reduktion katheterassoziiertes Infektionen mit einem an der Oberfläche mit Silber-Sulfadiazin und Chlorhexidin beschichteten Katheter wurde in 11 randomisierten Studien untersucht, die in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden [27].

Unter den eingeschlossenen Studien zeigten lediglich Maki et al. [49] für sich genommen bereits eine statistisch signifikante Senkung der Kolonisationsrate und der

Rate der katheterassoziierten Sepsisfälle durch den Einsatz von Chlorhexidin-Silbersulfadiazin beschichteten ZVK.

In der von uns durchgeführten Studie sollte im Rahmen der größten Studie zum Einsatz beschichteter Gefäßkatheter untersucht werden, ob durch den Einsatz der neuen Generation von mit Silber imprägnierten Kathetern (LogiCathAgTive) eine Reduktion von relevanten Katheterkolonisationen, die zum Ausgangspunkt für katheterassoziierten Infektionen werden können, verglichen mit Standardkathetern erzielt werden kann.

Ausgehend von der oligodynamischen Aktivität von Silber mit seinem bioziden Effekt mit Breitspektrum-Aktivität gegen Bakterien, Pilze und Viren ist die antimikrobielle Ausstattung eines Katheters mit Silber erfolgversprechend.

Es zeigt sich keine Kreuzresistenz mit Antibiotika und keine Induktion einer Resistenzbildung bei Bakterien gegenüber Silberionen. [35].

Die Häufigkeit einer Katheterinfektion hängt maßgeblich auch von persönlichen Risikofaktoren der Patienten ab [50]. Faktoren, die eine Katheterinfektion begünstigen, sind Alter, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und parenterale Ernährung des Patienten [51]. Eine Zunahme der katheterassoziierten Infektionen mit Zunahme der Katheterschenkel (dreilumiger Katheter versus einlumiger Katheter) konnte in einer Studie von Farkas [52] nicht gezeigt werden. Weitere Risikofaktoren sind ein verlängerter Krankenhausaufenthalt sowie Aufenthalt auf der Intensivstation und das Vorhandensein von weiteren Fremdmaterialien, wie Blasenverweilkatheter und Beatmungstubi.

Da eine Einverständniserklärung eines jeden Patienten vor Anlage der Katheter Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie war, schmälerte sich das Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten in dieser Studie. So konnten z.B. Patienten, die bereits intubiert und beatmet waren, nicht eingeschlossen werden. Auch konnten Patienten, die einen Katheterwechsel erhielten, nur eingeschlossen werden, wenn zwischen Entfernung des einen Katheters zur Anlage des darauffolgenden Katheters ein Zeitlimit von 5 Tagen lag (d.h. frühestens am 6. Tag nach Entfernung des vorigen).

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine anästhesiologisch betreute Arbeit handelte, waren in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen, die den Venenkatheter entweder auf der Intensivstation oder im Operationssaal erhielten.

Nach den Empfehlungen der HICPAC Guidelines, in denen beschichtete Katheter erst ab einer Liegedauer von 5 Tagen einzusetzen sind, da bei kürzerer Liegedauer das Risiko einer Katheterinfektion als zu gering anzusehen ist, wurden in dieser Studie nur Patienten ab einer geplanten ZVK-Liegedauer von 5 Tagen oder mehr eingeschlossen.

Bei Anlage der Katheter wurde auf strikte Asepsis durch den Einsatz von kompletten sterilen Sets mit Kittel, Maske, Haube und Tupfer mit Behälter für die Hautdesinfektion geachtet. Die Verbandswechsel erfolgten nach einem standardisiertem Schema, da in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass diese Maßnahmen das Risiko für eine Katheterinfektion maßgeblich reduzieren können [28, 45].

In vorangehenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Anlage eines zentralen Venenkatheters in die Vena subclavia das Risiko einer Katheterinfektion verringert [53].

In dieser Arbeit war die hauptsächliche Punktionsstelle mit 90,4% (entspricht 594 Kathetern) die Vena jugularis, mit einer gleichen Verteilung von Kontrollkathetern und Silberkathetern (p-Wert 0,508). Grund dafür war, dass zu 92% die Anlage der Katheter im OP erfolgte, um die intraoperativ gefürchtete mechanische Komplikation eines Pneumothorax zu minimieren [54, 55].

