

# Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen

## Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter

### Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut

#### Inhaltsverzeichnis

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Hintergrund und Risikocharakterisierung                     <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. Gefäßkatheter als Quelle von Infektionen</li> <li>1.2. Inhaltliches Spektrum der Empfehlung, Evidenzkategorien und Bezug zu weiteren Empfehlungen</li> <li>1.3. Bedeutung der Prävention, Präventionsziele</li> <li>1.4. Epidemiologie, Risikofaktoren                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Abhängigkeit vom Kathetertyp</li> <li>1.4.2. Daten aus dem KISS</li> <li>1.4.3. Pädiatrische Intensivstationen (PICU), pädiatrische Kardiochirurgie</li> <li>1.4.4. Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen/Verbrühungen</li> <li>1.4.5. Patienten außerhalb der Intensivstation</li> <li>1.4.6. Heimparenteral ernährte Patienten, Heimantibiotikatherapie</li> <li>1.4.7. Erregerexposition und Infektionsausbrüche durch Wasser für den menschlichen Gebrauch</li> <li>1.4.8. Letalität, Kosten</li> <li>1.4.9. Personalausstattung</li> </ul> </li> <li>1.5. Kritische Kontrollpunkte und präventive Maßnahmen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.5.1. Händehygiene</li> <li>1.5.2. Schulung: Vermittlung von Wissen und Training von Fähigkeiten</li> <li>1.5.3. Maximale Barrieremaßnahmen (MBP) bei der ZVK-Anlage</li> <li>1.5.4. Simulatortraining der ZVK-Anlage</li> <li>1.5.5. Ultraschallunterstützte Anlage von Gefäßkathetern</li> <li>1.5.6. Bestmöglicher Anlageort für ZVK</li> <li>1.5.7. Peripher eingeführte zentrale Venenkatheter (PICC)</li> <li>1.5.8. Single- vs. Multilumenkatheter, mehrere ZVK bei einem Patienten</li> <li>1.5.9. Verband an der Kathetereintrittsstelle</li> <li>1.5.10. Verbandswechselintervall</li> <li>1.5.11. Antisepsis an der Katheterinsertionsstelle</li> <li>1.5.12. Antiseptische Ganzkörperwaschung von Intensivpatienten</li> <li>1.5.13. Liegedauer, Katheterwechsel, Wechsel über einen Führungsdraht</li> <li>1.5.14. Antiseptisch oder antibiotisch imprägnierte ZVK</li> <li>1.5.15. Nadelfrei zugängliche Konnektionsventile (NFC)</li> <li>1.5.16. Manipulation und Antisepsis an Hubs und Zuspritzstellen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1.5.17. Wechselintervall von Infusionssystemen (Aspekt der Infektionsprävention!)</li> <li>1.5.18. Zubereitung/Herstellung von intravenösen Arzneimitteln/ Infusionslösungen (Aspekt Infektionsprävention!)</li> <li>1.5.19. „Geschlossene“ Infusionsbeutel ohne Luftfilter</li> <li>1.5.20. Spülung und Block</li> <li>1.5.21. Heparin-imprägnierte Katheter, Heparin-Infusion</li> <li>1.5.22. Bakterien- und Endotoxinfilter</li> <li>1.5.23. Antimikrobielle Blocklösungen zur CRBSI-Prävention</li> <li>2. Surveillance                     <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Surveillance von CABS I und CRBSI</li> <li>2.2. Kontinuierliche Surveillance senkt Infektionsraten</li> <li>2.3. Qualität von Surveillance-Daten</li> </ul> </li> <li>3. Empfehlungen                     <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1. Schulung: Vermittlung von Wissen und Training von Fähigkeiten</li> <li>3.2. Maßnahmen bei Anlage eines ZVK (maximale Barrieremaßnahmen und Hautantiseptik)</li> <li>3.3. Ultraschallunterstützte Anlage von Gefäßkathetern</li> <li>3.4. Bestmöglicher Anlageort für ZVK</li> <li>3.5. Mehrlumenkatheter</li> <li>3.6. Verband an der Kathetereintrittsstelle: Antisepsis und Verbandswechselintervalle</li> <li>3.7. Chlorhexidin-freisetzende Verbände am ZVK</li> <li>3.8. Antiseptische Ganzkörperwaschung von Intensivpatienten</li> <li>3.9. Liegedauer, Katheterwechsel, Wechsel über einen Führungsdraht</li> <li>3.10. Antiseptisch oder antibiotisch imprägnierte ZVK</li> <li>3.11. Übergeordnete Empfehlungen (unabhängig vom Kathetertyp)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>3.11.1. Nadelfrei zugängliche Konnektionsventile (NFC)</li> <li>3.11.2. Manipulation und Antisepsis an Hubs und Zuspritzstellen</li> <li>3.11.3. Wechselintervall von Infusionssystemen (Aspekt der Infektionsprävention)</li> <li>3.11.4. Zubereitung/Herstellung von intravenösen Arzneimitteln/ Infusionslösungen (Aspekt Infektionsprävention!)</li> <li>3.11.5. Bakterien- und Endotoxinfilter</li> <li>3.11.6. Antimikrobielle Blocklösungen</li> </ul> </li> <li>3.12. Surveillance und Konsequenzen erhöhter Infektionsraten</li> </ul> </li> <li>Literatur</li> </ul> |
|--|--|

## 1. Hintergrund und Risikocharakterisierung

### 1.1. Gefäßkatheter als Quelle von Infektionen

Gefäßkatheter sind ein häufiger Bestandteil medizinischer Behandlung [1–3]. Mit ihrer Anwendung sind jedoch auch Risiken für die Sicherheit der Patienten verbunden [4, 5]. Hierzu gehören vor allem lokale und systemische Infektionen, insbesondere Blutstrominfektionen (BSI)<sup>1</sup> [6]. Die hier betrachteten BSI sind mit dem Gebrauch von Gefäßkathetern assoziiert (CABSI)<sup>2</sup> oder der Gefäßkatheter (bzw. die Eintrittsstelle) ist durch eine gezielte mikrobiologische Diagnostik<sup>3</sup> als Quelle der Infektion gesichert (Infektionen, die vom Gefäßkatheter ausgehen; CRBSI)<sup>4</sup> [7–11].

Als transkutan in den Blutkreislauf eingebrachte medizinische Hilfsmittel (Fremdmaterialien, Devices) sind Gefäßkatheter kritische Medizinprodukte, die vor Gebrauch steril verpackt und so gelagert werden, dass es nicht zu einer Kontamination des Medizinprodukts kommen kann. Wie andere Devices können Gefäßkatheter im Laufe ihres Gebrauches mit Krankheitserregern (v. a. Bakterien, viel seltener: *Candida spp.*) kontaminiert und anschließend besiedelt werden. Als Quelle einer solchen Verunreinigung der äußeren und/oder der inneren Oberfläche (Hub<sup>5</sup>, Lumen) des Katheters kommen z. B. in Betracht [12–14]:

- Kontamination des Katheters bei der Anlage [15–18], z. B. durch eine unzureichende Antisepsis der Haut an der Punktionsstelle [17, 19] oder die Verwendung eines zu klein dimensionierten sterilen Lochtuchs zur Abdeckung der Punktionsstelle [20],
- jeglicher Kontakt der Eintrittsstelle, des Katheterhubs oder der Zuspritz-/

Konnektionsstellen am Infusionssystem mit den Händen des Behandlungsteams [21–24],

- kontaminierte i. v. Medikamente, Infusate [25–27],
- kontaminierte Spül- oder Blocklösungen [28, 29],
- Kontamination der Eintrittsstelle (z. B. mit respiratorischen Sekreten des beatmeten Patienten bei Position des Katheters in der V. jugularis) [30] bei Durchfeuchtung oder Ablösung des Verbandes [31] oder beim nicht sachgerecht durchgeführten Verbandswechsel [32–34],
- Vermehrung residenter Bakterien an der Eintrittsstelle bei Nachlassen der Wirkung von Antiseptika [35], die bei der Anlage oder beim Verbandswechsel aufgebracht wurden [36–39],
- Kontamination von ungeschützten Luer-Lock-Verbindungen mit Flüssigkeiten (Wasser z. B. bei der Körperpflege, Schweiß beim fiebernden Patienten) [40],
- Kontamination des intravasal gelegenen Katheteranteils bei hämatogener Streuung, ausgehend von einem anderen Infektionsfokus oder nach Translokation (von den Schleimhäuten).

Beim Übergang von einer Kontamination zu einer langfristigen Besiedlung des Katheters spielen Biofilme pathogenetisch eine herausragende Rolle. Sie werden von nahezu allen hier relevanten Erregerspezies an der Grenze zu Fremdmaterialien ausgebildet [13, 41–43]. Biofilme können der erfolgreichen Behandlung von CRBSI entgegenstehen, weil die eingesetzten Antinfektiva im Biofilm enthaltene Erreger nicht sicher abtöten [44–47].

Kulturunabhängige molekularbiologische Analysen von Biofilmen aus Gefäßkathetern zeigen komplexe Gemeinschaften („Ökosysteme“) von zahlreichen Bakterienspezies, die mit den üblichen diagnostischen Methoden zum Teil nicht detektiert werden [48–50].

Keineswegs jede Kontamination des Katheters führt zu einer langfristigen Kolonisation und nicht jede Kolonisation wird zur Quelle einer Infektion des Patienten. Auch hier scheint die kolonisierende Erregerspezies eine wichtige Rolle zu spielen [51–54].

### 1.2. Inhaltliches Spektrum der Empfehlung, Evidenzkategorien und Bezug zu weiteren Empfehlungen

Die hier vorgelegte Empfehlung aktualisiert die Empfehlung von 2002 [55] mit folgenden Einschränkungen:

- zur Prävention von nosokomialen Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen wurde 2007 eine eigene Empfehlung erarbeitet [56], auf deren jeweils aktuellste Fassung hier verwiesen wird,
- zur Infektionsprävention beim Einsatz dauerhaft implantierter, getunnelter Katheter mit subkutanem Cuff vom Typ Broviac/Hickman oder voll implantierter Katheter vom Typ Port liegen detaillierte Empfehlungen der onkologischen Fachgesellschaften vor [57–59], auf die ebenfalls verwiesen wird.

Die Definition der Kategorien, die den KRINKO-Empfehlungen zugrunde gelegt werden, sind nachfolgend in **■ Tabelle 1** aufgeführt.

Es ergeben sich mannigfache Bezüge zu weiteren Empfehlungen der KRINKO, z. B. zur Infektionsprävention bei Injektionen und Punktionen [26], bei der Aufbereitung von Medizinprodukten [61], zur Händehygiene [62] und zum Hygienemanagement [63].

Für einige Maßnahmen im Kontext der Prävention von gefäßkatheterassoziierten Infektionen liegen keine Hinweise aus klinischen Studien, sondern lediglich klinische Erfahrungen aufseiten der Anwender vor. Nach sorgfältiger Prüfung verschiedener Optionen des praktischen Vorgehens durch die KRINKO werden solche Maßnahmen hier mit dem Zusatz „bewährte klinische Praxis“ ausgewiesen. Dies meint keine neue Kategorie des Evidenzgrades, sondern entspricht lediglich einer Expertenmeinung.

### 1.3. Bedeutung der Prävention, Präventionsziele

Mit dem Einsatz von Gefäßkathetern ursächlich verbundene Infektionen sind nach heutigem Wissensstand in der Mehrzahl keine schicksalhaften Ereignisse, die

<sup>1</sup> Hier wird bewusst nicht von „Sepsis“ gesprochen, weil nicht alle Blutstrominfektionen die klinischen und laborchemischen Kriterien einer Sepsis erfüllen.

<sup>2</sup> Katheterassoziierte Blutstrominfektion, engl. „catheter-associated...“

<sup>3</sup> Siehe hierzu Informativer Anhang 1 dieser Empfehlung.

<sup>4</sup> Wahrscheinlich/gesichert vom Gefäßkatheter ausgehende Infektion: engl. „catheter-related...“

<sup>5</sup> „Hub“ bezeichnet die in der Regel mechanisch verstärkte Luer-Lock-Verbindung zwischen dem Katheter und dem Infusionssystem.

**Tab. 1** Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2010) [60]

<b>Kategorie IA</b>	Diese Empfehlung basiert auf gut konzipierten systematischen Reviews oder einzelnen hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien.
<b>Kategorie IB</b>	Diese Empfehlung basiert auf klinischen oder hochwertigen epidemiologischen Studien <b>und</b> strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.
<b>Kategorie II</b>	Diese Empfehlung basiert auf hinweisenden Studien/Untersuchungen <b>und</b> strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.
<b>Kategorie III</b>	Maßnahmen, über deren Wirksamkeit nur unzureichende oder widersprüchliche Hinweise vorliegen, deshalb ist eine Empfehlung nicht möglich.
<b>Kategorie IV</b>	Anforderungen, Maßnahmen und Verfahrensweisen, die durch allgemein geltende Rechtsvorschriften zu beachten sind.

vor allem besonders kranke, multimorbide Patienten betreffen und für deren Auftreten vorwiegend patientenspezifische Risikofaktoren verantwortlich sind [64]. Vielmehr handelt es sich zum größeren Teil (in bis zu 70 %) [65] um unerwünschte Ereignisse, die durch die konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen bei der Anlage (Insertion) und bei der Pflege (Erhaltung) von Gefäßkathetern vermeidbar sind [6, 66–75].

Das wichtigste in diesem Kontext relevante Präventionsziel ist die möglichst vollständige Vermeidung von nosokomialen Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Dieses Präventionsziel dient vorrangig dem Patientenschutz.

Sekundäre Ziele aufseiten der behandelnden Institutionen und der Kostenträger sind die Reduktion des zusätzlichen diagnostischen und therapeutischen Aufwandes sowie der Behandlungskosten und die Vermeidung zusätzlicher stationärer Behandlungstage (z. B. auf der Intensivstation). Darüber hinaus wird durch die Vermeidung von CRBSI auch der empirische und der gezielte Einsatz von Antibiotika reduziert [76].

## 1.4. Epidemiologie, Risikofaktoren

### 1.4.1. Abhängigkeit vom Kathetertyp

Die Häufigkeit von CRBSI ist abhängig vom Kathetertyp, der Anwendungsdauer („Liegedauer“), wahrscheinlich auch vom Anlageort [77] und von patientenspezifischen Risikofaktoren [21, 78–82]. Maki et al. haben die Infektionsrate verschiedener Gefäßkatheter bei Erwachsenen in einer Metaanalyse von 200 Studien

untersucht, die vor 2005 erschienen sind [14]. Hiernach variiert die Inzidenz von CRBSI in Abhängigkeit von der Art des Gefäßkatheters zwischen 0,1 pro 100 Katheter für periphere Kunststoffverweilkanülen und 22,5 pro 100 Katheter für getunnelte zentrale Gefäßkatheter (z. B. vom Typ Broviac/Hickman). In methodisch sorgfältig durchgeführten, vor 2005 publizierten Studien lag die Infektionsrate pro 1000 Anwendungstage [14] bei 0,6 (95 %-Konfidenzintervall CI<sub>95</sub> 0,2–0,9) für periphervenöse Venenverweilkanülen aus Kunststoff und bei 2,9 (CI<sub>95</sub> 2,7–3,2) für nichtgetunnelte, nicht mit Antibiotika/Antiseptika beschichtete zentrale Venenkatheter (ZVK) [14]. Diese Daten stammen aus der Zeit vor der Einführung von CABSIPräventionsbündeln.

