

Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Intensivmedizin Tübingen

**Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen unter Verwendung
eines Konnektionsstückes (Bionecteur®)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Weinert, Franziska - Maria Ingrid

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. H. Häberle

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Haap

Tag der Disputation: 23.06.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Gefäßkatheter auf einer Intensivstation	1
1.1.1 Zentraler Venenkatheter	1
1.1.2 Peripher arterieller Gefäßkatheter	2
1.1.3 Umgang und Versorgung: Empfehlungen der KRINKO von 2002	3
1.2 Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen	5
1.2.1 Ursachen von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen	8
1.2.2 Häufige Pathogene	10
1.2.3 Auswirkungen von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen	12
1.2.4 Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen	13
1.3 Krankheitsbild der primären Sepsis	14
1.4 Bionecteur®	16
1.4.1 Definition	16
1.4.2 Aufbau und Verwendung	17
1.4.3 Vorteile	18
1.4.4 Studienlage: Anwendung von Bionecteur® im klinischen Alltag	18
1.5 Fragestellung	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Studienpopulation	21

2.2.1	Einschluss- / Ausschlusskriterien.....	21
2.2.2	Studiendauer.....	22
2.3	Studienablauf	22
2.3.1	Vorbereitung des Ablaufs.....	23
2.3.2	Studienprotokoll	23
2.3.3	Mitarbeiterschulung.....	29
2.3.4	Erfassung der Routinedaten	30
2.3.5	Abnahme Blutkultur.....	30
2.3.6	Abnahme Abstrich.....	30
2.3.7	Organisation der mikrobiologischen Analyse und EDV.....	31
2.3.8	Ausstattung der Patientenzimmer	33
2.3.9	Aufklärung der Patienten	33
2.4	Beschluss der Ethik-Kommission	34
2.5	Anpassungen im Verlauf	34
2.6	Statistik.....	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Patientenkollektiv.....	36
3.1.1	Ursachen Patientenausschluss.....	38
3.1.2	Gruppeneigenschaften.....	40
3.2	Infektion.....	46
3.2.1	Anzahl Systemwechsel in beiden Gruppen.....	46
3.2.2	Anzahl Abstriche in beiden Gruppen.....	49
3.2.3	Anzahl positive Abstriche in beiden Gruppen.....	53
3.2.4	Anzahl positive Blutkultur in beiden Gruppen.....	56
3.2.5	Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate bei Patienten mit und ohne Bionecteur®	57

3.2.6	Anzahl Katheterwechsel	59
3.2.7	Nachgewiesene Pathogene der entnommenen Abstriche und Blutkulturen	61
3.3	Outcome	68
3.3.1	Liegedauer	68
3.3.2	Exitus	71
4	Diskussion	72
4.1	Stellenwert und Auswirkungen der Katheter-assoziierten Infektionen	72
4.1.1	Aufenthaltsdauer bei Patienten mit CRBSI	73
4.1.2	Mortalität bei CRBSI	74
4.1.3	Risiko Sepsis bei positiver Blutkultur	74
4.1.4	Kontamination und Keimspektrum	75
4.2	KRINKO: aktuelle Empfehlungen von 2017	78
4.3	Mitarbeiterschulung und KISS-Erhebung als Qualitätsmerkmal	80
4.4	Bionecteur®: Outcome eines nadelfreien Konnektionsstückes auf der Intensivstation	81
4.4.1	Arbeitserleichterung durch Bionecteur® und Bedeutung für die Praxis	84
4.5	Ausblick	85
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	89
7	Anhang	94
8	Erklärung zum Eigenanteil	106
9	Veröffentlichung	107
10	Interessenkonflikt	108
	Danksagung	109
	Lebenslauf	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bionecteur® (Quelle: Vygon)	17
Abbildung 2: Bionecteur® im Querschnitt (Quelle: Vygon)	18
Abbildung 3: rechts: art. Kanüle (oben) und ZVK (unten) mit Bionecteur®, links: art. Kanüle (oben) und ZVK (unten) konventionell (Quelle: Intensivstation UKT)	26
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs; obere Zeile: Darstellung der Kontrollgruppe; untere Zeile: Ablauf unter Einsatz des Bionecteur®	27
Abbildung 5: Beispiel Studienmaterial	32
Abbildung 6: Laborprogramm (Quelle: Lauris®)	32
Abbildung 7: Patientenkollektiv	37
Abbildung 8: Patientenausschluss in beiden Gruppen	39
Abbildung 9: Geschlechterverteilung in beiden Gruppen	41
Abbildung 10: Verteilung Fachabteilung in beiden Gruppen	43
Abbildung 11: Verteilung Aufnahmediagnosen in beiden Gruppen	45
Abbildung 12: Anzahl Systemwechsel in beiden Gruppen	48
Abbildung 13: Anzahl durchgeführter Abstriche in beiden Gruppen (gesamt)	50
Abbildung 14: Abstriche bei Systemwechsel in beiden Gruppen	52
Abbildung 15: Anzahl positiver Abstriche in beiden Gruppen (gesamt)	55
Abbildung 16: Anzahl positive Abstriche an ZVK und ART in beiden Gruppen	55
Abbildung 17: positive Blutkultur im Verlauf	56
Abbildung 18: positive Blutkultur bei CRBSI	57
Abbildung 19: Keimspektrum ZVK (Bionecteur®-Gruppe)	62
Abbildung 20: Keimspektrum ART (Bionecteur®-Gruppe)	63
Abbildung 21: Keimspektrum ZVK (Kontrollgruppe)	64
Abbildung 22: Keimspektrum ART (Kontrollgruppe)	65
Abbildung 23: Keimspektrum ZVK gesamt	66

Abbildung 24: Keimspektrum ART gesamt	67
Abbildung 25: Liegedauer Intensivstation	69
Abbildung 26: Mortalität	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzdaten - Erregerstatistik der häufigsten Erreger: Berechnungszeitraum Januar 2012 - Dezember 2016 (Quelle: ITS-KISS_nrz).....	11
Tabelle 2: SOFA-Score (Quelle: Epidemiologisches Bulletin_RKI).....	15
Tabelle 3: Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe).....	38
Tabelle 4: Patientenausschluss im Verlauf	39
Tabelle 5: Alter in Jahren (T-Test)	40
Tabelle 6: Einteilung nach Geschlecht.....	41
Tabelle 7: Fachabteilung (Bionecteur®-Gruppe)	42
Tabelle 8: Fachabteilung (Kontrollgruppe).....	42
Tabelle 9: Aufnahmediagnose (Bionecteur®-Gruppe)	44
Tabelle 10: Aufnahmediagnose (Kontrollgruppe).....	45
Tabelle 11: Nebendiagnosen (beide Gruppen)	46
Tabelle 12: Anzahl Systemwechsel (Bionecteur®-Gruppe)	47
Tabelle 13: Anzahl Systemwechsel (Kontrollgruppe).....	48
Tabelle 14: Anzahl Abstriche (Bionecteur®-Gruppe).....	49
Tabelle 15: Anzahl Abstriche (Kontrollgruppe).....	50
Tabelle 16: Abstriche bei Systemwechsel (Bionecteur®-Gruppe)	51
Tabelle 17: Abstriche bei Systemwechsel (Kontrollgruppe)	51
Tabelle 18: Abstriche bei Systemwechsel (T-Test).....	52
Tabelle 19: Anzahl positiver Abstriche am ZVK (Bionecteur®-Gruppe).....	53
Tabelle 20: Anzahl positiver Abstriche an ART (Bionecteur®-Gruppe).....	53
Tabelle 21: Anzahl positiver Abstriche an ZVK (Kontrollgruppe)	54
Tabelle 22: Anzahl positiver Abstriche an ART (Kontrollgruppe)	54
Tabelle 23: Anzahl ZVK-Tage und Anzahl CRBSI	57

Tabelle 24: CRBSI (Mann-Whitney-Test).....	58
Tabelle 25: Anzahl Katheterwechsel ZVK (Bionecteur®-Gruppe).....	59
Tabelle 26: Anzahl Katheterwechsel ART (Bionecteur®-Gruppe)	59
Tabelle 27: Anzahl Katheterwechsel ZVK (Kontrollgruppe)	60
Tabelle 28: Anzahl Katheterwechsel ART (Kontrollgruppe)	60
Tabelle 29: Anzahl Katheterwechsel (Mann-Whitney-Test)	61
Tabelle 30: Keimspektrum Blutkultur gesamt (Bionecteur®-Gruppe)	67
Tabelle 31: Keimspektrum Blutkultur gesamt (Kontrollgruppe)	68
Tabelle 32: Keimspektrum Blutkultur CRBSI (Bionecteur®-Gruppe)	68
Tabelle 33: Keimspektrum Blutkultur CRBSI (Kontrollgruppe).....	68
Tabelle 34: Liegedauer (Mann-Whitney-Test).....	70
Tabelle 35: Liegedauer bei nachgewiesener CRBSI	70
Tabelle 36: Liegedauer bei nachgewiesener CRBSI (Mann-Whitney-Test)	71

Abkürzungsverzeichnis

A.: Arteria

AC(V)B: Aortocoronarer (Venen-) Bypass

aHT: arterielle Hypertonie

ANÄ: Anästhesie

ARDS: Acute respiratory distress syndrom

ART: arterielle Kanüle

AVT: Allgemein-, Viszeral-, Transplantationschirurgie

BSI: bloodstream infection

bspw.: beispielsweise

bzw.: beziehungsweise

ca.: circa

CDC: Centers of Disease Control

CHX: Chlorhexidin

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

CRBSI: catheter related bloodstream infection

CRF: Case Report Form

CRP: C-reaktives Protein

DIVI: Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

DM Typ 2: Diabetes mellitus Typ 2

Dr.: doctor

DTP: Differential-Time-to-Positivity

E.: Escherichia

ECO: Escherichia coli

ECLS: Extra Corporeal Life Support System

EDV: Elektronische Datenverarbeitung

ESBL: Extended Spectrum Betalaktamase

et al.: et alii

etc.: et cetera

FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion

h: hora

HIPEC: hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

HWI: Harnwegsinfektion

ICB: intracranielle Blutung

ID: Identifikator

ITS: Intensivstation

KBE: Kolonie-bildende Einheiten

KHK: Koronare Herzkrankheit

KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

kPa: Kilo-Pascal

KRINKO: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

LVAD: Left Ventricular Assist Device

MAP: Mean Arterial Pressure

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

N: numerus, Größe der Grundgesamtheit

NCH: Neurochirurgie

NFC: needle-free connector

NRZ: Nationales Referenzzentrum

OP: Operationssaal

PaO₂: Sauerstoffpartialdruck

PCT: Procalcitonin

PTR: Polytrauma

PD: PrivatdozentIn

PVK: periphere Verweilkanüle

RKI: Robert-Koch-Institut

S.: Staphylokokkus

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

SOFA: Sequential-Organ-Failure-Assessment

spp: species

THG: Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie

u.a.: unter anderem

U.D.O.: Universitätsklinikum Dienstleistungsorganisation

UKT: Universitätsklinikum Tübingen

URO: Urologie

V.: Vena

vs.: versus

ZVD: Zentralvenöser Druck

ZVK: zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Gefäßkatheter auf einer Intensivstation

Eine große Patientenklientel, die häufig mit unterschiedlichen Gefäßkathetern versorgt ist, sind Patienten, die auf einer Intensivstation liegen und dort behandelt werden. Diese Patienten sind meist schwer krank und bedürfen einer akuten Notfallversorgung oder, je nach Krankheitsbild und Verlauf, auch einer längeren intensivmedizinischen Therapie. Patienten auf einer Intensivstation befinden sich oft in einem instabilen Zustand, weshalb Medikamente, Katecholamine, parenterale Ernährung und andere hyperosmolare Lösungen benötigt werden. Diese Substanzen werden meist mittels eines zentralen Venenkatheters (ZVK) appliziert. Intensivmedizinisch betreute Patienten benötigen jedoch nicht nur einen solchen zentralvenösen Gefäßkatheter, sondern zusätzlich häufig auch einen peripher arteriellen Gefäßkatheter, über den u.a. eine invasive kontinuierliche Blutdruckmessung möglich ist. Außer der Applikation von Medikamenten über den ZVK ist es daher ebenso möglich, über diese Gefäßkatheter, den zentralen Venenkatheter und den peripher arteriellen Gefäßkatheter, ein hämodynamisches Monitoring durchzuführen, sowie Blutproben für laborchemische Kontrollen zu entnehmen [1], [2].

1.1.1 Zentraler Venenkatheter

Zentralvenöse Katheter dienen der Medikamentenapplikation und Gabe von hyperosmolaren oder gefäßtoxischen Substanzen, der Blutentnahme, der parenteralen Ernährung und des hämodynamischen Monitorings von kritisch kranken Patienten, die eine intensivmedizinische Therapie benötigen. Sie sind erhältlich in unterschiedlichen Längen und Materialien und können, je nach Bedarf, über ein oder mehrere Lumina verfügen. An diesen Lumina des ZVK können über ein Luer-Lock-System Infusions- und Perfusionsleitungen, sowie

Drei-Wege-Hähne angebracht werden. Am distalen Lumen des Katheters kann eine Leitung zur Messung des zentralen Venendrucks angeschlossen werden, die über ein Drucksystem mit einem Überwachungsmonitor verbunden ist. Zentrale Venenkatheter können an unterschiedlichen Körperstellen inseriert werden. Abhängig u.a. von Anatomie, Kontraindikationen, dem Operationsgebiet oder Verletzungsmuster und auch der Erfahrung des Punktierenden bieten die V. jugularis interna, die V. subclavia, die V. femoralis und die V. brachialis (als peripher eingebrachter ZVK) mögliche Zugangswege. Abhängig vom Punktionsort, bestehen entsprechende Vorteile bzw. Risiken [3]. Die Anlage des Katheters erfolgt unter sterilen Bedingungen und wird zunehmend unter sonographischer Kontrolle durchgeführt, da sie zu einer geringeren Komplikationsrate führt und mit einem besseren Procedere verbunden ist [4].

1.1.2 Peripher arterieller Gefäßkatheter

Bei einem peripher arteriellen Gefäßkatheter liegt eine Kanüle in einer peripheren Arterie und ist zudem über ein Drucksystem mit einem Überwachungsmonitor verbunden. Diese peripher arteriellen Gefäßzugänge dienen der invasiven Blutdruckmessung und damit dem Kreislaufmonitoring. Einerseits werden die gemessenen Parameter für dieses Monitoring digital, bzw. graphisch auf einem Monitor dargestellt, andererseits dient dieses kontinuierliche Monitoring auch dem Früherkennen einer möglichen Dislokation oder Diskonnektion des Katheters und damit einem ggf. relevanten Blutverlust. Eine arterielle Kanülierung stellt somit eine Indikation für eine Therapie und Überwachung auf einer Intensivstation dar.

Es ist des Weiteren möglich, über diese Zugänge arterielle Blutgasanalysen zu entnehmen und damit eine Einschätzung der Oxygenierung und Ventilation, aber auch der Stoffwechsellage des Patienten vorzunehmen.

Auch diese Katheter gibt es in unterschiedlichen Ausführungen bzw. Systemen und die Anlage kann an unterschiedlichen Stellen des Körpers durchgeführt werden. Ebenso wie bei den zentralvenösen Kathetern wird die Anlage der

peripher arteriellen Katheter unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Die bevorzugten Gefäße sind hier die A. radialis, die A. brachialis oder auch die A. femoralis.

Durch einliegende Gefäßkatheter ist die Hautbarriere durchbrochen und sie stellen damit eine Verbindung nach außen dar. Der Umgang mit Gefäßkathetern bedarf daher eines adäquaten hygienischen Vorgehens und einer korrekten Versorgung.

1.1.3 Umgang und Versorgung: Empfehlungen der KRINKO von 2002

KRINKO steht für Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Diese Kommission entwickelt regelmäßig Empfehlungen, die für den Umgang mit Medizinprodukten und für Hygienemaßnahmen als verbindlich gelten. Dies gilt sowohl in der stationären Versorgung von Patienten als auch bei der Versorgung in anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens. Herausgegeben werden sie vom Robert-Koch-Institut (RKI).

Wir haben uns im Rahmen der Studie auf die Empfehlungen zur Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen beschränkt. Hauptsächlich hierbei auf den zentralen Venenkatheter und den peripheren arteriellen Katheter. Da die vorliegende Studie über einen Zeitraum von 16 Monaten in den Jahren 2014 und 2015 durchgeführt wurde, orientierten wir uns an den bis dahin gültigen Richtlinien der KRINKO von 2002. Die Dissertationsschrift wurde allerdings erst 2019 fertiggestellt. Auf die aktualisierten Empfehlungen von 2017 wird daher im späteren Verlauf ausführlich eingegangen (s. S. 78, KRINKO: aktuelle Empfehlungen von 2017).

Im Folgenden sind auszugsweise wesentliche Punkte im Umgang mit Gefäßkathetern der Empfehlungen von 2002 aufgeführt.

Nach den bisherigen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) von 2002 [5] soll bei der Anlage eines ZVK

vor Anlegen der Schutzbekleidung eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt werden. Vor Punktion ist eine Hautantisepsis der Punktionsstelle mit einem geeigneten Desinfektionsmittel durchzuführen. Hierbei ist auf die vom Hersteller angegebene Einwirkzeit zu achten. Die Punktionsstelle ist mit einem großen sterilen Tuch abzudecken. Für die Schutzkleidung der punktierenden Person wird das Tragen eines sterilen Kittels, eines Mund-Nasen-Schutzes, einer Haube und steriler Handschuhe empfohlen. Bei der Punktionsstelle sind die Risiken der Punktion gegenüber denen einer Infektion abzuwägen. Die Vena subclavia wird hierbei aus infektionspräventiver Sicht bevorzugt. Bei der Art der Katheter, bezogen auf deren Material, verursachen Katheter aus Silikon und Polyurethan eine geringere Adhäsion von Pathogenen und sind zu bevorzugen. Bei eingehaltenen Hygienemaßnahmen und entsprechender Indikation können Mehrlumenkatheter verwendet werden, falls möglich aber Single-Lumen-Katheter. Kontrovers diskutiert wird, ob speziell beschichtete Katheter sinnvoll sind und empfohlen werden können, bzw. ob bestimmte Patienten davon profitieren.

Die Verbände sollten im Rahmen der Patientenversorgung täglich inspiziert werden. Der Verbandswechsel kann mit sterilen Gaze- oder wasserdampfdurchlässigen Transparentverbänden durchgeführt werden. Er soll bei Patienten mit eingeschränkter Kooperation täglich stattfinden. Ist der Verband verschmutzt oder löst er sich ab, dann soll ein sofortiger Wechsel erfolgen. Der Verbandswechsel soll unter aseptischen Bedingungen stattfinden, die Einstichstelle ist mit Hautdesinfektionsmittel zu desinfizieren.

Ein Wechsel des ZVK, nach einer definierten Liegedauer, sollte nicht routinemäßig erfolgen. Täglich sollte die Indikation für einen ZVK überprüft und dieser gegebenenfalls entfernt werden. Die Entfernung des Katheters sollte ebenso bei sichtbarer Entzündung der Einstichstelle erfolgen. Der Wechsel der Infusionsleitungen sollte regelmäßig durchgeführt werden. Bei Lipidlösungen spätestens alle 24 Stunden, bei allen anderen Lösungen spätestens alle 72 Stunden.

Für arterielle Gefäßkatheter gelten ähnliche Empfehlungen, wie bei den zentralvenösen Kathetern. Neben Hände- und Hautdesinfektion sollen bei der

Anlage von kurzen peripher arteriellen Kathetern sterile Handschuhe getragen und ein steriles Lochtuch verwendet werden. Nach Anlage soll auch der arterielle Zugang steril verbunden werden. Beim Verbandswechsel gelten gleiche Prinzipien wie beim ZVK. Die Liegedauer der arteriellen Zugänge ist derzeit nicht begrenzt und ein routinemäßiger Wechsel wird auch hier nicht empfohlen. Nicht mehr benötigte oder entzündete arterielle Gefäßkatheter sollten ebenfalls umgehend entfernt werden. Der Wechsel der Drucksysteme soll mindestens alle 96 Stunden erfolgen.

Die Verwendung von nadelfreien Konnektionsstücken (NFC) und dadurch bedingte infektionspräventive Effekte unter deren Benutzung können in den Empfehlungen der KRINKO von 2002 noch nicht beurteilt werden.

Bei entsprechender Indikation werden Gefäßkatheter standardmäßig in der Versorgung von Intensivpatienten eingesetzt. Dabei gibt es aber auch Risiken. Eine relevante Komplikation sind die Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen. Sie können unterschiedlicher Ätiologie sein und zum Teil gravierende Folgen mit sich bringen.

1.2 Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen

Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen sind eine häufige nosokomiale Infektion und eine typische infektiologische Komplikation auf Intensivstationen. Sie sind mit über 60% [6] häufig Ursache einer Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn mit entsprechender Sepsis und können somit den Krankheitsverlauf bis hin zur Mortalität relevant beeinflussen.

Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen sind definiert als Bakteriämie, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines intravasalen Katheters steht und nicht mit Infektion an einer anderen Stelle assoziiert ist [7].

Definition nach CDC [7]

- *„Kultureller Nachweis von pathogenen Erregern im Blut, welche nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert sind.*
 - *Patient hat mindestens eines der folgenden Zeichen oder Symptome: Fieber (>38°C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und Zeichen, Symptome und mikrobiologische Befunde sind nicht zu einer Infektion an anderer Stelle assoziiert*
- und**
- gewöhnlicher Hautkeim wurde aus mindestens zwei, aus separaten Blutentnahmen beim pften Blutkulturen isoliert.“*

Gefäßkatheter jeglicher Art können diese Infektionen auslösen. Zu nennen sind hier zentralvenöse Katheter, zentral und peripher arterielle Katheter oder auch peripher venöse Katheter.

Die Anlage solcher Katheter stellt eine häufige Maßnahme in Krankenhäusern, vor allem auf Intensivstationen dar. Allerdings haben diese Katheter nicht nur einen großen Nutzen im Rahmen der intensivmedizinischen Überwachung und Therapie. Sie können sowohl für lokale als auch für systemische Infektionen ursächlich sein [8].

Die Gefäßkatheter sind Medizinprodukte, die aus Fremdmaterial bestehen und über einen transkutanen Zugang in den Körper verbracht werden. Dabei wird die Hautbarriere durchdrungen und die Katheter stellen somit durch ihren extra- und intrakorporalen Teil eine permanente Verbindung nach außen dar. Dadurch sind vor allem zentralvenöse Katheter eine der häufigsten Ursachen für eine primäre Sepsis und stellen damit den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Infektion (Catheter-related bloodstream infections: CRBSI) dar [1], [9], [10]. Sie sind mit mehr als 90% für die durch Gefäßzugänge jeglicher Art verursachten Infektionen verantwortlich [5]. In einer Studie von Gastmeier et al. wurden im Jahr 1999 Daten von 25 Intensivstationen in Deutschland gesammelt. Dabei ergab sich eine Inzidenz der Bakteriämierate für Katheter-

assoziierte Infektionen von 2,2 pro 1000 Kathetertage [11]. In den USA lag die Inzidenzrate 2014 laut dem Bericht des National Healthcare Safety Network Report für ZVK-assoziierte Infektionen bei 1,5 pro 1000 Kathetertage [12]. Jedoch bergen nicht nur zentrale Venenkatheter, sondern auch peripher arterielle Katheter ein nicht zu unterschätzendes Risiko, eine Katheter-assoziierte Infektionen zu verursachen [13]. Vergleicht man die Kolonisation und Infektion der Zentralvenösen Katheter mit denen der arteriellen Katheter, so zeigt sich ein ähnlich hohes Risiko [14], [15]. Hier konnten Maki et al. eine Infektionsrate von 1,7 pro 1000 Kathetertage für peripher arterielle Katheter ermitteln [16].

Untersucht man Gefäßkatheter auf Pathogene, muss man bei einem Keimnachweis an einliegenden Kathetern zwischen Kontamination und steter Besiedelung des Katheters unterscheiden. Hierbei spielen u.a. mikrobielle Biofilme eine wichtige Rolle, die unter Umständen zu einer Katheter-assoziierten Infektion führen können. Daher werden je nach Indikation bspw. getunnelte und nicht-getunnelte Katheter verwendet. Nicht getunnelte ZVKs sind die am häufigsten verwendeten Katheter für einen zeitlich limitierten Verbleib [17]. Eine Kolonisation mit Erregern kann bereits 24 Stunden nach Katheteranlage auftreten. Bei Kathetern, die < 30 Tage in situ verbleiben, sind die patienteneigenen Hautkeime, die sich entlang des Katheters ausbreiten, die häufigste Ursache für eine CRBSI. Katheter-assoziierte Infektionen sind allerdings nicht nur häufig, sondern sie sind auch die teuersten Infektionen im Gesundheitswesen [12].

Bezüglich des Auftretens von nosokomialen Infektionen im Allgemeinen werden die unterschiedlichen Intensivstationen (interdisziplinär, chirurgisch, internistisch) separat betrachtet, da je nach Zugehörigkeit ein unterschiedliches Infektionsrisiko bei unterschiedlichen Patientenpopulationen besteht. Zudem werden interdisziplinäre Intensivstationen nach Größe des Krankenhauses bezogen auf deren Bettenanzahl unterschieden (< 400 und > 400 Betten) [18]. Anhand eines Surveillance-Systems können aufgetretene Infektionen erfasst und dokumentiert werden.

Für das Jahr 2006 untersuchten Geffers et al. die Inzidenz der nosokomialen Infektionen in Deutschland. Nach Schätzung zugrundeliegender Daten belief sich

diese Zahl auf 370 000 pro Jahr. Davon ergaben sich für Infektionen, bedingt durch Gefäßkatheter im Allgemeinen (Katheter-assoziierte Sepsis) 20.000 Fälle pro Jahr [19]. Für die ZVK-assoziierten Infektionen auf deutschen Intensivstationen werden jährlich ungefähr 6000 Fälle nachgewiesen [18].

Aus den aktuellen Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) von 2017 geht damit eine Inzidenzrate für ZVK-assoziierte Sepsisfälle auf deutschen Intensivstationen (n=856) im Mittel von 1,1 Sepsisfällen pro 1000 ZVK-Tagen hervor [20]. Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen bedingt durch periphere arterielle Katheter werden hier bisher nicht aufgeführt.

Häufigkeit und Folgen der Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen, wie erhöhte Morbidität und Mortalität, längerer Krankenhausaufenthalt und erhöhte Kosten, zeigen auf, dass eine regelmäßige Erfassung und vor allem eine adäquate Prävention dieser Infektionen von großer Bedeutung sind.