In der vorliegenden Studie wurde basierend auf den Festlegungen der IDSA ( Infectious Diseases Society of America) die relevante Kolonisation eines Katheters definiert als  $\geq 10^2$  Kolonien je Kathetersegment [39].

Eine relevante Katheterkolonisation  $\geq 10^2$  KBE/Katheter konnte bei 30 Kontrollkathetern nachgewiesen werden, entsprechend 8,75% bzw. 8,62 kolonisierte Katheter pro 1000 Kathetertage, verglichen mit 37 Kathetern in der Silberkathetergruppe, entsprechend 11,78% bzw. 10,83 kolonisierte Katheter pro 1000 Kathetertage. Damit zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen und somit kein Vorteil des Dritt-Generation Silberkatheters im Vergleich zum Kontrollkatheter. Sherertz et al. [38] wiesen in einer über 3 Jahre gehenden Studie mit Kulturen, die via Sonication-Methode

bearbeitet wurden, mit 57,5% Katheterkolonisation deutlich höhere Ergebnisse vor. In einer Untersuchung von Rupp [56], der den 2. Generation Silberkatheter untersuchte, mit einem Patientenkollektiv von 780 Kathetern, zeigten sich zum einen höhere Kolonisationsraten verglichen mit unserer Studie und es konnte ein Vorteil des Silberkatheters herausgearbeitet werden (24.1 vs. 13.3 kolonisierte Katheter pro 1000 Kathetertage;  $P < 0.01$ ) bei gleichen Patientencharakteristika, klinischen Interventionen und Risikofaktoren für eine Infektion.

Ostendorf et al. zeigten in einer Studie, in der 184 Katheter bei 184 immunsuppremierten hämatoonkologischen Patienten angelegt wurden, dass Venenkatheter, beschichtet mit Chlorhexidine und Sulfadiazin, das Risiko der Katheterkolonisation reduzieren [57]. Somit konnte in der Arbeit von Ostendorf ein Vorteil eines antimikrobiellen Katheters herausgearbeitet werden (12% vs. 33% unbeschichtet).

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die aktuellen Ergebnisse anderer Autoren zur Effektivität von verschiedenen ZVK-Beschichtungen im Hinblick auf Katheterkolonisationen.

Tabelle 5: Ergebnisüberblick anderer Autoren

	<b>Brun-Buisson 2004</b>	<b>Osma 2005</b>	<b>Ostendorf 2005</b>	<b>Rupp 2005</b>	<b>Dünser 2005</b>	<b>Kalfon 2007</b>
catheter	CH-SS ArrowGard Plus	CH-SS ArrowGuard	CH-SS ArrowGard Plus	CH-SS ArrowGard Plus	CH-SS ArrowGuard Silver Siemens (external coated)	Silver Multicath, Vygon
setting (mean duration of CVC, days)	14 ICU (12 vs. 11)	1 ICU (9 vs. 12)	Haemato- oncological patients (11 vs. 12)	ICUs of 9 hospitals (6 vs. 5)	1 ICU (11 vs. 10 vs. 9)	10 ICU (10 vs. 10)
catheters	366 (175CVC/ 191cCVC)	133 (69CVC/ 64cCVC)	184 (94CVC/ 90cCVC)	777 (393CVC/ 384cCVC)	275 (120CVC/ 70cCVC/ 85S-CVC)	617 (297CVC/ 320S-CVC)
definition catheter colonisation	Quantitative culture (vortex, Cleri/Brun- Buisson) >100CFU/ml	Semi- quantitative (Maki) >15CFU	Quantitative culture (sonication, Sherertz) >100CFU	Maki >15CFU or Sherertz >100CFU	Maki >15CFU or Sherertz >100CFU	Quantitative culture (Cleri/Brun- Buisson) >1000CFU/ml
catheter- colonisation	13.1% vs. 3.7% 11 vs. 3.6/1,000 CVC-days (p=0.01)	20.3% vs. 21.9% (p=0.83)	33% vs. 12% (p=0.01)	24.1 vs. 13.3/ 1,000CVC- days (p>0.01)	11.9% vs. 7.3%* vs. 16.9%*; *sign.	12.1% vs. 14.7% ns

Es ist festzustellen, dass auch Dünser und Kalfon keinen positiven Effekt von Silber im Vergleich zu unbeschichteten ZVK zeigen konnten [56-61].