### 1.4.2. Daten aus dem KISS

Aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) stehen für Deutschland Daten zur Häufigkeit der katheterassoziierten Sepsis<sup>6</sup> (CABSIP) zur Verfügung (839 beteiligte Intensivstationen, Stand KISS-Referenzdaten 2014). Die ZVK-assoziierte Sepsisrate beträgt demnach auf Intensivstationen in Deutschland im Mittel mindestens 1,1 Sepsisfälle pro 1000 ZVK-Tage [83].

Für Deutschland ergeben sich hieraus (geschätzte absolute Zahl der Ereignisse)

20.000 nosokomiale primäre<sup>7</sup> Sepsisfälle pro Jahr, von denen die meisten bei Patienten mit Gefäßkathetern auftreten [84]. Allein auf Intensivstationen in Deutschland ereignen sich jährlich mind. 8400 ZVK-assoziierte Sepsisfälle [85, 86]. In einer noch aktuelleren Analyse der Daten von 2009–2013 [87] wurde für die ZVK-assoziierte primäre Sepsis (CABSIP<sup>8</sup>) im ICU-KISS (776 ICU) eine Inzidenzrate von 1,08 pro 1000 Anwendungstage und im STATIONS-KISS (52 Stationen) eine Inzidenzrate von 1,94 pro 1000 Anwendungstage ermittelt ( $p < 0,001$ ).

### 1.4.3. Pädiatrische Intensivstationen (PICU), pädiatrische Kardiochirurgie

Zu den Populationen im Krankenhaus mit hohen Infektionsraten zählen die Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen (PICU) [88–90]. Vor allem in US-amerikanischen Studien wurden hohe Infektionsraten aus PICU berichtet, z. B. 13,8 pro 1000 Anwendungstage bei Yagaraj et al. [91]. Elward und Fraser [92] fanden eine CABSIP-Inzidenzrate von 9 pro 1000 Anwendungstage. Wylie et al. [93] untersuchten Risikofaktoren für CABSIP in einer Fallkontrollstudie. Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich bei Kindern mit einer Liegedauer des ZVK über 14 Tage (Odds Ratio OR 18,4), wiederholter ZVK-Anlage (OR 8,6), Gastrostomie (OR 3,5), parenteraler Ernährung (OR 3,1) und Erythrozytentransfusionen (OR 2,6). Niedner et al. [94] untersuchten die Inzidenzrate von CABSIP in 29 US-amerikanischen PICU; die mediane Inzidenzrate lag bei 3,1 pro 1000 Anwendungstage. Bei 99 % der Patienten wurde eine CABSIP erst nach dem 7. Anwendungstag des ZVK diagnostiziert; das Risiko stieg danach um 0,27 % pro Tag. Das Risiko einer CABSIP war niedriger bei Anlage des ZVK in der V. jugularis (Hazard Ratio

<sup>7</sup> Bei der sekundären Sepsis stammen die in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger aus einem anderen Infektionsfokus (z. B. Wundinfektion, Beatmungspneumonie, Harnwegsinfektion) oder aus dem Gastrointestinaltrakt (Translokation, v. a. bei hochgradig immunsupprimierten Patienten).

<sup>8</sup> Im KISS-System werden gefäßkatheterassoziierte Infektionen (CABSIP) erfasst (siehe Definitionskriterien).

<sup>6</sup> Beachte die Surveillance-Definitionen unter: <http://www.nrz-hygiene.de>.

HR 0,43, CI<sub>95</sub> 0,30–0,95). Im KISS liegt die ZVK-assoziierte Sepsisrate auf PICU im Mittel bei 1,9 BSI pro 1000 ZVK-Tage und ist damit deutlich höher als der Mittelwert aller anderen am KISS beteiligten ICU (s. o.) [83, 95, 96]. Leider ist die Zahl der am KISS regelmäßig oder kontinuierlich teilnehmenden PICU noch zu gering (Stand 28. 3. 2014  $n=21$ ). Zum Teil mag dies daran liegen, dass es sich häufig nicht um „reine“ PICU, sondern um gemischte NICU/PICU-Abteilungen handelt [97]. Die Surveillance-Daten von PICU unterscheiden sich in vielfacher Hinsicht (Anwendungsraten, Infektionsraten, Verteilung der Infektionen, Erreger) von den Daten anderer ICU [96, 98] und sollen daher separat analysiert werden. Bei kinder-kardiologischen Intensivpatienten (PCICU) sind CRBSI postoperativ akut lebensbedrohliche Infektionen [89, 99]. Costello et al. beschrieben vor Intervention eine CABSIRate von 7,8 pro 1000 Anwendungstage [100]; bei Bezzio et al. [101] ( $n=153$  PCICU-Patienten) lag die Inzidenz bei 9,8% (bezogen auf 205 ZVK) und die Inzidenzrate bei 11,7 auf 1000 ZVK-Tage.

#### 1.4.4. Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen/Verbrühungen

Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen und Verbrühungen, die in speziellen Behandlungseinheiten therapiert werden müssen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für CRBSI [102, 103]. Nicht selten sind von solchen Verletzungen Kinder betroffen und die Auswahl einer geeigneten Einstichstelle kann durch das Verbrennungsmuster begrenzt sein.

Der femorale Zugangsweg scheint unter diesen speziellen Umständen eine sichere Alternative zu sein [104]. Die mechanisch sichere und sterile Abdeckung der Eintrittsstelle ist bei diesen Patienten mitunter schwierig zu realisieren<sup>9</sup>. Zwischen verschiedenen Zentren gibt es erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Insertion und die Erhaltung von ZVK bei Brandverletzten [105]. In 24 Monaten Surveillance fanden Gastmeier et al. in ei-

nem deutschen Zentrum für Brandverletzte eine CABSIRate von 8,9 pro 1000 ZVK-Tage [106]. Bei Weber et al. [107] lag die CABSIRate vor Einführung Minocyclin/Rifampicin-imprägnierter Katheter bei 10,8 (2005) und 15,0 (2006) pro 1000 Anwendungstage.

Die mittlere ZVK-assoziierte Sepsisrate bei Patienten auf ICU für Schwerebrandverletzte liegt in den USA und in Deutschland bei 3,4 (Sepsisfälle pro 1000 ZVK-Tage) und damit etwa dreifach höher als der Mittelwert aller ICU [108, 109].

#### 1.4.5. Patienten außerhalb der Intensivstation

Die meisten Interventionsstudien zur Reduktion ZVK-assoziiertes BSI zielen auf die Vermeidung dieser unerwünschten Ereignisse auf Intensivstationen (ICU) [6, 110–112] ab.

Allerdings kommen ZVK auch auf „Nicht-ICU“ zum Einsatz. Obwohl der Anteil der Patienten mit einem ZVK und somit der Anteil der ZVK-Tage an allen Patiententagen (Anwendungsrate) in „Nicht-ICU“ niedriger ist, werden insgesamt mehr ZVK außerhalb von Intensivstationen verwendet [113–116]. Einige Patienten werden von der ICU mit einem liegenden ZVK auf andere Stationen verlegt (15% bei Zingg et al. [81]). ZVK werden auch außerhalb der Intensivstation angelegt, z. B. zur Chemotherapie [38], zur Supportivtherapie/parenteralen Ernährung bei komplexen gastrointestinalen Erkrankungen oder nach abdominalchirurgischen Eingriffen [81] oder zur Hämodialyse [116].

Tatsächlich ist in einigen Studien die absolute Zahl der ZVK [113] und der ZVK-Tage auf „peripheren“ Stationen deutlich höher als in allen ICU derselben Klinik [81, 82]. Vor diesem Hintergrund ist nachvollziehbar, dass die meisten gefäßkatheterassoziierten Sepsisfälle pro Jahr in Deutschland außerhalb von ICU auftreten [84, 85]. Auch nach einer aktuellen Analyse der ICU-KISS- und der STATIONS-KISS-Daten von 2009–2013 ist die Inzidenzrate der ZVK-assoziierten primären Sepsis (CABSIRate) auf „peripheren Stationen“ höher als auf den Intensivstationen [87].

Son et al. [117] evaluierten in einem multizentrischen Survey Infektionsraten

auf peripheren Stationen in 10 US-amerikanischen Kliniken nach CDC-Definitionen und fanden Infektionsraten (IR) zwischen 0,2 und 4,2 pro 1000 Anwendungstage (Median 2,5). Vonberg et al. [114] fanden zwischen 2002 und 2004 im Device-KISS (Daten aus 77 Nicht-ICU aus 42 Kliniken in Deutschland) 4,3 CABSIRate pro 1000 Anwendungstage. Marschall et al. ermittelten auf internistischen Stationen eine IR von 5,7 pro 1000 Anwendungstage [115]. Nach den Ergebnissen der KISS-Module beträgt in Deutschland die ZVK-assoziierte Sepsisrate<sup>10</sup> auf Intensivstationen 1,1 Sepsisfälle pro 1000 ZVK-Tage verglichen mit einer ZVK-assoziierten Sepsisrate von 1,9 auf peripheren Stationen [83, 118]. Nicht alle Studien zeigen signifikante Unterschiede zwischen ICU und Nicht-ICU [81].

Zusammengefasst ist der Einschluss von Patienten mit ZVK auf „Nicht-ICU“ sowohl bei der Infektions-Surveillance als auch bei Interventionsstudien zur Senkung der Infektionsraten von erheblichem Interesse [82, 115, 116, 119–121].

#### 1.4.6. Heimparenteral ernährte Patienten, Heimantibiotiktherapie

Heimparenteral ernährte Patienten sind vorübergehend oder langfristig auf eine parenterale Zufuhr komplexer Ernährungslösungen (TPE) angewiesen, die nur über einen zentralvenösen Zugang verabreicht werden können [122, 123]. Meist findet die TPE im häuslichen Umfeld aus Gründen der Lebensqualität als zyklisierte Infusion (z. B. über Nacht) statt; oft werden die Infusionen von den Patienten selbst oder ihren Angehörigen angeschlossen und überwacht [124, 125]. Hieraus ergeben sich spezielle Aspekte z. B. der Schulung, die den Rahmen dieser Empfehlung überschreiten [123, 126]. Piper et al. fanden bei Säuglingen mit parenteraler Ernährung über einen peripher eingeführten ZVK (PICC) eine Infektionsrate von 4,3 pro 1000 Anwendungstage [125]. Die meisten Patienten mit Langzeit-TPE nutzen hierzu keinen konventionellen nichtgetunnelten ZVK, sondern einen Broviac- oder Port-Katheter [126, 127]. Cotogni et al. fanden bei heimparenteral ernährten Krebspatienten

<sup>9</sup> Solche Zentren therapieren auch Patienten mit systemischer Epidermolysis bullosa, schwerem Erythema exsudativum multiforme oder anderen ausgedehnten toxischen Hautreaktionen.

<sup>10</sup> Gepoolter arithmetischer Mittelwert.

die niedrigsten Infektionsraten für PICC [122]. Bei Patienten mit Langzeit-TPE stammt ein höherer Anteil der bei Sepsis in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt (Translokationsbakteriämie) [127]. Viele Jugendliche oder Erwachsene mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose) [128] werden regelmäßig zu Hause über periphervenöse Katheter oder über Ports mit Antibiotika behandelt. Bei BSI in dieser Patientengruppe finden sich in etwa 9% die gleichen Erreger in der Blutkultur, mit denen die Patienten in den Atemwegen besiedelt/infiziert sind [129].

#### 1.4.7. Erregerexposition und Infektionsausbrüche durch Wasser für den menschlichen Gebrauch

Trinkwasser, das nicht steril filtriert oder anderweitig aufbereitet wurde, kann opportunistische Infektionserreger enthalten [130–132]. Wenn Trinkwasser bei der Pflege von Patienten mit Gefäßkathetern eingesetzt wird, kann es mit der ungeschützten Eintrittsstelle des Gefäßkatheters, mit dem Katheterhub oder Zuspitzstellen am Infusionssystem in Kontakt kommen. Dadurch kann der Katheter kontaminiert/besiedelt werden und es kann sich nachfolgend eine CRBSI ausbilden [40, 133–135]. Indirekt können Infektionserreger aus kontaminiertem Wasser entweder durch Spritzwasser (kontaminierte Oberflächen) [136] oder über die Hände des Pflegepersonals in i.v. Medikamente und Infusate gelangen [137].

#### 1.4.8. Letalität, Kosten

Die Letalität von CRBSI kann nicht allgemein angegeben werden, weil sie von der medizinischen Ausgangssituation des individuellen Patienten (Komorbiditäten), von der Pathogenität des Erregers und von der Frage abhängt, ob die empirisch verabreichte Therapie angemessen (wirksam) war [86, 138].

Der Effekt einer CABSI auf die Mortalität ist – neben dem Erkrankungsstadium und weiteren Risikofaktoren aufseiten der Patienten – unter anderem vom Erreger abhängig (z. B. niedriges Risiko eines tödlichen Ausgangs bei CABSI, die durch Koagulase-negative Staphylokokken, CoNS, verursacht werden). Demnach ließ sich nicht in allen Studien ein signifi-

kanter Einfluss von CABSI auf die Mortalität der Patienten nachweisen [139, 140].

Bei PICU-Patienten mit CRBSI fanden Slonim et al. [141] eine Letalität („attributable mortality“) von 13%. Mit einer erhöhten Letalität ist bei zuvor bereits kritisch kranken Patienten mit Multiorganversagen, Polytrauma<sup>11</sup> [142], bei hochgradig immunsupprimierten Patienten [88, 89], bei hohem Lebensalter [143] sowie beim Nachweis von *S. aureus* [142], von bestimmten gramnegativen Infektionserregern oder von *Candida spp.* in der Blutkultur zu rechnen. Dies gilt insbesondere, wenn der Katheter nicht zeitnah entfernt wird oder wenn aufgrund spezieller Resistenzen die initiale Therapie nicht wirksam ist [144, 145]. Kaye et al. [143] untersuchten in einer Fallkontrollstudie den Verlauf von 830 nosokomialen BSI bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, und verglichen deren Verlauf mit 830 Patienten gleichen Alters ohne BSI (medianes Alter 74 Jahre). Der häufigste Erreger war *S. aureus* (35%), in 2/3 handelte es sich um MRSA und 81% der nosokomialen BSI waren mit einem ZVK assoziiert. Die Sterblichkeit innerhalb von 90 Tagen lag in der BSI-Gruppe signifikant höher (49% vs. 33%; OR=2,1;  $p < 0,001$ ). Die mittlere Verlängerung der Liegedauer lag in der BSI-Gruppe bei 10 Tagen. Eine aktuelle Metaanalyse unterstreicht (trotz der Heterogenität der insgesamt 18 eingeschlossenen Studien; 1976 CABSI-Fälle, 17 von 19 Studien aus ICU, meist gemischte Patientenpopulationen), dass die primäre gefäßkatheterassoziierte Sepsis das Mortalitätsrisiko der Patienten signifikant erhöht [146]. Besonders ausgeprägt war dieser Zusammenhang in den Studien, in denen weniger als 30% aller CABSI durch Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) verursacht wurden (OR 4,71; CI<sub>95</sub> 1,54–14,39).