Da die Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen mit einem hohen Risiko für u.a. eine erhöhte Mortalität verbunden sind, haben sie einen enormen Stellenwert. Eine niedrige Inzidenzrate gilt daher auch im Rahmen der Infektionsprävention als Qualitätsmerkmal. Als einer der zehn Hauptindikatoren der Qualitätsindikatoren der Intensivmedizin sind sie in der Überwachung der Maßnahmen zur Infektionsprävention in den Empfehlungen der DIVI (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin) aufgeführt [21].

Um den Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen adäquat vorbeugen zu können, ist es wichtig, deren Ursachen zu kennen.

1.2.1 Ursachen von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen

Von CRBSI betroffene Patienten sind meist multimorbide. Risikofaktoren, und damit mögliche Ursachen für eine CRBSI, können katheter-, patienten- und personalbezogen sein. Bei den katheterbezogenen Risikofaktoren spielen u.a. die Katheterverweildauer, die Lokalisation der Katheteranlage [22], die Art der Katheter, getunnelt vs. nicht getunnelt, sowie das Material und die Anzahl der Lumina eine wichtige Rolle [17], [23].

Als wesentliche Einflussgrößen bei den patientenbezogenen Faktoren sind die Grunderkrankung, die Schwere der Erkrankung, das Alter, das Geschlecht und die Immunsuppression (bspw. Granulozytopenie) zu nennen [1], [23].

Eine wichtige Komponente in der Entstehung einer CRBSI ist die Einhaltung von Hygienevorschriften. Es ist außerordentlich wichtig, dass die Katheter unter sterilen Bedingungen gelegt werden. Das bedeutet, nach aktuellen Empfehlungen der KRINKO vorzugehen: Es sollen, nach erfolgter Händedesinfektion, ein steriler Kittel, sterile Handschuhe, Haube und Mundschutz getragen werden. Auf eine korrekte Hautdesinfektion an der Punktionsstelle ist zu achten und auch auf die Einwirkzeit des verwendeten Desinfektionsmittels. Der Bereich der Punktion muss steril und großflächig abgedeckt und die verwendeten Materialien müssen alle steril entpackt werden [5], [24]. Des Weiteren ist im Verlauf ein adäquat hygienischer Umgang mit dem Katheter und ein regelmäßiger Verbands- und Leitungswechsel von großer Bedeutung [25].

Im Rahmen der personalbezogenen Risikofaktoren sind die personelle Situation und die Arbeitsbelastung auf Intensivstationen ein weiterer wichtiger Punkt. Eine hohe Arbeitsbelastung steht in deutlichem Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen im Allgemeinen [26]. Es gibt weitere Studien, die belegen, dass hoher Arbeitsaufwand ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Infektionen ist und dass es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Patient-Pflege-Verhältnis und dem Auftreten einer CRBSI gibt [27], [28], [29]. Eine höhere Ausstattung an Personal könnte die häufigsten Infektionen, die auf Intensivstationen erworben werden können, um >30% reduzieren und somit auch das Katheter-assoziierte Infektionsrisiko. Ein wesentlicher Anteil an allen Infektionen könnte durch eine höhere personelle Besetzung vermieden werden [30].

Um eine Katheter-assoziierte Infektion zu induzieren, muss ein Erreger in den Blutstrom gelangen. Daher ist ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung von CRBSI, die Art der assoziierten Pathogene [31].

1.2.2 Häufige Pathogene

Eine Vielzahl an Erregern kann eine Kontamination oder Besiedelung der Katheter und dadurch gegebenenfalls eine Gefäßkatheter-assoziierte Infektion verursachen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie der Katheter selbst an den Infektionen beteiligt sein kann. Die Katheterspitze oder das Katheterlumen können bspw. kolonisiert sein. Sowohl bedingt durch hämatogene Aussaat einer anderen Infektionsquelle als auch durch Kolonisation von Hautkeimen an der Einstichstelle, können sich Pathogene am Katheter anheften und eine CRBSI induzieren. Die Hautkeime der Patienten stellen primär die häufigste Ursache einer CRBSI dar und wandern entlang des Katheters direkt in den Blutstrom [1]. Hierbei ist *Staphylokokkus epidermidis*, als Keim der residenten Hautflora, für ca. die Hälfte der Kolonisationen am zentralvenösen Katheter verantwortlich [32]. Keime, die eine CRBSI verursachen können, können sowohl der residenten (bsp. *Staphylokokken*, *Corynebakterien*, *Mikrokokken*), als auch der transienten (bsp. *Staphylokokkus aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*) Hautflora entstammen.

Ob ZVK oder arterieller Zugang, das Keimspektrum ist bei beiden Kathetern sehr ähnlich [33]. Als fünf häufigste Erreger wurden Koagulase-negative *Staphylokokken*, *Enterokokkus spp.*, *Staphylokokkus aureus*, *Candida spp.* und *Escherichia coli* identifiziert [34], [35]. Ebenso können andere gramnegative Erreger, wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter spp.* und grampositive Erreger, wie *Bacillus spp.* beteiligt sein [12], [32], [36]. Zudem spielt das vor Ort bestehende Keimspektrum eine wesentliche Rolle. Welche Pathogene isoliert werden können, hängt einer Studie von Lorente et al. zufolge auch von der Lokalisation der Einstichstelle ab. Gramnegative Erreger und Hefen konnten bei Kathetern, die in den Femoralgefäßen einliegen, häufiger nachgewiesen werden als an andernorts inserierten Gefäßkathetern. Dies wurde sowohl bei zentralvenösen Kathetern als auch bei arteriellen Gefäßzugängen untersucht [37].

Die häufigsten Erreger einer nachgewiesenen CRBSI sind in der Erfassung von 2016 des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von

nosokomialen Infektionen in Deutschland aufgeführt [34]. Folgende Tabelle zeigt die isolierten Erreger für die ZVK-assoziierte Sepsis.

Tabelle 1: Referenzdaten - Erregerstatistik der häufigsten Erreger: Berechnungszeitraum Januar 2012 - Dezember 2016 (Quelle: ITS-KISS_nrz)

ZVK-assoziierte Sepsis (nur B1)		
#	Erreger	Anz (%)
1	Koagulase neg. Staph.	2572 (32,28)
	- Koagulase neg. Staph. (b)	2286 (28,69)
2	Enterococcus spp.	1645 (20,64)
3	S. aureus	1129 (14,17)
	- MRSA (Anteil an S. aureus)	311 (27,55)
4	C. albicans	483 (6,06)
5	E. coli	451 (5,66)
	- ESBL_ECO (Anteil an E. coli)	32 (7,10)
Anzahl der Erreger in der Tabelle		6280
Anzahl der anderen Erreger		2440
Anzahl Infektionen insgesamt		8720
Anzahl Infektionen ohne Erreger		0
Anzahl Infektionen mit Erreger		7969
Anzahl Infektionen insgesamt		7969

Werden Pathogene sowohl am Katheter als auch in der Blutbahn isoliert und Infektionen an anderer Stelle sind ausgeschlossen, liegt eine Gefäßkatheter-assoziierte Infektion vor (s.S.5, Definition nach CDC).

Diese kann nicht zu unterschätzende Auswirkungen haben.

1.2.3 Auswirkungen von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen

Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen haben einerseits Auswirkungen direkt auf den Patienten, andererseits auch auf die medizinische Einrichtung. Sie sind sowohl die häufigste Ursache für nosokomiale Bakteriämien als auch Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität und können zusätzliche Kosten für das Krankenhaus induzieren [1]. Zudem haben Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen oft einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation zur Folge [38]. Erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen CRBSI haben mit einer mittleren Verlängerungszeit der Liegedauer von 7 Tagen einen signifikant längeren Intensivaufenthalt als Patienten ohne CRBSI [35]. Hohen Einfluss auf die Kosten hat vor allem dieser verlängerte Krankenhausaufenthalt der Patienten. Einer Untersuchung von Leistner et al. zufolge überstiegen die zusätzlichen Kosten bei Patienten mit CRBSI deutlich die der Patienten in der Kontrollgruppe ohne CRBSI. In Deutschland belaufen sich diese im Mittel auf 20.000€ pro Ereignis [35].

Bezogen auf die erhöhte Mortalität ist diese abhängig von mehreren Einflussgrößen. Zu nennen sind hier die Art der Infektion (type of BSI), die Schwere der Einschränkung des Allgemeinzustandes der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation, die verstrichene Zeit bis zum Eintritt der Infektion und die verursachenden Erreger. Tritt die Sepsis nach dem siebten Tag nach Aufnahme auf der Intensivstation auf, ist die der Sepsis zuzuschreibende Mortalität höher und wird in einer Fall-Kontroll-Studie von Olaechea et al. mit 9,4% angegeben [39]. Man findet in der Literatur allerdings Studien, die sowohl eine erhöhte als auch eine erniedrigte Mortalität, bedingt durch CRBSI, beschreiben [10], [40], [41].

Um die Inzidenz von CRBSI zu reduzieren und damit deren Auswirkungen zu minimieren, ist die Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen von großer Bedeutung.

1.2.4 Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen

Viele Studien zeigen, dass die Inzidenz der CRBSI durch unterschiedliche Präventionsmaßnahmen reduziert werden kann. In Deutschland gibt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) Empfehlungen bzw. Leitlinien für den korrekten Umgang mit Gefäßkathetern heraus (s. 1.1.3). Auch nach den Guidelines der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA haben Händehygiene, steriles Vorgehen bei der Katheteranlage, Desinfizieren der Haut des Patienten mit Chlorhexidin, das Priorisieren der cervikalen Gefäßpunktion und das Entfernen der Katheter bei nicht mehr bestehender Notwendigkeit die größte Bedeutung. Im alltäglichen Umgang mit den Kathetern ist eine adäquate und korrekte Händedesinfektion ein wichtiger Faktor bei der Infektionsprävention [42]. Ein Zusammenhang zwischen Hygiene und der Inzidenz von CRBSI konnte in einer Studie von Zingg et al. belegt werden [43]. Ebenso zeigen Studien, dass durch das empfohlene Einhalten von maximalen Barrieremaßnahmen bei der Katheteranlage die Inzidenz von CRBSI signifikant gesenkt werden kann [44]. Bezüglich des weiteren Bestehens einer Indikation für die Gefäßkatheter sollte dies täglich neu evaluiert werden und sobald dies nicht mehr der Fall ist, sollten die Katheter frühzeitig entfernt werden [25]. Ebenso sind die Ausbildung und das Training des Personals in Bezug auf die Anlage und Versorgung der Katheter ein wichtiger Punkt [45]. Berenholtz et al. konnten zeigen, dass nach Implementieren eines Programms, das unter anderem das Einführen von Checklisten für die Anlage und Pflege von ZVKs beinhaltet, die Inzidenzrate von CRBSI signifikant gesenkt werden konnte [8]. Um das Risiko eines Einbringens von Pathogenen durch kontaminierte Dreivegeähne bei Diskonnektion, bspw. bei Applikation von Medikamenten, am Katheter zu reduzieren, wurden spezielle nadelfreie Konnektionsstücke entwickelt (NFC). Über diese ist eine Applikation oder Blutentnahme ohne Diskonnektion möglich und soll dadurch die Inzidenz von CRBSI reduzieren. Hierzu ist die bisherige Studienlage allerdings noch kontroverser Ansicht.

Wie bereits an früherer Stelle aufgeführt (s.1.1.3), wird in den Empfehlungen der KRINKO dargelegt, wie u.a. mit den Gefäßkathetern hygienisch einwandfrei umzugehen ist. Bezüglich der Verwendung von nadelfreien Konnektionsstücken kann dies bisher noch nicht beurteilt werden. Die Empfehlungen der KRINKO stehen im Infektionsschutzgesetz und haben damit Gesetzescharakter. Als Grundlage für den hygienischen Umgang mit Gefäßkathetern dienen sie der Vorbeugung oder sogar Vermeidung der Entstehung des unter Umständen schweren Krankheitsbildes der primären Sepsis im Rahmen einer Gefäßkatheter-assoziierten Infektion.

1.3 Krankheitsbild der primären Sepsis

Die Sepsis ist eine Infektion mit lebensgefährlicher Organdysfunktion, welche anhand der SOFA-Kriterien (Sequential Organ Failure Assessment) definiert wird [46], [47]. Der SOFA-Score (s. **Tabelle 2**) dient der Beurteilung der Schwere der Sepsis und dem Grad der Organschädigung. Beurteilt werden Funktion von Atmung, Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Leber, Gerinnung und Niere. Anhand dieses Scores kann eine Aussage über das Mortalitätsrisiko bzw. Outcome des Patienten in der Sepsis gemacht werden. Ab einem SOFA-Score > 2 geht man von einer Mortalitätsrate von > 10% aus.

Tabelle 2: SOFA-Score (Quelle: Epidemiologisches Bulletin_RKI)

SOFA-Score	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) Mit respiratorischer Unterstützung	<100 (13,3) Mit respiratorischer Unterstützung
Zentrales Nervensystem Glasgow Coma Scale	13-14	10-12	6-9	< 6
Kardiovaskular	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin	Dopamin 5,1-15,0 oder (Nor-) Adrenalin </= 0,1	Dopamin > 15 oder (Nor-) Adrenalin > 0,1
Leber Bilirubin (µmol/l)	20-32	33-101	102-204	204
Gerinnung Thrombozyten (x10 ⁹ /l)	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere Kreatinin (µmol/l) oder Urin-Output	110-170	171-299	300-440 < 500ml/d	440 < 200ml/d

Wie sich die Sepsis klinisch darstellt, ist u.a. abhängig von den auslösenden Pathogenen, den Komorbiditäten und dem Alter des Patienten, sowie seiner Immunantwort.

Die Diagnose der ZVK-assoziierten primären Sepsis ist schwierig. Die lokale Entzündung der Kathetereinstichstelle gilt als spezifischstes Zeichen, allerdings mit geringer Sensitivität [48]. Bei Infektion der Einstichstelle kann es zu Erythem, Schwellung, Druckschmerz und Sekretion von Eiter kommen [1].

Der Verdacht einer CRBSI lässt sich mittels kulturellen Nachweises von pathogenen Erregern im Blut bestätigen, welche nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert sind. Ferner, wenn der Patient mindestens eines der folgenden Zeichen oder Symptome aufweist: „*Fieber (>38°C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und auch diese nicht mit Zeichen und mikrobiologischen Befunden einer Infektion an anderer Stelle assoziiert sind*“ [7]. Das klinische Bild ist unspezifisch. Allerdings sollten die genannten Symptome wie Fieber,

Schüttelfrost, Hypotension und keinem anderen nachweisbaren Infektfokus bei gleichzeitig einliegenden Gefäßkathetern an eine Katheter-assoziierte Infektion denken lassen [17].

Als diagnostisches Mittel dient hier die Differential-Time-to-Positivity (DTP). Bei dieser Methode werden Blutkulturen sowohl am zentralen Gefäßkatheter als auch durch eine periphere Venenpunktion entnommen. Die Blutkulturen werden bebrütet und die Zeit bis zum Keimnachweis dokumentiert. Eine CRBSI gilt dann als gesichert, wenn in den Blutkulturen mit dem Katheterblut ≥ 120 Minuten vor denen mit dem peripheren Blut Erreger nachgewiesen werden [49].

Die primäre Sepsis, verursacht durch eine Gefäßkatheter-assoziierte Infektion, ist eine schwere Komplikation bei der Verwendung von Gefäßkathetern. Der hohe Stellenwert der Prävention steht außer Frage. Neue Medizinprodukte sollen dabei unterstützen. Im Folgenden wird der Bionecteur® als nadelfreies Konnektionsstück vorgestellt.

1.4 Bionecteur®

1.4.1 Definition

Die folgenden Erläuterungen zum Bionecteur® und dessen Darstellung sind auszugsweise der Produktinformation der Firma Vygon mit deren Einverständnis im Rahmen vorliegender Studie entnommen [50]. Wörtliche Textübernahmen sind kursiv und mit Anführungszeichen gekennzeichnet.

Der Bionecteur® ist ein nadelfreies Konnektionsstück der Firma Vygon. Er ist klinisch erprobt und seit mehreren Jahren auf Intensiv- und Normalstationen im Einsatz. Er kann direkt an Gefäßkathetern oder an deren Drei-Wege-Hähnen mittels eines Luer-Lock-Systems angebracht werden. Über den Bionecteur® ist es möglich, ohne Diskonnektion Medikamente zu applizieren und Blutproben zu

entnehmen. Durch die Verwendung von nadelfreien Konnektionsstücken wird ein „hygienischer und sicherer Umgang“ mit Gefäßzugängen ermöglicht.

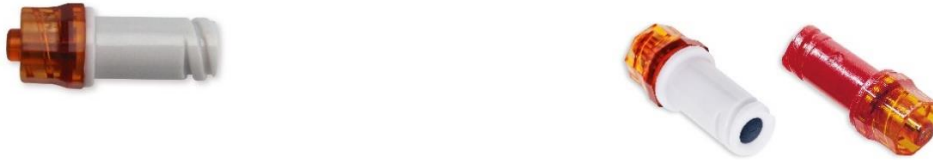


Abbildung 1: Bionecteur® (Quelle: Vygon)

1.4.2 Aufbau und Verwendung

Der Bionecteur® ist ca. 2cm groß und in unterschiedlichen Ausführungen erhältlich. Im Inneren befindet sich eine Hohlkammer. Diese ist mit einer Gummimembran verschlossen und eine Feder hält sie in Position. Dadurch entsteht ein geschlossenes System. Werden Perfusorleitungen aufgeschraubt oder Spritzen aufgesetzt, durchdringt eine im Inneren befindliche Stahlröhre die Gummimembran. Dadurch wird das Injizieren von Medikamenten oder Aspirieren von Blut gewährleistet. Beendet man den Vorgang durch Diskonnektion, gleitet die Feder wieder in ihre Ausgangsposition zurück und das System ist wieder in sich geschlossen. Dieser Mechanismus verhindert den Rückfluss von Blut oder Infusionsflüssigkeit. *„Vor der Benutzung des Bionecteur® muss er durch eine alkoholische Sprüh- oder Wischdesinfektion desinfiziert werden.“*

Der Bionecteur® stellt einen *„dauerhaften Verschluss an Venenverweilkanülen und Drei-Wege-Hähnen“* dar und soll *„Einmalschraubenkappen aus Kunststoff ersetzen“*, die nach Medikamentengabe oder Blutentnahme an den Drei-Wege-Hahn angebracht werden. Er kann laut Hersteller *„bis zu sieben Tage am Infusionssystem belassen werden“* und es sind bis zu *„360 Konnektionen“* möglich.

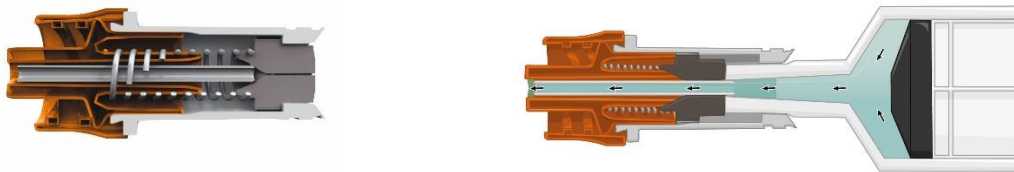


Abbildung 2: Bionecteur® im Querschnitt (Quelle: Vygon)

1.4.3 Vorteile

Der Bionecteur® stellt „*jederzeit ein geschlossenes System*“ dar und muss für Konnektionen und Zuspritzungen nicht geöffnet werden. Dadurch können eine intraluminale Keimbesiedelung sowie Katheterspitzenokklusionen vermieden werden. Drei-Wege-Hähne verfügen im Gegensatz zum Bionecteur® über ungünstige Flusskanäle. Der Bionecteur® dagegen ist ein System mit geradem Flusskanal. Dadurch können sich im Bereich der Spülschatten Pathogene nicht so gut ansiedeln. Auf Grund des neutralen Spülvolumens und eines minimalen Totraumvolumens reduziert der Bionecteur® die Infektionsgefahr auf ein Minimum. Durch die Möglichkeit häufiger Konnektionen kann „*unnötiges Austauschen von Infusionssystemen vermieden*“ und ein „*häufiges Manipulieren am Katheter verhindert*“ werden.

1.4.4 Studienlage: Anwendung von Bionecteur® im klinischen Alltag

Von Trautmann et al. liegt eine Anwenderstudie zur mikrobiologischen Sicherheit des Bionecteur® vor. Es wurde hierbei in vitro die Funktion des Bionecteur® untersucht, wenn Störgrößen wie Kontamination der Gummimembran, Kontamination der Bionecteur®-Kammer und Kontamination der Infusionslösung einwirken.

Nach Kontamination der Membran und darauffolgender Desinfektion ließ sich diese nicht mehr nachweisen. Nach Kontamination der Kammer zeigten die durchfließenden Infusionslösungen eine minimale Belastung. Bei Durchfluss einer kontaminierten Infusionslösung war ebenfalls nur eine minimale Belastung

nachweisbar. Der Bionecteur® konnte somit nicht als potentieller Infektionsfokus identifiziert werden. Unter Berücksichtigung der korrekten hygienischen Maßnahmen konnte er für den klinischen Alltag als anwendungssicher eingeschätzt werden [51].

In einer weiteren Anwenderstudie von Mayer et al. zum Einsatz von Bionecteur® im arteriellen und venösen Bereich wurde untersucht, ob nach einer Standzeit der Infusionssysteme und retrograder Spülung der Bionecteur® eine Besiedelung an diesen nachweisbar war. Bei den venös entnommenen Proben konnte lediglich bei 2 von 32 und bei den arteriellen Proben bei 6 von 34 eine Besiedelung nachgewiesen werden. Somit gilt auch hier der Bionecteur® als sicheres und zuverlässiges Verschlussystem [52].

In einer Studie von Yébenes et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenzrate von CRBSI durch Verwendung von nadelfreien Konnektoren gesenkt werden konnte [53]. Eine weitere Studie zu nadelfreien Konnektoren von Yébenes et al. zeigt allerdings, dass die Kontamination der Konnektoren und inkorrektes Handling dazu führen können, dass Pathogene in das Katheterlumen eindringen können. Dadurch kann der Barriereeffekt der desinfizierbaren nadelfreien Konnektoren eher von Nachteil sein [54]. Hohe Kontaminationsraten der Hubs (Anschlusskonus) am Katheter wurden auch in einer anderen Studie von Bouza et al. nachgewiesen und der Einsatz der nadelfreien Konnektoren führte hier nicht zu einer Reduktion der CRBSI [55]. Eine Metaanalyse ergab zwar gewisse Vorteile der nadellosen Konnektoren in Bezug auf die Reduktion der CRBSI, allerdings gibt es ungenügende Evidenz, um den Einsatz der nadelfreien Konnektoren zu empfehlen [56].

Klinische Studien zur Reduktion der Inzidenzrate von CRBSI unter Verwendung des Bionecteur® liegen bisher nicht vor.

In der vorliegenden Studie wurde der Bionecteur® im Einsatz am Patienten erstmals dahingehend untersucht und die Ergebnisse werden im Folgenden vorgestellt.

1.5 Fragestellung

Katheter-assoziierte Infektionen gehören zu den häufigsten Infektionen auf Intensivstationen und bringen relevante Folgen mit sich. Präventionsmaßnahmen, zu denen auch die nadelfreien Konnektionsstücke gehören, sind ein wichtiger Punkt, um diese zu verhindern.

Andere nadelfreie Konnektionsstücke wurden bereits in vivo getestet. Zum Einsatz des Bionecteur® am Patienten und der damit verbundenen Inzidenz von CRBSI gibt es bisher noch keine klinischen Studien.

Daher ergab sich in diesem Zusammenhang folgende Fragestellung:

1. Kann der Bionecteur® die Inzidenzrate von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen im klinischen Einsatz signifikant beeinflussen?
2. Welche Bedeutung hat der Bionecteur® für die Praxis und ermöglicht er eventuell eine Arbeitserleichterung für die Mitarbeiter der Intensivstation?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte Beobachtungsstudie. Diese wurde mit zwei Parallelgruppen durchgeführt, um die Beeinflussung der Rate an Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen mittels eines Konnektionsstückes, dem Bionecteur®, zu untersuchen.

2.2 Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung bzw. Therapie länger als drei Tage auf der Intensivstation behandelt wurden und dafür einen zentralvenösen Katheter, sowie eine arterielle Kanüle benötigten. Initial geplant war, 300 Patienten in die Studie einzuschließen, wobei jeweils 150 auf einen Studienarm verteilt werden sollten. Das bedeutet, 150 Patienten unter der Verwendung eines Bionecteur® (Verumgruppe) und 150 Patienten ohne Verwendung eines Bionecteur® (Kontrollgruppe).

Beide Gruppen waren bzgl. Patienten- und Kathetereigenschaften vergleichbar.

2.2.1 Einschluss- / Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre
- Medizinische Indikation für einen zentralvenösen Katheter
- Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung einen ZVK bzw. eine arterielle Kanüle benötigen
- Zustimmung zur Datenerhebung
- voraussichtlicher Aufenthalt > 5 Tage

Ausschlusskriterien:

- Patienten, deren Aufenthalt < 3 Tage beträgt
- Geistig behinderte Menschen
- Lebenserwartung < 7 Tage
- Positive Blutkultur vor/bei Einschluss in die Studie
- Zeitpunkt der ZVK-Anlage ist nicht bekannt
- Katheter-Anlage außerhalb des UKT

2.2.2 Studiendauer

Studienbeginn: August 2014

Studienende: November 2015

Dauer: 16 Monate

Patienten, die in diesem Zeitraum auf der anästhesiologischen Intensivstation aufgenommen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen.

2.3 Studienablauf

Im Rahmen der Promotionsarbeit bedurfte es primär der Etablierung einzelner Prozessschritte, wie zum Beispiel

- Organisation des Ablaufs
- Schulung der Mitarbeiter bzgl. Bionecteur® und Studienprotokoll
- Erfassung der Routinedaten
- Organisation der mikrobiologischen Analyse und EDV im Rahmen der Studie
- Aufklärung der Patienten

2.3.1 Vorbereitung des Ablaufs

Beginn der Vorbereitungen für die Bionecteur®- Studie war Januar 2014. Bei Terminen gemeinsam mit der Firma Vygon wurde der Aufbau und der Einsatz des Bionecteur® als Medizinprodukt den am Studienaufbau beteiligten Personen, dem Studienteam, explizit erklärt. Das Studienteam bestand aus der Studienleiterin Frau PD Dr. Helene Häberle, der Doktorandin Franziska-Maria Weinert und den Study Nurses, bestehend aus Friederike Mezger und Anja Neth zu Beginn, im Verlauf aus Kathrin Pfister und Sabrina Dürr.

Es wurde die Grundlage für die erste in vivo-Studie zur klinischen Erprobung des Bionecteur® bzgl. der Inzidenzrate von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen auf der anästhesiologischen Intensivstation am Universitätsklinikum in Tübingen geschaffen.