Offen bleibt, warum Silberkatheter offensichtlich keinen positiven Effekt beim Patienten zeigen, obwohl Silber *in vitro* einen nachweisbaren antimikrobiellen Effekt hat. Eine mögliche Ursache für die gefundene Nicht-Wirksamkeit könnte sein, dass das Aufbringen bzw. Einbringen von antimikrobiellen Substanzen in das Kathetermaterial die Oberflächenstruktur evtl. ungünstig verändert, so dass dies die Ädhäsion von Mikroorganismen vielleicht sogar begünstigt wird. Ein theoretisch zu erwartender positiver Effekt der antimikrobiellen Substanz könnte dadurch evtl. maskiert sein. Zudem ist bis heute nicht vollständig bekannt, was auf einer beschichteten ZVK-Oberfläche *in vivo* passiert. So könnten Anlagerung von Proteinen und weiteren Blut- bzw. Plasmapbestandteilen mit der Wirksubstanz interagieren.

Die am häufigsten nachgewiesenen Keime in dieser Studie waren mit 60-72% Koagulase negative Staphylokokken. Ihr prozentualer Anteil an allen Keimen wird in anderen Studien mit 34%-64% angegeben [38, 62].

An weiteren Keimen ließen sich andere Kokken (7-14%), gefolgt von *S.aureus* (2-4%), *Klebsiella* spp. (2-6%), *Enterobacter* spp. (0-3%) und Enterokokken (2-7%) nachweisen. Vereinzelt fanden sich *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, andere Enterobacteriaceen, Streptokokken, *Corynebacterium* spp., *Serratia* spp., und *Stenotrophomonas maltophilia*.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Gleichverteilung aller Parameter, wie Alter und Geschlecht der Patienten, durchschnittliche Liegedauer der Katheter (10,2 Tage in der Kontrollkathetergruppe vs. 10,9 Tage in der Silberkathetergruppe,  $p = 0,195$ ). Ebenso zeigt sich kein statistischer Unterschied im Risikoprofil im Hinblick auf die Verteilung der Nebenerkrankungen und die Aufnahmegründe auf die Intensivstation.

Im Hinblick auf therapeutische Interventionen, die am Patienten vorgenommen wurden, wie die Gabe von Antibiotika via zentralvenösem Katheter und Gabe von Kortikosteroiden, sind die beiden Gruppen vergleichbar.

Bei der Gabe von parenteraler Ernährung zeigt sich, wenn auch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,081$ ), eine Ungleichverteilung zwischen beiden Gruppen. Opilla et al.



konnten darlegen, dass katheter-assoziierte Blutstrominfektionen in 1,3% bis 26,2% bei Patienten mit zentralvenösen Kathetern auftraten, die parenteral Ernährung erhielten, da durch die Zusammensetzung der hochkalorischen Lösungen das mikrobielle Wachstum gefördert wird [63]. Deshalb kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein eventuell vorhandener Präventivfaktor Silberkatheter durch den Faktor parenterale Ernährung als Risikofaktor aufgewogen wird.

Offen bleibt, ob durch den Einsatz der Katheteranlage-Sets und allein durch die kontinuierliche Präsenz des Studienteams die Sensibilität im Umgang mit den Venenkathetern vorlag und somit zur Reduzierung der katheterassoziierten Infektionen beitrug. Warren et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass sich durch die Schulung von Personal das Auftreten von katheterassoziierten Infektionen von 11,2 auf 8,9 je 1000 Kathetertage reduzieren ließ [64].

## **6.1. Schlussfolgerung**

Der Einsatz von silberimprägnierten zentralvenösen Kathetern verglichen mit dem Einsatz von Standardkathetern bei Patienten mit einem Risikoprofil wie in dieser Studie eingeschlossen reduziert nicht die Rate des Auftretens von Katheterkolonisationen. Nach Anlage von insgesamt 770 Gefäßkathetern stellte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen dar.