Die Entwicklung einer katheterassoziierten Sepsis hat – neben der Gefahr weitreichender individueller Folgen für den Patienten – auch eine hohe wirtschaftliche Relevanz für die medizinische Einrichtung

und die Kostenträger. In US-amerikanischen Studien werden zusätzliche Kosten pro Ereignis von bis zu 45.000 US-Dollar angegeben [67, 141, 147–150], wobei sich die Methoden der Kostenkalkulation in den entsprechenden Studien stark unterscheiden [151]. In einer aktuellen Untersuchung aus Deutschland wurden pro Ereignis durchschnittliche Mehrkosten in Höhe von ca. 20.000€ ermittelt [152].

Einen bedeutenden Einfluss auf die Mehrkosten hat die Verlängerung des Aufenthaltes auf einer Intensivstation [110, 153]. Bei den PICU-Patienten mit nosokomialer BSI waren dies zwischen 6,5 [154] und 14 Tage [141]. Bei Tarricone et al. [155] (erwachsene ICU-Patienten, Italien) waren 78% der Mehrkosten von 9154€ pro Fall durch die Verlängerung des Aufenthaltes auf der ICU um im Mittel 9 Tage bedingt. In der genannten Untersuchung aus Deutschland wurde eine mittlere Verlängerung des Aufenthaltes auf ICU für Erwachsene von 7 Tagen gefunden [152].

Zusammengefasst ist die Vermeidung von CRBSI aus der Sicht der Kostenträger ein gesundheitsökonomisch sehr naheliegendes Ziel [154]. Zu bedenken ist auch, dass die Patienten mit einer solchen Komplikation Behandlungsplätze belegen, die ggf. bereits für die Behandlung weiterer Patienten vorgesehen sind. Dies gilt besonders in ICU mit hohem Anteil postoperativer Patienten. Shannon et al. [148] errechneten den zusätzlichen Verdienstaufschlag („loss of operations“) aus der Perspektive der Klinik anhand von 54 erwachsenen CRBSI-Patienten mit 1,45 Mio. US-Dollar (ca. 27.000 US-Dollar/CRBSI).

#### 1.4.9. Personalausstattung

Die meisten Untersuchungen zur Frage nach einem Zusammenhang zwischen personeller Besetzung und Infektionsrisiko konnten eine Assoziation zwischen der personellen Besetzung im Pflegebereich und dem Risiko für CABSI nachweisen [156–161].

Nicht nur die Zahl der Pflegekräfte pro Patient ist relevant, sondern auch der Ausbildungsstand der vorhandenen Mitarbeiter [156]. In einigen Arbeiten wirkte eine höhere Qualifikation der Pflegenden

<sup>11</sup> Bei Niven et al. [142] erhöhte sich die adjustierte Odds Ratio für einen tödlichen Ausgang bei Polytraumapatienten durch eine nosokomiale BSI um den Faktor 5,8 (CI<sub>95</sub> 1,1–30,8;  $p = 0,04$ ); die medianen Behandlungskosten stiegen bei den Patienten mit nosokomialer BSI um 53%.

protektiv in Bezug auf die Infektionsraten [162–165]. Hingegen wurde bislang kein Zusammenhang zwischen der Arzt-Patient-Ratio und der CABSİ-Rate festgestellt [162].

Einige Studien belegen, dass ein höherer Anteil an Pflegekräften, die nicht fest der jeweiligen Station zugeordnet sind, sondern dort nur vorübergehend aushelfen, das Risiko von CABSİ signifikant erhöht [157, 163, 166]. Dies kann z. B. daran liegen, dass die stationsintern in der Routine implementierten Präventionsstandards von diesen Mitarbeitern nicht in gleicher Weise beherrscht werden. Die Beschäftigung von nicht permanent angestelltem Pflegepersonal (z. B. auf der Basis von Leiharbeitsverträgen) ist mit einem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen assoziiert [167, 168].

Chronische Arbeitsüberlastung ist ein Risikofaktor für nosokomiale Infektionen (NI), wobei gezielte Untersuchungen zu den CRBSİ hierzu nicht vorliegen [169].

Der Zusammenhang zwischen Pflege-schlüssel und CRBSİ-Rate ist dynamisch, d. h., das erhöhte Risiko für BSI in Zeiten schlechter Personalbesetzung ist bei einer Verbesserung des Pflegeschlüssels reversibel [157, 162]. Es existieren bislang keine Untersuchungen zu einem optimalen Stellenschlüssel in Hinblick auf die Vermeidung von Komplikationen inklusive CRBSİ. Hier besteht auch das Problem, dass CRBSİ mit einer zeitlichen Latenz vom auslösenden Ereignis (z. B. fehlende Händedesinfektion und fehlende Desinfektion des Katheterhubs vor Manipulation) auftreten und es daher schwierig ist, einen direkten Zusammenhang zu belegen [170]. Bei Hugonnet et al. [157] war die Risikoreduktion (in einer multivariaten Regressionsanalyse) am größten, wenn eine Intensivpflegekraft pro Schicht nicht mehr als 2 ICU-Patienten betreute. CRBSİ sind nicht die einzigen kritischen Komplikationen, die vermehrt auftreten, wenn zu wenig gut ausgebildetes Pflegepersonal verfügbar ist [162, 164, 171, 172]. Insofern sollte für jede ICU aus Gründen der Patientensicherheit ein Stellenschlüssel in Abhängigkeit von der Patientenzahl und dem zu erwartenden Pflegeaufwand definiert werden. Aus der Sicht der KRINKO sind hier die Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften wegweisend. Vor

dem Hintergrund der signifikant höheren Inzidenzrate von CABSİ auf Normalstationen [87] gelten die gleichen Überlegungen auch außerhalb der Intensivstation. Hierzu wurde 2015 eine Stellungnahme verschiedener Fachgesellschaften publiziert, auf die an dieser Stelle ausdrücklich verwiesen wird [167].

## 1.5. Kritische Kontrollpunkte und präventive Maßnahmen

### 1.5.1. Händehygiene

Die hygienische Händedesinfektion vor jeder Manipulation an einem Gefäßkatheter (Eintrittsstelle, Hub, Infusionssystem, Zuspritzstellen, Konnektionsventile usw.) und vor der Zubereitung von Medikamenten, die für die i. v. Verabreichung verordnet wurden, ist ein entscheidender Bestandteil der Infektionsprävention [173–176]. Auf die Empfehlung zur Händehygiene der KRINKO [62] wird ausdrücklich verwiesen.

Einige Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen einer verbesserten Compliance in Bezug auf die Händedesinfektion und einer reduzierten Rate von CABSİ darstellen [21, 22, 177]. Nur durch eine sehr engmaschige aktive Supervision können anhaltend hohe Händedesinfektionsraten mit einer Compliance über 60%<sup>12</sup> erreicht werden [21, 23, 24, 174, 178–180].

### 1.5.2. Schulung: Vermittlung von Wissen und Training von Fähigkeiten

Sowohl die Indikationsstellung und Anlage (Insertion) eines Gefäßkatheters als auch die Erhaltungspflege erfordern ein breites Wissen über die hiermit verbundenen Risiken und den Hintergrund/die Evidenz infektionspräventiver Maßnahmen. Außerdem müssen auch alle hierbei erforderlichen Tätigkeiten eingeübt/trainiert werden. Das Thema Schulung wird im Informativen Anhang 2 zu dieser Empfehlung ausführlich diskutiert.

<sup>12</sup> Bezogen auf die direkte Beobachtung der korrekten Durchführung bei allen „5 Indikationen“.

### 1.5.3. Maximale Barrieremaßnahmen (MBP) bei der ZVK-Anlage

Unter MBP bei Anlage eines ZVK („maximum barrier precautions“, MBP) wird verstanden, dass sich Mitarbeiter, die einen ZVK anlegen, nach dem Anlegen einer Haube und eines Mund-Nasenschutzes und nach der hygienischen Händedesinfektion (Basishygiene) steril einkleiden (langärmeliger steriler Kittel mit Bündchen, sterile Handschuhe) und nach der Hautantiseptik die Umgebung des Insertionsareals großflächig mit einem sterilen Lochtuch abdecken [1–3].

In der Originalarbeit von Raad et al. [181] (siehe nächster Abschnitt) kam in der Gruppe mit MBP ein den gesamten Körper des Patienten bedeckendes Tuch zur Anwendung, bei dem im Bereich der Punktionsstelle eine transparente adhäsive Folie eingearbeitet war. Ob die Abdeckung des gesamten Patienten tatsächlich ausschlaggebend ist, kann bislang nicht entschieden werden. Das Abdecklochtuch soll mindestens so dimensioniert sein, dass es nicht zu einer Kontamination des patientenfernen sterilen Endes des Seldinger-Drahtes beim Verschieben über die Führungskanüle kommen kann [82].

Dieses Vorgehen (MBP) wurde erstmals 1994 in einer prospektiv randomisierten Studie von Raad et al. [181] systematisch untersucht, wobei die hier eingeschlossenen Patienten ( $n=176$  mit MBP und  $n=167$  Kontrollen) nahezu alle eine onkologische Grunderkrankung hatten bzw. immunsupprimiert waren. In der Kontrollgruppe traten signifikant mehr CRBSİ auf und zwar in der Mehrzahl (67%) in den ersten 2 Monaten nach der Insertion des Katheters.

Durch die konsequente Umsetzung von MBP bei Anlage eines ZVK konnte in einigen Studien die Rate von CRBSİ signifikant gesenkt werden [15, 82, 149, 182]. Bei Young et al. [183] führte die Umstellung von einem ZVK-Anlageset mit relativ kleiner Abdeckung und Povidonjod 10% auf ein anderes, ebenfalls kommerziell erhältliches Set mit großer Abdeckung und Chlorhexidin (CHX) 2%/Isopropanol 70% zu einer signifikanten Abnahme der Infektionsrate (von 11,3 auf 3,7 pro 1000 Anwendungstage,  $p < 0,01$ ).

Eine multizentrische Studie aus Japan [184] mit prospektiver Randomisierung

allgemeinchirurgischer Patienten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen MBP und dem Gebrauch lediglich eines kleineren Lochtuchs und steriler Handschuhe (zusätzlich zur Händedesinfektion und zur Hautantiseptik). Dies ist umso erstaunlicher, weil die mittlere Liegedauer in beiden Gruppen nur 14 Tage betrug und die MBP vor allem auf die Vermeidung früher CRBSI abzielt<sup>13</sup>. In einer prospektiven, nichtrandomisierten Kohortenstudie von Lee et al. [182] erwies sich der Einsatz von MBP bei ZVK-Anlage in der multivariaten Analyse als signifikanter protektiver Faktor.

Einige erstmals in den USA erprobte Präventionsbündel fokussieren stark auf die Katheteranlage und nutzen dabei auch MBP [6, 16, 68, 111, 112]. Dies geschieht anhand einer Checkliste, die bei Anlage von der assistierenden Pflegeperson ausgefüllt wird. Bei Nichtbeachtung soll der assistierende Mitarbeiter die ZVK-Anlage unterbrechen [20]. Dieses Verfahren stellt den korrekten Ablauf sicher (unmittelbare Überprüfung und Dokumentation der Compliance). Internationale Guidelines zur Prävention von BSI empfehlen den Einsatz maximaler Barrierevorkehrungen bei ZVK-Anlage [5, 66, 67] (analog IB oder II der KRINKO) [60].

In Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten ist für die Implementierung der MPB ein „ZVK-Wagen“ hilfreich [168], in dem alle für die Anlage von ZVK benötigten Materialien, Medizinprodukte und Antiseptika enthalten sind [20, 66, 68]. Dieser Wagen soll so gestaltet/sortiert sein, dass alle Materialien zum einen schnell gefunden und zum anderen zeitnah und vollständig wieder aufgefüllt werden können. Kim et al. vergleichen dies mit dem „Werkzeugwagen“ eines Mechanikers an seinem Arbeitsplatz: Wenn hier ein wichtiges Werkzeug fehlt, wird der gesamte Herstellungsprozess unnötig aufgehalten [185].

<sup>13</sup> In dieser Studie erfolgte die Hautantiseptik mit Povidonjod 10% oder CHX 0,5%, weil in Japan höher konzentriertes CHX wegen des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht zugelassen ist.

#### 1.5.4. Simulatortraining der ZVK-Anlage

Nicht zuletzt der zunehmende Einsatz von ultraschallgestützten Punktionstechniken hat das Interesse an neuartigen Schulungsmethoden mithilfe von Simulatoren geweckt. So konnten Barsuk und Mitarbeiter bei Einsatz eines kombinierten Simulator-/Ultraschalltrainings eine Reduktion arterieller Punktionen und einen besseren Performancescore, nicht jedoch weniger Pneumothoraxereignisse erreichen [186–188].

Der konkrete Einfluss des Simulationstrainings auf die Infektionsrate ist – aus methodischen Gründen – schwer nachzuweisen und bisher nicht abschließend erforscht. In einer 2011 durchgeführten Metaanalyse von 20 bis dahin erschienenen Studien ergaben sich zwar Verbesserungen technischer Qualitätsindikatoren (Anzahl der Nadelpassagen) und eine Reduktion der Pneumothoraxrate, nicht aber weniger arterielle Punktionen oder eine Senkung katheterassoziierter Infektionen durch simulatorbasierte Schulungen [189, 190]. Demgegenüber beschreiben Latif und Mitarbeiter eine Verbesserung der aseptischen Technik bei ultraschallgestützter Punktion bei Verwendung einer kombinierten Schulung aus Lehrveranstaltung und Simulatortraining gegenüber einer reinen Lehrveranstaltung, ohne jedoch Infektionsraten anzugeben [191]. Insgesamt 3 Studien [82, 192, 193] berichten über eine Reduktion von CABSIs nach Einführung eines simulatorbasierten Schulungskonzeptes. Vor allem die herausragende Studie von Zingg et al. [82] macht den Nutzen, aber auch den Aufwand eines solchen Programms deutlich. Zusammengefasst kann der Einsatz von Simulatoren in der Ausbildung von Ärzten zur ZVK-Anlage hilfreich sein. Auch hier müssen Verfügbarkeit und Aufwand gegenüber dem zu erwartenden Nutzen abgewogen werden.

#### 1.5.5. Ultraschallunterstützte Anlage von Gefäßkathetern

Die Steuerung einer Gefäßpunktion durch punktionsbegleitende Ultraschalluntersuchung ist mit einer Verringerung des Risikos von Fehlpunktionen assoziiert. Durch klinische Studien konnte dies für Katheterpunktionen an der Vena jugularis interna belegt werden [194–196]. Hierzu liegt auch

eine Studie mit pädiatrischen Intensivpatienten vor [197]. Es gibt lediglich eine Studie, in der gezielt die CRBSI-Rate in Abhängigkeit von der Frage untersucht wurde, ob bei der ZVK-Anlage Ultraschall unterstützend zum Einsatz kam. Diese Studie zeigt keinen Unterschied in Bezug auf die BSI-Rate [198]. Die Anforderungen der Hygiene basieren ausschließlich auf rationalen Überlegungen. Zusätzlich zu der gebotenen Desinfektion von Ultraschallköpfen zwischen zwei Patienten ist bei ultraschallgeführten Punktionen [26] ein steriler Überzug aufzuziehen, wenn der Schallkopf die Punktionsstelle direkt berührt oder während der Punktion mit der Nadel in Kontakt kommt. Der Schallkopf und das Zuleitungskabel müssen eine sterile Ummantelung erhalten. Wird nichtsteriles Schalleitungsmedium verwendet, darf es hierdurch nicht zur Kontamination der Nadel oder des Punktionsgebietes kommen. Dies ist z. B. gewährleistet, wenn der Schallkopf entfernt vom Punktionsgebiet auf die Haut aufgesetzt wird. Wird Schalleitungsmedium direkt an der Punktionsstelle benötigt, ist alkoholisches Hautdesinfektionsmittel oder steriles Ultraschallgel zu verwenden.