Ein Konzept wurde erstellt, wie genau der Umgang mit den Bionecteuren® zur Untersuchung der potentiellen Reduktion Katheter-assoziiertes Infektionen in den alltäglichen Arbeitsablauf einer interdisziplinären Intensivstation mit 40 Betten am Universitätsklinikum Tübingen integriert werden kann. Außerdem wurde erarbeitet, wie die durch die Studie zusätzlichen Arbeitsschritte für die Mitarbeiter möglichst einfach und gut durchzuführen sind, um somit die Umsetzung der Studie zu erleichtern. Der Bionecteur® als solcher wurde bereits auf anderen Intensiv- und Normalstationen eingesetzt und war für den Einsatz zugelassen. Die Bionecteure® für die Studie wurden von der Firma Vygon zur Verfügung gestellt.

2.3.2 Studienprotokoll

Die Patienten auf der Intensivstation wurden unabhängig von der Studie, sondern vielmehr auf Grund der schweren Erkrankung u.a. mit zentralvenösen Kathetern (ZVK) und peripheren arteriellen Kanülen (ART) zur Überwachung und Therapie versorgt. Diese Gefäßkatheter wurden entweder im OP oder auf der

Intensivstation gelegt. Die Behandlung der Patienten wurde durch diese Studie nicht beeinflusst.

Für die Bionecteur®- Studie wurde nach Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation an Tag 3 des Stationsaufenthalts geprüft, ob die Kriterien zum Studieneinschluss erfüllt sind. Waren diese erfüllt, wurde der Patient daraufhin in die Studie eingeschlossen. Um eine randomisierte Zuteilung in die Gruppen zu gewährleisten, wurde nach Studieneinschluss ein verschlossener Umschlag gezogen, in dem die Gruppenzuteilung vermerkt war. Somit wurde eine willkürliche Gruppenzuteilung verhindert.

Am dritten Tag des Stationsaufenthaltes und ab dann im dreitägigen Rhythmus, erhielten die Patienten unabhängig von der Studie, sondern entsprechend der klinikinternen Leitlinie nach Empfehlung der bestehenden Hygienerichtlinien (KRINKO 2002), einen Wechsel der Leitungen an den einliegenden Gefäßkathetern (Systemwechsel). Demzufolge entsprach Tag 3 des Stationsaufenthalts Tag 1 der Studie, da mit dem ersten Systemwechsel der Studienstart erfolgte. Der alle 72 Stunden durchgeführte Systemwechsel betraf die an den ZVK und an die arterielle Kanüle angebrachten Leitungen. Das bedeutet, die Katheter selbst wurden in situ belassen. Alle Perfusor- und Infusionsleitungen sowie das Drucksystem wurden alle drei Tage standardmäßig und unabhängig von der Studie ausgetauscht. Dieser Systemwechsel fand unter allgemein hygienischen Standardbedingungen und leitlinienkonform statt.

Parallel zum ersten Systemwechsel am Patienten, sollte im Rahmen der Studie eine Blutkultur entnommen werden, um eine bereits bestehende Bakteriämie auszuschließen. Bei Vorliegen einer Bakteriämie hätte dies zum Nicht-Einschluss des Patienten in die Studie geführt. Die Blutkultur durfte in einem Zeitfenster von 12 Stunden vor bzw. nach stattgehabtem Systemwechsel entnommen werden. Vor Durchführung des Systemwechsels und dem damit verbundenen Austausch der laufenden Perfusoren und Infusionen inklusive dazugehöriger Leitungen wurden Abstriche an den Lumina des ZVK entnommen. Die Anzahl der Lumina des ZVK entsprach dann der Anzahl der entnommenen Abstriche. Ebenso wurde bei der arteriellen Kanüle verfahren. Hier gab es im Gegensatz zum ZVK nur

einen Abstrich (nur ein Lumen). Die Abstriche wurden so patientennah wie möglich entnommen. Zum einen geschah dies am ZVK direkt am Anschlusskonus des jeweiligen Katheterlumens, zum anderen am Kanülenende der arteriellen Kanüle.

Die entnommenen Abstriche wurden mit Patienten- bzw. Laboretiketten beklebt, in Laborhüllen verschlossen und zur mikrobiologischen Auswertung gegeben.

Es fanden im Verlauf des weiteren Intensivaufenthalts der Patienten regelmäßig Systemwechsel im oben genannten Rhythmus statt. Innerhalb der Studie erfolgten dabei Abstriche in beiden Gruppen. Bei den Patienten der Verumgruppe wurden beim Systemwechsel am ZVK und an der arteriellen Kanüle die Bionecture® installiert. Die Katheter der Patienten der Kontrollgruppe wurden nicht mit Bionecturen® bestückt und in üblicher Weise belassen (s. **Abbildung 3**).

Der bisher üblicherweise täglich durchgeführte Wechsel der ZVD-Leitung (distaler Schenkel am ZVK) entfiel bei beiden Gruppen.

Andere Katheter, wie periphere Verweilkanülen (PVK), venöse und arterielle Schleusen oder Shaldon-Katheter waren nicht in die Studie integriert.

Es wurden somit nur der ZVK und die arterielle Kanüle der Patienten der Verumgruppe mit Bionecturen® bestückt.

Die Dokumentation erfolgte mittels eines speziell ausgearbeiteten Datenerhebungsbogens (CRF), der an jedem Patientenarbeitsplatz der Studienpatienten auslag und zur Erfassung der Routedaten (Datum Studieneinschluss, Anlage Katheter, Abnahme Blutkultur, Katheterwechsel etc.) diente (s. Anhang).

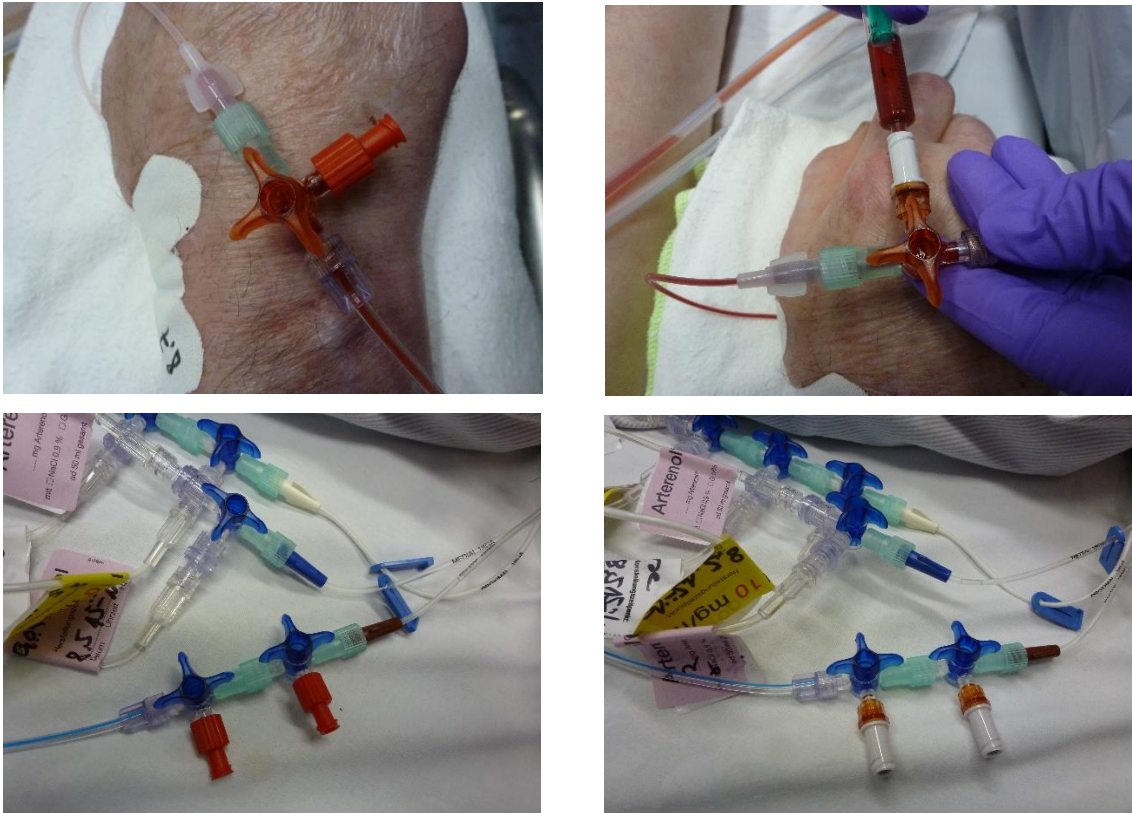


Abbildung 3: rechts: art. Kanüle (oben) und ZVK (unten) mit Bionecteur®, links: art. Kanüle (oben) und ZVK (unten) konventionell (Quelle: Intensivstation UKT)

Bei Nachweis von positiven Abstrichen im Verlauf der Studie, sowohl am ZVK als auch an der arteriellen Kanüle eines Patienten und in Zusammenhang mit dem klinischen Bild einer Infektion (Anstieg von Leukozyten, CRP und/oder PCT, sowie Fieber und Erhöhung der Katecholamindosis auf Grund einer Hypotonie), sollten erneut Blutkulturen abgenommen werden. Hierbei galt es zu überprüfen, ob der positive Abstrich einerseits durch Kontamination bspw. durch Hautflora bedingt war. In diesem Fall wäre das Ergebnis der Blutkultur negativ (<20KBE). Oder ob andererseits eine systemische Infektion vorlag, in diesem Fall wäre das Ergebnis der Blutkultur positiv (>20KBE). Beim Verdacht der Katheter-assoziierten Infektion wurden die Katheter entfernt, die Katheterspitzen zur mikrobiellen Analyse versandt und neue Gefäßkatheter angelegt. In diesem Fall entsprach der Tag der Katheter-Neuanlage wieder Tag 1 der Studie. Die nächsten Abstriche am neu angelegten Katheter wurden erst wieder an Tag 3 nach Studienkonzept entnommen. Ein Wechsel der Gefäßkatheter erfolgte

studienunabhängig auch bei Dislokation oder eingeschränkter Funktion (bspw. fehlende Möglichkeit zur Aspiration der arteriellen Kanüle).

Es wurden täglich routinemäßig bei allen Patienten auf der Intensivstation Infektparameter wie Leukozytenzahl, CRP und/oder PCT bestimmt (Leukozytenzahl täglich, PCT alle 2 Tage, CRP mindestens einmal wöchentlich). Eine durch die Studie bedingte zusätzliche Blutentnahme war somit nur bei der initialen Blutkultur notwendig. Zudem wurde das Blut über ohnehin aus intensivmedizinischen Erfordernissen einliegende Gefäßzugänge entnommen. Zusätzliche Gefäßpunktionen im Rahmen der Studie waren somit ebenso nicht erforderlich. Die Blutentnahmen erfolgten anhand der hygienischen Vorschriften.

Die Überwachung und Therapie der Patienten erfolgte im Rahmen der üblichen klinischen Routine. Für den Studienteilnehmer entstand durch Teilnahme, aber auch durch Ablehnung der Studie weder ein finanzieller noch medizinischer Vorteil bzw. Nachteil.

Die Studienteilnahme war nach Entfernen der Gefäßzugänge, Entlassung oder Verlegung des Patienten oder dessen Versterben beendet. Das Entfernen der Gefäßzugänge nach Verlegung erfolgte unabhängig von der Studie. Eine spezielle Nachsorge war nicht geplant.

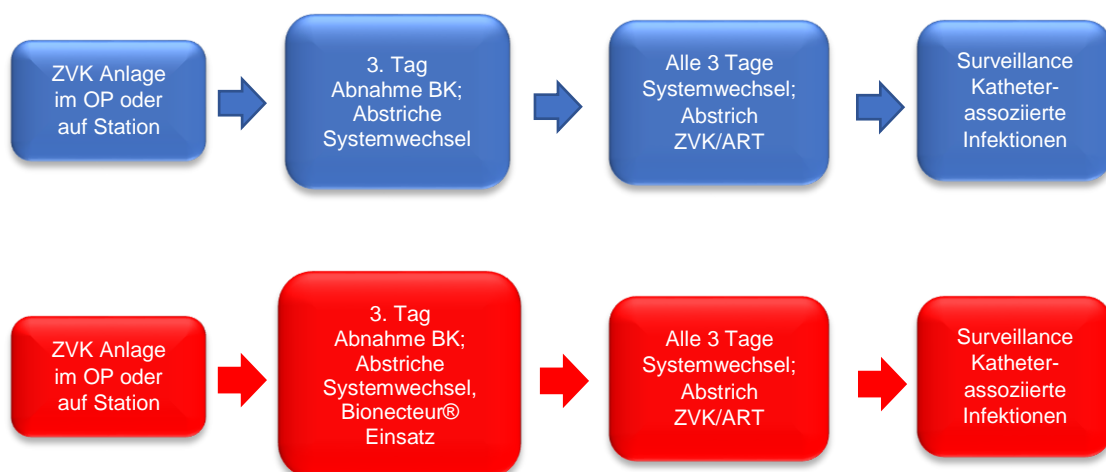


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs; obere Zeile: Darstellung der Kontrollgruppe; untere Zeile: Ablauf unter Einsatz des Bionecteur®

Im Rahmen der Bionecteur®- Studie wurde die Inzidenz der Katheter-assoziierten Infektionen zwischen den beiden Gruppen verglichen. ZVK-assoziierte Infektionen, auch als ZVK-assoziierte primäre Sepsisfälle bezeichnet, wurden anhand der eingangs genannten Definition nach CDC identifiziert.

Zudem wurden folgende Parameter im Rahmen der Studie analysiert. Die Bestimmung erfolgte routinemäßig im Rahmen der auf der anästhesiologischen Intensivstation durchgeführten intensivmedizinischen Therapie.

➤ Anzeichen einer Infektion

- Leukozytenzahl (wird bei Intensivpatienten routinemäßig täglich bestimmt)
- CRP-Erhöhung (>5mg/dl postoperativ). CRP wird bei Intensivpatienten routinemäßig einmal wöchentlich bzw. nach medizinischer Indikation bestimmt.
- PCT (>0,5 ng/ml). PCT wird bei Intensivpatienten routinemäßig alle 2 Tage bzw. nach medizinischer Indikation bestimmt.
- Temperatur (<36°C; >38°C)
- Erhöhung der Katecholaminspiegel um >50% innerhalb von 24 Stunden
- Ergebnisse der Blutkulturen (einmal im Rahmen der Studie bei Aufnahme; ansonsten nach medizinischer Indikation entnommene Blutkultur)

➤ Zeitpunkt der Erfassung

- am ersten Tag bei Studieneinschluss
- bei Nachweis einer positiven Blutkultur
- bei positivem Erregernachweis am Katheter

➤ Zusätzlich erhobene Daten

- Geschlecht
- Alter
- Fachrichtung
- Aufnahme­diagnose und Nebendiagnosen
- Anzahl Systemwechsel auf Intensivstation
- Anzahl Wechsel der Gefäßkatheter
- Anzahl Abstriche
- Ergebnisse aus den entnommenen Abstrichen an arterieller Kanüle und ZVK
- Ergebnisse aus den entnommenen Blutkulturen
- Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate bei Patienten mit und ohne Bionecteur®
- Liegedauer auf der Intensivstation
- Mortalität

2.3.3 Mitarbeiterschulung

Die Mitarbeiterschulungen waren verpflichtend für alle an der medizinischen Versorgung der Patienten beteiligten Mitarbeiter der Intensivstation. Initial wurden das Studienteam und auch die Praxisanleiter der Intensivstation (zuständig unter anderem für Mitarbeiterschulungen) direkt von der Firma Vygon in die Benutzung des Bionecteur® eingewiesen (Herstellereinweisung). Das Studienteam informierte in einer separaten Besprechung die Praxisanleiter über den genauen Umfang und Ablauf der Studie. Im nächsten Schritt wurden dann die weiteren Mitarbeiter der Intensivstation in das Studienprotokoll und die Erfassung der Routinedaten eingewiesen und in der Nutzung des Bionecteur® geschult. Dies erfolgte durch das Studienteam und die Praxisanleiter. Diese Schulungen fanden in regelmäßigen Abständen über mehrere Wochen statt. Zudem wurde auf den für die Mitarbeiter zugänglichen Computern eine

PowerPoint® Präsentation des Studienablaufs hinterlegt, um bei eventuellen Rückfragen zeitnah Informationen nachlesen zu können.

2.3.4 Erfassung der Routinedaten

Zur Erfassung der Routinedaten lagen die bereits genannten CRFs an jedem Patientenplatz aus. Hier wurden bei Studienbeginn das Einschlussdatum, Alter und Geschlecht der Patienten und die Gruppenzugehörigkeit dokumentiert. Ebenso die einliegenden Katheter mit Insertionsstelle, Anzahl der Lumen und jeweiligem Anlagedatum. Im Verlauf wurden des Weiteren die durchgeführten Systemwechsel und abgenommenen Blutkulturen, sowie die Infektparameter und Wechsel der Gefäßkatheter (ZVK und ART) dokumentiert.

2.3.5 Abnahme Blutkultur

Die Abnahme der Blutkultur zu Studienbeginn bei den Patienten der Verum- sowie der Kontrollgruppe und auch die Blutkulturen im Verlauf, bei positivem Abstrich bzw. klinischen Zeichen einer Infektion, war ärztliche Aufgabe. Innerhalb eines Zeitfensters von 12 Stunden vor bzw. nach dem ersten Systemwechsel, wurde die initiale Blutkultur bei den Studienpatienten abgenommen. Zur Blutentnahme diente der arterielle Zugang des Patienten, an den zur Blutentnahme ein neuer steriler Drei-Wege-Hahn angebracht wurde. Es erfolgte die Abnahme der Blutprobe und die Blutkulturflaschen mit verschiedenen Nährmedien für anaerobe und aerobe Bakterien, sowie für die Anzucht von Pilzen wurden beimpft und zur mikrobiologischen Auswertung versandt.

2.3.6 Abnahme Abstrich

Routinemäßig finden bei allen Intensivpatienten im dreitägigen Rhythmus leitlinienkonform Systemwechsel statt. Bei den Studienpatienten beider Gruppen

wurden vor dem Systemwechsel Abstriche am ZVK und an der arteriellen Kanüle entnommen. Diese Abstriche fanden durch die betreuende Pflegekraft statt, die den Systemwechsel vornahm.

Solange der Patient in die Studie eingeschlossen war, sollten diese Abstriche jeweils vor einem Systemwechsel durchgeführt werden.

Die Abstriche wurden, wie bereits erwähnt, mit entsprechenden Etiketten versorgt und ebenfalls zur mikrobiologischen Auswertung versandt.

2.3.7 Organisation der mikrobiologischen Analyse und EDV

Mit den Kollegen des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen wurde gemeinsam besprochen, wie die Abstriche am zentralvenösen Katheter und an der arteriellen Kanüle der Patienten optimal zu deklarieren sind, um auch hier einen reibungslosen Ablauf und somit eine adäquate Auswertung der Proben zu gewährleisten. Den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Mikrobiologie war jedoch nicht bekannt, in welche Gruppe die Patienten integriert worden waren. Es wurde vereinbart, die ZVK-Abstriche mit dem jeweiligen Patienten-ID-Etikett zu bekleben. Auf den Abstrich der arteriellen Kanüle wurde das entsprechende ART-Laboretikett angebracht. Auf einen beigefügten gelben Zettel, zur Kennzeichnung des Studienmaterials, wurde das ZVK-Laboretikett geklebt. Alle Abstriche eines Patienten und der gelbe Studienzettel wurden zusammen in eine Labortüte gegeben und mittels hauseigenem Transportdienst (U.D.O.) zur Untersuchung in das mikrobiologische Institut der Universität Tübingen verbracht.

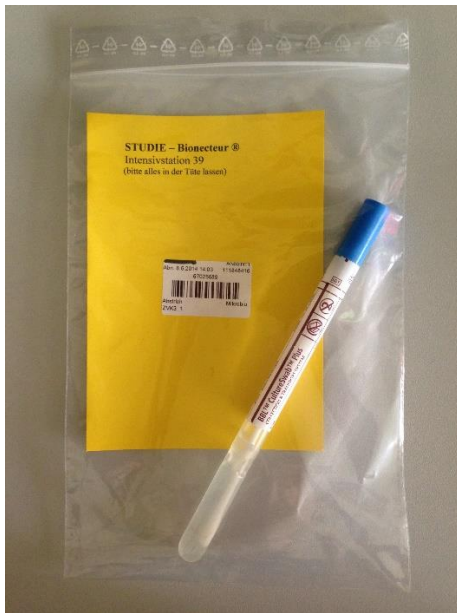


Abbildung 5: Beispiel Studienmaterial

Um das zuvor genannte Bekleben der Abstrichröhrchen klar ersichtlich und der Studie entsprechend zu gestalten, wurde in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der EDV des Universitätsklinikums, eigens für die Bionecteur®-Studie ein neuer Auswahlbutton zum Ausdrucken der entsprechenden Laboretiketten in dem auf der Intensivstation verwendeten Laborprogramm (Lauris®) erstellt.

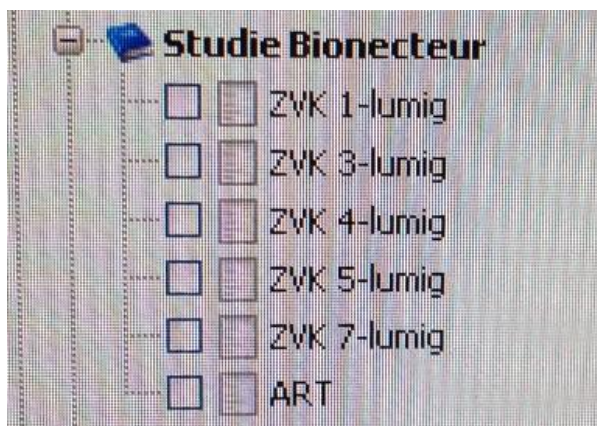


Abbildung 6: Laborprogramm (Quelle: Lauris®)

2.3.8 Ausstattung der Patientenzimmer

Jeder Bettplatz der 40-Betten-Intensivstation wurde bei Studienteilnahme des entsprechenden Patienten mit einem laminierten Infoblatt gekennzeichnet, sobald der Patient in die Studie eingeschlossen war. Darauf war klar ersichtlich, in welche Gruppe, Verum- oder Kontrollgruppe, der Patient mittels Randomisierung eingeteilt worden war. Die Bionecture® befanden sich leicht zugänglich in einem der Materialschränke direkt im Patientenzimmer. Es wurden zwei optisch unterschiedliche Bionecture® verwendet, einer für den zentralvenösen Katheter und einer für die arterielle Kanüle. Auch die Studienunterlagen (CRFs), in welchen zeitnah der Studieneinschluss und die zu erhebenden Daten dokumentiert werden sollten, befanden sich gut zugänglich am jeweiligen Patientenarbeitsplatz.

Auf der Intensivstation am UKT arbeiten ca. 150 Pflegekräfte und ca. 25 Assistenzärzte im Drei-Schicht-System in unterschiedlichem Arbeitsumfang von 25-100%. Um für alle einen schnellen Überblick über den Studienablauf zu ermöglichen, wurde in allen Patientenzimmern, ebenfalls in laminierte Form, eine kurze Zusammenfassung über den Ablauf der Bionecture®- Studie ausgehängt.

2.3.9 Aufklärung der Patienten

Die auf einer Intensivstation liegenden Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, sind oft nicht einwilligungsfähig, da sie zum Großteil in Narkose sind oder eine sedierende Medikation erhalten. Die Maßnahme des sogenannten „künstlichen Komas“ ist begründet durch die Erkrankung oder Verletzung der Patienten, was die Geschäftsfähigkeit wiederum beeinträchtigt. Die Einwilligungsfähigkeit kann im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung teilweise oder vollständig nicht gegeben sein. In diesem Fall erfolgt die Aufklärung über den notariell bestimmten Betreuer. Ist der Patient wieder einwilligungsfähig, wird er über die Studie aufgeklärt und seine Einwilligung erfragt.

Die Aufklärung der Patienten bzw. der gesetzlichen Betreuer bzgl. der Teilnahme an der Bionecteur®- Studie erfolgte vor Studieneinschluss und wurde durch die Prüfarzte und die diensthabenden Assistenzärzte auf der Intensivstation durchgeführt. Dies wurde ebenfalls in den CRFs dokumentiert, die Patienten bzw. deren gesetzliche Betreuer haben eine Kopie der Aufklärung erhalten.

2.4 Beschluss der Ethik-Kommission

Ein Prüfplan zu vorliegender Studie wurde erstellt und bei der Ethik-Kommission eingereicht. Es bestanden keine Bedenken gegen die geplante Studie. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission vor Studienbeginn (Projekt-Nummer: 394/2014MPG23).

2.5 Anpassungen im Verlauf

Initial sollten die Bionecteur® an allen Lumina am ZVK angebracht werden. Es kam allerdings im anfänglichen Verlauf der Studie dazu, dass Perfusoren während des Betriebes Druckalarm auslösten, die an ein ZVK-Lumen mit Bionecteur® angeschlossen waren. Dadurch konnte ein korrektes Infundieren nicht gewährleistet werden. Da dies bei Perfusoren mit kreislaufwirksamen Medikamenten durchaus eine vitale Gefährdung des Patienten darstellen kann, wurde das Konzept geändert und die Bionecteur® wurden nur am distalen Lumen des ZVKs, am ZVD-Schenkel angebracht. An diesem Lumen sind keine Perfusoren installiert und es finden zudem die häufigsten Diskonnektionen statt, da es zum Zuspritzen der zur Therapie benötigten Medikamente und zur zentralvenösen Blutentnahme dient. Damit hat dieses Lumen das höchste Risiko einer Erreger-bedingten Kontamination und damit auch einer eventuellen Katheter-assoziierten Infektion.

Nach dieser Änderung wurden die Bionecteur® ausschließlich an den Drei-Wege-Hähnen am distalen Lumen des ZVK und wie gehabt am Drei-Wege-Hahn der peripher arteriellen Kanüle angebracht.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Als Statistik- und Analyse-Programm wurde IBM SPSS® verwendet. Die Auswertung und Darstellung der Daten erfolgten mittels Mann-Whitney-Test und T-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ gewählt. Die Ergebnisse der durchgeführten Tests mit $p<0,05$ gelten daher als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Pro Jahr durchlaufen ca. 3000 Patienten die anästhesiologische Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen. In den 16 Monaten der Bionecteur®- Studie waren es rund 2700 Patienten, die, bedingt durch die Indikation einer intensivmedizinischen Behandlung unterschiedlichster Genese, aufgenommen wurden. Für die Studie wurden die aufgenommenen Patienten gescreent und nach den aufgeführten Kriterien (s. 2.2.1) in die Studie ein- bzw. aus der Studie ausgeschlossen.