## **7. Zusammenfassung**

### **7.1. Hintergrund**

In der Behandlung von akut und chronisch erkrankten Patienten spielen zentralvenöse Katheter eine bedeutende Rolle. Ihre Anlage entspricht heutzutage einem Routineverfahren. Doch während der Therapie bzw. Liegedauer kann es zu lokalen und systemischen Infektionen kommen. Über eine Kontamination und nachfolgender Besiedlung der Kunststoffoberfläche zentralvenöser Katheter können sich katheterassoziierte Infektionen bis hin zur Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen entwickeln. Somit stellen diese Infektionen ein beachtliches medizinisches Problem dar, da sie zu einer zusätzlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten führen können und sich dadurch die Morbidität und Mortalität erhöht. Daher besteht die dringende Notwendigkeit präventiver Maßnahmen, um diese katheterassoziierten Infektionen zu reduzieren. Unbestritten ist, dass sorgfältiges Einhalten steriler aseptischer Kautelen, sowohl beim Legen des Katheters als auch bei konsekutiven Manipulationen am Katheter, eine entscheidende Rolle bei der Vermeidbarkeit von Katheterkolonisationen und katheterassoziiertes Sepsis spielen.

In den letzten Jahren stehen zunehmend die Möglichkeiten einer Modifikation der Katheteroberfläche im Vordergrund der Forschung, um die Besiedlung des zentralvenösen Katheters mit Erregern zu erschweren und hierdurch die bereits etablierten Maßnahmen der Infektionsprävention zu unterstützen.

Die antimikrobielle Aktivität von Silber könnte eine sehr gute Möglichkeit bieten, dieses Ziel zu erreichen.

### **7.2. Fragestellung und Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit sollte die Effektivität der Silberimprägnierung eines zentralen Venenkatheters im Hinblick auf die Häufigkeit der Katheterkolonisationen verglichen mit einem Kontrollkatheter untersucht werden.

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudie wurden insgesamt 770 zentrale Gefäßkatheter angelegt. Die Studie wurde an 2 Berliner Kliniken, die von einer Anästhesieabteilung betreut wurde, über einen Zeitraum von 18

Monaten durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit Anlage eines zentralen Venenkatheters auf der Intensivstation oder im OP mit einer voraussichtlichen Katheterliegedauer von mindestens 5 Tagen. Für die Anlage wurden sterile Sets verwendet, die entweder mit einem Silberkatheter oder einem nicht unterscheidbaren konventionellen Katheter bestückt waren. Die Anlage erfolgte nach einem standardisierten Verfahren.

Die Katheter wurden nach Entfernung systematisch mikrobiologisch untersucht. Die Häufigkeiten von Kolonisationen innerhalb der beiden Gruppen wurde als Inzidenz und Inzidenzdichte angegeben. Die Unterschiede in den Kolonisationshäufigkeiten zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Inzidenzdichtentest (Chi-Quadrat-Test) getestet.

### **7.3. Ergebnisse**

113 Katheter, die zuvor randomisiert und angelegt worden waren, mussten als Dropouts verzeichnet werden, so dass 314 mit Silber imprägnierte zentrale Venenkatheter mit 343 nicht imprägnierten, ansonsten materialidentischen zentralen Venenkathetern verglichen wurden.

Die beiden Gruppen wiesen keine Unterschiede in den Nebenerkrankungen und im Hinblick auf die Aufnahmegründe für die Intensivstation auf. Bei den therapeutischen Interventionen, die am Patienten vorgenommen wurden, zeigte sich, dass die parenterale Ernährung in der Silberkathetergruppe im Mittel 0,6 Tage länger durchgeführt wurde. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,081$ )

Eine relevante Kolonisation fand sich bei 30 (8,7%) Kathetern in der Kontrollgruppe und bei 37 (11,8%) Kathetern in der Silberkathetergruppe ( $p=0,245$ ). Dies entsprach 8,6 Katheterkolonisation pro 1000 Kathetertagen in der Kontrollgruppe und 10,8 Katheterkolonisation pro 1000 Kathetertagen in der Silbergruppe ( $p=0,348$ ). Grampositive Kokken waren für 3/4 der relevanten Katheterkolonisationen verantwortlich. Ein geringer nicht signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Häufigkeit der Katheterkolonisationen mit Koagulase negativen Staphylokokken (KNS) zwischen den Silber- und Kontrollkathetern. Die KNS machten bei den Kontrollkathetern bereits 67% aller Erreger aus, während diese bei den Silberkathetern in einem geringeren Anteil (60%) den Erreger stellten.

#### **7.4. Schlussfolgerung**

Beim Vergleich der Kolonisationshäufigkeit zwischen einem Silber- und einem Kontrollkatheter ohne antimikrobielle Beschichtung konnte kein Unterschied festgestellt werden. Der Einsatz eines silberimprägnierten Katheters konnte die Kolonisationsrate nicht senken und ein präventiver Effekt hinsichtlich einer Reduktion ZVK-assoziiertes Infektionen ist daher nicht zu erwarten.