#### 1.5.6. Bestmöglicher Anlageort für ZVK

**Jugularis-, Subclavia- oder Femoraliskatheter.** Die individuelle Behandlungssituation und die Erfahrung des für die ZVK-Anlage akut verantwortlichen Mitarbeiters kann die Auswahl der „am besten geeigneten Anlageorte“ für ZVK a priori einschränken [199]. Endpunkte der in diesem Kontext diskutierten Studien waren immer CABSIs oder CRBSIs.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich kein Unterschied der Infektionsrate zwischen den 3 häufigsten Anlageorten für ZVK, V. subclavia, V. jugularis und V. femoralis [200]. In einem systematischen Review mit Metaanalyse, in das 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und 8 Kohortenstudien eingeschlossen wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Zugangswegen [201]. Allerdings wurden in diese Metaanalyse die Studien von Lorente [202–204] und Nagashima [205] nicht eingeschlossen, die eine höhere Inzidenz von CRBSI bei femoralem im Ver-

gleich zum jugulären Zugangsweg fanden. Auch der RCT von Merrer et al. [206] zeigte im Vergleich V. femoralis versus V. subclavia eine höhere Infektionsrate beim femoralen Zugangsweg.

Hingegen konnten Timsit et al. [207] in einer kombinierten Analyse von 2 RCT im Vergleich von femoralem (bei Liegedauer unter 4 Tagen) und jugulärem Zugangsweg keinen Unterschied nachweisen. Auch bei kurzzeitiger Katheterisierung der V. femoralis über im Mittel 2,7 Tage konnte in einer prospektiven Studie kein Unterschied der Infektionsrate nachgewiesen werden [208]. Gowardman et al. fanden ebenfalls kein erhöhtes Risiko in Abhängigkeit vom Anlageort eines konventionellen ZVK [209].

In der prospektiven Präventionsbündelstudie von Zingg et al. war der femorale Zugangsweg kein unabhängiger Risikofaktor für CABSI [82]. Zu dem gleichen Ergebnis kam eine Untersuchung mit Doppellumenkathetern, die bei dialysepflichtigen Patienten eingesetzt werden [210].

Eine Metaanalyse von Parienti et al. [211], in die 10 Studien eingeschlossen wurden, kam zu dem Ergebnis, dass der Zugangsweg über die V. subclavia möglicherweise ein geringeres CABSI-Risiko aufweist; allerdings sei die wissenschaftliche Evidenz hierfür noch nicht eindeutig [212]. In einer später folgenden multizentrischen prospektiv randomisierten Studie bei erwachsenen Intensivpatienten konnten Parienti et al. [77] nachweisen, dass der Anlageort (V. jugularis vs. V. subclavia vs. V. femoralis) mit dem Risiko eines kombinierten Endpunktes (CRBSI, Thrombosen, mechanische Komplikationen, v. a. Pneumothorax) assoziiert war. Die Anlage in der Vena subclavia war sowohl aus der Perspektive der Infektionsprävention als auch in Bezug auf das Risiko thrombotischer Komplikationen günstig, allerdings kam es hier bei der Katheteranlage häufiger zu einem Pneumothorax.

Bei Kindern gibt es keinen Hinweis auf eine erhöhte Infektionsrate von Femoraliskathetern [102, 104, 213, 214]; allerdings ist im Windelbereich zum Schutz der Eintrittsstelle der Einsatz von semipermeablen Folienverbänden mit zusätzlicher Zugsicherung obligat.

**Einfluss der Tracheostomie.** Einige Studien untersuchten, ob das Vorhandensein einer Tracheostomie das Risiko einer CABSI in Abhängigkeit vom Anlageort des ZVK erhöht [78]. Nach Lorente et al. haben Patienten mit Tracheostomie ein signifikant erhöhtes CABSI-Risiko (11,25 vs. 1,43 pro 1000 Anwendungstage; OR 7,99;  $p < 0,001$ ), und zwar insbesondere dann, wenn der ZVK in der V. jugularis angelegt wird [30, 215]. Mit Tracheostoma war beim Subclaviakatheter die CABSI-Rate niedriger als beim Femoraliskatheter [216] und beim Femoraliskatheter niedriger als beim Jugulariskatheter [30]. Auch ein sogenannter posteriorer Zugangsweg zur V. jugularis bei der ZVK-Anlage konnte dieses Problem nicht lösen [217].

### 1.5.7. Peripher eingeführte zentrale Venenkatheter (PICC)

Beim PICC wird eine peripher gelegene Vene (z. B. in der Ellenbeuge) punktiert und über diesen Zugang ein hierfür geeigneter Katheter in die korrekte zentralvenöse Position vorgeschoben. In der Literatur der letzten 10 Jahre gewinnt man den Eindruck, dass in den USA PICC zunehmend häufig eingesetzt wurden. Möglicherweise war dies so, weil ältere Studien einen infektionspräventiven Vorteil für PICC nahelegten [14, 218].

In einer 2004 publizierten spanischen Multicenterstudie waren PICC mit einem geringeren CABSI-Risiko assoziiert [78]. Gunst et al. [219] fanden bei chirurgischen Langzeitintensivpatienten in einer nichtrandomisierten Studie ebenfalls eine niedrigere Infektionsrate bei PICC.

In einer systematischen retrospektiven Übersicht der bis 2006 publizierten Studien [14] waren die CABSI-Raten für PICC mit 0,8 (0,4–1,3) pro 1000 Anwendungstage sehr gering. In einem vergleichenden Review [220] war die Infektionsrate bei Verbrennungspatienten mit PICC deutlich niedriger als die Rate bei Patienten mit anderen ZVK (0 vs. 6,6 pro 1000 Kathetertage).

Hingegen konnte die Arbeitsgruppe von Safdar und Maki [221] in einer pro-

spektiven Kohortenstudie<sup>14</sup> bei Intensivpatienten keinen Vorteil für PICC nachweisen (2,1 pro 1000 Kathetertage). Eine Fallkontrollstudie von 2013 [222] zeigte ebenfalls keinen Vorteil von PICC (CABSI-Rate 3,1 pro 1000 Kathetertage). Ajenjo et al. [223] wiesen auf einen weiteren wichtigen Punkt hin: Zwar war die PICC-assoziierte Infektionsrate auf ICU für Erwachsene signifikant höher als auf „peripheren“ Stationen (4,79 vs. 2,79 pro 1000 Anwendungstage), 73 % aller PICC-assoziierten BSI traten jedoch außerhalb der ICU auf. Neuere Studien bei Erwachsenen untersuchten vor allem nichtinfektionsbedingte Komplikationen von PICC und fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für Thrombosen, Thrombophlebitiden, Katheterfehlagen und Dislokationen [218, 224, 225].

Zwei Studien beschreiben PICC-assoziierte Komplikationen bei pädiatrischen Patienten. Levy et al. [226] untersuchten den Verlauf bei 279 PICC bei 221 Patienten. Die mittlere Verweildauer der Katheter lag bei 30 Tagen. Im Verlauf wurden 9,3 % akzidentell gezogen; 13,6 % mussten wegen anderer mechanischer Probleme entfernt werden und bei 13,6 % kam es zu einer Infektion, z. B. Phlebitis in 4,6 % (1,5 pro 1000 PICC-Tage), Infektion der Eintrittsstelle in 3,5 % (1,1 pro 1000 PICC-Tage) und CABSI und CRBSI zusammen in 5,7 % (1,8 pro 1000 PICC-Tage). Weitere 5,3 % aller PICC wurden bei einem Infektionsverdacht gezogen, der sich später nicht bestätigte. Jumani et al. [227] untersuchten in einer Kohortenstudie mit 2574 PICC bei 1807 Kindern Risikofaktoren für PICC-assoziierte Komplikationen. Bei 21 % wurde der PICC nicht elektiv entfernt: Dislokation 4,6 %, Infektion (inkl. Eintrittsstelle) 7,3 %, Okklusion 3,7 %, Phlebitis 1,2 % und PICC-assoziierte Thrombose 0,5 %. Vor allem die zu weit periphere Lage der Katheterspitze prädisponierte zu Komplikationen.

<sup>14</sup> Retrospektive Auswertung der Patienten mit PICC (115 Patienten, 251 PICC; mittlere Liegedauer 11 Tage) aus zwei anderen prospektiv randomisierten Studien zum Einsatz von Biopatch™.



### 1.5.8. Single- versus Multilumenkatheter, mehrere ZVK bei einem Patienten

Jedes einzelne Lumen eines ZVK ist eine potenzielle Quelle für eine CRBSI [228]. In einer Metaanalyse von 2003 [229] wurden 15 Studien (davon 6 RCT) eingeschlossen, die 2- und 3-Lumenkatheter vs. Einzellumenkatheter hinsichtlich Kolonisations- und Infektionsrate verglichen. In 12 der 15 Studien wurde als präferenzzielter Zugangsweg die V. subclavia gewählt. Die Analyse zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für CRBSI beim Multilumenkatheter. Hingegen war in einer prospektiven Studie von 2008 [230] und in einer Studie mit PICC [222] eine höhere Anzahl der Lumina (Schenkel) mit einer höheren Infektionsrate assoziiert.

Auch ein systematisches Review von 2004 [231] zeigte einen Zusammenhang zwischen der Infektionsrate und der Anzahl der ZVK-Lumina. Studien zum Wechsel von mehrlumigen ZVK auf einen ZVK mit weniger Lumina aus Gründen der Infektionsprävention liegen nicht vor. Letztendlich entscheidet über die Frage der erforderlichen ZVK-Lumina die medizinische Indikation.

Auch die Anzahl der ZVK bei denselben Patienten ist ein unabhängiger Risikofaktor für CRBSI [232, 233], wobei Patienten mit mehr als einem ZVK oft einen sehr hohen Krankheitsschweregrad aufweisen. Odetola et al. [234] fanden in Abhängigkeit von der Anzahl der ZVK bei denselben pädiatrischen Intensivpatienten einen signifikanten Anstieg der IR von 4 pro 1000 Anwendungstage bei einem ZVK auf 12 pro 1000 bei 2 ZVK und 20 pro 1000 Anwendungstage bei  $\geq 3$  ZVK, wobei diese Patientenpopulation viele Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung einschloss (ECMO  $n=92$  von 1043 Aufnahmen mit ZVK).

### 1.5.9. Verband an der Kathetereintrittsstelle

**Gaze und Pflaster vs. Folienverband.** Die bakterielle Kolonisation der Kathetereintrittsstelle mit hoher Keimzahl ist als unabhängiger Risikofaktor für eine CRBSI nachgewiesen. Bakterien, die die Eintrittsstelle kontaminieren/kolonisieren, kön-

nen im Verlauf eine CRBSI auslösen [41, 235, 236].

Die gestörte Integrität des Verbandes durch Ablösung oder Durchfeuchtung ist ein Risikofaktor für die Ausbildung von CRBSI [31].

Neben der Hautantiseptik bei Anlage des Katheters [16] kommt daher auch dem Verbandsmaterial und dem konkreten Vorgehen und der Antiseptik beim Verbandwechsel eine wichtige infektionspräventive Bedeutung zu [32–34]. Das praktische Vorgehen beim Verbandwechsel ist komplex [237, 238] und bedarf einer Festlegung auf einen schriftlich fixierten einheitlichen Standard [239], nach dem neue Teammitglieder geschult werden können [170] und dessen Umsetzung regelmäßig kontrolliert werden sollte [240].

Nicht antiseptisch wirksame Verbände können differenziert werden in klassische sterile Gazepflaster und semipermeable Folienverbände. Zwischen diesen Varianten besteht bei sachgerechter Anwendung vermutlich kein Unterschied in Bezug auf das Risiko einer CRBSI, die von der Eintrittsstelle des Katheters ausgeht [237, 238]. Obwohl eine Cochrane-Analyse von 2011 einen Vorteil für die klassischen „gaze and tape“-Verbände ausweist [241], umfassen die zugrunde liegenden Studien ( $n=6$ ) nur eine insgesamt kleine Patientenzahl ( $n < 500$ ) und weisen zusätzliche methodische Limitationen auf.

Timsit et al. [37] konnten im Rahmen einer dreiarmligen prospektiv randomisierten Studie (klassischer Transparentverband, hoch adhäsiver semipermeabler Folienverband, CHX-haltiger Verband bei ZVK und bei arteriellen Zugängen) keinen Unterschied zwischen klassischem Gaze und semipermeablem Folienverband (ohne CHX-Freisetzung) darstellen.

Semipermeable Folienverbände haben praktische Vorteile: Die Eintrittsstelle kann durch den Verband inspiziert werden, sie ist vor Feuchtigkeit von außen geschützt und der Folienverband muss (wenn er intakt ist und es nicht aus der Eintrittsstelle blutet) in der Regel nur einmal pro Woche gewechselt werden (die Herstellerangaben sind zu beachten).

Bei stark schwitzenden Patienten bildet sich mitunter eine „feuchte Kammer“ unter dem Folienverband. Bei Männern mit starkem Bartwuchs ist ein Wechsel

des Folienverbandes an einem Jugularskatheter oft bereits nach wenigen Tagen erforderlich. Sterile Gazepflaster haben den Vorteil, dass sie Exsudat aus der Eintrittsstelle aufnehmen.

### Chlorhexidin-freisetzende Verbände.

Zur kontinuierlichen Applikation antiseptischer Substanzen direkt am Kathetereintritt stehen ein Chlorhexidin-getränkter Schwamm [242] in Verbindung mit einem semipermeablen Folienverband sowie die direkte Integration eines durchsichtigen, Chlorhexidin-haltigen Gelkissens (2%) in einen semipermeablen Folienverband zur Verfügung [39, 243].

Einige Präventionsbündel, die auf die Erhaltungspflege („maintenance care“) abzielen, haben antiseptisch wirksame Verbände eingeschlossen [244–248]. Ausgehend von einer Untersuchung in einem deutschen Universitätsklinikum [38] wurde auch eine Kosteneffektivitätsanalyse mit günstigem Ergebnis durchgeführt [249], systematische Wirtschaftlichkeitsanalysen mit ähnlichem Ergebnis liegen auch aus anderen Ländern vor [250, 251].