In **Abbildung 7** ist dargestellt, wie das zu untersuchende Patientenkollektiv entstanden ist. Die effektiv eingeschlossene und zur Auswertung verwendete Patientenzahl beläuft sich nach 16 Monaten Studiendauer auf 47 Patienten.

24 Patienten in der Verumgruppe (Bionecteur®) und 23 Patienten in der Kontrollgruppe.

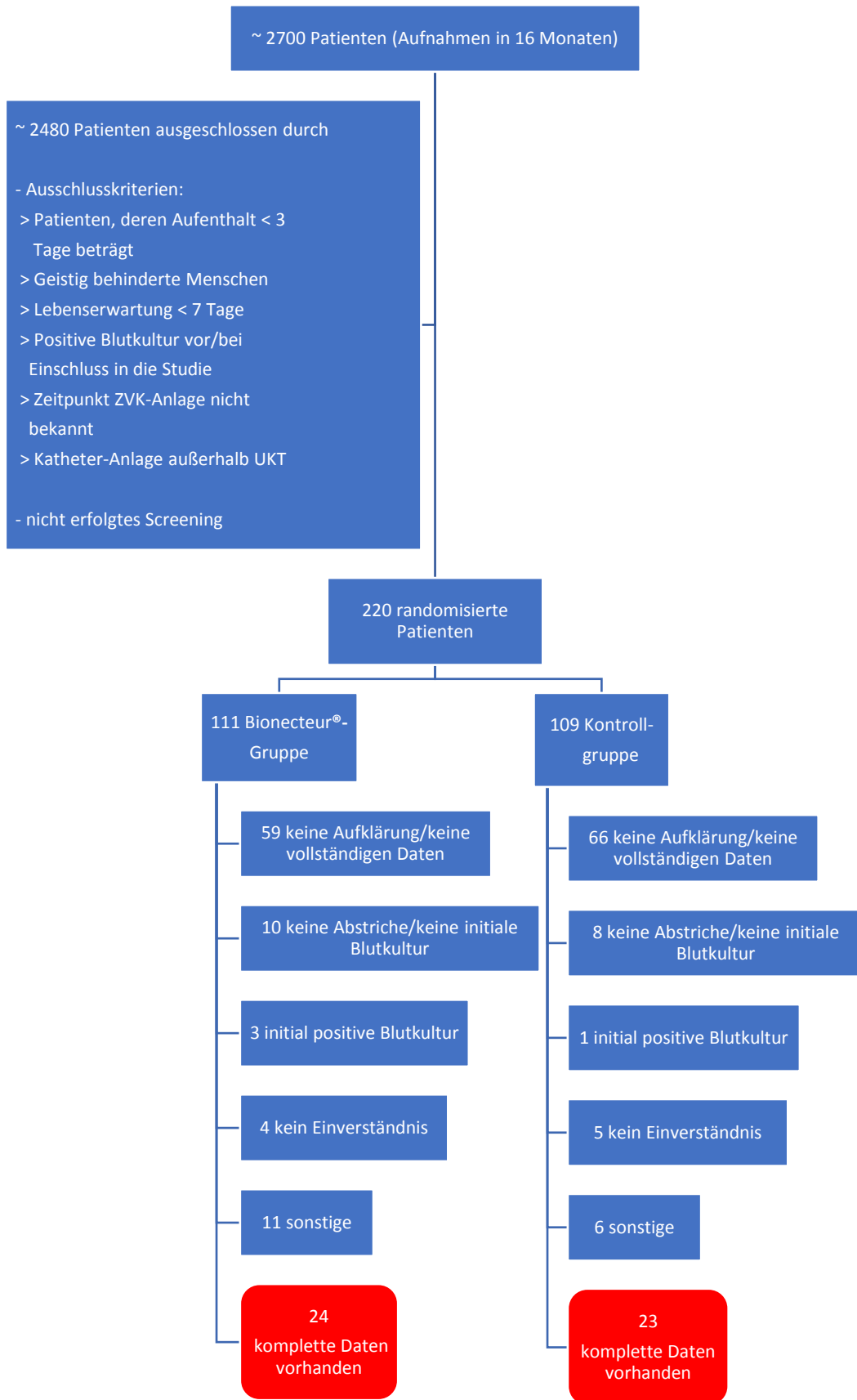


Abbildung 7: Patientenkollektiv

Von den ca. 2700 Patienten wurden 220 Patienten randomisiert. Von diesen 220 Patienten verteilen sich zunächst 111 Patienten auf die Bionecteur®- und 109 Patienten auf die Kontrollgruppe. Nach Durchsicht der Daten beider Gruppen musste jedoch ein Großteil der 220 Patienten wieder ausgeschlossen werden, da nicht alle benötigten Daten vorhanden waren, bzw. es im Verlauf zum Ausschluss von Patienten kam. Es blieben somit 47 Patienten übrig, von denen die kompletten Daten vorhanden und die somit für die Studie geeignet waren.

Das Patientenkollektiv von 47 Patienten verteilt sich nun folgendermaßen auf die zwei Studiengruppen: 24 (51%) Patienten sind der Bionecteur®- und 23 (49%) Patienten der Kontrollgruppe zuzurechnen.

Table 3: Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe)

Gruppenzugehörigkeit	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
Bionecteur®	24	51,1
Kontrollgruppe	23	48,9
Gesamt	47	100,0

3.1.1 Ursachen Patientenausschluss

Da bei der Mehrzahl der Patienten nicht der vollständige Datensatz vorlag, konnten 47 (21,4%) Patienten zur Auswertung verwendet werden, deren Daten komplett waren. Hauptsächlich fehlte die Aufklärung der Patienten über die Studienteilnahme, sodass 56,8% der Patienten aus der laufenden Studie wieder ausgeschlossen werden mussten. Des Weiteren wurden bei 8,1% der Patienten keine Abstriche entnommen, wodurch eine mikrobiologische Auswertung nicht gewährleistet war. Im Verlauf zeigte sich außerdem bei 1,9% der Patienten, dass die initiale Blutkultur positiv war. Somit lag bereits vor Studienteilnahme eine Bakteriämie vor und damit war die Beurteilung einer eventuellen Katheter-assoziierten Infektion nicht mehr möglich. Kein Einverständnis zur Studienteilnahme gaben 4,3% der Patienten. Bei 7,7% der Patienten war der

Ausschluss durch andere Gründe bedingt, beispielsweise durch die unerwartete vorzeitige Verlegung, einen von extern mitgebrachten ZVK oder auch den selbständigen Ausschluss aus der Studie durch Personen außerhalb des Studienteams.

Tabelle 4: Patientenausschluss im Verlauf

	Bionecteur®		Kontrollgruppe	
	Anzahl Patienten	Prozent (%)	Anzahl Patienten	Prozent (%)
Keine Aufklärung	59	26,8	66	30
Keine Abstriche	10	4,5	8	3,6
Initial positive Blutkultur	3	1,4	1	0,5
Kein Einverständnis	4	1,8	5	2,5
sonstige	11	5	6	2,7

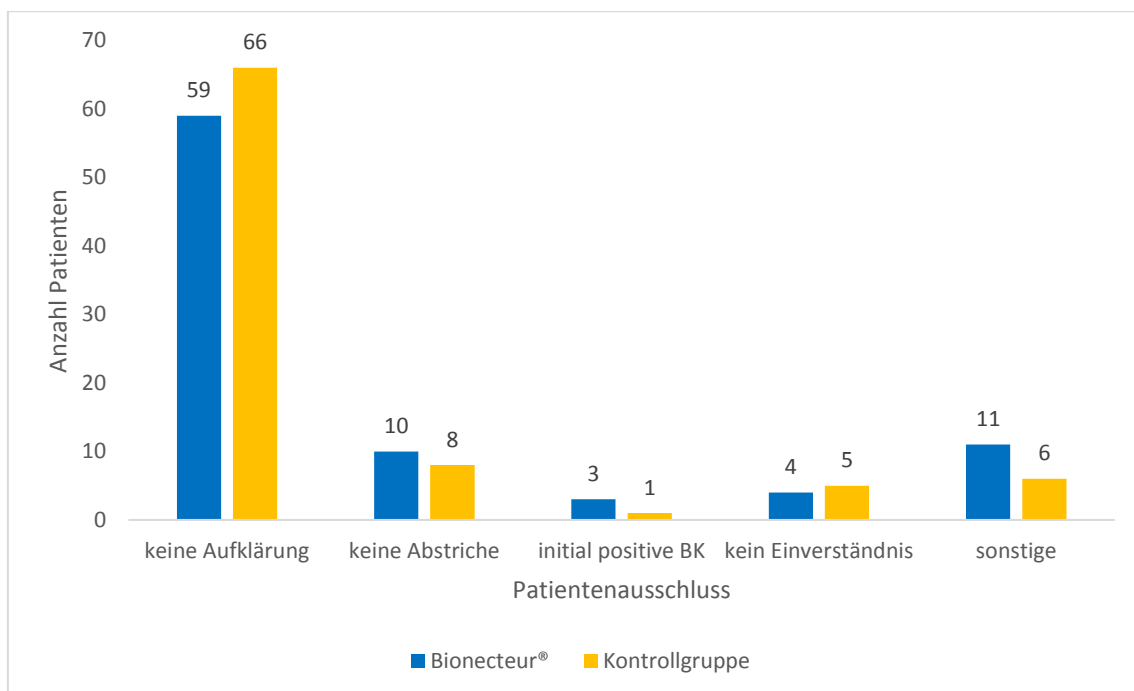


Abbildung 8: Patientenausschluss in beiden Gruppen

3.1.2 Gruppeneigenschaften

Um die beiden Studiengruppen und damit die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich seiner Eigenschaften untersucht. Hierbei berücksichtigt wurden das Alter, das Geschlecht, die jeweilige Fachabteilung, die Aufnahmediagnose und relevante Nebendiagnosen.

Patientenalter

Bezogen auf das Alter beläuft sich der Mittelwert im T-Test in der Bionecteur®-Gruppe auf 64,21 Jahren und in der Kontrollgruppe auf 65,52 Jahren. Der p-Wert beträgt 0,755 bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Damit ergibt sich beim Alter in Jahren kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Tabelle 5: Alter in Jahren (T-Test)

	Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe)	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- Fehler des Mittelwertes
Alter in Jahren	Bionecteur®	24	64,21	16,798	3,429
	Kontrollgruppe	23	65,52	11,269	2,350

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2- seitig)
Alter in Jahren	Varianzen sind gleich	2,726	,106	-,313	45	,755
	Varianzen sind nicht gleich			-,316	40,367	,754

Geschlecht

Beim Geschlecht, und damit bei der Einteilung in weiblich bzw. männlich, gab es insgesamt mit 59,6% mehr männliche, als weibliche Patienten. Damit sind in beiden Gruppen mehr männliche als weibliche Patienten vorhanden. In der Bionecteur®- Gruppe waren 62,5% der Patienten männlich und 37,5% weiblich. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil der männlichen Patienten 56,5% und der der weiblichen Patienten 43,5%.

Tabelle 6: Einteilung nach Geschlecht

Geschlecht	Bionecteur®		Kontrollgruppe	
	Anzahl Patienten	Prozent (%)	Anzahl Patienten	Prozent (%)
männlich	15	62,5	13	56,5
weiblich	9	37,5	10	43,5

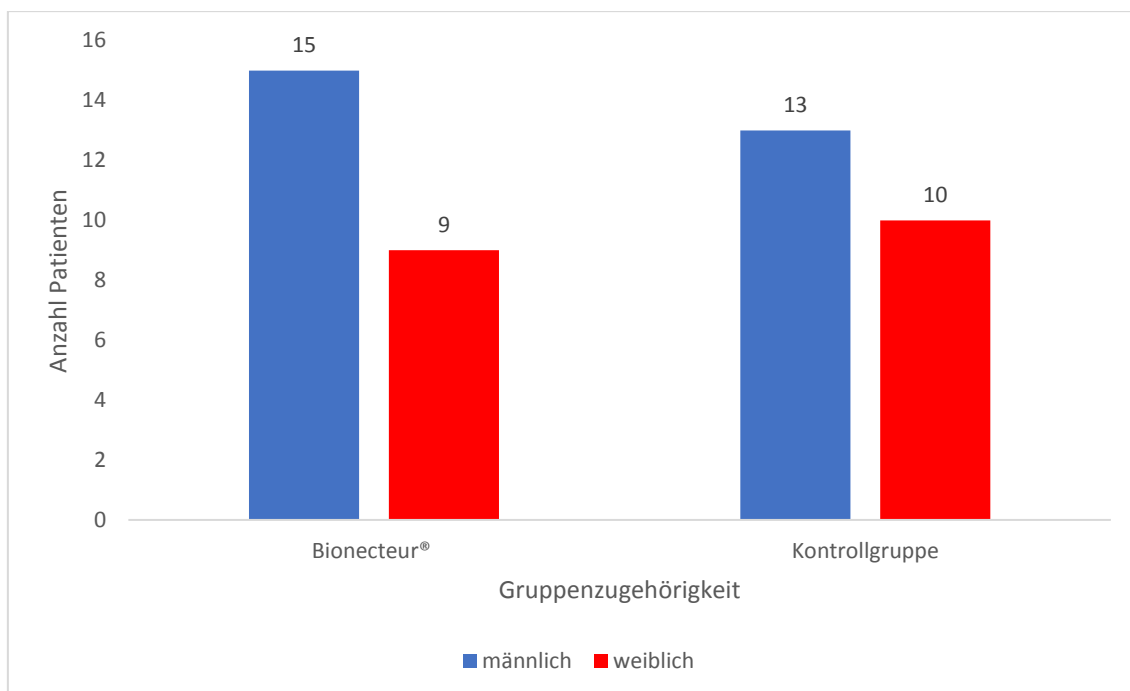


Abbildung 9: Geschlechterverteilung in beiden Gruppen

Fachabteilung

Folgenden Fachabteilungen sind die Studienpatienten zugehörig. Die meisten Patienten, sowohl in der Bionecteur®-, als auch in der Kontrollgruppe, finden sich in der Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie (THG) wieder. Gefolgt von der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT), der Neurochirurgie (NCH), der Anästhesie (ANÄ) und der Urologie (URO). Graphisch dargestellt ist die Verteilung auf beide Gruppen in **Abbildung 10**.

Tabelle 7: Fachabteilung (Bionecteur®-Gruppe)

Fachabteilung	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
THG	12	50,0
AVT	6	25,0
NCH	3	12,5
ANÄ	2	8,3
URO	1	4,2
Gesamt	24	100,0

Tabelle 8: Fachabteilung (Kontrollgruppe)

Fachabteilung	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
THG	16	69,6
AVT	5	21,7
NCH	1	4,3
ANÄ	1	4,3
Gesamt	23	100,0

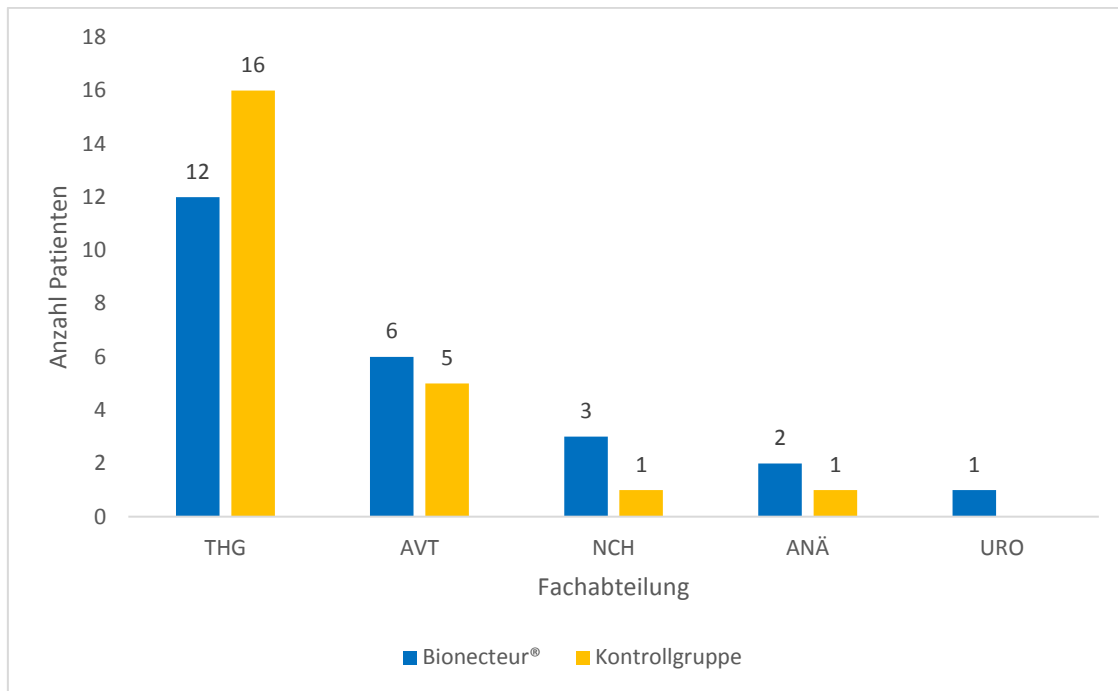


Abbildung 10: Verteilung Fachabteilung in beiden Gruppen

Aufnahmediagnose

Als Aufnahmediagnose der Studienpatienten sind die thoraxchirurgischen Eingriffe mit Aortocoronarem (Venen-) Bypass (AC(V)B) und/oder Klappenersatz mit Abstand am häufigsten zu nennen. Die Verteilung ist in beiden Gruppen nahezu gleich. Die Implantation eines extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystems, wie bspw. einer ECLS (Extra Corporeal Life Support System), wurde häufiger in der Kontrollgruppe durchgeführt. Aufnahmediagnosen wie ARDS/respiratorische Insuffizienz gab es mit identischer Verteilung in beiden Gruppen. Abdominelle Eingriffe waren etwas häufiger in der Kontrollgruppe zu finden. Patienten mit neurochirurgische Diagnosen wie intracranielle Blutungen gab es dagegen nur in der Bionecteur®-Gruppe. Auf Grund zu geringer Anzahl unter den Studienpatienten und damit zu breiter Streuung, wurden vereinzelt vorkommende Aufnahmediagnosen, wie Bronchial-Ca, Aneurysmacoiling der A. hepatica, u.a. unter „sonstige“ zusammengefasst. Diese Patienten waren in der Bionecteur®- Gruppe häufiger

zu finden. Die graphische Verteilung der Aufnahmediagnosen für beide Gruppen ist in **Abbildung 11** dargestellt.

Tabelle 9: Aufnahmediagnose (Bionecteur®-Gruppe)

Aufnahmediagnose	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
ACVB/ACB, Klappenersatz	9	37,5
ECLS/LVAD	1	4,2
ARDS/resp. Insuffizienz	2	8,3
Abdominelle Eingriffe	3	12,5
Ösophagusresektion	1	4,2
PTR	1	4,2
ICB	3	12,5
Sepsis	1	4,2
sonstige	3	12,5
Gesamt	24	100,0

Tabelle 10: Aufnahme­diagnose (Kontroll­gruppe)

Aufnahme­diagnose	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
ACVB/ACB, Klappenersatz	10	43,5
ECLS/LVAD	4	17,4
ARDS/resp. Insuffizienz	2	8,7
Abdominelle Eingriffe	4	17,4
Ösophagusresektion	1	4,3
PTR	1	4,3
sonstige	1	4,3
Gesamt	23	100,0

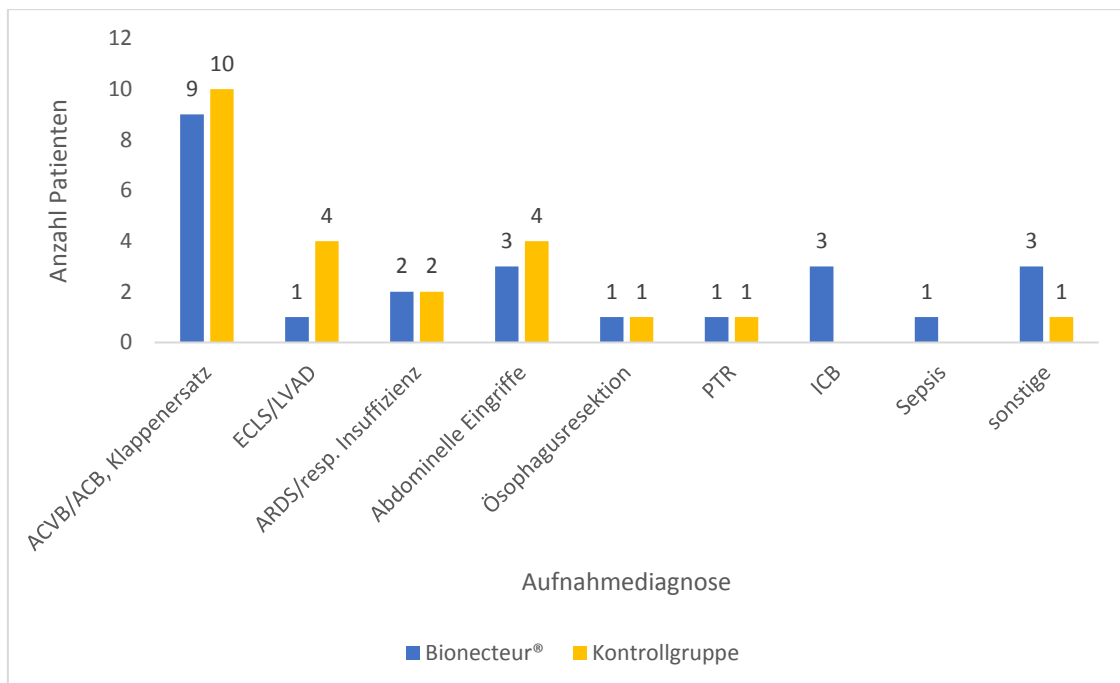


Abbildung 11: Verteilung Aufnahme­diagnosen in beiden Gruppen

Nebendiagnosen

Bei den relevanten Nebendiagnosen liegt eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen vor. Die kardiopulmonalen Erkrankungen sind führend, gefolgt von Diabetes mellitus Typ 2 und Harnwegsinfektionen. Zu erwähnen ist hier, dass je nach Vorkommen mehrere Nebendiagnosen zu einem Patienten angegeben sind (bspw. arterieller Hypertonus UND Diabetes mellitus).

Tabelle 11: Nebendiagnosen (beide Gruppen)

Nebendiagnosen	Anzahl Patient: Bionecteur®	Anzahl Patient: Kontrollgruppe
KHK	5	7
aHT	19	15
Pneumonie	14	18
COPD	2	1
DM Typ 2	8	6
HWI	4	3
SIRS	2	3
Peritonitis	1	3
sonstige	7	7

3.2 Infektion

3.2.1 Anzahl Systemwechsel in beiden Gruppen

Alle 72 Stunden wurde bei den Patienten ein leitliniengerechter Systemwechsel durchgeführt. Die Häufigkeit der insgesamt durchgeführten Systemwechsel pro Patient ist in untenstehender Tabelle aufgeführt. Aufgeteilt in beide Gruppen ergeben sich für die Dauer des Aufenthalts folgende Häufigkeiten: Insgesamt wurden 315 Systemwechsel durchgeführt, 149 (47,3%) Systemwechsel in der Bionecteur®- Gruppe und 166 (52,7%) Systemwechsel in der Kontrollgruppe. In der Bionecteur®- Gruppe wurden in 37,5% der Fälle <5 Systemwechsel, in 54,2% 5-10 Systemwechsel und in 8,4% >10 Systemwechsel durchgeführt. In der

Kontrollgruppe wurden in 26% der Fälle <5 Systemwechsel, in 56,4% 5-10 Systemwechsel und in 17,2% >10 Systemwechsel durchgeführt.

Maximal wurden 17 Systemwechsel pro Patient in der Bionecteur®- und maximal 20 Systemwechsel in der Kontrollgruppe durchgeführt.