## 8. Literaturangaben

1. Eisen, L.A., et al., *Mechanical complications of central venous catheters*. J Intensive Care Med, 2006. **21**(1): p. 40-6.
2. O'Grady N, P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. Am J Infect Control, 2002. **30**(8): p. 476-89.
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. Gastmeier P, G.C., Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Daschner F, Rüden H., *Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections*. J.Hosp.infect, 2006. **64**: p. 16-22.
6. 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.
7. Samuel, U. and J.P. Guggenbichler, *Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter*. Int J Antimicrob Agents, 2004. **23 Suppl 1**: p. S75-8.
8. Segura, M., et al., *In vitro bacteriological study of a new hub model for intravascular catheters and infusion equipment*. J Clin Microbiol, 1989. **27**(12): p. 2656-9.
9. Seymour, V.M., et al., *A prospective clinical study to investigate the microbial contamination of a needleless connector*. J Hosp Infect, 2000. **45**(2): p. 165-8.
10. Sitges-Serra, A., et al., *Prevention of catheter sepsis: the hub*. Nutrition, 1997. **13**(4 Suppl): p. 30S-35S.
11. Curtin, J., et al., *Linezolid compared with eperezolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for Staphylococcus epidermidis central venous catheter-related biofilm infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(10): p. 3145-8.

12. Sherertz, R.J., et al., *Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection*. Ann Intern Med, 2000. **132**(8): p. 641-8.
13. 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.
14. 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.
15. Pittet, D., et al., *Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme*. Lancet, 2000. **356**(9238): p. 1307-12.
16. Carrer, S., et al., *Effect of different sterile barrier precautions and central venous catheter dressing on the skin colonization around the insertion site*. Minerva Anesthesiol, 2005. **71**(5): p. 197-206.
17. Parienti, J.J., et al., *Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization: A randomized unit-crossover study*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 708-13.
18. Gillies, D., et al., *Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD003827.
19. Levy, I., et al., *Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(8): p. 676-9.
20. 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.
21. Jardine LA, I.G., Davies MW., *Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters*. Cochrane Database Syst Rev., Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. **23**;(1):**CD006179**.
22. Institut, R.K., *Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut: "Prävention Gefäßkatheter assoziierter Infektionen."* in Bundesgesundheitsblatt 11. 2002, Robert-Koch-Institut. p. 907-823.
23. Polderman, K.H. and A.R. Girbes, *Central venous catheter use. Part 2: infectious complications*. Intensive Care Med, 2002. **28**(1): p. 18-28.

24. Smith, S., et al., *Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary?* Am J Pediatr Hematol Oncol, 1991. **13**(2): p. 141-3.
25. Bylock, A., et al., *Surface morphology of unused and used Hydromer-coated intravenous catheters.* Scan Electron Microsc, 1986(Pt 1): p. 157-64.
26. Seifert, L.M. and R.T. Greer, *Evaluation of in vivo adsorption of blood elements onto hydrogel-coated silicone rubber by scanning electron microscopy and fourier transform infrared spectroscopy.* J Biomed Mater Res, 1985. **19**(9): p. 1043-71.
27. Veenstra, D.L., et al., *Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis.* Jama, 1999. **281**(3): p. 261-7.
28. Mermel, L.A., *Prevention of intravascular catheter-related infections.* Ann Intern Med, 2000. **132**(5): p. 391-402.
29. Fraenkel, D., et al., *A prospective, randomized trial of rifampicin-minocycline-coated and silver-platinum-carbon-impregnated central venous catheters.* Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 668-75.
30. Naegeli, *Deutsch Schr. Schweiz Naturforsch Ges.* 33. 1893: p. 174-182.
31. Peterwig, *Pharmacology and toxicology of heavy metals:silver.* Pharmacol Ther. 1, 1976: p. 127-145.
32. Slawson RM, L.H., Trevors JT, *Bacterial interactions of silver.* Biometals 3, 1990: p. 151-154.
33. Thurman RB, G.C., *The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses.* Crit. Rev. Environmental Control, 1989. **18**: p. 295-315.
34. Chambers CW, P.C., Kabler PW, *Bactericidal effect of low concentrations of silver.* J.A. water works ass., 1962. **54**: p. 208-214.
35. 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.
36. Pumpel, T. and F. Schinner, *Metal biosorption: a structured data space?* Res Microbiol, 1997. **148**(6): p. 514-5.
37. Lansdown, A.B., *Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use.* Curr Probl Dermatol, 2006. **33**: p. 17-34.