Eine 2006 von Ho und Litton publizierte Metaanalyse [236] der bis dato verfügbaren Studien zum Einsatz des CHX-freisetzenden Verbandes am ZVK und an epiduralen Kathetern zeigte eine signifikante Reduktion der Kolonisationsdichte im Bereich der Eintrittsstelle und einen Trend zu einer verminderten device-assoziierten Infektionsrate. Ob dieser Effekt auch bei Verwendung anderer Gefäßkatheter vorliegt, war bis dato nicht nachgewiesen; für arterielle Katheter zeigte sich eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Reduktion der Infektionsrate [37]. In einer Reihe methodisch hochwertiger Studien konnte inzwischen ein infektionspräventiver Nutzen von CHX-freisetzenden Verbänden am ZVK nachgewiesen werden [36–39, 243–245, 252, 253]. Auch die aktuellste Metaanalyse von Safdar et al. [254] bewertet die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von CHX-freisetzenden Verbänden zur Prävention von CRBSI positiv. Die Infektionsrate der Kontrollgruppe in den beiden größten Studien von Timsit et al. [36, 37] lag zwar über dem aktuellen Median des ICU-KISS-Moduls, war aber nicht deutlich höher (1,3 bzw. 1,4 pro 1000 Anwendungstage). Die Ver-

träglichkeit der CHX-haltigen Verbände ist insgesamt gut (lokale Reaktionen unter 5%; Kontaktdermatitis in der prospektiv randomisierten Studie von Timsit et al. 1,1 % mit und 0,3 % ohne CHX-Gelkissen [37]).

Andererseits wurden im Michigan-Keystone-Projekt [6, 68, 111, 112, 255] und in vielen anderen Initiativen zur Senkung der CRBSI-Rate [21, 82, 256, 257] nachhaltige Effekte ohne den Einsatz dieser Medizinprodukte erreicht. Sowohl die aktuellen britischen [5] als auch US-amerikanische Empfehlungen (mit Ausnahme einer Empfehlung der American Pediatric Surgical Association [258]) empfehlen den Einsatz von CHX-haltigen Verbänden bei Hochrisikopatienten oder zur Reduktion anhaltend hoher Infektionsraten nach stringenter Implementierung anderer Präventionsmaßnahmen [5, 66, 67].

### 1.5.10. Verbandswechselintervall

Nach derzeitigem Kenntnisstand [66, 67] sollten Gaze- und Pflasterverbände mindestens alle 72 h und transparente semipermeable Folienverbände alle 7 Tage [36, 259, 260] gewechselt werden.

Bei Letzteren sind nach dem Medizinproduktrecht die Angaben der Hersteller maßgeblich. Tatsächlich ist je nach Patientenpopulation ein häufiger als wöchentlich durchgeführter Wechsel erforderlich, weil sich die Folienverbände vorzeitig ablösen oder sich Blut unter dem Verband ansammelt [260]. Jeder nicht mehr intakte, durchfeuchtete oder anderweitig verschmutzte Verband am ZVK soll zeitnah gewechselt werden. Da konventionelle Pflasterverbände nicht transparent sind, wird empfohlen, die Insertionsstelle durch den Verband nach sorgfältiger Händedesinfektion einmal täglich abzutasten, insofern der Patient dabei ggf. Schmerzen angeben kann. Bei Patienten, die zu solchen Angaben nicht fähig sind, soll der Gazeverband täglich gewechselt und die Eintrittsstelle inspiziert werden [55]. Für CHX-freisetzende Verbände gelten in Bezug auf das Wechselintervall die gleichen Regeln wie für andere semipermeable Folienverbände (siehe Herstellerinformationen).

### 1.5.11. Antisepsis an der Katheterinsertionsstelle

**Antisepsis bei Anlage (Insertion) eines ZVK.** Vor der Anlage eines ZVK muss eine Desinfektion der Katheterinsertionsstelle durchgeführt werden. In einer 1991 von Maki et al. durchgeführten Studie konnte durch den Einsatz von 2%iger wässriger CHX-Lösung die Rate der ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen im Vergleich mit den kombinierten Daten aus zwei Kontrollgruppen (10% wässrige PVP-Iod-Lösung und 70% Isopropanol) signifikant gesenkt werden [261]. Dabei wurde CHX sowohl vor der Insertion als auch beim Verbandswechsel appliziert. Allerdings gibt es bislang keine Studie, die einen Vorteil von 1–2% CHX in wässriger Lösung direkt mit Isopropanol 70% oder einer Kombination aus beiden Wirkstoffen vergleicht [262–265]. Weitere Studien konnten darstellen, dass durch den Zusatz eines remanent wirkenden Antiseptikums zur alkoholischen Formulierung die Rekolonisation der Haut im Bereich der Eintrittsstelle [266, 267] und die Kolonisation der Katheterspitze signifikant verzögert werden [33, 34, 268]. Auch ein systematisches Review von 2011 kommt zu diesem Ergebnis [258]. In einer aktuellen Studie von Mimos et al. [269] wurde 2% CHX in 70% Isopropanol mit 5% Povidonjod in 69% Ethanol miteinander verglichen. Die Inzidenz von CRBSI war in der CHX/Isopropan-Gruppe mit 0,28 vs. 1,77 pro 1000 Anwendungstage signifikant niedriger.

In der CDC Guideline [67] und in Leitlinien weiterer US-amerikanischer Fachgesellschaften [258] zur Hautantiseptik bei Anlage eines ZVK wird die Kombination einer alkoholischen Formulierung (z. B. Isopropanol 70%) mit >0,5% CHX empfohlen. Die aktuelle britische EPIC Guideline [5] empfiehlt ebenfalls Isopropanol 70%, allerdings in Kombination mit 2% CHX.

Studien in den USA wurden und werden vorrangig mit CHX-haltigen Hautantiseptika durchgeführt [264]. Als remanenter Zusatz zu Alkoholen kommt neben CHX auch Octenidin-Dihydrochlorid (OCT) in Betracht. In-vitro-Daten legen nahe, dass OCT-haltige alkoholische Formulierungen die Wirksamkeit von CHX plus Isopropanol auch bei Anwendung auf der Haut erreichen bzw. in Bezug auf das

antibakterielle Wirkspektrum übertreffen [270–272]. In zwei klinischen Studien bei nichtgetunnelten ZVK wurde die höhere Wirksamkeit des OCT-Zusatzes im Vergleich zur analogen alkoholischen Formulierung ohne OCT-Zusatz nachgewiesen. In der ersten Studie, einem RCT mit Cross-over-Design, wurde durch Zusatz von OCT zur alkoholischen Formulierung die Kolonisation an der Insertion sowohl im Sofortwert als auch nach 24 h signifikant reduziert [34].

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie wurden durch Zusatz von OCT zur alkoholischen Formulierung sowohl die Kolonisation an der Insertionsstelle als auch die Anzahl positiver (semiquantitativ ausgewerteter) Kulturen an der Katheterspitze reduziert. Die Inzidenz ZVK-assoziiierter Infektionen wurde tendenziell reduziert [33].

Zusammengefasst scheint bei der Desinfektion der Haut vor Insertion eines ZVK die Kombination eines schnell wirkenden alkoholischen Antiseptikums mit einem remanent wirksamen Antiseptikum der am besten geeignete Weg zu sein.

Bei Anwendung von CHX sind – wenn auch sehr selten – IgE-vermittelte *anaphylaktische Reaktionen* [273] und Kontaktekzeme [274] beschrieben. Einige schwere Unverträglichkeitsreaktionen betrafen Patienten, bei denen ein CHX-impregnierter Gefäßkatheter angelegt wurde [275–277]. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) lagen bis 2013 insgesamt 147 Berichte aus Deutschland über anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von CHX vor [278]. Allerdings ereignete sich der größte Teil der Fälle bei der Anwendung von Chlorhexidin-haltigen Mundspüllösungen.

Inzwischen wurden auch *Staphylokokkenisolate mit verminderter In-vitro-Empfindlichkeit gegen CHX* beschrieben; der dahinterliegende Mechanismus beruht auf plasmidcodierten Effluxpumpen in der Zellmembran der Erreger [279–281]. *S. aureus*-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber CHX wurden z. B. bei Kindern mit angeborener Herzerkrankung (Kardiochirurgie) [282] oder bei pädiatrisch-onkologischen Patienten [283] nachgewiesen. Weitere Studien berichten über den Nachweis von in vitro CHX-resistenten *S. aureus*-Isolaten in

der Blutkultur bei Patienten mit CHX-impregniertem ZVK [284]. Die genetisch determinierte verminderte Empfindlichkeit gegenüber CHX der Staphylokokken erhöht in Kombination mit einer Low-level-Mupirocin-Resistenz das Risiko einer persistierenden MRSA-Kolonisation trotz Dekolonisationsbehandlung [285]. Bestimmte Mutationen, durch die bei *S. aureus* eine CHX-Resistenz vermittelt wird (z. B. qacA/B) [286], zeigten in einer Studie im Verlauf von 5 Jahren nach Einführung einer CHX-basierten Dekolonisationsstrategie zur Vermeidung von BSI messbare Auswirkungen auf deren Erfolg [287]. Die verminderte CHX-Empfindlichkeit bei bakteriellen nosokomialen Infektionserregern muss sorgfältig beobachtet werden; ihre klinische Bedeutung ist zurzeit noch nicht abschließend beurteilbar [279].

Durch eine verlängerte OCT-Exposition konnte in vitro keine verminderte Empfindlichkeit gegenüber diesem Antiseptikum induziert werden [288–290].

**Antisepsis beim Verbandwechsel.** Die Vermehrung von Bakterien an der Katheterinsertionsstelle ist ein Risikofaktor für ZVK-assoziierte Blutstrominfektionen, da der Katheter entlang der Insertion gewissermaßen eine Leitschiene für das Eindringen von Mikroorganismen in das subkutane Gewebe und letztlich in die Blutbahn darstellt [41]. Deshalb wird empfohlen, die lokale „Keimlast“ mithilfe einer antiseptischen Behandlung der Eintrittsstelle bei jedem Verbandwechsel zu reduzieren. Auf die Insertionsstelle aufgetragene antibiotikahaltige Salben besitzen eine unsichere präventive Wirksamkeit [67] und sind wegen des Risikos der Resistenzentwicklung sowie der Schaffung eines feuchten Milieus (bei gleichzeitig nur eingeschränktem Wirkspektrum!) abzulehnen. Letzteres trifft auch für Mupirocin zu, da dieses Antibiotikum nur gegen grampositive Erreger wirksam ist und bereits High-level-Resistenzen beschrieben sind [49, 291].

Außerdem wird es weiterhin vorwiegend zur Dekolonisationsbehandlung MRSA-besiedelter Patienten benötigt [292]. Daher wird in der CDC Guideline – analog zur Katheterinsertion – bei jedem Verbandwechsel eine Hautantisep-

tik mit alkoholbasierten Formulierungen mit Zusatz von >0,5% CHX [67] und in der EPIC Guideline [5] mit 2% CHX/70% Isopropanol empfohlen. In der aktuellen US-amerikanischen SHEA Guideline [66] findet sich keine Aussage in Bezug auf die Konzentration CHX-haltiger Antiseptika beim Verbandwechsel. Zur Anwendung eines OCT-basierten Hautantiseptikums (wässrige Lösung von 0,1% Octenidin und 2% Phenoxyethanol) liegt lediglich eine nicht verblindete Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe vor [32]. Bei diesen besonders vulnerablen immunsupprimierten Patienten ( $n=62$ ) war bei Anwendung alkoholbasierter Hautantiseptika eine erhöhte Rate lokaler Nebenwirkungen beobachtet worden. Die Applikation wurde bei jedem Verbandwechsel vorgenommen, der spätestens nach 7 d erfolgte. Nach zwei Wochen zeigten etwa 3/4 der Abstriche an der Eintrittsstelle kein Wachstum. Gleichzeitig wurde die Kolonisationsdichte im Mittel von 2250 KbE/cm<sup>2</sup> auf etwa 125 KbE/cm<sup>2</sup> reduziert [32].

Auf die von Dettenkofer et al. durchgeführten Studien zur lokalen Anwendung von OCT plus Propanol an der ZVK-Eintrittsstelle wurde oben bereits verwiesen [33, 34].

Von nichtanalgesierten Kindern wird die lokale Anwendung alkoholbasierter Antiseptika an der ZVK-Eintrittsstelle wegen subjektiver lokaler Irritationen („Brennen“) mitunter schlecht toleriert. Hier bietet sich (auch im Rahmen der Zulassung als Wundantiseptikum) die Anwendung von Octenidin-Dihydrochlorid 0,1% in Kombination mit Phenoxyethanol 2% an.

### 1.5.12. Antiseptische Ganzkörperwaschung von Intensivpatienten

In internationalen Empfehlungen gibt es einen breiten Konsens zum Einsatz Chlorhexidin-haltiger Antiseptika zur Hautantisepsis vor Anlage eines ZVK oder zur Behandlung der Eintrittsstelle beim Verbandwechsel [66, 67]. Des Weiteren wurden Chlorhexidin-haltige Waschlösungen (oder fertig konfektionierte Chlorhexidin-haltige Waschtücher) erfolgreich im Rahmen der gezielten Dekolonisationsbehandlung MRSA-kolonisierter Patienten eingesetzt [293, 294]. Antiseptische

Ganzkörperwaschungen streben grundsätzlich eine Reduktion der „Keimlast“ auf der Haut des Patienten an [295]. Dies geschieht unter der Annahme, dass hierdurch das Risiko nicht nur einer nosokomialen Erregertransmission [296], sondern auch einer nosokomialen Infektion [297, 298] durch vormals die Haut des Patienten besiedelnde Erreger gesenkt werden kann. Mehrere Studien haben inzwischen unter bestimmten Ausgangsbedingungen (v. a. hohe CABSI-Raten) einen positiven Effekt der antiseptischen Ganzkörperwaschung in Hinblick auf eine Reduktion von CABSI belegen können [296, 299–305]. Der Einsatz der antiseptischen Ganzkörperwaschung wurde bisher nur in bestimmten klinischen Settings systematisch untersucht (z. B. interistische ICU, Knochenmarktransplantation [KMT]). Es wurden vorwiegend positive Effekte auf die CABSI-Rate durch CoNS beobachtet [297]. Auf einer chirurgischen Intensivstation blieb die Ganzkörperwaschung mit CHX ohne Effekt auf die Rate von CRBSI [306]. Da der Einsatz anderer antiseptischer Waschlösungen (z. B. mit Octenidinhydrochlorid [272] oder Polyhexanid [270, 307]) bislang nicht systematisch mit dieser Fragestellung untersucht wurde, sind Aussagen zu deren möglicher Äquivalenz zurzeit nicht möglich. Eine anhaltende antiseptische Wirkung im Bereich der Eintrittsstelle des ZVK ist ggf. auch durch ein CHX-freisetzendes Pflaster zu erreichen [36, 37, 39].

Eine vollständige Diskussion der bis Ende 2015 verfügbaren Arbeiten zum präventiven Nutzen der Ganzkörperwaschung mit CHX-haltigen Waschtüchern oder -lösungen ist an dieser Stelle nicht möglich. Nach der bisherigen Datenlage beurteilt die KRINKO die antiseptische Ganzkörperwaschung zurückhaltend als mögliche additive Maßnahme.

### 1.5.13. Liegedauer, Katheterwechsel, Wechsel über einen Führungsdraht

Eine Möglichkeit, CRBSI zu vermeiden, ist die möglichst frühzeitige Entfernung von Kathetern, die nicht mehr benötigt werden [5, 66, 67, 258, 308]. Um dieses Ziel im klinischen Alltag zu erreichen, ist es wichtig, diese Frage in die tgl. Visitenroutine aufzunehmen, ggf. auch mithilfe

eines Alerts in der (elektronischen) Patientenkurve [308]. Geschieht dies nicht systematisch, sind bis zu 25% der aktuell verwendeten ZVK nicht mehr indiziert [309–311].