Tabelle 12: Anzahl Systemwechsel (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl Systemwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
1	2	8,3
2	4	16,7
4	3	12,5
5	4	16,7
6	1	4,2
7	1	4,2
8	3	12,5
9	2	8,3
10	2	8,3
16	1	4,2
17	1	4,2
Gesamt	24	100,0

Ergebnisse

Tabelle 13: Anzahl Systemwechsel (Kontrollgruppe)

Anzahl Systemwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
1	1	4,3
2	2	8,7
4	3	13,0
5	4	17,4
6	1	4,3
7	2	8,7
8	5	21,7
10	1	4,3
12	1	4,3
13	1	4,3
14	1	4,3
20	1	4,3
Gesamt	23	100,0

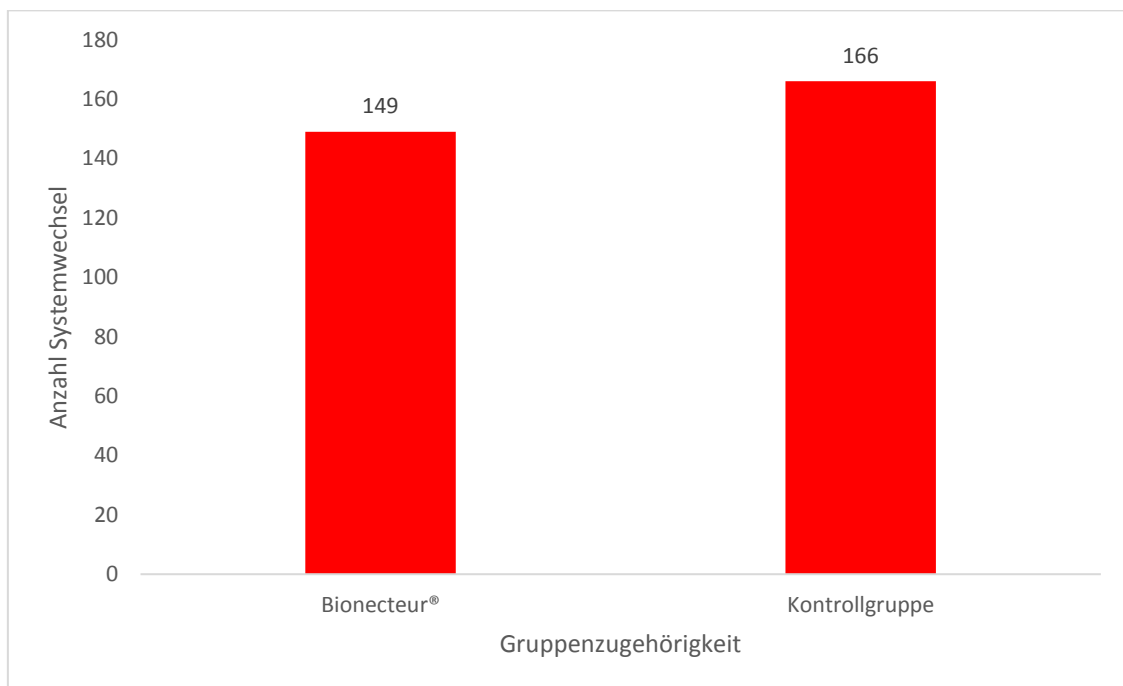


Abbildung 12: Anzahl Systemwechsel in beiden Gruppen

3.2.2 Anzahl Abstriche in beiden Gruppen

Insgesamt wurden 246 Abstriche entnommen. Die Abstriche wurden vor dem Systemwechsel am ZVK und an der peripher arteriellen Kanüle (ART) durchgeführt und deren Häufigkeit nach den beiden Gruppen aufgeteilt. In der Bionecteur®- Gruppe wurden insgesamt 129 (52,4%) Abstriche, in der Kontrollgruppe 117 (47,6%) Abstriche durchgeführt

Tabelle 14: Anzahl Abstriche (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
1	3	12,5
2	4	16,7
4	3	12,5
5	3	12,5
6	3	12,5
7	3	12,5
8	1	4,2
9	1	4,2
10	2	8,3
15	1	4,2
Gesamt	25	100,0

Tabelle 15: Anzahl Abstriche (Kontrollgruppe)

Anzahl Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
1	1	4,3
2	2	8,7
3	5	21,7
4	6	26,1
5	3	13,0
6	2	8,7
10	1	4,3
11	1	4,3
12	1	4,3
13	1	4,3
Gesamt	23	100,0

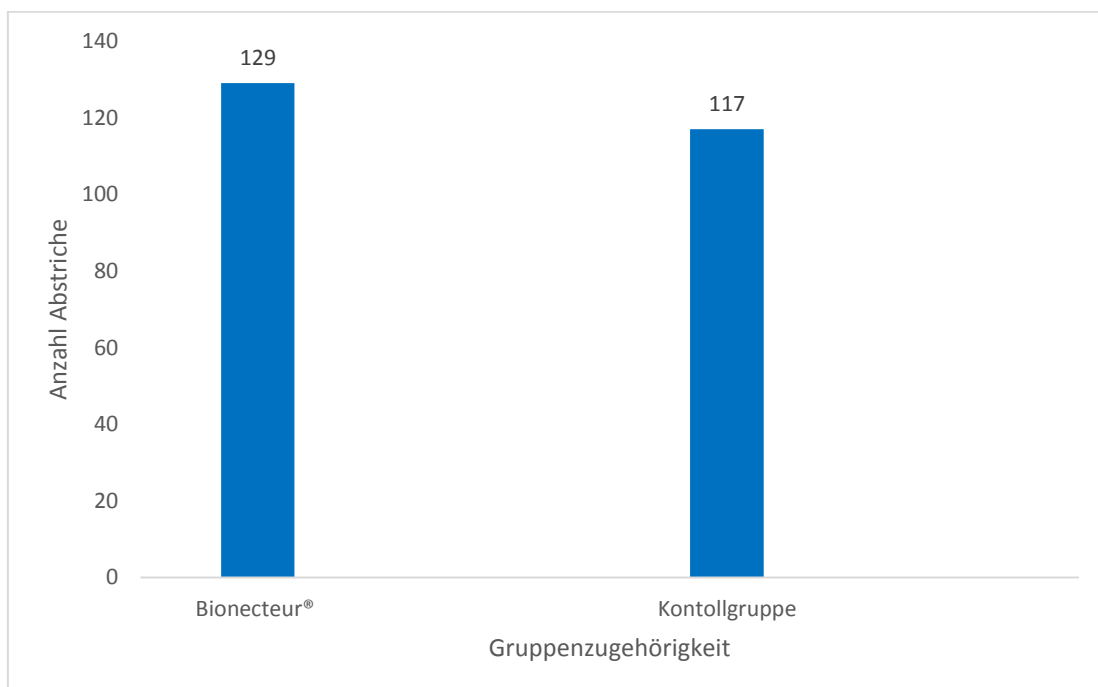


Abbildung 13: Anzahl durchgeführter Abstriche in beiden Gruppen (gesamt)

Stellt man die Anzahl der Systemwechsel und die Anzahl der dabei durchgeführten Abstriche in beiden Gruppen in Relation, so ergibt sich ein Unterschied in beiden Gruppen. In der Bionecteur®- Gruppe wurden bei den Systemwechseln in 88% der Fälle Abstriche am ZVK und der arteriellen Kanüle entnommen, in der Kontrollgruppe hingegen in 74% der Fälle.

Tabelle 16: Abstriche bei Systemwechsel (Bionecteur®-Gruppe)

N	Gültig	24
	Fehlend	0
Mittelwert		88,556
Minimum		50,0
Maximum		100,0
Perzentile	25	81,429
	50	100,000
	75	100,000

Tabelle 17: Abstriche bei Systemwechsel (Kontrollgruppe)

N	Gültig	23
	Fehlend	0
Mittelwert		74,158
Minimum		37,5
Maximum		100,0
Perzentile	25	60,000
	50	75,000
	75	92,308

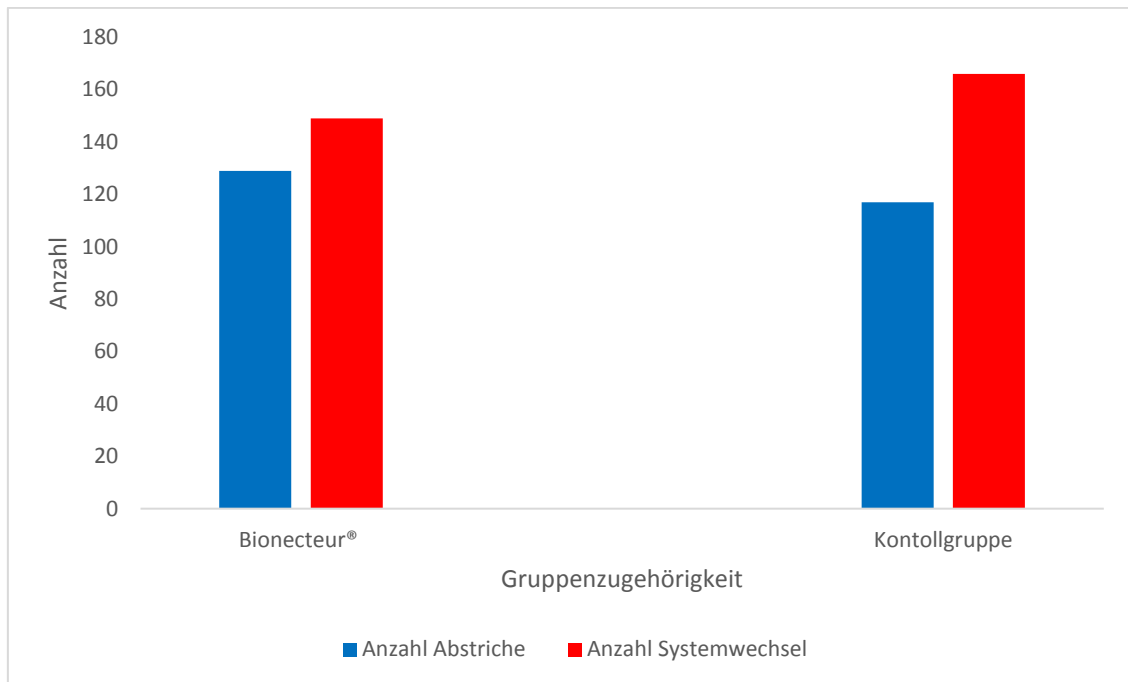


Abbildung 14: Abstriche bei Systemwechsel in beiden Gruppen

Im T-Test ergibt sich hierfür ein p-Wert von 0,008 bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Damit liegt der p-Wert unter dem Signifikanzniveau und es besteht hier bei beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der bei den Systemwechseln durchgeführten Abstriche.

Tabelle 18: Abstriche bei Systemwechsel (T-Test)

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Abstriche zu Systemwechsel (%)	Varianzen sind gleich	,765	,386	2,792	45	,008
	Varianzen sind nicht gleich			2,782	43,005	,008

3.2.3 Anzahl positive Abstriche in beiden Gruppen

Wie häufig die entnommenen Abstriche in der mikrobiologischen Analyse einen positiven Keimnachweis ergaben, zeigen untenstehende Tabellen. Aufgeteilt nach beiden Studiengruppen für die Abstriche am ZVK und an der Arterie.

Tabelle 19: Anzahl positiver Abstriche am ZVK (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl positive Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	6	25,0
1	9	37,5
2	6	25,0
3	2	8,3
4	1	4,2
Gesamt	24	100,0

Tabelle 20: Anzahl positiver Abstriche an ART (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl positive Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	9	37,5
1	8	33,3
2	6	25,0
3	1	4,2
Gesamt	24	100,0

Tabelle 21: Anzahl positiver Abstriche an ZVK (Kontrollgruppe)

Anzahl positive Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	6	26,1
1	7	30,4
2	5	21,7
3	2	8,7
4	2	8,7
6	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tabelle 22: Anzahl positiver Abstriche an ART (Kontrollgruppe)

Anzahl positive Abstriche	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	13	56,5
1	6	26,1
2	2	8,7
3	1	4,3
4	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Insgesamt wurden 108 Abstriche positiv getestet. Bei insgesamt 246 durchgeführten Abstrichen entspricht das 43,9%. Sowohl in der Bionecteur®- als auch in der Kontrollgruppe gab es insgesamt jeweils 54 positive Abstriche (ZVK und ART). Somit waren in 41,9% der Fälle in der Bionecteur®- Gruppe und in 46,2% der Fälle in der Kontrollgruppe die Abstriche positiv.

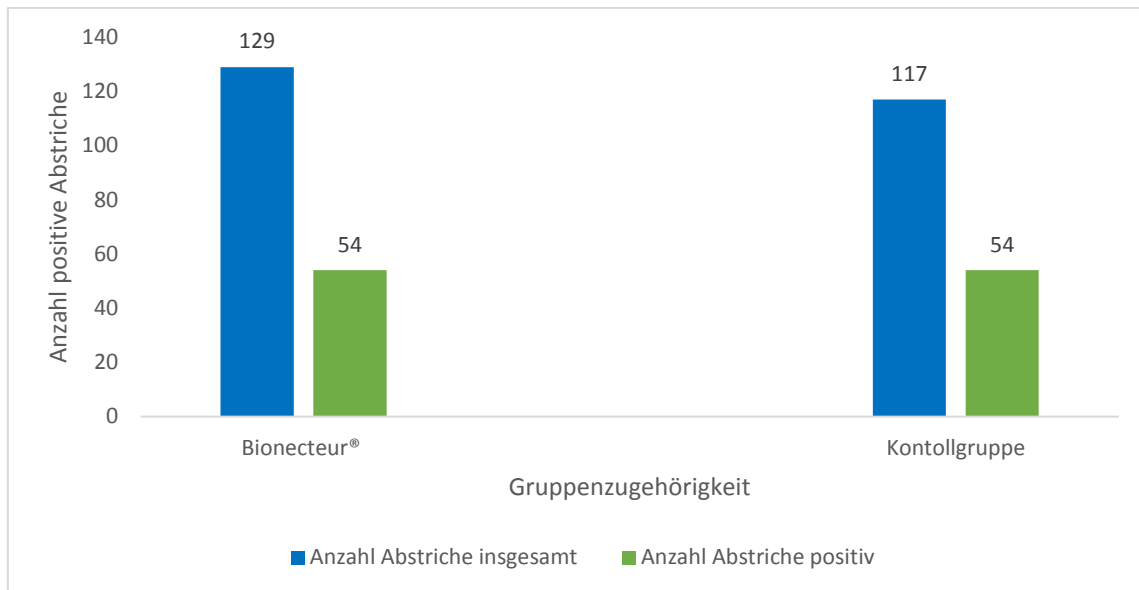


Abbildung 15: Anzahl positiver Abstriche in beiden Gruppen (gesamt)

Differenziert in Abstriche am ZVK und an der ART ergab dies folgende Werte: Positive Abstriche in der Bionecteur®- Gruppe wurden am ZVK 31 (24%), an der Arterie 23 (17,8%) nachgewiesen. In der Kontrollgruppe waren es am ZVK 37 (31,6%) und an der Arterie 17 (14,5%) positive Abstriche.

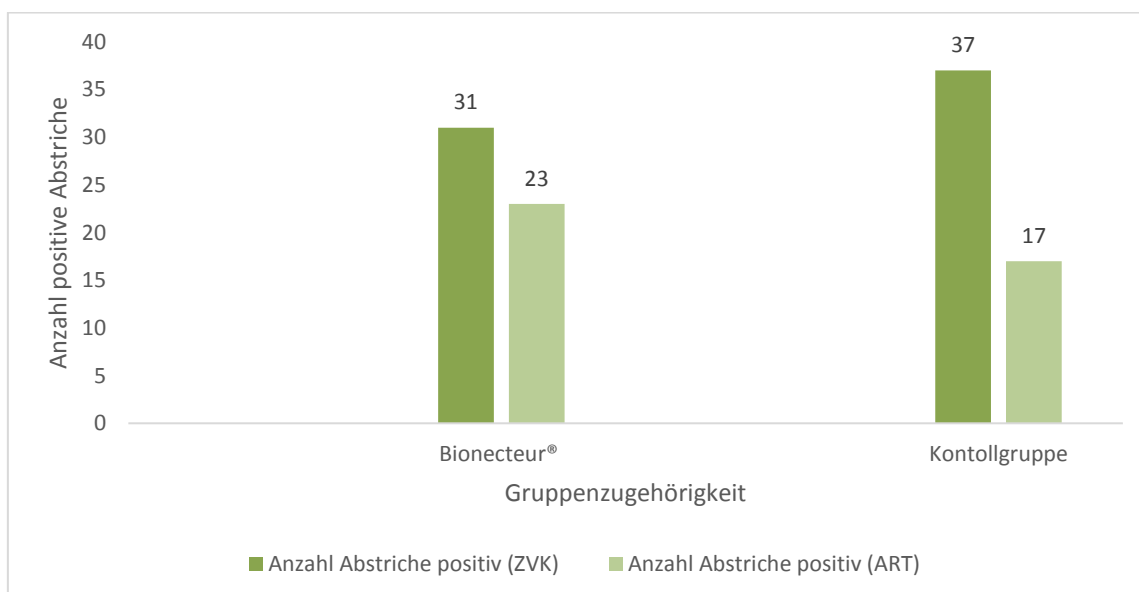


Abbildung 16: Anzahl positive Abstriche an ZVK und ART in beiden Gruppen

3.2.4 Anzahl positive Blutkultur in beiden Gruppen

Blutkulturen im Verlauf wurden bei Patienten beider Gruppen nach positivem Abstrich am ZVK bzw. an der ART und gleichzeitig vorliegender klinischer Symptomatik im Sinne einer primären Sepsis abgenommen. Hier zeigte sich, dass im Verlauf insgesamt 6 Blutkulturen positiv getestet wurden. 2 Blutkulturen in der Bionecteur®- und 4 Blutkulturen in der Kontrollgruppe zeigten ein positives Ergebnis.

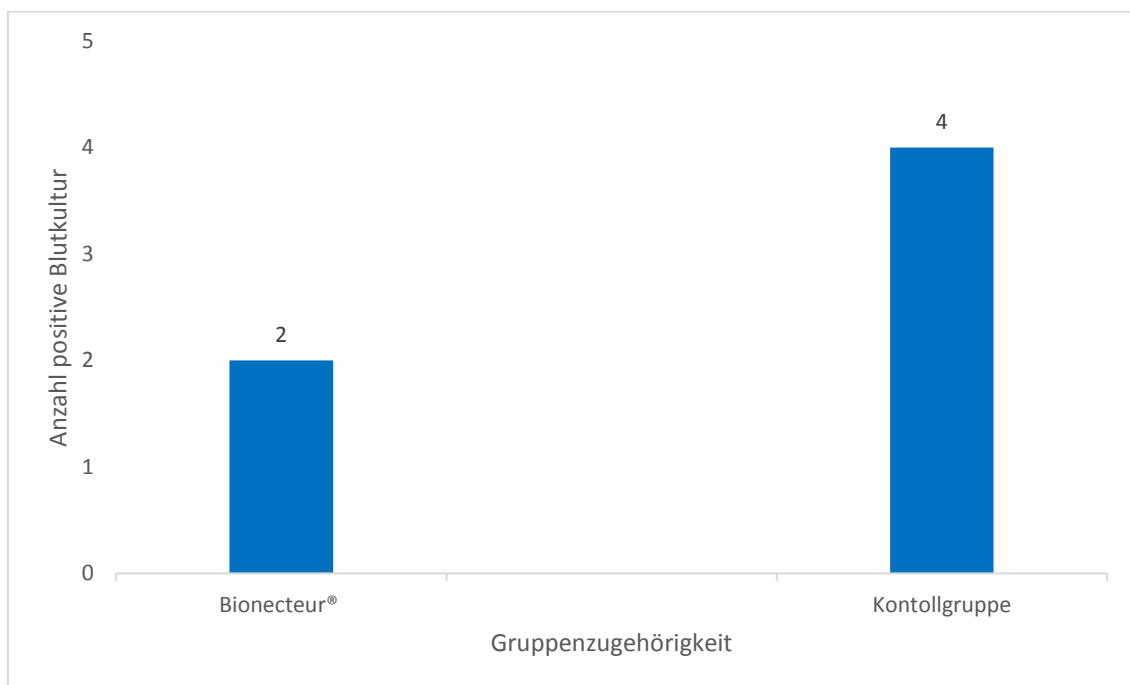


Abbildung 17: positive Blutkultur im Verlauf

Davon positive Blutkulturen bei zusätzlich positivem Abstrich am ZVK bzw. an der arteriellen Kanüle mit identischem Keimnachweis und damit Nachweis einer CRBSI, lagen in 3 Fällen vor. Zwei CRBSI konnten in der Bionecteur®- und eine CRBSI in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

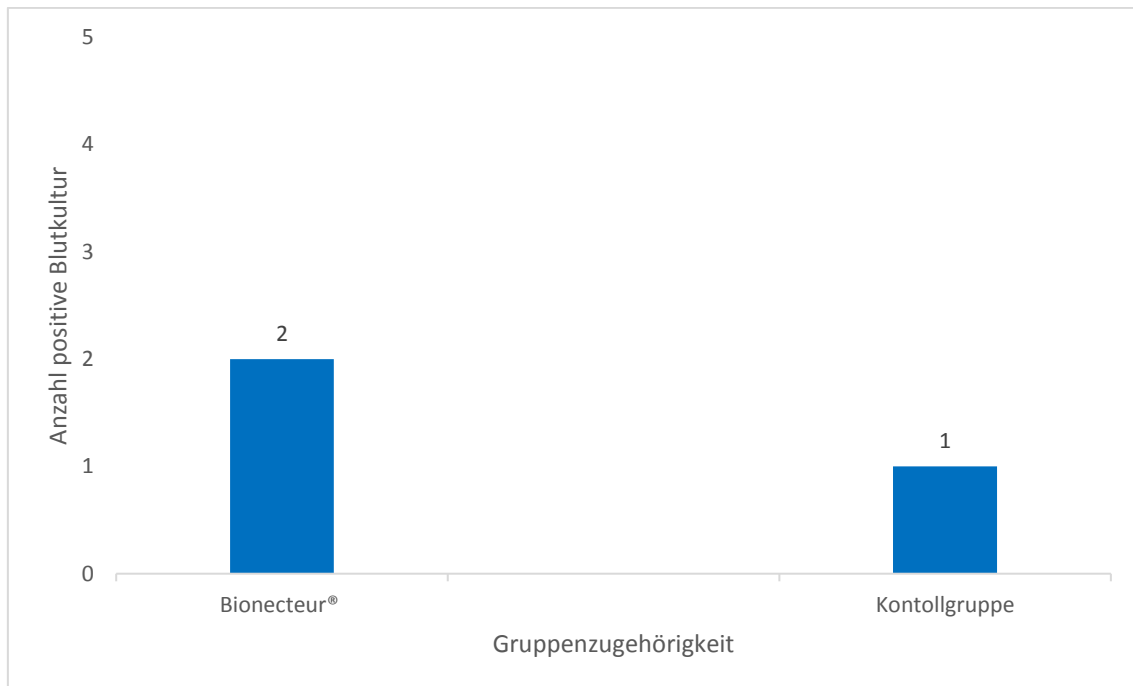


Abbildung 18: positive Blutkultur bei CRBSI

3.2.5 Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate bei Patienten mit und ohne Bionecteur®

Bei 3 von 47 Patienten konnte eine CRBSI nachgewiesen werden. Das entspricht 6,38%.

Davon wurden 2 CRBSI in der Bionecteur®- Gruppe nachgewiesen. Damit ergibt sich hier eine Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate von 3,9 pro 1000 Kathetertage.

In der Kontrollgruppe wurde 1 CRBSI nachgewiesen, die Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate beläuft sich hier auf 1,8 pro 1000 Kathetertage.

Tabelle 23: Anzahl ZVK-Tage und Anzahl CRBSI

	Anzahl der ZVK-Tage (d)	Anzahl primäre Sepsis-Fälle (CRBSI)
Bionecteur®	504	2
Kontrollgruppe	559	1

Ergebnisse

$$\text{Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate} = \frac{\text{Anzahl primäre Sepsis-Fälle bei Patienten mit ZVK}}{\text{Anzahl der ZVK-Tage}} \times 1000$$

$$\begin{aligned} \text{Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate} &= \frac{2}{504} \times 1000 \\ &= 3,9 \text{ (Bionecteur®)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Katheter-assoziierte primäre Sepsisrate} &= \frac{1}{559} \times 1000 \\ &= 1,8 \text{ (Kontrollgruppe)} \end{aligned}$$

Im Mann-Whitney-Test ergibt sich damit für das Auftreten einer CRBSI mit $p=0,580$ kein signifikanter Unterschied für beide Gruppen.

Tabelle 24: CRBSI (Mann-Whitney-Test)

	Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CRBSI	Bionecteur®	24	24,46	587,00
	Kontrollgruppe	23	23,52	541,00
	Gesamt	47		

	CRBSI
Mann-Whitney	265,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,580

3.2.6 Anzahl Katheterwechsel

Ein Katheterwechsel bzw. eine Katheter-Neuanlage erfolgte bei Nachweis einer CRBSI, bzw. Dislokation oder eingeschränkter Funktion der Gefäßkatheter. In der Bionecteur®- Gruppe wurden in 58,3% neue ZVKs und in 66,6% neue ART gelegt. In der Kontrollgruppe wurden entsprechend in 69,6% ZVKs und in 60,9% ART neu angelegt.

Tabelle 25: Anzahl Katheterwechsel ZVK (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl Katheterwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	10	41,7
1	7	29,2
2	4	16,7
3	2	8,3
4	1	4,2
Gesamt	24	100,0

Tabelle 26: Anzahl Katheterwechsel ART (Bionecteur®-Gruppe)

Anzahl Katheterwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	8	33,3
1	9	37,5
2	5	20,8
3	2	8,3
Gesamt	24	100,0

Table 27: Anzahl Katheterwechsel ZVK (Kontrollgruppe)

Anzahl Katheterwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	7	30,4
1	8	34,8
2	3	13,0
3	4	17,4
5	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Table 28: Anzahl Katheterwechsel ART (Kontrollgruppe)

Anzahl Katheterwechsel	Häufigkeiten (Anzahl Patienten)	Prozent (%)
0	9	39,1
1	4	17,4
2	7	30,4
3	2	8,7
4	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Im Mann-Whitney-Test beträgt der p-Wert bei einem Signifikanzniveau von 0,05 bezogen auf die durchgeführten Katheterwechsel für den ZVK $p=0,423$ und für die ART $p=0,714$. Damit besteht für die Anzahl der durchgeführten Katheterwechsel kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Tabelle 29: Anzahl Katheterwechsel (Mann-Whitney-Test)

	Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Anzahl Katheterwechsel ZVK	Bionecteur	24	22,50	540,00
	Kontrollgruppe	23	25,57	588,00
	Gesamt	47		
Anzahl Katheterwechsel ART	Bionecteur	24	23,31	559,50
	Kontrollgruppe	23	24,72	568,50
	Gesamt	47		

	Anzahl Katheterwechsel ZVK	Anzahl Katheterwechsel ART
Mann-Whitney	240,000	259,500
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,423	,714

3.2.7 Nachgewiesene Pathogene der entnommenen Abstriche und Blutkulturen

Die mikrobiologische Analyse der Pathogene, die auf Grund der durchgeführten Abstriche am ZVK und an der ART isoliert werden konnten, zeigte in der Bionecteur®- Gruppe das in **Abbildung 19** und **Abbildung 20** dargestellte Keimspektrum.

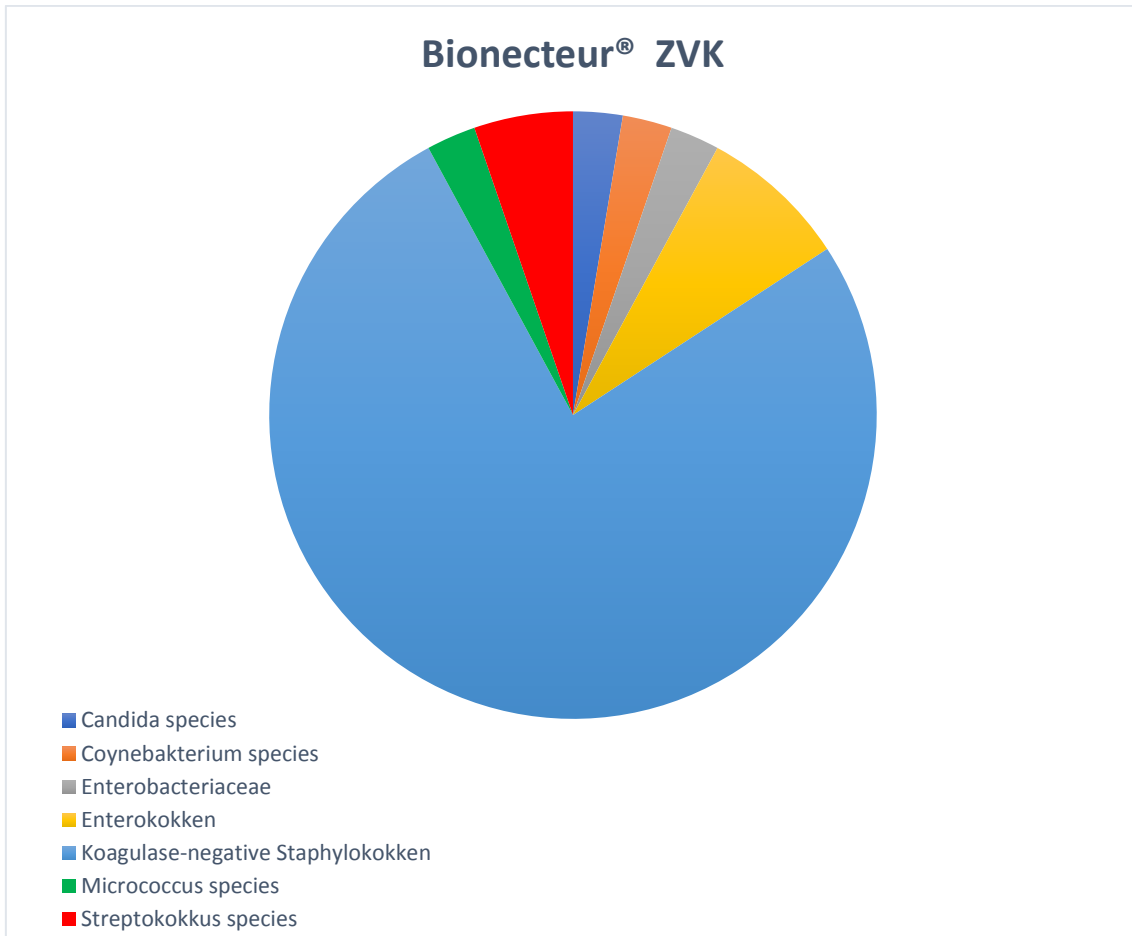


Abbildung 19: Keimspektrum ZVK (Bionecteur®-Gruppe)

Am ZVK konnten in 76,5% der Fälle vor allem Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden. In 7,9% waren es Enterokokken, in 5,3% Streptokokken und zu je 2,6% Erreger wie Candida spp., Enterobacteriaceae, Corynebakterium spp. und Micrococcus spp.