38. 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.
39. Trautmann, M., *Katheterinfektionen*. 2004. **1**: p. 4-7.
40. Collin, G.R., MD, *Decreasing Catheter Colonisation Through the Use of an Antiseptic-Impregnated Catheter*. Chest, 1999. **115**: p. 1632-1640.
41. von Eiff, C., et al., *Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis*. Drugs, 2005. **65**(2): p. 179-214.
42. 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.
43. Mermel, L.A., et al., *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. J Intraven Nurs, 2001. **24**(3): p. 180-205.
44. 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.
45. Raad, II, et al., *Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1994. **15**(4 Pt 1): p. 231-8.
46. Maki, D.G., M. Ringer, and C.J. Alvarado, *Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters*. Lancet, 1991. **338**(8763): p. 339-43.
47. Carson, S.M., *Chlorhexidine versus povidone-iodine for central venous catheter site care in children*. J Pediatr Nurs, 2004. **19**(1): p. 74-80.
48. Nedim Yücel 1\*, R.L., Marc Maegele 1, Martin Max 3, Rolf Rossaint 3, Andrea Koch 4, Rosemarie Schwarz 5, Michael Korenkov 1, Josef Beuth 6, Alfons Bach 7, Jörg Schierholz 8, Gerhard Pulverer 9, and Edmund A. M. Neugebauer 2, *Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial*. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004. November 10, doi:10.1093/jac/dkh483, p. 1109-15.
49. Maki, D.G., et al., *Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1997. **127**(4): p. 257-66.



50. 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.
51. Moro, M.L., E.F. Viganò, and A. Cozzi Lepri, *Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units*. *The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1994. **15**(4 Pt 1): p. 253-64.
52. Farkas, J.C., et al., *Single- versus triple-lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population*. *Am J Med*, 1992. **93**(3): p. 277-82.
53. 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.
54. Mansfield, P.F., et al., *Complications and failures of subclavian-vein catheterization*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(26): p. 1735-8.
55. McGee, D.C. and M.K. Gould, *Preventing complications of central venous catheterization*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(12): p. 1123-33.
56. 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.
57. Ostendorf, T., et al., *Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients--a double-blind, randomised, prospective, controlled trial*. *Support Care Cancer*, 2005. **13**(12): p. 993-1000.
58. Brun-Buisson, C., et al., *Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(5): p. 837-43.
59. Osma, S., et al., *Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in an intensive care unit*  
*Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients*  
*Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project*

- Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial.* J Hosp Infect, 2006. **62**(2): p. 156-62.
60. 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.
61. 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.
62. Aufwerber, E., S. Ringertz, and U. Ransjo, *Routine semiquantitative cultures and central venous catheter-related bacteremia.* Apmis, 1991. **99**(7): p. 627-30.
63. Opilla, M., *Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition.* Am J Infect Control, 2008. **36**(10): p. S173 e5-8.
64. Warren, D.K., et al., *The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU.* Chest, 2004. **126**(5): p. 1612-8.

## 9. Danksagungen

Für die Unterstützung dieser Arbeit und die Hilfe bei der Umsetzung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. S. Kljucar.

Frau Dr. med. Christine Geffers war während der Untersuchung stets eine präzise Ansprechpartnerin, bei ihr möchte ich mich vor allem für die fachliche Betreuung und die vielen Anregungen sehr herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern der chirurgischen und internistischen Stationen und der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der DRK Kliniken Westend und Mark Brandenburg für ihre stets geleistete Unterstützung.

Ulf Heisler möchte ich für seine Geduld, Überzeugung und liebevollen Zuspruch danken.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mich immer unterstützen und immer an mich glauben.

Dr. rer. W. Westecker möchte ich für seinen Zuspruch und seine Zeit danken.

Und nicht zuletzt möchte ich nicht versäumen, Traudel zu danken, die mir immer eine große Hilfe war, vor allem bei der technischen Umsetzung meiner Arbeit.

**Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Petra Packeiser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:  
*Einfluss der Silberbeschichtung eines Zentralen Venenkatheters  
im Hinblick auf die Katheterkolonisation*  
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.“

Datum

Unterschrift