Nicht bei jedem Patienten mit ZVK, der Fieber entwickelt, ist der Wechsel des Katheters sofort erforderlich (komplexe medizinische Abwägung), auch wenn dies eine Gelegenheit ist, darüber nachzudenken, ob der ZVK noch benötigt wird [312]. Wäre bei Chen et al. [313] bei jedem Patienten mit Fieber (und im Verlauf mit positiver Blutkultur) der ZVK schon bei Infektionsverdacht entfernt bzw. gewechselt worden, wäre dies in etwa der Hälfte aller Fälle umsonst geschehen, weil der ZVK nicht die Quelle der BSI war. Rijnders et al. [314] konnten in einer prospektiv randomisierten Studie ( $n=64$  Patienten) zeigen, dass bei erwachsenen ICU-Patienten mit Fieber ohne klinisch oder bildgebend identifizierbaren Infektionsfokus und mit stabilem Kreislauf das Ergebnis der Blutkulturen unter einer empirischen antibiotischen Therapie in den meisten Fällen abgewartet werden kann. Hierdurch verringerte sich die Häufigkeit eines präemptiven ZVK-Wechsels um 62% und zwar ohne signifikanten Einfluss auf die Länge des ICU-Aufenthaltes oder die Mortalität.

Die bis heute verfügbaren Studien, die auch in einer Metaanalyse ausgewertet wurden, sprechen gegen den routinemäßigen Wechsel von ZVK z. B. nach 14 oder 21 Tagen Liegedauer aus Gründen der Infektionsprävention [315, 316]. In einer multizentrischen Studie pädiatrischer Intensivstationen aus Spanien erwiesen sich eine Liegedauer  $>12$  Tage und der Wechsel über einen Führungsdraht (HR 2,2;  $CI_{95}$  1,07–4,54;  $p=0,049$ ) als unabhängige Risikofaktoren für CRBSI [317]. Bei Safdar et al. stieg das Risiko einer CRBSI nach dem 6. Anwendungstag [318], bei Castelli et al. [319] nach 7 Tagen, bei Rey et al. [320] stieg das Risiko nach dem 11. Tag. Hingegen fanden Zingg et al. zwar die meisten CRBSI zwischen dem 7. und 12. Anwendungstag [82], danach war jedoch die Liegedauer kein signifikanter Risikofaktor mehr.

Ist ein Katheterwechsel aus medizinischen Gründen erforderlich, so ist der Wechsel über einen Führungsdraht („guidewire change“) zur Präven-

tion punktionsbedingter Komplikationen möglich; bei diesem Verfahren ergab sich jedoch in den meisten Studien eine erhöhte Infektionsrate für den nachfolgenden ZVK. Im Falle einer CRBSI ist die Gefahr der Kontamination des Nachfolgekatheters offensichtlich (entzündete Eintrittsstelle oder kolonisierte innere Oberfläche, die mit dem Führungsdraht in Berührung kommt). In einer pädiatrischen Studie zur Senkung von CRBSI [320] blieb in der Postinterventionsphase der Wechsel über einen Führungsdraht der einzige unabhängige Risikofaktor für eine CRBSI (OR 6,66). Auch in anderen Studien bei Kindern [317] (OR 2,2) und bei Erwachsenen [78] (OR 4,59) wurde der „guidewire change“ als unabhängiger Risikofaktor identifiziert.

Lediglich in zwei Studien zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. In einer Studie bei onkologischen Patienten erfolgte der Wechsel stets auf einen antibiotikaimprägnierten ZVK (Minocyclin-Rifampicin) [321]. Bei den Patienten mit Katheterwechsel über einen Führungsdraht traten keine „Rezidive“ der CRBSI auf und es kam seltener zu mechanischen Komplikationen. Auch Castelli et al. fanden unter Anwendung eines sehr strikten Hygieneprotokolls kein erhöhtes Risiko für eine nachfolgende CRBSI [319].

Selbstverständlich ist eine erneute Desinfektion der Haut nach Entfernen des alten ZVK erforderlich und der über den Führungsdraht neu gelegte ZVK darf nur mit sterilen Handschuhen berührt werden. US-amerikanische Guidelines empfehlen auch für diese Prozedur („guidewire change“) MBP [66, 67]; allerdings kommt der sterile Führungsdraht immer mit dem „alten“, nicht mehr sterilen Katheter in Berührung.

#### 1.5.14. Antiseptisch oder antibiotisch imprägnierte ZVK

Zur Senkung der Rate katheterassoziierter Infektionen wurden zahlreiche imprägnierte zentrale Venenkatheter (zumeist Dreilumenkatheter) mit unterschiedlichen Beschichtungen untersucht und in einem Cochrane-Review 2013 bewertet [322]:

- CHX/Silbersulfadiazin der ersten Generation mit Beschichtung lediglich der Katheteraußenseite [323],

- CHX/Silbersulfadiazin der zweiten Generation mit Beschichtung des gesamten Innenlumens einschließlich Konnektoranschluss mit CHX und der Katheteraußenseite zusätzlich mit Silbersulfadiazin [324, 325],
- Minocyclin/Rifampicin [325, 326],
- Silber,
- Platin/Silber,
- Benzalkoniumchlorid.

In die Metaanalyse eingeschlossen wurden 56 Studien, davon 33 randomisiert kontrollierte Singlecenterstudien und 23 randomisiert kontrollierte Multicenterstudien.

47 Studien verglichen beschichtete versus nichtbeschichtete Katheter, 5 Studien unterschiedliche Beschichtungen und vier Studien verschiedene Beschichtungen mit einer Kontrollgruppe mit unbeschichteten Kathetern. Insgesamt beinhalten diese Studien 16.512 Katheteranlagen, wobei die Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht ermittelt werden konnte, da manche Arbeiten lediglich Katheter und Kathetertage angaben.

In 12 Studien wurde die klinische Sepsis (gemäß 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS-Definition) als primärer Outcomeparameter untersucht und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Kathetern (Risk Ratio (RR) 1,0;  $CI_{95}$  0,88–1,13). In 41 Studien, die die 2011 CDC-Definition der katheterassozierten Blutstrominfektion („catheter-related bloodstream infection“, CRBSI [327]) verwendeten, ergab sich ein signifikanter Vorteil der beschichteten Katheter (RR 0,61;  $CI_{95}$  0,51–0,73) mit einer „number needed to treat for benefit“ (NNTB) von 50. 9 Studien betrachteten die Mortalität als primären Endpunkt und konnten keinen Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Kathetern feststellen (RR 0,88;  $CI_{95}$  0,75–1,05).

Bei den sekundären Outcomeparametern wurde in 42 Studien zwar eine signifikante Reduktion von Katheterkolonisationen (0,58;  $CI_{95}$  0,58–0,72) in den beschichteten Gruppen beobachtet, nicht jedoch eine Senkung der lokalen Infektionen an der Kathetereintrittsstelle (RR 0,84;  $CI_{95}$  0,66–1,07 in 12 Studien). In Subgruppenanalysen zeigte sich eine Überle-

genheit von Minocyclin/Rifampicin gegenüber CHX/Silbersulfadiazin, welches wiederum besser abschnitt als reine Silberbeschichtungen [322]. Die Cochrane-Autoren kommen zu dem Schluss, dass es eine starke Evidenz für die Verminderung von CRBSI und Katheterkolonisationen durch den Einsatz antimikrobiell beschichteter Katheter gibt, dass der Einfluss auf die Gesamtinzidenz der nosokomialen Sepsis und der Mortalität jedoch eine offene Frage bleibe. Die beobachteten positiven Effekte beschränkten sich auf Studien bei Intensivpatienten, sodass sie vor einer Verallgemeinerung auf alle Einsatzgebiete warnen [322].

Die CDC empfahlen aufgrund der bis dahin vorliegenden Studien 2011 den Einsatz von beschichteten zentralen Venenkathetern (CHX/Silbersulfadiazin oder Minocyclin/Rifampicin) bei Patienten mit einer zu erwartenden Katheterisierungsdauer von mehr als 5 Tagen in Einrichtungen, in denen trotz Implementierung eines Präventionsbündels die Rate katheterassoziierter Blutstrominfektionen nicht gesenkt werden kann [67]. Dem schließen sich auch aktuelle Guidelines aus den USA [66] und aus Großbritannien [5] an.

Die Arbeitsgruppe um Ramos und Raad berichten über mehr als 7 Jahre Erfahrung mit Minocyclin/Rifampicin-beschichteten Kathetern zwischen 1999 und 2006 bei 8009 Patienten mit insgesamt 611.520 Kathetertagen und beobachteten gleichzeitig die Resistenzprofile der Erreger von Blutstrominfektionen. Dabei registrierten sie eine Abnahme der CRBSI von 8,3 pro 1000 Kathetertage im Jahr 1998 auf 1,2 pro 1000 Kathetertage im Jahr 2006 ( $p < 0,001$ ) ohne Zunahme der Resistenzen von Staphylokokken gegen Tetracyclin (Minocyclin) oder Rifampicin. Die Autoren geben allerdings zu bedenken, dass die Einführung beschichteter Katheter nicht die einzige Intervention im Beobachtungszeitraum war [328].

Aus der gleichen Gruppe kommt die Beschreibung eines Minocyclin/Rifampicin-beschichteten Katheters der zweiten Generation, bei dem zusätzlich noch CHX als Wirksubstanz hinzugefügt wurde. Unter experimentellen Laborbedingungen gelang so eine komplette Hemmung der Biofilmbildung und Kolonisation mit MRSA, VRE, *Pseudomonas aeruginosa*,

*Candida albicans* und *Candida glabrata* gegenüber Kathetern der ersten Generation mit Minocyclin/Rifampicin allein oder CHX alleine [329, 330].

In einer 2014 erschienenen Effizienzstudie von Lorente aus Spanien ergaben sich bei Jugulariskathetern eine verminderte Rate CABSI und geringere Kosten durch weniger häufige Katheterwechsel bei Verwendung von CHX/Silbersulfadiazin-beschichteten Kathetern der zweiten Generation, was die gleiche Arbeitsgruppe mit Rifampicin-Miconazol-beschichteten Kathetern insbesondere für tracheotomierte Patienten mit Jugulariskathetern bereits 2012 zeigen konnte [331, 332].

Bei pädiatrischen Patienten mit Verbrennung oder großen Hautläsionen beobachteten Weber et al. eine signifikante Reduktion katheterassoziierter Blutstrominfektionen beim Einsatz von Minocyclin/Rifampicin-beschichteten Kathetern gegenüber unbeschichteten Kathetern, wobei allerdings in beiden Gruppen ein routinemäßiger Katheterwechsel alle 7 Tage stattfand und es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelte [107].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Autoren [333]. In einer Studie mit PICU-Patienten [334] wurde die exzessiv erhöhte CRBSI-Rate durch den (nicht-randomisierten) Einsatz von MR-impregnierten ZVK nicht signifikant gesenkt (MR-ZVK: 7,5 pro 1000 ZVK-Tage vs. 8,64 pro 1000 ZVK-Tage bei den nichtimpregnierten); bei den impregnierten ZVK war die Zeit bis zum Auftreten der ersten CRBSI verlängert (18 vs. 5 Tage;  $p = 0,053$ ). Diese Studie widerspricht der Auffassung, bei stark erhöhten Infektionsraten seien antimikrobiell impregnierte ZVK eine Lösung.

Eine 2011 von Cherry-Bukowiec et al. [335] publizierte Studie ist bemerkenswert, weil sie sozusagen den umgekehrten Weg ging und untersuchte, ob der Verzicht auf die vorher routinemäßig eingesetzten CHX/Silbersulfadiazin-impregnierten Katheter in einer chirurgischen ICU zu einem Anstieg der CRBSI-Rate führte. Während die Zahl der ZVK-Tage und der APACHE-III-Score bei Aufnahme im Beobachtungszeitraum ohne impregnierte ZVK zunahm, kam es nicht zu einem signifikanten Anstieg der BSI (alle BSI 0,7 vs. 0,8 pro 1000 Anwendungstage;

CABSI 0,5 vs. 0,8 und CRBSI 0,2 vs. 0 pro 1000 Anwendungstage). Nach Auffassung der Autoren kann das Behandlungsteam bei niedriger Inzidenzrate von CA- und CRBSI auf zusätzliche technische Hilfsmittel, wie antimikrobiell impregnierte Katheter, verzichten.

Die Dauer der Freisetzung von Antibiotika aus dem beschichteten Kathetermaterial ist je nach Produkt auf einen bestimmten, vom Hersteller deklarierten Zeitraum limitiert. Nach der vom Hersteller vorgegebenen maximalen Liegedauer (bezogen auf die Wirksamkeit der antimikrobiellen Imprägnierung) besteht das theoretische Risiko einer Resistenzentwicklung, wenn bakterielle Infektionserreger an der ZVK-Oberfläche Konzentrationen (z. B. von Minocyclin oder Rifampicin) ausgesetzt sind, die unter der MHK des Erregers liegen. Bisher gibt es hierfür jedoch keine substanziellen Hinweise für eine klinische Relevanz dieser Überlegungen. Daher kann derzeit zur maximalen Liegedauer antimikrobiell impregnierter ZVK keine Empfehlung gegeben werden.

### 1.5.15. Nadelfrei zugängliche Konnektionsventile (NFC)

Um die Dreivehähne und Hubs besser gegen einen Eintrag von Mikroorganismen zu schützen und die Inzidenz von Nadelstichverletzungen beim medizinischen Personal zu reduzieren, wurden nadelfrei zugängliche Konnektionsventile (NFC) entwickelt. Die äußere Oberfläche von NFC wird während des Gebrauchs bakteriell kontaminiert [153, 336, 337]. Kontaminierte oder kolonisierte NFC können zum Ausgangspunkt von Bakteriämien werden [338–341].

Dies kann vor allem dann passieren, wenn das Personal vor Einführung eines neuen NFC nicht systematisch in der korrekten Anwendung geschult wird [342–344].

Ein NFC-Modell war in einer randomisierten klinischen Studie mit einer signifikanten Senkung der Kontaminationsrate der Katheterspitze und des Katheterhubs assoziiert, der Effekt auf die (in beiden Gruppen sehr hohen) CRBSI-Raten war jedoch nicht signifikant [345]. Auch bei Esteve et al. [346] und bei Ishizuka et al. [347] gab es in Bezug auf die CRB-

SI-Rate keinen Unterschied mit oder ohne den Einsatz eines NFC. Eine Metaanalyse und verschiedene Übersichtsarbeiten zeigen für die Anwendung von NFC keinen infektionspräventiven Vorteil [348, 349]. Lediglich eine prospektiv randomisierte Studie ergab eine signifikante und klinisch sehr relevante Senkung der Rate katheter-assoziiertes Septikämien von 5,0 auf 0,7 CRBSI pro 1000 Anwendungstage [350].

In 6 Publikationen (insgesamt 9 Fallserien) wurde der Einsatz von sogenannten Positivdruck-NFC mit erhöhten CABSIRaten in Verbindung gebracht [340, 343, 344, 351–353]. Nach Einführung eines neuen NFC-Modells kam es in diesen retrospektiven Beobachtungsstudien zu einer Erhöhung der CABSIRate, die nach Rückumstellung z. B. auf zuvor eingesetzte „Split-Septum“-Produkte wieder zurückging [340, 344]. Eine Erhöhung von CABSIRaten, die zeitlich mit der Neueinführung von bestimmten Medizinprodukten korrelierte, wurde auch für andere Konnektionsventile beschrieben [339, 341, 342, 354, 355] und war meist mit unzureichender Schulung und Anwendungsfehlern assoziiert.