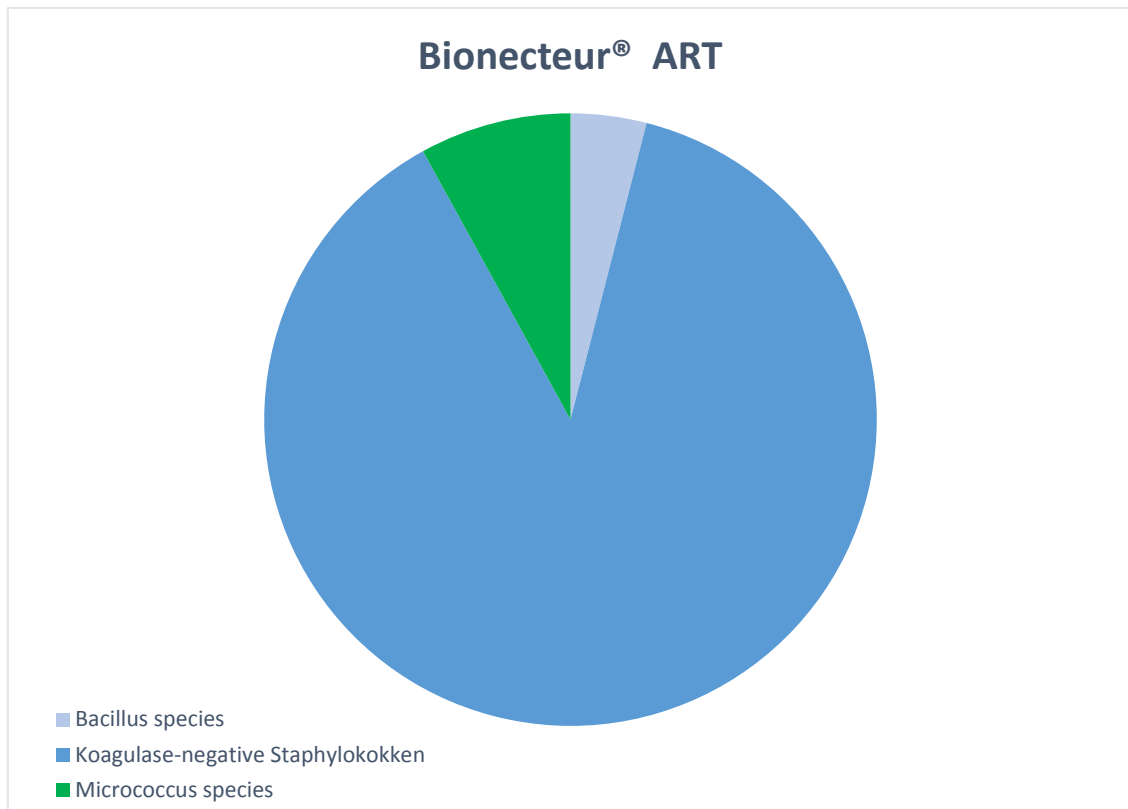


Abbildung 20: Keimspektrum ART (Bionecteur®-Gruppe)

Bei der ART in der Bionecteur®- Gruppe war das Keimspektrum geringer. Zu 88% konnten auch hier Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden. Bei 8% *Micrococcus* spp. und bei 4% *Bacillus* spp.

Das Ergebnis der mikrobiologischen Analyse der Abstriche in der Kontrollgruppe zeigte für ZVK und ART das in **Abbildung 21** und **Abbildung 22** dargestellte Keimspektrum.



Abbildung 21: Keimspektrum ZVK (Kontrollgruppe)

Auch hier wurden am ZVK mit 79,5% hauptsächlich Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. Bei 6,8% konnten Streptokokken spp., bei je 4,5% konnten Bacillus und Micrococcus spp. und bei je 2,2% konnten Candida spp., Corynebakterium spp., Enterokokken sowie Koagulase-positive Staphylokokken nachgewiesen werden.

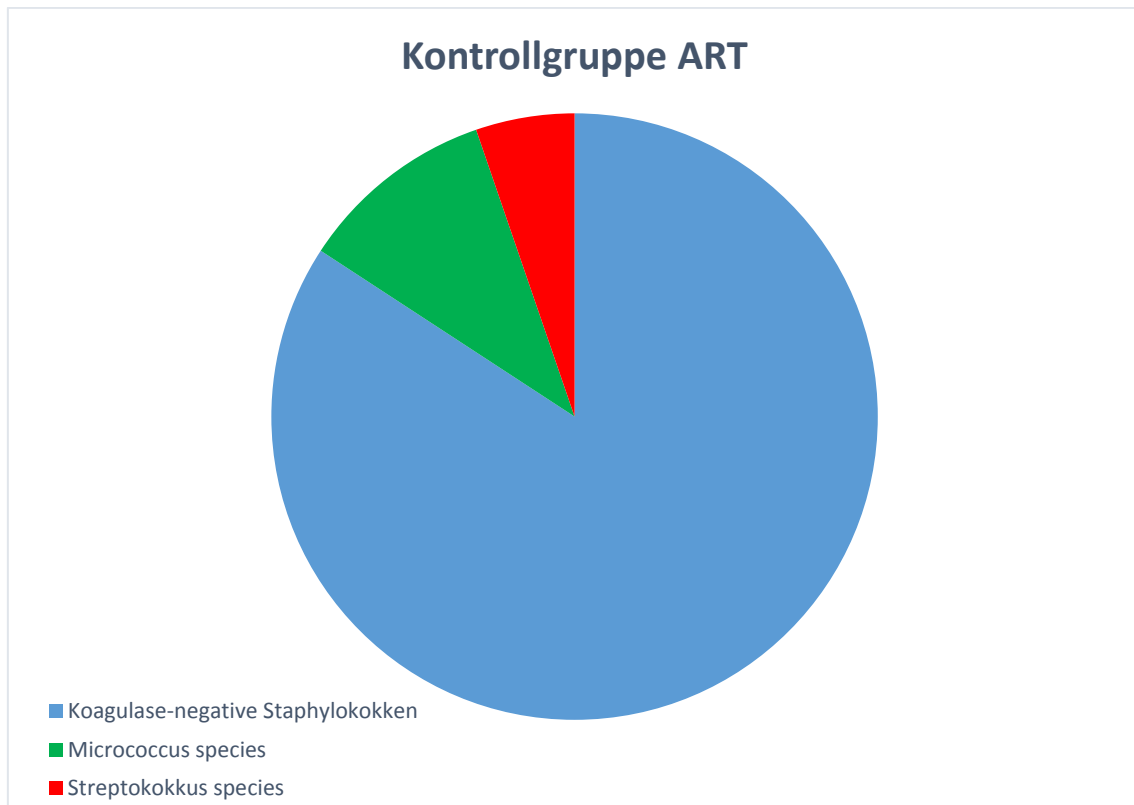


Abbildung 22: Keimspektrum ART (Kontrollgruppe)

An der ART in der Kontrollgruppe war das Keimspektrum im Vergleich zum ZVK ebenfalls geringer. Bei 84,2% wurden Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. Bei 10,5% waren es *Micrococcus* spp. und bei 5,3% Streptokokken, die nachgewiesen werden konnte.

In **Abbildung 23** und **Abbildung 24** ist die Verteilung der bei den positiven Abstrichen nachgewiesenen Erregern an ZVK und ART für beide Gruppen zusammen dargestellt.



Abbildung 23: Keimspektrum ZVK gesamt

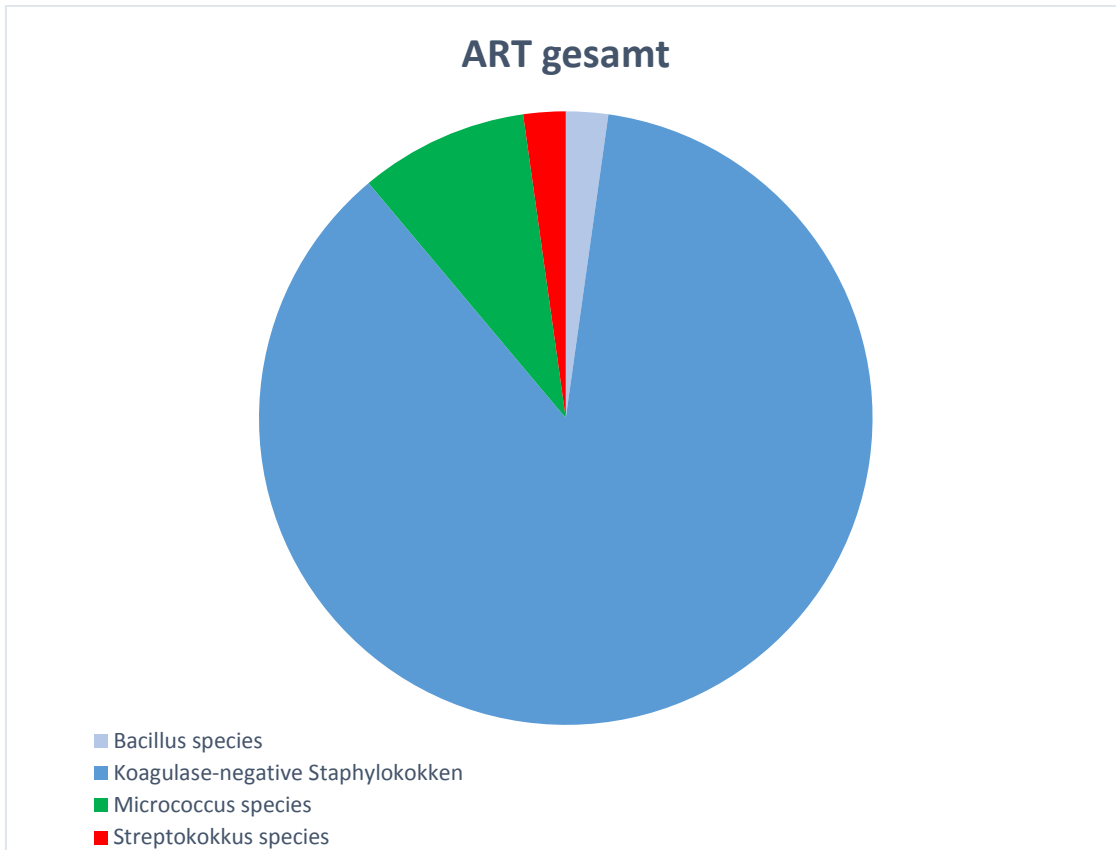


Abbildung 24: Keimspektrum ART gesamt

Bei der Analyse der Blutkulturen zeigte sich Folgendes. In der Bionecteur®-Gruppe gab es zwei, in der Kontrollgruppe vier positive Blutkulturen ohne Nachweis einer CRBSI. Die mikrobiologische Analyse der nachgewiesenen Pathogene ergab folgendes Keimspektrum:

Tabelle 30: Keimspektrum Blutkultur gesamt (Bionecteur®-Gruppe)

Positive Blutkultur (n=2)	Pathogene
	S. epidermidis
	S. capitis

Tabelle 31: Keimspektrum Blutkultur gesamt (Kontrollgruppe)

Positive Blutkultur (n=4)	Pathogene
	S. hominis, Propionibacterium spp S. epidermidis E. coli, S. capitis S. epidermidis

Das Keimspektrum der positiven Blutkulturen bei Nachweis einer CRBSI ergab folgende Pathogene:

Tabelle 32: Keimspektrum Blutkultur CRBSI (Bionecteur®-Gruppe)

Positive Blutkultur bei CRBSI (n=2)	Pathogene
	S. epidermidis S. capitis

Tabelle 33: Keimspektrum Blutkultur CRBSI (Kontrollgruppe)

Positive Blutkultur bei CRBSI (n=1)	Pathogene
	S. epidermidis

3.3 Outcome

3.3.1 Liegedauer

Schaut man sich die Dauer des Intensivaufenthaltes der Patienten beider Gruppen an, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Gemessen in Tagen zeigt sich in der Bionecteur®- Gruppe eine Range der Liegedauer mit einem Minimum von 5 Tagen und einem Maximum von 51 Tagen. In der Kontrollgruppe ein Minimum von 6 Tagen und ein Maximum von 56 Tagen.

Der Median liegt dabei bei 18,5 (Bionecteur®- Gruppe) bzw. bei 23 (Kontrollgruppe) Tagen.

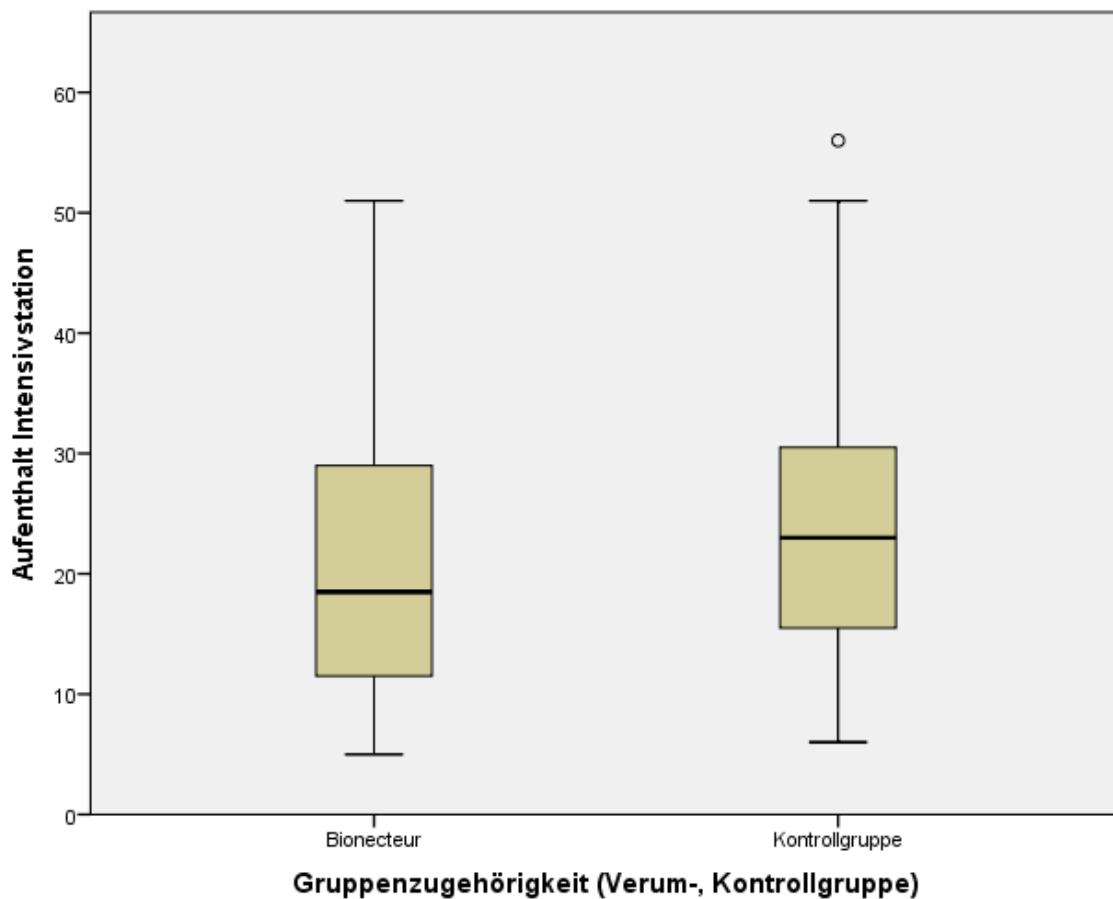


Abbildung 25: Liegedauer Intensivstation

Im Mann-Whitney-Test ergibt sich für die Liegedauer der Studienpatienten auf der Intensivstation ein p-Wert von 0,287. Damit ergibt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Tabelle 34: Liegedauer (Mann-Whitney-Test)

	Gruppenzugehörigkeit (Verum-, Kontrollgruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Aufenthalt	Bionecteur®	24	21,92	526,00
Intensivstation	Kontrollgruppe	23	26,17	602,00
	Gesamt	47		

	Aufenthalt Intensivstation
Mann-Whitney	226,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,287

Die Patienten, bei denen eine CRBSI nachgewiesen wurde, zeigten in beiden Gruppen eine längere Liegedauer. In der Bionecteur®- Gruppe beläuft sich dabei der Aufenthalt auf 30 bzw. 29 Tage, in der Kontrollgruppe auf 42 Tage.

Tabelle 35: Liegedauer bei nachgewiesener CRBSI

	Liegedauer (d) bei CRBSI
Bionecteur®	30
	29
Kontrollgruppe	42

Im Mann-Whitney-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,064 bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Damit gibt es keinen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation für Patienten mit einer nachgewiesenen CRBSI.

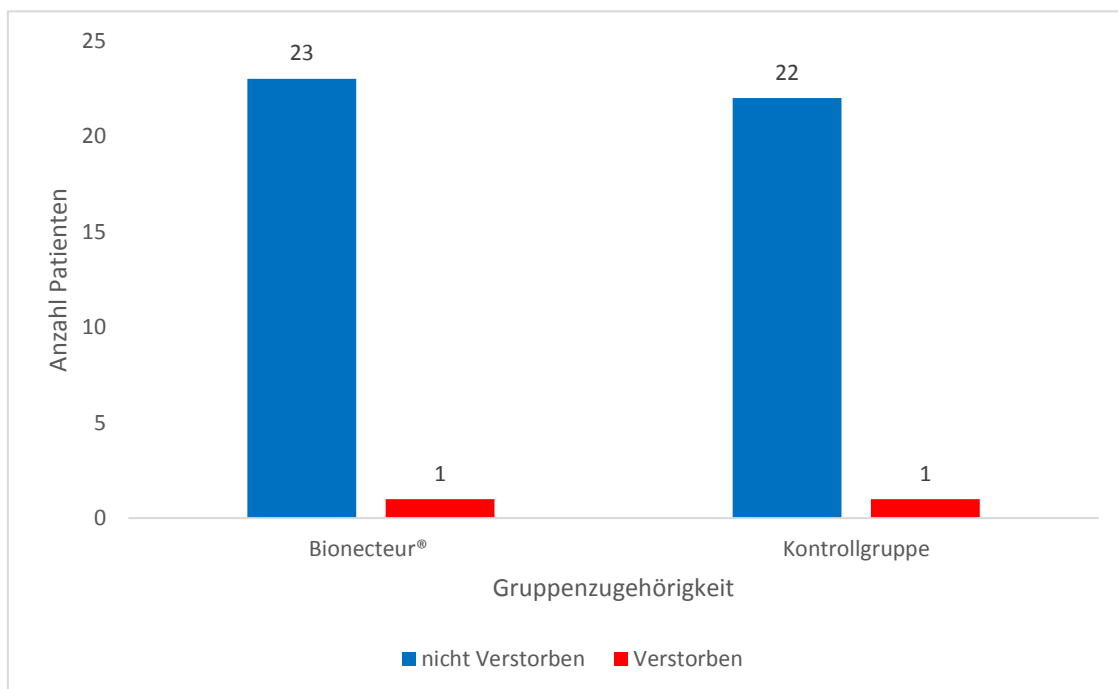
Tabelle 36: Liegedauer bei nachgewiesener CRBSI (Mann-Whitney-Test)

	Nachweis CRBSI	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Aufenthalt	Keine CRBSI	44	23,03	1013,50
Intensivstation bei CRBSI	CRBSI	3	38,17	114,50
	Gesamt	47		

	Aufenthalt Intensivstation
Mann-Whitney	23,500
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,064

3.3.2 Exitus

Studienunabhängig sind im Verlauf ihres Intensivaufenthaltes zwei Patienten aufgrund ihrer Erkrankung verstorben. Ein Patient in der Bionecteur®- und ein Patient in der Kontrollgruppe.

**Abbildung 26:** Mortalität

4 Diskussion

Katheter-assoziierte Infektionen (CRBSI) sind eine häufige Komplikation bei Patienten auf Intensivstationen. Diese Patienten bedürfen einer intensivmedizinischen Behandlung und werden dafür u.a. mit intravasalen Kathetern versorgt. Die Infektionen haben nicht nur Auswirkungen auf den Patienten selbst und verursachen unter Umständen eine erhöhte Mortalität, sondern auch auf das Krankenhaus bzgl. einer verlängerten Liegedauer der Patienten und vermehrter Kosten [1], [35].

Zur Prävention der Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, u.a. die Verwendung nadelfreier Konnektionsstücke, die durch weniger häufige Diskonnektionen am Katheter, bspw. bei der Medikamentengabe, zu einer verminderten Keimverschleppung am Katheter führen sollen. Abhängig davon ist jedoch auch ein korrekter hygienischer Umgang mit diesen Konnektionsstücken.

Bisher wurde das nadelfreie Konnektionsstück Bionecteur® der Firma Vygon bzgl. seiner Sicherheit getestet und zur Benutzung am Patienten freigegeben. Die Bionecteur®- Studie war nun die erste in vivo-Studie, die untersucht hat, ob die Verwendung eines solchen Konnektionsstückes die Rate an Katheter-assoziierten Infektionen beeinflussen kann.

4.1 Stellenwert und Auswirkungen der Katheter-assoziierten Infektionen

Katheter-assoziierten Infektionen sind eine der häufigsten nosokomialen Infektionen auf deutschen Intensivstationen. Die bereits genannten Auswirkungen, wie erhöhte Kosten, verlängerter Intensiv- und damit auch Krankenhausaufenthalt bis hin zu einer erhöhten Mortalität sind belastend für Patienten und Gesundheitssystem. Daher hat die Prävention der Katheter-assoziierten Infektionen einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie von Patienten auf der Intensivstation, um deren Folgen möglichst zu vermeiden.

In der Bionecteur®- Studie ist bzgl. der Auswirkungen der CRBSI vor allem der prolongierte Aufenthalt auf der Intensivstation der Patienten mit Katheter-assoziierten Infektionen zu nennen.

4.1.1 Aufenthaltsdauer bei Patienten mit CRBSI

Eine der Folgen der CRBSI ist die dadurch bedingte verlängerte Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation. Bei den Patienten der Bionecteur®- Studie wurde in beiden Gruppen für den Intensivaufenthalt insgesamt eine ähnlich lange Liegezeit beobachtet. Unter Verwendung des Bionecteur® konnte demzufolge kein Unterschied bzgl. eines verlängerten Intensivaufenthalts im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die Studienpatienten, bei denen allerdings eine CRBSI diagnostiziert wurde, hatten in beiden Gruppen in Bezug auf den jeweiligen Median einen deutlich längeren Intensivaufenthalt. In der Bionecteur®-Gruppe lagen die zwei Patienten mit nachgewiesener CRBSI 10,5 bzw. 11,5 Tage länger auf der Intensivstation, in der Kontrollgruppe 19 Tage im Vergleich zu den Patienten ohne CRBSI. Bei einem p-Wert von 0,065 konnte allerdings knapp kein signifikant längerer Intensivaufenthalt bei Patienten mit CRBSI im Vergleich zu den Patienten ohne CRBSI nachgewiesen werden.

Einen prolongierten Intensivaufenthalt von 10 Tagen bei Patienten mit CRBSI konnten auch Kaye et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie zeigen [57]. In Deutschland liegt die verlängerte Liegedauer bei Patienten mit einer Katheter-assoziierten Infektion, wie eingangs erwähnt, im Mittel bei 7 Tagen [35]. In einer Kohortenstudie von Vrijens et al. wurde ein prolongierter Krankenhausaufenthalt bei Patienten im Allgemeinen mit im Krankenhaus erworbenen Bakteriämien von 9,9 Tagen ermittelt [58]. Laut Pirson et al. im Mittel sogar von bis zu 21,1 Tagen [59].

Die Mehrkosten bedingt durch eine längere Aufenthaltsdauer wurden in der Bionecteur®- Studie nicht untersucht. Allerdings bedeuten Katheter-assoziierte Infektionen eine relevante wirtschaftliche Belastung, was auch Blot et al. in einer

Studie mit einem signifikanten Anstieg der Krankenhauskosten bei Patienten mit CRBSI zeigen konnten [60].

4.1.2 Mortalität bei CRBSI

Bezüglich der Mortalität, bedingt durch eine CRBSI, ist es schwierig, eine eindeutige Aussage zu machen, da der Verlauf einer CRBSI von unterschiedlichen Einflussfaktoren abhängig ist. Zu nennen sind hier das Alter, die Schwere der Grunderkrankung und die bestehenden Komorbiditäten, aber auch die individuelle Konstitution des Patienten bzw. der Allgemeinzustand, die ursächlichen Pathogene für eine CRBSI, sowie Art und Beginn einer entsprechenden Therapie [57], [61].

In der Bionecteur®- Studie sind 2 Patienten verstorben, bei denen allerdings keine CRBSI nachgewiesen worden war. Bei diesen Patienten war vielmehr die Schwere der Grunderkrankung ursächlich für das Versterben. Die Patienten in der Bionecteur®- Studie mit nachgewiesener CRBSI konnten nach prolongiertem Intensivaufenthalt im Verlauf auf die Normalstation verlegt werden.

Eine Aussage zur Mortalität bedingt durch eine CRBSI unter Verwendung des Bionecteur® als nadelfreies Konnektionsstück, kann nach Durchführung dieser Studie somit nicht gemacht werden.

4.1.3 Risiko Sepsis bei positiver Blutkultur

Blutkulturen werden als diagnostische Maßnahme zum Nachweis einer systemischen Infektion bei klinischem Verdacht auf eben diese abgenommen. Ursächlich für eine systemische Infektion können Krankheitsbilder unterschiedlichster Genese sein. Auch einliegende Fremdkörper, allen voran Gefäßkatheter, können eine primäre Sepsis induzieren. Ist eine Blutkultur positiv, so ist zu differenzieren, ob es sich tatsächlich um eine Bakteriämie handelt oder ob die Blutkultur im Sinne einer Kontamination falsch positiv ist. Dabei hilfreich ist das Keimspektrum, das sich nach Bebrüten der Blutkulturen ergibt. Hierbei

lässt ein Nachweis von Keimen der Hautflora in den meisten Fällen eine Kontamination vermuten [62]. Ob eine Blutkultur kontaminiert wurde, ist unter anderem abhängig von der Abnahmetechnik und dem abnehmenden Personal. Bei der Abnahme einer Blutkultur ist hygienisches Arbeiten außerordentlich wichtig. Vor allem das Desinfizieren der Haut vor Punktion mit Beachtung der entsprechenden Einwirkzeit hat großen Stellenwert [63]. Die Kontaminationsrate bei geschultem Personal im Vergleich zu nicht geschultem Personal ließ sich in Studien als niedriger nachweisen [64].

In der Bionecteur®- Studie wurden nach positivem Abstrich an den einliegenden Gefäßkathetern dann Blutkulturen abgenommen, wenn es klinisch den Verdacht auf eine systemische Infektion, im Sinne der bis dahin aktuellen Sepsiskriterien gab. Insgesamt wurden 6 Blutkulturen positiv getestet. Bei 50% ließen sich unterschiedliche Erreger am Abstrich und in der Blutkultur isolieren, deren Keimspektrum eher dem einer Kontamination zuzuordnen war. Bei den anderen 50% konnte jedoch derselbe Keim in der Blutkultur nachgewiesen werden, der auch an einem der einliegenden Katheter isoliert werden konnte. Die hier isolierten Pathogene waren Keime der residenten Hautflora. In Zusammenschau der Befunde und des klinischen Bildes einer Infektion der Patienten, lag in diesen Fällen eine primäre Sepsis bedingt durch eine CRBSI vor.

4.1.4 Kontamination und Keimspektrum

In der Bionecteur®- Studie wurden insgesamt 108 Abstriche, die an den einliegenden Kathetern sowohl am ZVK als auch an der peripher arteriellen Kanüle durchgeführt wurden, positiv getestet. Das entspricht bei einer Gesamtzahl der Abstriche von $n = 246$ einem Prozentsatz von 43,9% der Abstriche, die somit einen positiven Keimnachweis in der mikrobiologischen Auswertung erbracht haben. In beiden Gruppen war die Anzahl der positiven Abstriche gleich groß. Bei der Mehrzahl dieser Patienten zeigte sich allerdings im Verlauf kein klinischer Hinweis auf ein septisches Geschehen, weshalb keine Blutkulturen auf Grund eines als positiv getesteten Abstriches entnommen

wurden. Zieht man die positiven Abstriche bei erwiesener CRBSI ab, bleibt ein Erregernachweis von ca. 42% bestehen, der am ehesten einer Kontamination zuzuschreiben ist.

Die hohe Anzahl an positiven Abstrichen ohne Nachweis einer systemischen Infektion zeigt, dass es zu einer relevanten Kontamination an den Kathetern bzw. deren Konnektionsstücken kommen kann. Gründe dafür gibt es verschiedene. Die Katheter sind nur an ihrer Einstichstelle mit einem sterilen Pflaster versorgt. Distal der Kathetereinstichstelle kann folglich durch Kontakt mit Patientenhaut oder -kleidung eine Kontamination auftreten. Im Rahmen der personalbezogenen Risikofaktoren kann die Manipulation am Katheter, wie bspw. bei Abnehmen von Blut, Verabreichen von Medikamenten, sowie bei der Durchführung von Verbands- und Systemwechseln eine Kontamination verursachen. Je nachdem, wie gut der Personalschlüssel und damit die verfügbare Zeit für die Patientenversorgung und adäquate hygienische Maßnahmen sind, wird das Risiko einer Kontamination beeinflusst [27]. Eine Studie von Kochanek et al. hat herausgefunden, dass der Personal-Patienten-Schlüssel auf deutschen Intensivstationen bei 1:2,47 liegt. Damit, und auch durch die immer höheren Arbeitsbelastungen, wird man den empfohlenen Hygienevorschriften manchmal nicht gerecht [65]. In der hier dargestellten Studie war der Personal-Patienten-Schlüssel kleiner 1:2 und kann damit als Ursache ausgeschlossen werden. Allerdings ist zu beachten, dass ein einwandfreies hygienisches Arbeiten unter realistischen Bedingungen nicht immer möglich ist. Eine deutlich erhöhte Arbeitsbelastung kann ein Risikofaktor für nosokomiale Infektionen sein [29]. Bei einem Maximalversorger mit einer großen anästhesiologischen Intensivstation, wie der des Universitätsklinikums Tübingen, die viele akut kranke Patienten mehrerer chirurgischer Disziplinen versorgt, sind viele Untersuchungen, Interventionen, Transporte und Pflegemaßnahmen nötig, die eine häufige Manipulation an den Gefäßkathetern und deren Lumina und den Konnektionsstücken mit sich bringt.

Was das Keimspektrum betrifft, so sind es vor allem die Keime der physiologischen Hautflora, die häufig an den Kathetern nachgewiesen werden können, allen voran die Koagulase-negative Staphylokokken, vor allem bei

länger einliegenden Kathetern [66], die im Rahmen einer Kontamination auftreten können. Dies konnten auch wir in der Bionecteur®- Studie zeigen. Die Koagulase-negative Staphylokokken waren mit Abstand die am häufigsten nachgewiesenen Pathogene, gefolgt von anderen Hautkeimen (bspw. *Corynebakterium* spp und *Micrococcus* spp) sowie Enterokokken und *Candida* spp..

Wie zu Beginn erwähnt, unterscheiden sich die isolierten Pathogene an zentralen Venenkathetern und peripher arterieller Kanülen hinsichtlich ihres Spektrums so gut wie nicht [33]. Dies entspricht auch unseren Ergebnissen. Die nachgewiesenen Erreger an ZVK und arterieller Kanüle waren in Bezug auf die Hautkeime nahezu identisch. Lediglich am ZVK, im Vergleich zur arteriellen Kanüle, konnte in beiden Gruppen ein etwas breiteres Spektrum an Erregern (Enterokokken, *Bacillus* spp., *Enterobacteriaceae*) festgestellt werden. Dies zeigte sich etwas deutlicher bei den Abstrichen am ZVK in der Kontrollgruppe. Ursächlich für das breitere Erregerspektrum an den zentralen Venenkathetern könnte die häufiger Manipulation sein, da im Gegensatz zur arteriellen Kanüle hier Medikamentengabe und Blutentnahmen stattfinden.

Das Keimspektrum der im Verlauf der Studie durchgeführten Blutkulturen entsprach im Prinzip dem, der durchgeführten Abstriche. Auch hier wurden hauptsächlich Keime der physiologischen Hautflora isoliert, vor allem Koagulase-negative Staphylokokken. In der Bionecteur®- Studie wurden die Blutkulturen über einen sterilen Drei-Wege-Hahn entnommen. Bei nicht sorgfältigem Entnehmen einer Blutkultur kann es dabei zur Kontamination und damit zu einem falsch positiven Ergebnis in der mikrobiologischen Analyse kommen [67].

Die isolierten Pathogene der positiven Blutkulturen bei nachgewiesener CRBSI waren ausschließlich Koagulase-negative Staphylokokken und entsprachen in Häufigkeit und Vorkommen annähernd dem eingangs genannten Keimspektrum der Katheter-assoziierten Infektionen (s. **Tabelle 1**).

4.2 KRINKO: aktuelle Empfehlungen von 2017

Die Bionecteur®- Studie wurde 2014 - 2015 noch nach den Empfehlungen der KRINKO von 2002 durchgeführt.

Im Vergleich zu den Empfehlungen der KRINKO von 2002, werden in den Empfehlungen der KRINKO von 2017 [68] einzelne Punkte hervorgehoben bzw. neu aufgeführt. Wesentliche Änderungen werden im Folgenden zusammengefasst.

Zu erwähnen ist bspw. die Schulung von Mitarbeitern im Umgang mit Gefäßkathetern. Es wird dargestellt, dass ein unzureichender Personalstand und auch der Stand der Ausbildung Einfluss auf das Risiko einer CRBSI haben kann. Standards und deren korrekte Umsetzung werden als wichtige Präventionsziele für die Sicherheit der Patienten genannt. Nur wenn man das richtige Vorgehen lernt und dieses vermittelt wird, kann ein korrekter Umgang mit Gefäßkathetern durchgeführt werden. Die Empfehlungen zur Katheteranlage unterscheiden sich nicht relevant zu den vorherigen. Maximale Barrieremaßnahmen wie Haube, Mund-Nasen-Schutz, steriler Kittel, sterile Handschuhe und ein großes Loch Tuch zum Abdecken, sowie eine adäquate Hautantiseptik mit Beachten der Einwirkzeit haben weiterhin einen hohen Stellenwert. Nach wie vor sollte die Indikation für einen Mehrlumenkatheter streng überprüft werden. Antimikrobiell beschichtete ZVKs können die Rate an CRBSI reduzieren, werden allerdings nur für besonders gefährdete Patienten nach ärztlicher Risikoanalyse und individuellen Kriterien im Einzelnen empfohlen. Es wird auf Grund der Studienlage klar dargestellt, dass moderne Präventionsbündel auch ohne spezielle beschichtete Katheter die Rate an CRBSI nachhaltig reduzieren können. Somit stellen sie einen wichtigen Faktor in der Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen dar. Ein Großteil der ZVKs kann bei systematischer Reevaluation bzgl. deren Notwendigkeit früher entfernt werden. Es wird empfohlen, dies in die Visitenroutine mit aufzunehmen. Von einem routinemäßigen Wechsel der ZVKs nach definierter Liegezeit wird weiterhin abgeraten. Das Intervall für den regelmäßigen Wechsel der Infusionsleitungen wurde von 72 Stunden auf 96 Stunden erhöht. Infusionssysteme mit lipidhaltigen Lösungen sollten wie gehabt alle 24 Stunden gewechselt werden.

Die neuen Empfehlungen im Umgang mit peripher arteriellen Kathetern begründen sich auf dem vergleichbaren Risiko für eine CRBSI wie bei zentralen Venenkathetern. Zur Anlage eines femoralen peripher arteriellen Katheters werden auf Grund des erhöhten Infektionsrisikos nicht nur sterile Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz und Lochtuch, sondern auch ein steriler Kittel, Haube und ein großes Abdecktuch empfohlen. Da kontrollierte Studien fehlen, kann zur Liegedauer der arteriellen Katheter keine Empfehlung gegeben werden. Ebenso wie bei nicht mehr benötigten ZVKs sollen bei fehlender Notwendigkeit der arteriellen Katheter auch diese nach wie vor zeitnah entfernt werden. Bevorzugt werden geschlossene Systeme zur arteriellen Druckmessung. Hierbei müssen aber die Durchstichmembranen vor Punktion zur Blutentnahme desinfiziert und die Einwirkzeit abgewartet werden. Der Verbandswechsel sollte steril erfolgen, hier gelten für beide Gefäßkatheter die bekannten gleichen Prinzipien.

Auch neu in die Empfehlungen aufgenommen ist der Umgang mit nadelfreien Konnektionsstücken. 2002 konnte die KRINKO einen infektionspräventiven Effekt der nadelfreien Konnektionsstücke noch nicht beurteilen. Auch derzeit kann zum standardisierten Gebrauch von nadelfreien Konnektionsstücken auf Grund der noch unzureichenden Studienlage keine klare Empfehlung gegeben werden. Wenn nadelfreie Konnektionsstücke verwendet werden, so wird unbedingt eine sorgfältige Mitarbeiterschulung im Umgang mit diesen empfohlen, um der Kontamination und damit dem Risiko für eine CRBSI entgegenzuwirken. Vor allen Maßnahmen am ZVK und an den Drei-Wege-Hähnen sind die Hände zu desinfizieren und auch die genannten Medizinprodukte sollen vor Verwendung desinfiziert werden. Der hygienische Umgang mit den Gefäßkathetern und deren Konnektionsstücken sollte in einem Standard festgelegt werden.

Die Durchführung einer prospektiven Surveillance für CRBSI bei Patienten mit einem ZVK wird weiterhin empfohlen. Dieser sollten die aktuellsten Methoden der KISS-Surveillance zugrunde gelegt werden.

4.3 Mitarbeiterschulung und KISS-Erhebung als Qualitätsmerkmal

Die Durchführung der Anlage von Gefäßkathetern und auch die Versorgung mit liegenden Gefäßkathetern findet auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikum Tübingen unter Beachtung der klinikinternen Leitlinien statt. Diese orientieren sich an den Empfehlungen der KRINKO. Die Katheteranlage wird unter sterilen Kautelen bzw. maximalen Barrieremaßnahmen, sowie unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Die Anzahl der nosokomialen Infektionen auf der Intensivstation wird regelmäßig erfasst. Diese Erfassung der Daten für das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) zeigt auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT mit 1,36% ein geringes Auftreten von Katheter-assoziierte Infektionen. Hierbei wurden vor allem die Infektionen bedingt durch zentralvenöse Katheter erfasst. Die niedrige Rate an Katheter-assoziierten Infektionen, lässt man patientenbedingte Einflussfaktoren außer Acht, hängt hauptsächlich von einem adäquaten Umgang mit den Kathetern ab. Anlage, Verbandswechsel, Tausch der Infusionsleitungen, etc., erfolgen auf der anästhesiologischen Intensivstation unter hygienischen Bedingungen. Die klinikinternen Leitlinien sind für die Mitarbeiter im Intranet jederzeit einsehbar. Für die Bionecteur®- Studie wurden die Mitarbeiter der Pflege und Ärzte ausführlich geschult. Vor allem wichtig war dies für den Umgang mit dem Bionecteur® als bisher auf der Intensivstation unbekanntes nadelfreies Konnektionsstück. Wie eingangs erwähnt, haben in vitro - Studien nachgewiesen, dass der Bionecteur® selbst ein sicheres Medizinprodukt und somit für den Einsatz am Patienten zugelassen ist.

Was in unserer Studie gezeigt werden konnte ist, dass die installierten Konnektionsstücke im Verlauf durch Keime besiedelt und somit bakteriell kontaminiert sein können. Dadurch können sie einen Risikofaktor für eine CRBSI darstellen. Führt man allerdings vor Benutzung eine adäquate Desinfektion des Konnektionsstückes durch, so konnten Wright et al. zeigen, dass dadurch eine Kontamination, die Dichte an Pathogenen und die Inzidenz von CRBSI reduziert werden konnten [69]. Der Stellenwert der korrekten Desinfektion vor Verwendung der nadelfreien Konnektionsstücke zeigt, wie wichtig die Durchführung von Mitarbeiterschulungen diesbezüglich ist.

Auch Yebenes et al. konnten zeigen, dass es unabdingbar ist, bei Bestücken der intravasalen Katheter mit nadelfreien Konnektionsstücken, die korrekte Handhabung zu schulen und entsprechend durchzuführen [70]. Dann kann ein durch das Konnektionsstück geschlossenes System das Risiko einer Kontamination und einer ggf. dadurch bedingten CRBSI signifikant reduzieren [55].

Auch während der Bionecteur®- Studie war es jederzeit möglich, die Informationen zum Umgang mit dem Bionecteur® an den Patientenarbeitsplätzen einzusehen.

Die geringe Inzidenz der CRBSI auf der anästhesiologischen Intensivstation zeigt, dass unter Beachtung der Präventionsempfehlungen und danach ausgerichteten klinikinternen Leitlinien (regelmäßiger System- und Verbandswechsel), sowie regelmäßiger Schulungen der Mitarbeiter, ein noch hoher hygienischer Standard im Umgang mit Gefäßkathetern eingehalten werden kann.

4.4 Bionecteur®: Outcome eines nadelfreien Konnektionsstückes auf der Intensivstation

Der Bionecteur® wurde im Rahmen dieser Studie erstmals am Patienten über einen Zeitraum von 16 Monaten getestet und die Inzidenzrate der Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen unter dessen Verwendung untersucht.

Vergleicht man die Anzahl der durchgeführten Abstriche, so wurden in der Bionecteur®- Gruppe mit 52,4% mehr Abstriche entnommen, als in der Kontrollgruppe (47,6%). Ein Systemwechsel wurde häufiger in der Kontrollgruppe (52,7%), als in der Bionecteur®- Gruppe (47,3%) durchgeführt. Nicht bei jedem Systemwechsel wurden durch die Mitarbeiter tatsächlich Abstriche entnommen. Betrachtet man daher die Häufigkeit der Systemwechsel und der dabei durchgeführten Abstriche, konnte gezeigt werden, dass in der Bionecteur®- Gruppe signifikant mehr Abstriche entnommen worden sind ($p=0,008$). Somit war der Bionecteur® bezogen auf eine Kontamination, auf Grund häufiger durchgeführter Abstriche, besser untersucht als die Kontrollgruppe. Bei der

mikrobiologischen Analyse waren in der Bionecteur®- Gruppe 41,9% der an den Gefäßkathetern durchgeführten Abstriche positiv. In der Kontrollgruppe wurden 46,2% der Abstriche positiv getestet. In der Bionecteur®- Gruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr Abstriche durchgeführt, dabei ergaben weniger ein positives Ergebnis in der mikrobiologischen Auswertung. Es konnte in vorliegender Studie demnach kein gehäuftes Auftreten einer Kontamination der Gefäßkatheter gezeigt werden, die mit Bionecturen® ausgestattet waren, im Vergleich mit einer Kontamination der Gefäßkatheter ohne den Bionecteur®. Für die Entwicklung einer CRBSI unter Verwendung des Bionecteur® an den Gefäßkathetern konnten wir Folgendes aufzeigen: Der mikrobiologische Nachweis einer CRBSI mit identischem Keimnachweis am Abstrich und in der Blutkultur gelang bei 3 Patienten. Bei einem Patientenkollektiv von 47 Studienpatienten entspricht dies einem Nachweis für CRBSI von insgesamt 6,38%. Zwei CRBSI gab es in der Bionecteur®- Gruppe. Diese Patienten waren den Fachabteilungen der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, sowie der Anästhesie zugehörig. Die Patienten mussten 29 bzw. 30 Tage intensivmedizinisch behandelt werden. Während dieses Zeitraumes wurden 9 bzw. 10 Systemwechsel und 2 bzw. 4 Katheterwechsel durchgeführt. Für die Bionecteur®- Gruppe ergibt sich unseren Ergebnissen zufolge eine Inzidenz für Katheter-assoziierte Infektionen von 3,9 pro 1000 Kathetertage. In der Kontrollgruppe wurde 1 CRBSI nachgewiesen. Auch dieser Patient gehörte zu der Fachabteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Der Intensivaufenthalt betrug 42 Tage. Es wurden 14 Systemwechsel und 6 Katheterwechsel durchgeführt. Die Inzidenz für Katheter-assoziierte Infektionen in der Kontrollgruppe entspricht hier 1,8 pro 1000 Kathetertage.

Dieses Ergebnis der Inzidenzraten zeigt im Vergleich mit den Daten der aktuellen KISS-Erhebung bei einer Inzidenzrate für ZVK-assoziierte Sepsisfälle von 1,1 pro 1000 Kathetertage [20] eine erhöhte Inzidenz in beiden Gruppen. Allerdings gehen in die Erhebung des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems nur die ZVK-assoziierten Infektionen ein. In der vorliegenden Studie wurden sowohl ZVK- als auch ART-assoziierte Infektionen erfasst.

Für die Bionecteur®- Gruppe ergeben sich zwar mehr CRBSI als in der Kontrollgruppe. Es zeigt sich hier aber kein signifikant ($p=0,580$) häufigeres Vorkommen einer CRBSI, als in der Kontrollgruppe. Dass damit der Bionecteur® ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Katheter-assoziierten Infektion darstellt, kann bei insgesamt 3 CRBSI nach Durchführung dieser Studie allerdings nicht beurteilt werden. Eine klare Aussage bezogen auf die Inzidenzrate von „Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen unter Verwendung eines Konnektionsstückes (Bionecteur®)“ ist vorerst nicht möglich. Wir konnten zwar eine erhöhte Inzidenz für Katheter-assoziierte Infektionen von 3,9 pro 1000 Kathetertage in der Bionecteur®- Gruppe zeigen, allerdings wurde die Studie mit einem Patientenkollektiv von $n=47$ durchgeführt.

Für die Durchführung der Studie waren initial 300 Patienten geplant. Von diesem Patientenkollektiv sollten jeweils 150 Patienten sowohl der Verum- als auch der Kontrollgruppe zugeteilt werden. Es wurden im Verlauf der Bionecteur®- Studie insgesamt 220 Patienten randomisiert, von denen auf Grund unvollständiger Daten nur 47 Patienten in die Auswertung eingehen und analysiert werden konnten. Dies entspricht einem sehr kleinen Patientenkollektiv (21,4%).

Es kann daher auf Grund der vorliegenden Ergebnisse vorerst nur eine eingeschränkte Aussage zum Vor- bzw. Nachteil des Bionecteur® im Einsatz als standardisiertes nadelfreies Konnektionsstück gemacht werden. Hierzu sind ein größeres Patientenkollektiv und weitere klinische Studien notwendig. Somit kann die geringe Anzahl an Patienten als Schwachstelle im Sinne einer Limitation der Studie gesehen werden. Allerdings ist die vorliegende Studie die erste klinische Studie, die diese Konnektionsstücke an Patienten untersucht hat. Zudem zeigen die Ergebnisse in beiden Gruppen trotz allem, wie wichtig eine korrekte Handhabung im Umgang mit Gefäßkathetern und demzufolge auch mit nadelfreien Konnektionsstücken ist.

Das Ergebnis dieser Studie kann somit als erste Erkenntnis und vor allem kritische Begutachtung dieser immer noch spärlichen Datenlage gesehen werden und zeigt damit die bestehende Notwendigkeit eines künftigen Forschungsbedarfs.

4.4.1 Arbeitserleichterung durch Bionecteur® und Bedeutung für die Praxis

Im Rahmen der Studie wurden die Bionecteur® an die Drei-Wege-Hähne des distalen Lumens der Zentralen Venenkatheter und an den Drei-Wege-Hahn der peripheren arteriellen Kanülen angebracht. Was die Praktikabilität der Bionecteur® auf der Intensivstation betrifft, so mussten im Umgang mit ihnen einige Arbeitsschritte mehr durchgeführt werden. Durch die Therapie der meist schwer kranken Patienten ist ein häufiges Verabreichen von intravenösen Medikamenten notwendig. Dies erfolgt oft in Form der Bolusgabe über den einliegenden ZVK. Auch werden bei kritisch Kranken häufig arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen bestimmt. Entsprechend der Herstellerangaben ist der Bionecteur® nach Applikation von Medikamenten bzw. nach Blutentnahme mit 0,9%iger Kochsalzlösung zu spülen. Hierfür musste eine zusätzliche Spritze zum Standardequipment für das Durchspülen nach Medikamentengabe oder Blutentnahme am ZVK vorbereitet werden. Gleiches gilt für die arterielle Kanüle. Das auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT verwendete Drucksystem kann nach Entnahme einer Blutgasanalyse mittels Drei-Wege-Hahn retrograd gespült werden. Bei den mit Bionecteur® bestückten Gefäßkathetern war das retrograde Spülen auf Grund eines Rückschlagventils im Bionecteur® nicht mehr möglich. Auch hier war eine zusätzliche Spritze mit Kochsalzlösung zum Spülen notwendig. Da je nach Therapie und Zustand der Patienten ein häufiges Arbeiten in kurzen Intervallen an den Gefäßkathetern notwendig ist, war der Bionecteur® in Kombination mit dem am ZVK und am peripher arteriellen Katheter installierten Drucksystem auf der Intensivstation durch die Mitarbeiter primär subjektiv nicht akzeptiert. Durch Inkompatibilität der Produkte (Drucksystem und Bionecteur®) war das Handling erschwert und ein schnelles Arbeiten oft nicht gewährleistet. Zusätzliche Arbeitsschritte, wie bspw. das antegrade Spülen waren nötig und hatten damit eine Zeitverzögerung zur Folge.

Bei einer möglichen Liegedauer des Bionecteur® von bis zu sieben Tagen und einem bereits verlängerten Wechselintervall der Infusionsleitungen nach den aktuellen Empfehlungen der KRINKO von 2017, bleibt zu überlegen, ob bei

kompatiblen Systemen und adäquaten hygienischen Maßnahmen das Intervall des regelmäßig durchzuführenden Systemwechsels gegebenenfalls verlängert werden kann. Dies würde eine deutliche Arbeitserleichterung für die Mitarbeiter bedeuten und eine höhere Compliance für nadelfreie Konnektionsstücke auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT begünstigen.

Der Bionecteur® als nadelfreies Konnektionsstück konnte sich daher vorerst auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT leider nicht durchsetzen. Die Etablierung eines passenden Systems wird derzeit diskutiert.

4.5 Ausblick

Auf Grund der Erfahrungen auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT im Rahmen vorliegender Studie konnten wir feststellen, dass der Einsatz eines nadelfreien Konnektionsstückes abhängig ist von dem System, in das es integriert wird. Ebenso von der Größe der Intensivstation, bzw. dem Umfang der Therapie und der damit verbundenen Tätigkeiten an einliegenden Gefäßkathetern, sowie auch der Innovationsfreudigkeit der Mitarbeiter.

Unabhängig von der Bionecteur®- Studie wurden die Bionecteurs® bei anderen Patienten auf der Intensivstation am UKT an die peripheren Verweilkanülen (PVK) angebracht. Laut Hersteller (Fa. Vygon) gibt es nach Durchspülen des PVKs mit 0,9%iger Kochsalzlösung bei installiertem Bionecteur® keinen Rückfluss in den Gefäßkatheter und es verbleibt daher kein Blut im PVK, was Katheterspitzenokklusionen verhindert. Dies wurde von den Mitarbeitern als sehr positiv und auch gut praktikabel empfunden.