Die genannten Studien können aufgrund methodischer Limitationen den Zusammenhang zwischen der Verwendung von bestimmten Positivdruck-NFC und erhöhten CABSIRaten nicht beweisen (zur kritischen Analyse der Details siehe [356, 357]). Sie führten jedoch zu einem Warnhinweis in Empfehlungen US-amerikanischer Fachgesellschaften (SHEA/IDSA) [67] sowie zu einem Warnhinweis der FDA [358]. Darin forderte die FDA die Hersteller von Positivdruck-NFC dazu auf, die Sicherheit ihrer Produkte durch Post-Marketing-Studien zu belegen.

In einer methodisch gut konzipierten Laboruntersuchung 8 verschiedener NFC-Modelle von Casey et al. [359] fand sich keine Erklärung für diese klinischen Beobachtungen; im Gegenteil zeigten die Positivdruckmodelle in vitro zum Teil signifikant bessere Ergebnisse in Hinblick auf die Desinfizierbarkeit bei bis zu 7-tägiger Anwendung. Zudem gibt es Studien [100] und Anwendungsbeobachtungen [360] in denen Positivdruck-NFC Bestandteil eines insgesamt erfolgreichen Präventionsbündels waren. Insofern ist eine ab-

schließende Bewertung der Frage, ob der Einsatz von Positivdruck-NFC mit einem erhöhten Risiko für CABSI einhergeht, zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen NFC zeigten eine gute Desinfizierbarkeit durch Sprüh- oder Wischdesinfektion [361–365]. Ivy et al. betonen zusätzlich die Notwendigkeit, das NFC vor einem Kontakt mit Wasser oder anderen nichtsterilen Flüssigkeiten zu schützen [40]. Ob eine Silberimprägnierung der äußeren und inneren Oberfläche des NFC die Rate von CRBSI reduzieren kann, ist eine ungeklärte Frage [366].

### 1.5.16. Manipulation und Antisepsis an Hubs und Zusprietzstellen

Als „Hub“ wird in der angelsächsischen Literatur das verdickte, patientenferne Ende von Venenverweilkanülen, zentralen Gefäßkathetern und Verlängerungsleitungen bezeichnet. An dieser Stelle wird der Gefäßkatheter über Luer-Lock-Gewinde mit dem Infusionssystem verbunden, hier erfolgen mitunter Blutentnahmen und Injektionen. Bei einer Manipulation am Hub kann es zu einer Kontamination der inneren Oberfläche des Gefäßkatheters kommen, die letztendlich eine CRBSI nach sich zieht. Eine ähnliche (aber häufiger komplett gewechselte) Kontaminationsstelle stellen Dreivegehähne dar [363, 364]. Studien haben gezeigt, dass im klinischen Alltag zwischen 5 % und 20 % der Dreivegehähne und Katheterhubs während des Gebrauchs mikrobiell besiedelt werden [367–372]. Macias et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass eine Parallelität zwischen den am Konus nachgewiesenen Erregerarten und den in der Infusionsflüssigkeit selbst vorkommenden Erregerarten besteht [373]. Bei einem Ausbruch von CRBSI bei Erwachsenen mit parenteraler Ernährung konnten Sitges-Serra und Mitarbeiter erstmals die gleichen Typen von CoNS zuvor an den Hubs der Katheter nachweisen [370]. Eine prospektive Studie auf einer neonatologischen Intensivstation zeigte ebenfalls, dass der Late-onset-Sepsis in 23 % der Fälle eine Kontamination des „Hubs“ mit später in Blutkulturen nachgewiesenen Erregerspezies vorausging [374, 375].

Aktuelle Guidelines empfehlen eine Desinfektion von Katheterhubs und Zusprietzstellen vor jeder Nutzung [5, 66, 67, 376]. Diese Empfehlung wird durch hohe externe Kontaminationsraten (bzw. durch das Risiko einer Kontamination des Hubs) begründet [372]. Wie die Desinfektion von Zusprietzstellen und des Katheterhubs genau ablaufen soll, ist allerdings weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen [361, 365, 376–382].

Wenn es um die Desinfektion von NFC geht, ist der Hersteller des vor Ort eingesetzten Medizinprodukts verpflichtet, den Anwendern eine sichere Methode der Membrandesinfektion mitzuteilen [383]. Ein Verfahren, das mehr als 30 s in Anspruch nimmt (z. B. „60 s fest mit einem Alkoholtuch abwischen“), hat dabei nur sehr geringe Aussichten auf eine nachhaltige praktische Umsetzung (siehe Probleme im zeitlichen Ablauf der Händedesinfektion).

Grundsätzlich ist es erforderlich, die Materialverträglichkeit der vor Ort eingesetzten Methode zur Desinfektion von Katheterhubs, Dreivegehähnen und NFC mit dem Hersteller der entsprechenden Medizinprodukte abzustimmen (u. a. auch zur Vermeidung von Haarrissen oder Materialbrüchen).

Die von Rupp et al. 2012 publizierte Studie [376] zur Desinfektion eines bestimmten Split-Septum-NFC durch eine „5-Sekunden Alkohol-Wischdesinfektion“ mit einem fertig konfektionierten Alkoholtuch (70 % Isopropanol) ist aus zwei Gründen methodisch angreifbar. Zum einen wurden die noch mit dem Alkohol benetzten NFC-Membranen direkt auf eine Kulturplatte gepresst (bei Trautmann et al. dauerte das Antrocknen immer länger als 15 s [363]). Außerdem wurden keine Durchspülexperimente durchgeführt [361]. Engelhart et al. konnten kürzlich die Wirksamkeit einer Sprühdesinfektion mit Octenidin-Hydrochlorid/Isopropanol an zwei Split-Septum-NFC-Modellen mit geeigneten Methoden in vitro darstellen (Einwirkzeit 30 s) [382]; das einmalige feste Abwischen der Membran mit einem Isopropanoltuch war bei Koagulase-negativen Staphylokokken (Kontamination mit  $>10^5$  KBE) nicht ausreichend wirksam.

In der Vergangenheit wurde als Argument für die Wirksamkeit einer Desinfektion von Dreiwegehähnen und Hubs die Studie von Salzman et al. aus dem Jahr 1993 angeführt [384–386]. Bei dieser Studie handelte es sich allerdings um eine In-vitro-Untersuchung, bei der artifiziell kontaminierte Hubs durch ein sehr kompliziertes Verfahren mit alkoholgetränkten Tupfern desinfiziert wurden. Für die tägliche Praxis ist dieses Vorgehen zu komplex und zeitaufwendig [363].

Oft werden im klinischen Alltag mit alkoholischem Desinfektionsmittel getränkte Tupfer [363, 364] oder mit Desinfektionsmittel getränkte Kompressen verwendet oder das Desinfektionsmittel wird aufgesprüht. Ob dieses Vorgehen vorhandene Kontaminationen im Lumen des Katheterhubs oder des Dreiwegehähns zuverlässig beseitigt, ist nicht ausreichend untersucht. Holroyd et al. [387] verglichen in einer In-vitro-Studie die Effektivität der Desinfektion von Dreiwegehähnen und von NFC mit einem Alkoholtuch oder einem Medizinprodukt, das einem Verschlussstopfen gleicht und an der inneren Oberfläche ein mit Isopropanol getränktes Kissen aufweist. Während bei den NFC beide Verfahren hoch effektiv waren, war die Desinfizierbarkeit der inneren Oberfläche von Dreiwegehähnen mit beiden Verfahren unzuverlässig und bei einer Kontamination des äußeren Randes des Konus am Dreiwegehahn war das Alkoholtuch effektiver.

Es gibt eine Reihe von Studien, in denen die Desinfektion des Katheterhubs und von Zuspritzstellen und nadelfreien Konnektionsventilen ein zentraler Bestandteil von Präventionsbündeln ist. Diese Studien zeigen eine Abnahme ZVK-assoziiierter Infektionen nach Einführung dieser Maßnahme, oft jedoch in Kombination mit weiteren Maßnahmen der Erhaltungspflege [153, 248, 317, 388–394]. Einige Studien plädieren für den Einsatz von Chlorhexidin 2 % (oder Octenidin 0,1 %)/Alkohol-Kombinationspräparaten auch bei dieser Indikation; dies geschieht unter der Vorstellung, dass auch hier (auf dem Konnektionsventil bzw. am Katheterhub oder am Dreiwegehahn) die Remanenzwirkung des Kombinationspräparates von Vorteil sein könnte [362, 388, 389, 393, 394].

Ähnlich wie bei der Händedesinfektion ist die Desinfektion von Hubs, NFC und Zuspritzstellen an Dreiwegehähnen vor jeder Nutzung eine Maßnahme, die stark von der Compliance des Personals abhängt [110, 153]. Smith et al. [395] untersuchten die Compliance mit der Desinfektion der Hubs und fanden heraus, dass diese bei „jüngeren, weniger erfahrenen“, jedoch examinierten Mitarbeitern höher war als bei sehr erfahrenen Mitarbeitern in Führungspositionen. Die zuletzt genannten Mitarbeiter fühlten sich anscheinend durch das neue Reglement in ihrer Autonomie beeinträchtigt und waren daher weniger gut in der Lage, den Standard effektiv umzusetzen. Dies muss bei Neueinführung bestimmter Präventionsstrategien berücksichtigt werden [256, 396].

Eine weitere Möglichkeit, dem Aufwand und den verschiedenen Unabwägbarkeiten bei der Desinfektion von Hubs, Dreiwegehähnen und NFC zu begegnen, ist die Verwendung von Verschlussstopfen, die an ihrer inneren Oberfläche ein Antiseptikum freisetzen [153, 380, 381, 387, 397–399]. In den meisten Publikationen wurde allerdings deren Effektivität nicht klinisch, sondern ausschließlich mikrobiologisch (in vitro) untersucht [380, 381]. Bisher haben lediglich zwei Studien den Effekt solcher Devices auf die CABSIRate evaluiert [153, 399]. Sweet et al. [399] berichten über eine signifikante Reduktion von CABSIRate von 2,3 auf 0,3 pro 1000 Anwendungstage (RR 0,14; CI<sub>95</sub> 0,02–1,07;  $p=0,03$ ) in einer onkologischen Abteilung nach Einführung einer antimikrobiell wirksamen Verschlusskappe (Wirkstoff: 70 % Isopropanol). Parallel musste in der experimentellen Gruppe jedoch auch der NFC-Typ gewechselt werden, damit die beiden Devices zueinanderpassten. Zusätzlich nahm der Anteil der als Kontamination bewerteten Blutkulturen signifikant ab (0,2 % vs. 2,5 %).

Methodisch anspruchsvoller und aussagekräftiger ist die Studie von Wright et al. [153], weil sie insgesamt 4 ICU für Erwachsene in einem dreiphasigen Design untersuchte. Vor Einführung der antimikrobiell wirksamen Verschlusskappe (70 % Isopropanol), nach Einführung (Interventionsphase) und zusätzlich in ei-

ner Postinterventionsphase, bei der zur Routinepraxis (Desinfektion mit einem Alkoholtuch) zurückgekehrt wurde. Die Infektionserfassung erfolgte in allen Phasen durch geschultes und erfahrenes Hygienefachpersonal [400]. Die antimikrobiell wirksamen Verschlusskappen wurden ohne NFC auf allen aktuell nicht genutzten Zuspritzstellen/Hubs verwendet. Die CABSIRate sank in Phase II von 1,43 auf 0,69 pro 1000 Anwendungstage und stieg in der Postinterventionsphase erneut auf 1,31 pro 1000 Anwendungstage an. Der Einsatz der antimikrobiellen Verschlusskappe war kosteneffektiv.

### 1.5.17. Wechselintervall von Infusionssystemen (Aspekt der Infektionsprävention!)

Unter dem „Infusionssystem“ werden hier alle Komponenten verstanden, die zwischen der Infusionsflasche (dem Infusionsbeutel) und dem Katheterhub liegen. Dreiwegehähne und nadelfreie Konnektionsventile sind Bestandteile des Infusionssystems. Eine im Jahre 2005 publizierte Cochrane-Analyse [401] von 13 Studien zeigte, dass ein Wechselintervall von 96 h die CRBSIRate nicht erhöht, auch nicht, wenn parenterale Ernährungslösungen appliziert wurden; dies war unabhängig davon, ob es sich um Erwachsene oder Kinder handelte. Eine Aktualisierung von 2013 [402] kam zu dem gleichen Ergebnis (ausgenommen Lipidinfusionen und Blutprodukte).

Für Infusionssysteme von Lipidlösungen wurden bei 72-stündigen Wechselintervallen signifikant höhere mikrobielle Kontaminationsraten als bei 24-stündigem Wechsel angegeben [403]. Vonseiten der Hersteller von Lipidlösungen wird in der Regel eine maximale Infusionsdauer von 12–14 h angegeben (siehe Fachinformationen).

Soll eine Infusion intermittierend abgestöpselt werden (z. B. für eine Untersuchung), muss – wie vor jeder Diskonnektion – eine Händedesinfektion erfolgen. Katheterhub und Anschlussstück müssen desinfiziert werden, dabei ist auf Materialverträglichkeit zu achten. Der Verschluss erfolgt katheter- und infusionsseitig jeweils mit einem sterilen Luer-Lock-Kombistopfen. Diese und weitere Hinweise, die beim intermittierenden „Abstöpseln“

zu beachten sind, finden sich im Bericht der KRINKO-BfArM-RKI-Arbeitsgruppe [404].

Kommt es zu einer bakteriellen Kontamination und anschließenden Kolonisation der Verbindungsstücke mit Kontakt zum inneren Lumen des Infusionssystems, kann der Patient letztendlich nicht nur durch die möglicherweise resultierende Bakteriämie, sondern auch durch eine Endotoxinämie (manifest z. B. als schwere Sepsis ohne Erregernachweis in der Blutkultur) gefährdet sein [405].

In einer prospektiven randomisierten Studie konnten Raad et al. [406] bei erwachsenen onkologischen Patienten zeigen, dass ein routinemäßiger Systemwechsel alle 7 Tage nicht mit einem erhöhten Risiko für CRBSI einhergeht, wenn Patienten mit parenteraler Ernährung, Verabreichung von Blutprodukten oder Interleukin-2 von dieser Regel ausgenommen werden. Zum gleichen Ergebnis kam eine nichtrandomisierte Studie bei pädiatrisch onkologischen Patienten, wobei nur bei 8 % aller eingeschlossenen Patienten das Infusionssystem tatsächlich 7 Tage in Gebrauch war [407].