Wird ein nadelfreies Konnektionsstück, wie der Bionecteur® verwendet, so entsteht ein geschlossenes System, da Diskonnektionen zur Medikamentengabe oder Blutentnahme nicht mehr notwendig sind. Als in vitro sicher getestetes Medizinprodukt bringt der Bionecteur® damit die Voraussetzung für einen besseren Patientenschutz mit [52].

Ergänzend sind zudem antiseptische Schutzkappen zu nennen, die auf nadelfreie Konnektionsstücke aufgeschraubt werden können. Laut einer in vitro - Studie von Menyhay et al. konnte dadurch einer Kontamination der Gummimembran der nadelfreien Konnektionsstücke signifikant entgegengewirkt werden [71]. In einer klinischen Studie von Oto et al. konnte eben dieser Vorteil und damit ein deutlich niedrigeres Risiko einer CRBSI bei zusätzlicher Verwendung einer antiseptischen Schutzkappe mit einem nadelfreien Konnektionsstück nachgewiesen werden [72].

Es bedarf im Umgang mit nadelfreien Konnektionsstücken in vivo folglich klaren Empfehlungen basierend auf randomisierten klinischen Studien und strikter Hygienemaßnahmen, die dann eine sichere Nutzung am Patienten gewährleisten [53], [70], [73].

5 Zusammenfassung

Katheter-assoziierte Infektionen (CRBSI) stellen eine der häufigsten nosokomialen Infektionen dar. Die zentralvenösen Katheter machen mit 90% den Hauptteil der durch Gefäßkatheter bedingten Infektionen aus. Folgen der CRBSI können bspw. erhöhte Kosten sein, vor allem durch eine verlängerte Liegedauer der Patienten mit CRBSI. Kontamination der Katheter durch patienteneigene Hautkeime oder Keime, die durch medizinisches Personal bei der Patientenversorgung übertragen werden können, sind die häufigste Ursache für die Entwicklung einer CRBSI. Die primäre Sepsis, bedingt durch eine CRBSI, stellt ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit oftmals umfangreicher Therapie dar. Deshalb kommt der Prävention von CRBSI eine große Bedeutung zu. Unter anderem gibt es hierfür nadelfreie Konnektionsstücke, die an die einliegenden Gefäßkatheter angebracht werden können. Sie stellen ein geschlossenes System dar, da ohne Diskonnektion ein Applizieren von Medikamenten oder die Blutentnahme möglich ist. Vor Konnektion von bspw. Spritzen ist eine sachgerechte Desinfektion der nadelfreien Konnektionsstücke durchzuführen.

In vorliegender Studie wurde der Bionecteur® der Firma Vygon als solch ein nadelfreies Konnektionsstück verwendet. Die Bionecteur®- Studie untersuchte erstmals am Patienten, ob der Bionecteur® die Rate an Katheter-assoziierten Infektionen beeinflussen kann und ob er zudem eine Arbeitserleichterung für die Mitarbeiter darstellt. Es handelt sich bei vorliegender Untersuchung um eine prospektive randomisierte Beobachtungsstudie. Hierbei wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation am Universitätsklinikum Tübingen über einen Zeitraum von 16 Monaten 220 Patienten randomisiert. Nach Studienende lagen von 47 Patienten vollständige Daten zur Auswertung vor. Bei zwei Gruppen, der Verum- (Bionecteur®) und der Kontrollgruppe, wurde die Inzidenz der CRBSI unter Verwendung des Bionecteur® untersucht. Die in die Studie integrierten Katheter waren der zentralvenöse Katheter und die peripher arterielle Kanüle. In regelmäßigen Abständen wurden Abstriche an den Gefäßkathetern entnommen und zur mikrobiologischen Auswertung gegeben. Die Katheterabstriche waren in 43,9% positiv. Dies war hauptsächlich einer

Kontamination ohne darauffolgende Katheter-assoziierte Infektion geschuldet. Eine CRBSI konnte insgesamt bei 3 Patienten nachgewiesen werden, 2 davon in der Bionecteur®- Gruppe. Dies entspricht einer Inzidenz für Katheter-assoziierte Infektionen von 3,9 pro 1000 Kathetertage in der Bionecteur®- Gruppe und 1,8 pro 1000 Kathetertage in der Kontrollgruppe. Damit zeigte sich kein signifikant ($p=0,580$) häufigeres Auftreten von CRBSI in der Bionecteur®-Gruppe. Die während der Studie isolierten Pathogene entsprachen größtenteils dem Keimspektrum anderer Untersuchungen. Vor allem Koagulase-negative Staphylokokken konnten gleichermaßen am ZVK und an der arteriellen Kanüle isoliert werden. Bei den Patienten mit CRBSI zeigte sich ein deutlich längerer Intensivaufenthalt. Mit $p=0,065$ (Signifikanzniveau 0,05) war der prolongierte Intensivaufenthalt bei Patienten mit CRBSI allerdings knapp nicht signifikant länger als bei Patienten ohne CRBSI. Es gab bezogen auf die Inzidenzrate der CRBSI mit einem häufigeren Auftreten in der Bionecteur®- Gruppe zwar einen Unterschied in beiden Gruppen. Auf Grund eines kleinen Patientenkollektivs ist vorerst aber nur eine eingeschränkte Aussage zum Vor- bzw. Nachteil des Bionecteur® möglich. Damit konnte eine abschließende Beurteilung eines erhöhten Infektionsrisikos unter Verwendung von Bionecteur® nicht abgegeben werden. Der Bionecteur® konnte, bedingt durch reduzierte Akzeptanz und Produktinkompatibilität, bisher in der täglichen Routine auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKT vorerst nicht überzeugen. Werden die nadelfreien Konnektionsstücke im klinischen Alltag eingesetzt, so ist vor deren Neueinführung eine Mitarbeiterschulung unabdingbar, um eine korrekte Handhabung durchführen zu können. Hinsichtlich der infektpreventiven Vorteile von nadelfreien Konnektionsstücken kann die KRINKO in den aktuellen Richtlinien von 2017 weiterhin keine klaren Empfehlungen geben. Dies liegt mitunter an noch zu geringer Evidenz auf Grund fehlender randomisierter klinischer Studien. Um Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen adäquat vorbeugen und eine sichere Patientenversorgung gewährleisten zu können, sind das Beachten von allgemein gültigen infektpreventiven Empfehlungen, geschultes Personal und eine hohe Compliance im Umgang mit Gefäßkathetern und neuen Medizinprodukten von großer Bedeutung!

6 Literaturverzeichnis

1. Gahlot, R., et al., *Catheter-related bloodstream infections*. Int J Crit Illn Inj Sci, 2014. **4**(2): p. 162-7.
2. Reston N Smith, J.P.N., *Central venous catheters*. British Medical Journal, 2013: p. BMJ 2013;347:f6570.
3. Lang, H., *Zentralvenöse Zugänge – So bringen Sie den Katheter zum Herzen*. *Lege artis 2012*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2012: p. 2: 182–187
4. Hind, D., et al., *Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis*. Bmj, 2003. **327**(7411): p. 361.
5. RKI, *Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen, Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI)*. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz - Springer Verlag, 2002: p. 45:907-924.
6. NRZ, *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Abschlussbericht der Punkt-Prävalenzerhebung 2016*. <http://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung/>, 2016.
7. NRZ, *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdc-definitionen/>, 2011.
8. Berenholtz, S.M., et al., *Eliminating central line-associated bloodstream infections: a national patient safety imperative*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. **35**(1): p. 56-62.
9. Gowardman, J.R., et al., *Central venous catheter-related bloodstream infections: an analysis of incidence and risk factors in a cohort of 400 patients*. Intensive Care Med, 1998. **24**(10): p. 1034-9.
10. 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.
11. Gastmeier, P., K. Weist, and H. Ruden, *Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods*. Infection, 1999. **27 Suppl 1**: p. S1-6.
12. Raad, I. and A.M. Chaftari, *Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer*. Clin Infect Dis, 2014. **59 Suppl 5**: p. S340-3.
13. O'Horo, J.C., et al., *Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2014. **42**(6): p. 1334-9.
14. Safdar, N., J.C. O'Horo, and D.G. Maki, *Arterial catheter-related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention*. J Hosp Infect, 2013. **85**(3): p. 189-95.
15. Lucet, J.C., et al., *Infectious risk associated with arterial catheters compared with central venous catheters*. Crit Care Med, 2010. **38**(4): p. 1030-5.

16. 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.
17. Yousif, A., M.A. Jamal, and I. Raad, *Biofilm-based central line-associated bloodstream infections*. Adv Exp Med Biol, 2015. **830**: p. 157-79.
18. Geffers, C. and P. Gastmeier, *Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System)*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(6): p. 87-93.
19. 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.
20. NRZ, *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Infektions-Surveillance, Referenzdaten 2017*. <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/>, 2017.
21. DIVI, *Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Qualitätsindikatoren, Hauptindikatoren 1-10*. <https://www.divi.de/empfehlungen/qualitaetsversicherung-intensivmedizin/peer-review/qualitaetsindikatoren>, 2017.
22. Exline, M.C., et al., *Beyond the bundle--journey of a tertiary care medical intensive care unit to zero central line-associated bloodstream infections*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R41.
23. Shah, H., et al., *Intravascular catheter-related bloodstream infection*. Neurohospitalist, 2013. **3**(3): p. 144-51.
24. Parienti, J.J., et al., *Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1220-9.
25. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. Am J Infect Control, 2011. **39**(4 Suppl 1): p. S1-34.
26. Cimiotti, J.P., et al., *Nurse staffing, burnout, and health care-associated infection*. Am J Infect Control, 2012. **40**(6): p. 486-90.
27. Fridkin, S.K., et al., *The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(3): p. 150-8.
28. Hugonnet, S., et al., *Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection?* Curr Opin Infect Dis, 2004. **17**(4): p. 329-33.
29. Daud-Gallotti, R.M., et al., *Nursing workload as a risk factor for healthcare associated infections in ICU: a prospective study*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52342.
30. Hugonnet, S., J.C. Chevrolet, and D. Pittet, *The effect of workload on infection risk in critically ill patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 76-81.
31. Gastmeier, P., et al., *Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(4): p. 466-72.
32. Timsit, J.F., et al., *New materials and devices for preventing catheter-related infections*. Ann Intensive Care, 2011. **1**: p. 34.

33. Traore, O., J. Liotier, and B. Souweine, *Prospective study of arterial and central venous catheter colonization and of arterial- and central venous catheter-related bacteremia in intensive care units*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1276-80.
34. NRZ, *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Infektions-Surveillance, Referenzdaten 2012-2016* <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/archiv/>, 2012-2016.
35. Leistner, R., et al., *Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study*. Infection, 2014. **42**(1): p. 31-6.
36. Brown, M., *The impact of safety product use on catheter-related infections*. J Infus Nurs, 2004. **27**(4): p. 245-50.
37. Lorente, L., et al., *Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site*. Crit Care Med, 2007. **35**(10): p. 2424-7.
38. Laupland, K.B., et al., *Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections*. J Hosp Infect, 2006. **63**(2): p. 124-32.
39. Olaechea, P.M., et al., *Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients*. Rev Esp Quimioter, 2013. **26**(1): p. 21-9.
40. Pittet, D., D. Tarara, and R.P. Wenzel, *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. Jama, 1994. **271**(20): p. 1598-601.
41. Rello, J., et al., *Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 1027-30.
42. CDC, *Centers for Disease Control and Prevention, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections (2011)*. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/recommendations.html>, 2011.
43. Zingg, W., et al., *Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections*. Crit Care Med, 2009. **37**(7): p. 2167-73; quiz 2180.
44. Hu, K.K., et al., *Use of maximal sterile barriers during central venous catheter insertion: clinical and economic outcomes*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(10): p. 1441-5.
45. Coopersmith, C.M., et al., *Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit*. Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 59-64.
46. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
47. RKI, *Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin, Sepsis - neue Definition, neue Kontroversen*. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/37_17.pdf?__blob=publicationFile, 2017.
48. Safdar, N. and D.G. Maki, *Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term,*

- noncuffed central venous catheters*. Crit Care Med, 2002. **30**(12): p. 2632-5.
49. Raad, I., et al., *Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections*. Ann Intern Med, 2004. **140**(1): p. 18-25.
50. *Bionecteur - Konnektionssystem für die Infusionstherapie - Vygon, www.vygon.de*.
51. Trautmann, M., et al., *Experimental study on the safety of a new connecting device*. Am J Infect Control, 2004. **32**(5): p. 296-300.
52. Mayer R., S.T., Neumann M., *Anwenderstudie zum Einsatz von Bionecteur(R) - Zuleitungs- und Verschluss-Stopfen in der Intensivmedizinischen Praxis*. www.vygon.de, 1999.
53. 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.
54. Yebenes, J.C., et al., *Efficacy of three different valve systems of needle-free closed connectors in avoiding access of microorganisms to endovascular catheters after incorrect handling*. Crit Care Med, 2008. **36**(9): p. 2558-61.
55. Bouza, E., et al., *A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study*. J Hosp Infect, 2003. **54**(4): p. 279-87.
56. Niel-Weise, B.S., T.J. Daha, and P.J. van den Broek, *Is there evidence for recommending needleless closed catheter access systems in guidelines? A systematic review of randomized controlled trials*. J Hosp Infect, 2006. **62**(4): p. 406-13.
57. Kaye, K.S., et al., *Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(2): p. 306-11.
58. Vrijens, F., et al., *Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infections: linking national surveillance data to clinical and financial hospital data to estimate increased length of stay and healthcare costs*. J Hosp Infect, 2010. **75**(3): p. 158-62.
59. Pirson, M., et al., *Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital*. J Hosp Infect, 2005. **59**(1): p. 33-40.
60. Blot, S.I., et al., *Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(11): p. 1591-8.
61. Siempos, I.I., et al., *Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis*. Crit Care Med, 2009. **37**(7): p. 2283-9.
62. Hall, K.K. and J.A. Lyman, *Updated review of blood culture contamination*. Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(4): p. 788-802.
63. Washer, L.L., et al., *Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013. **34**(1): p. 15-21.

64. Gander, R.M., et al., *Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(4): p. 1021-4.
65. Kochanek, M., et al., *[Staffing needs of an intensive care unit in consideration of applicable hygiene guidelines--an exploratory analysis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2015. **140**(14): p. e136-41.
66. 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.
67. Ramirez Galleymore, P. and M. Gordon Sahuquillo, *Antisepsis for blood culture extraction. Blood culture contamination rate*. Med Intensiva, 2019. **43 Suppl 1**: p. 31-34.
68. RKI, *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert-Koch-Institut (RKI), Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen (2017)*. Bundesgesundheitsblatt 2017 2017: p. 60:171–206.
69. Wright, M.O., et al., *Continuous passive disinfection of catheter hubs prevents contamination and bloodstream infection*. Am J Infect Control, 2013. **41**(1): p. 33-8.
70. Yebenes, J.C. and M. Serra-Prat, *Clinical use of disinfectable needle-free connectors*. Am J Infect Control, 2008. **36**(10): p. S175.e1-4.
71. Menyhay, S.Z. and D.G. Maki, *Preventing central venous catheter-associated bloodstream infections: development of an antiseptic barrier cap for needleless connectors*. Am J Infect Control, 2008. **36**(10): p. S174.e1-5.
72. Oto, J., et al., *A prospective clinical trial on prevention of catheter contamination using the hub protection cap for needleless injection device*. Am J Infect Control, 2011. **39**(4): p. 309-13.
73. Kelly, L.J., T. Jones, and S. Kirkham, *Needle-free devices: keeping the system closed*. Br J Nurs, 2017. **26**(2): p. S14-s19.

7 Anhang

Im Folgenden ist der Datenerhebungsbogen (CRF) dargestellt, der bei Studienbeginn zur Dokumentation der Daten am Patientenarbeitsplatz der jeweiligen Studienpatienten ausgelegt wurde.

CRF Bionecteur [®] - Studie

1. **Patienten-Nummer:** _____

2. **Geschlecht**

Männlich

Weiblich

3. **Alter:** _____

4. **Datum des Screenings** _____

Einschlusskriterien

- Patient/Patientin > 18 Jahre*
- Voraussichtlicher Aufenthalt > 5 Tage*
- Bisher keine positive Blutkultur*
- ZVK*
 - 3-Lumen*
 - 4-Lumen*
 - 5-Lumen*
 - V. jugularis interna*
 - V. subclavia*
 - V. femoralis*

- Arterie*
 - A. radialis*
 - A. brachialis*
 - A. femoralis*

- Datum Einschluss:** _____

Ausschlusskriterien

- Patient/Patientin < 18 Jahre*
- Voraussichtlicher Aufenthalt < 5 Tage*
- Bisher bereits positive Blutkultur*
- Geistige Behinderung*
- Lebenserwartung < 3 Tage*
- Zeitpunkt ZVK-Anlage nicht bekannt*
- Katheter-Anlage außerhalb UKT*

SOLLTE UNTER PUNKT 4 EIN EREIGNIS POSITIV SEIN, KANN HIER ABGEBROCHEN WERDEN

Einteilung nach Randomisierungsliste

- Kontrollgruppe*
- Verumgruppe*

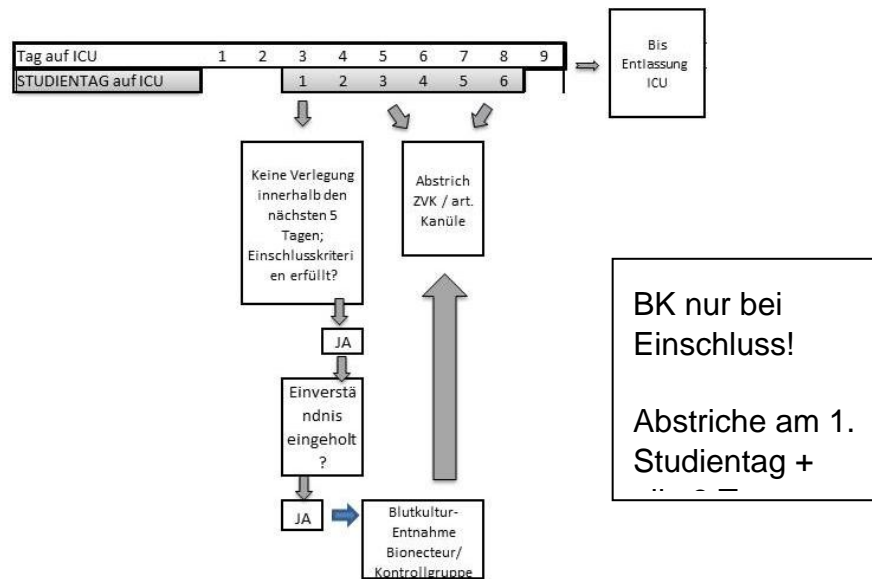
Einverständnis vorhanden

- Patient*
 - Datum:*
 - Prüfarzt*
 - Kopie beim Patienten*
 - Ja*
 - Nein*

- Betreuer*
 - Datum:*
 - Prüfarzt:*
 - Kopie beim Patienten*
 - Ja*
 - Nein*

- Wieder einwilligungsfähige Patient*
 - Datum:*
 - Prüfarzt:*
 - Kopie beim Patienten*
 - Ja*
 - Nein*

Ablauf



Tag 1 der Studie

- Datum:* _____
- Blutkultur entnommen*
- Verumgruppe*
 - Bionecteur® angebracht*
- Kontrollgruppe*
 - KEIN Bionecteur® angebracht*
- Leukozyten:*
- Letzte CRP-Konzentration:* _____
Datum:
- Letzte PCT-Konzentration:* _____
Datum:
- Max. Körpertemperatur [°C]:* _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]:* _____
- Antibiotikatherapie*
 - Cephalosporine*
 - Chinolone*
 - Carbapeneme*
 - Vancomycin*
 - Daptomycin*
 - Andere:* _____

Systemwechsel

1. *Systemwechsel*
 - Datum:* _____
 - Abstriche entnommen*
2. *Systemwechsel*
 - Datum:* _____
 - Abstriche entnommen*
3. *Systemwechsel*
 - Datum:* _____
 - Abstriche entnommen*
4. *Systemwechsel*
 - Datum:* _____
 - Abstriche entnommen*

5. Systemwechsel

Datum: _____

Abstriche entnommen

6. Systemwechsel

Datum: _____

Abstriche entnommen

7. Systemwechsel

Datum: _____

Abstriche entnommen

8. Systemwechsel

Datum: _____

Abstriche entnommen

9. Systemwechsel

Datum: _____

Abstriche entnommen

10. Systemwechsel 1

Datum: _____

Abstriche entnommen

Positive Blutkultur

1. Positive Blutkultur

Datum: _____

> 20 KBE

< 20 KBE

Erreger: _____

Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____

Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

Max. Körpertemperatur [°C]: _____

Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____

Antibiotikatherapie

Cephalosporine

Chinolone

Carbapeneme

Vancomycin

- Daptomycin
- Andere: _____

2. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____
- Antibiotikatherapie
 - Cephalosporine
 - Chinolone
 - Carbapeneme
 - Vancomycin
 - Daptomycin
 - Andere: _____

3. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____

- Antibiotikatherapie*
 - Cephalosporine*
 - Chinolone*
 - Carbapeneme*
 - Vancomycin*
 - Daptomycin*
 - Andere:* _____

4. *Positive Blutkultur*

- Datum:* _____
- > 20 KBE*
- < 20 KBE*
- Erreger:* _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur:* _____
- Letzte CRP-Konzentration:* _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration:* _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]:* _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]:* _____
- Antibiotikatherapie*
 - Cephalosporine*
 - Chinolone*
 - Carbapeneme*
 - Vancomycin*
 - Daptomycin*
 - Andere:* _____

5. *Positive Blutkultur*

- Datum:* _____
- > 20 KBE*
- < 20 KBE*
- Erreger:* _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur:* _____
- Letzte CRP-Konzentration:* _____

Datum:

Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

Max. Körpertemperatur [°C]: _____

Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____

Antibiotikatherapie

Cephalosporine

Chinolone

Carbapeneme

Vancomycin

Daptomycin

Andere: _____

6. Positive Blutkultur

Datum: _____

> 20 KBE

< 20 KBE

Erreger: _____

Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____

Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

Max. Körpertemperatur [°C]: _____

Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____

Antibiotikatherapie

Cephalosporine

Chinolone

Carbapeneme

Vancomycin

Daptomycin

Andere: _____

7. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____
- Antibiotikatherapie
 - Cephalosporine
 - Chinolone
 - Carbapeneme
 - Vancomycin
 - Daptomycin
 - Andere: _____

8. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____
- Antibiotikatherapie
 - Cephalosporine
 - Chinolone
 - Carbapeneme
 - Vancomycin

- Daptomycin
- Andere: _____

9. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____
- Antibiotikatherapie
 - Cephalosporine
 - Chinolone
 - Carbapeneme
 - Vancomycin
 - Daptomycin
 - Andere: _____

10. Positive Blutkultur

- Datum: _____
- > 20 KBE
- < 20 KBE
- Erreger: _____
- Leukozyten am Tag der positiven Blutkultur: _____
- Letzte CRP-Konzentration: _____

Datum:

- Letzte PCT-Konzentration: _____

Datum:

- Max. Körpertemperatur [°C]: _____
- Max. Noradrenalinosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]: _____
- Antibiotikatherapie
 - Cephalosporine

- Chinolone*
- Carbapeneme*
- Vancomycin*
- Daptomycin*
- Andere:* _____

ZVK-Wechsel

1. *ZVK-Wechsel:*
 Datum: _____
2. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
3. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
4. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
5. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
6. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
7. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
8. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
9. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____
10. *ZVK-Wechsel*
 Datum: _____

Wechsel Arterielle Kanüle

1. *Wechsel art. Kanüle:*
 Datum: _____
2. *Wechsel art. Kanüle*
 Datum: _____
3. *Wechsel art. Kanüle*

- Datum: _____
- 4. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 5. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 6. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 7. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 8. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 9. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____
- 10. Wechsel art. Kanüle
 Datum: _____

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin in Tübingen unter der Betreuung von Frau PD Dr. Helene Häberle durchgeführt.

Die Konzeption und Durchführung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Helene Häberle, sowie den Study Nurses Sabrina Dürr, Friederike Mezger, Anja Neth und Kathrin Pfister.

Die Aufteilung der Patienten in die entsprechenden Gruppen erfolgte randomisiert und verdeckt mittels einer Randomisierungsliste.

Die mikrobiologische Analyse der entnommenen Proben wurde durch Herrn Dr. Matthias Marschal und die Mitarbeiter am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen durchgeführt.

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte durch mich, in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Helene Häberle.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Gunnar Blumenstock des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03.07.2019

Franziska-Maria Weinert

9 Veröffentlichung

Koepfen, M., Weinert, F., Oehlschlaeger, S., Koerner, A., Rosenberger, P., Haeberle, HA, *Needle-free connectors catheter-related bloodstream infections: a prospective randomized controlled trial*. Intensive Care Med Exp, 2019. **7**(1): p. 63.

10 Interessenkonflikt

Die Studie wurde im Auftrag der Firma Vygon, Aachen, durchgeführt. Die Firma Vygon hatte weder Einfluss auf die Durchführung der Studie, noch auf die Bewertung der Ergebnisse.

Danksagung

An erster Stelle geht ein herzlicher Dank an meine Doktormutter Frau PD Dr. Helene Häberle, für die Überlassung des spannenden Themas und die jederzeit freundliche, geduldige und zuverlässige Betreuung meiner Dissertation.

Vielen lieben Dank an Sabrina Dürr, Friederike Mezger, Anja Neth und Kathrin Pfister, die mir mit ihrer Hilfsbereitschaft und Zuversicht oft motivierend zur Seite standen.

Bei dem gesamten Team der Anästhesiologischen Intensivstation am Universitätsklinikum Tübingen möchte ich mich für die kollegiale Mitarbeit während der Durchführung der Studie bedanken.

Danke an Herrn Dr. Matthias Marschal und die Kollegen vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit und die mikrobiologische Analyse der entnommenen Abstriche und Blutkulturen.

Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie für die überaus angenehme und freundliche Atmosphäre bei der Unterstützung der statistischen Auswertung.

Bei Frau Dr. Sandra Reinhardt und Herrn Dr. Jürgen Reinhardt möchte ich mich für das Feedback zur Ersten Fassung ganz herzlich bedanken.

Ganz herzlichen Dank auch an Frau Dr. Jasmin Felux und Herrn Tobias Kopp für das inhaltliche und grammatikalische Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift.

Ein großes Dankeschön geht an meine lieben Freunde, für das stetige Mitfiebern und Zuhören und für viele unvergessliche Momente. Schön, dass es Euch gibt.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank vor allem meiner großartigen Familie, die mich auf all meinen beruflichen und privaten Wegen jederzeit ganz wunderbar unterstützt, begleitet und mir bedingungslos zur Seite steht. Vielen Dank dafür!

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der Online-Version nicht dargestellt.