### 1.5.18. Zubereitung/Herstellung von intravenösen Arzneimitteln/ Infusionslösungen (Aspekt Infektionsprävention!)

Das Risiko der bakteriellen Kontamination von i. v. Arzneimitteln und Infusionen, die von Hand rekonstituiert/zubereitet oder hergestellt werden müssen [408–410], ist abhängig vom Aufwand der hierbei eingesetzten Hygienemaßnahmen und der Umgebung, in der diese Zubereitung/Herstellung stattfindet [25, 29, 411]. In diesem Kontext sind zwei verschiedene Begriffe zu unterscheiden:

- „Rekonstitution“ meint die Vorbereitung zur Anwendung von Parenteralia entsprechend den Angaben in der Gebrauchsinformation oder Fachinformation der eingesetzten Fertigarzneimittel [412]. Diese Handhabungen werden üblicherweise von hierzu qualifiziertem Pflegepersonal oder von Ärzten durchgeführt.
- Zubereitung oder Herstellung hingegen bezieht sich auf intravenöse Arzneimittel, bei denen die vor der Applikation durchzuführenden

Handhabungen über die Angaben in der Gebrauchs-/Fachinformation der eingesetzten Fertigarzneimittel deutlich hinausgehen, pharmazeutisches Fachwissen und spezielle Räumlichkeiten erfordern [411]. Ein wichtiges Beispiel hierfür sind patientenindividuell rezeptierte komplexe Mischinfusionslösungen für die parenterale Ernährung<sup>15</sup>. Zubereitung und Herstellung sind im planbaren Regelfall von pharmazeutischem Personal in der zuständigen (Krankenhaus-)Apotheke durchzuführen. Die Herstellung in der Apotheke muss den nationalen [411, 413] und internationalen pharmazeutischen Regelwerken entsprechen [412, 414].

Vonberg und Gastmeier haben in einem Review 2007 darauf hingewiesen, dass zahlreiche nosokomiale BSI-Ausbrüche auf die bakterielle Kontamination von Injektions- oder Infusionslösungen zurückgeführt werden können [28]. Bei einer Herstellung in der Apotheke kommt es signifikant seltener zu einer bakteriellen Kontamination [25, 29]. Es sind auch Ausbrüche aufgrund der Kontamination von industriell hergestellten Parenteralia bekannt [27, 405]. In 13,8 % der von Vonberg und Gastmeier referierten Ausbrüche [28] waren lipidhaltige Arzneimittel und Infusionslösungen (z. B. manuell zubereitete parenterale Ernährung oder Propofol) involviert mit einer Mortalität von 22,6 % (31 Todesfälle bei insgesamt 137 Patienten).

Die KRINKO hat wichtige Aspekte dieses Problems bereits in einer vorherigen Empfehlung besprochen [26]. In der Praxis sind die in diesem Kontext auftretenden Hygieneprobleme allen bewusst, die i. v. zu verabreichende Arzneimittel rekonstituieren oder komplexe Mischinfusionen auf der Station unter ungünstigen Rahmenbedingungen zubereiten. Wie andere kritische Tätigkeiten ist die „strenge Asepsis“ in diesem Kontext auch eine Frage der Personalsituation (angemes-

sene Zahl an gut ausgebildeten Pflegenden). Oft wird das Verwerfen von Resten aus Einzeldosisbehältnissen (Ampullen, Flaschen) kritisiert, weil dies „zu teuer sei“. Damit wird gegen die Vorgaben der Fachinformationen verstoßen („for single use only“) und die wichtige infektionspräventive Regel: „pro Patient eine Ampulle/Spritze statt eine Ampulle/Spritze für mehrere Patienten“, unterlaufen. In der Praxis ist die nicht sachgerechte (unzulässige) „Multidose“-Nutzung von Gebinden, die vom Hersteller zum einmaligen Gebrauch deklariert wurden, ein ernst zu nehmendes Problem (Teilentnahmen aus der gleichen Ampulle für mehrere Patienten) [26].

Das Aufstellen einer Laminar-air-flow-Werkbank in einem separaten Raum der Station löst dieses Problem nicht, die Fraktionierung von Arzneimitteln für mehrere Patienten ist nur als Zubereitung in der Apotheke zulässig.

Die Möglichkeit einer Herstellung komplexer Mischinfusionen unter Reinraumbedingungen steht vielerorts nicht zur Verfügung, weil die damit verbundenen Investitions- und Personalkosten in der Apotheke der Krankenhausadministration zu hoch erscheinen. Aus dem gleichen Grund werden externe Dienstleister nicht in Anspruch genommen. Dies steht in erstaunlichem Kontrast zur Zubereitung von Zytostatika, die in nahezu allen Kliniken inzwischen nicht mehr wie früher auf der Station, sondern unter Reinraumbedingungen an geeigneten Sicherheitswerkbänken in der Apotheke erfolgt.

Die planbare Rekonstitution von Parenteralia mit hohem Risiko für eine exponentielle Vermehrung von Krankheitserregern soll zum Schutz der Patienten bevorzugt in der Krankenhausapotheke und nur bei geringem Risiko unter aseptischen Kautelen auf der Station erfolgen [412]. Ein erhöhtes Risiko liegt vor, wenn die Zubereitungsschritte komplex sind (zum Beispiel manuelles Mischen zahlreicher Einzelkomponenten für eine individualisierte parenterale Ernährung), das Arzneimittel ein Hochrisikoarzneimittel darstellt (wie lipidhaltige Infusionslösungen, zytotoxische Arzneistoffe) oder die Herstellung in speziellen Räumlichkeiten (Reinräume)

<sup>15</sup> Da für erwachsene Patienten mit einem Körpergewicht über 40kg fertig konfektionierte parenterale Ernährungslösungen kommerziell erhältlich sind, ist dies vor allem ein Problem in pädiatrischen/neonatologischen Kliniken.



mit spezieller Ausstattung (Laminar-air-flow-Werkbänke, Sicherheitswerkbänke) erfolgen muss und hierzu eine spezifische Ausbildung und ein umfassendes Training des Personals erforderlich sind [411, 412]. Zu den Details der Rahmenbedingungen zur aseptischen Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia wird auf die gleichlautende Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Krankenhausapotheker (ADAK) verwiesen [411].

Zu den Themen „Mehrfachentnahme von Arzneimitteln“, „Zubereitung bzw. Rekonstitution und Haltbarkeit von Infusionslösungen“ sowie „Herstellung von komplexen Infusionen in Reinräumen der Apotheke“ wird im Bericht der KRINKO-BfArM-RKI-Arbeitsgruppe detailliert Stellung genommen [404].

### 1.5.19. „Geschlossene“ Infusionsbeutel ohne Luftfilter

Einige Studien haben untersucht, ob der Einsatz geschlossener Infusionsbeutel ohne Druckausgleich im Unterschied zu Infusionsflaschen aus Glas oder Gebinden aus Kunststoff zu einer Abnahme der CRBSI-Rate führen. Bei den beiden letztgenannten Systemen ist ein Druckausgleich über einen Luftfilter erforderlich, damit das Gebinde komplett entleert werden kann. Dies schafft einen zusätzlichen optionalen Kontaminationsweg. Die vorliegenden offenen, nichtrandomisierten Kohortenstudien aus Mexiko [415] (Ausgangsinfektionsrate 3,2 CABSIs pro 1000 ZVK-Tage) und aus Italien [416] (Ausgangsinfektionsrate 8,2 CABSIs pro 1000 ZVK-Tage) deuten darauf hin, dass die Umstellung auf Infusionsbeutel ohne Druckausgleich über einen Luftfilter am Infusionssystem die Infektionsrate senken kann. In der italienischen Studie erwies sich die Investition in Infusionsbeutel als kosteneffektiv [155]. Eine von Maki et al. [417] publizierte Metaanalyse von (nichtrandomisierten) Kohortenstudien aus 4 Ländern bestätigte den Nutzen von Infusionsbeuteln ohne Druckausgleich über einen Luftfilter: Abfall der CABSIs-Rate von 10,1 auf 3,3 pro 1000 (RR 0,33; CI<sub>95</sub> 0,24–0,46; *p* < 0,001) und fand gleichzeitig Hinweise auf eine Abnahme der Mortalität nach Umstellung

(von 22,0% auf 16,9%; RR 0,77; CI<sub>95</sub> 0,68–0,87; *p* < 0,001).

### 1.5.20. Spülung und Block

Um mechanische Okklusionen des Katheters und chemische Unverträglichkeiten verschiedener i.v. Arzneimittel und Infusionslösungen zu vermeiden und (nach Blutentnahme oder Transfusion) Blutreste sorgfältig aus dem Katheterlumen zu entfernen, ist nach der Verabreichung ein Spülen des Gefäßkatheters mit mindestens 10 ml steriler Kochsalzlösung ohne Heparin-Zusatz [418] erforderlich (bewährte klinische Praxis). Zu diesem Zweck werden in bestimmten klinischen Bereichen pro Tag weit über 100 Spritzen mit steriler Kochsalzlösung aufgezogen<sup>16</sup>. Hierbei besteht ein nicht zu vernachlässigendes Kontaminationsrisiko [29], das möglicherweise durch den Einsatz vorkonfektionierte Spritzen verringert werden kann, die sterile Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) enthalten [419].

Bemerkenswert an dem bereits zitierten Review von Vonberg und Gastmeier [28] ist unter anderem, dass allein 30 von 128 analysierte Ausbrüche durch kontaminierte Heparin/NaCl-0,9%-Spüllösung verursacht wurden (Mortalität 4%). Exemplarisch für einen solchen Ausbruch wird hier auf den Bericht von Wiersma et al. [420] hingewiesen. In einer ambulanten onkologischen Versorgungseinheit für Kinder nach Stammzelltransplantation traten in zeitlichem Zusammenhang bei 13 Patienten polymikrobielle CRBSIs auf. Mit jeder erneuten Spülung der Broviac-Katheter stieg die relative Wahrscheinlichkeit einer BSI um den Faktor 17. Im Unterschied zum stationären Bereich wurden hier die Spülspritzen (Heparin plus NaCl 0,9%) manuell aufgezogen. Aus dem gleichen Behältnis (kein Mehrdosisbehältnis) wurden bis zu 5 Einmalspritzen mit NaCl-0,9%-Lösung für verschiedene Patienten aufgezogen. Das Aufziehen erfolgte zu Beginn des Arbeitstages und die Applikation im Laufe des Tages. Da im Rahmen von Spülungen stets auch eine Manipulation des ZVK erfolgt und Blutentnahmen aus dem ZVK ein häufiger Anlass für die nachfolgende Spülung sind, muss daran

<sup>16</sup> Auch bestimmte Spezialambulanzen sind hier zu berücksichtigen.

erinnert werden, dass Blutentnahmen aus einem ZVK auf ein aus medizinischen Gründen unbedingt erforderliches Mindestmaß beschränkt werden sollen.

### 1.5.21. Heparin-impregnierte Katheter, Heparin-Infusion

Krafte-Jacobs et al. [421] fanden in einer prospektiven kontrollierten (nichtrandomisierten) Studie mit 25 PICU-Patienten in jeder Gruppe weniger katheterassoziierte Thrombosen und weniger positive Blutkulturen bei Patienten mit einem Heparin-impregnierten Gefäßkatheter. Bei erwachsenen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung traten in einer prospektiv randomisierten Studie signifikant weniger CABSIs auf, wenn anstelle einer kontinuierlichen Heparin-Infusion (50 IE/kg/Tag in 50 ml) ein Heparin-impregnierter ZVK eingesetzt wurde [422]. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte in einer vergleichbaren Patientenpopulation zuvor bereits gezeigt, dass die kontinuierliche Heparin-Gabe über den ZVK die CABSIs-Rate signifikant senkt [423].

### 1.5.22. Bakterien- und Endotoxinfilter

Seit der KRINKO-Empfehlung von 2002 [55] sind keine neuen Studien erschienen, die in Bezug auf den Endpunkt CRBSI einen signifikanten Nutzen für den routinemäßigen Einsatz von 0,2 µm Infusionsfiltern (mit oder ohne Endotoxinrückhalt) belegen. Wahrscheinlich stammen die Erreger von CRBSI häufig vom Katheterhub oder von der Eintrittsstelle des Katheters [41, 372].

In beiden Fällen kann der Einsatz von Inlinefiltern im Infusionssystem nicht von Nutzen sein. In der aktuellsten US-amerikanischen Guideline werden Inlinefilter daher nicht mehr erwähnt [66]. Es gibt mehrere Studien, die aus anderen Gründen (Partikelbelastung mit nachfolgender systemischer Entzündungsreaktion) den Einsatz von Partikelfiltern nahelegen [42, 424, 425], in diesen Studien war zwar die Sepsis [426], nicht aber die CRBSI ein Endpunkt der Auswertung. Lipidlösungen, in Lipiden gelöste Arzneistoffe (z. B. Propofol) und „liposomal verpackte“ Antimykotika oder Zytostatika können nicht über einen 0,2 µm Filter verabreicht werden.

### 1.5.23. Antimikrobielle Blocklösungen zur CRBSI-Prävention

**Antibiotika.** Bestimmte Antibiotika-Heparin-Kombinationen sind physikalisch-chemisch stabil [427, 428] und können daher zur adjuvanten Therapie und auch zur Prophylaxe von CRBSI eingesetzt werden (Antibiotika-Block-Therapie, ALT) [429]. Da grampositive Bakterien als Auslöser von CRBSI dominieren, ist Vancomycin ein in diesem Kontext häufig erwähntes Antibiotikum. Safdar und Maki fassten 2006 die verfügbaren Studien zur CRBSI-Prävention durch Vancomycin-haltige Spül- oder Blocklösungen zusammen [430] und fanden zumindest in den Studien mit einer definierten Verweildauer („dwell time“) im Katheterlumen einen signifikanten Nutzen (RR 0,34; CI<sub>95</sub> 0,12–0,98;  $p=0,04$ ) ohne Hinweise auf die Selektion Vancomycin-resistenter Erreger.

Nach einer Metaanalyse von Yahav et al. [431], die sich auf randomisierte kontrollierte Studien mit Dialysepatienten konzentrierte, ergab sich für die präventive ALT ein signifikanter Nutzen (RR 0,25; CI<sub>95</sub> 0,13–0,50) bei einer „number needed to treat“ (NNT) von 4–5.

Snaterse et al. [432] führten 2010 eine Metaanalyse der verfügbaren Studien zur CRBSI-Prävention mittels ALT durch und beschreiben ebenfalls einen Nutzen bei Hämodialysepatienten (NNT = 3 bei einer Inzidenzrate >3 pro 1000 Anwendungstage), während der Nutzen bei onkologischen Patienten nur marginal ausfiel. In-vitro-Daten zeigen, dass antibiotikahaltige Blocklösungen in der Regel die in einen Biofilm eingebetteten Bakterien im Lumen von Gefäßkathetern nicht nachhaltig eradizieren können [433–436].

**Taurolidin.** Taurolidin ist eine chemisch modifizierte, nichttoxische<sup>17</sup> Aminosäure mit breitem antimikrobiellem Wirkungsspektrum [437, 438] bei einer minimalen Verweildauer im Katheterlumen von 4 h [439]. Taurolidin wurde außerhalb der Onkologie v. a. in der Hämodialyse [440–445] und bei heimparenteral ernährten Patienten [446–452] eingesetzt.

Der Nutzen von Taurolidin wurde in drei Metaanalysen untersucht und aus infektionspräventiver Sicht positiv bewertet [453–455]. Prospektiv randomisierte Studien bei ICU- oder PICU-Patienten gibt es bisher nicht; bei diesen Patienten dürfte es in der akuten Phase der Behandlung auch schwierig sein, jeweils ein Lumen des ZVK für die mindestens erforderliche „dwell time“ von 4 h [439] mit Taurolidin zu blocken. Anders ist dies bei Patienten, deren ZVK intermittierend vom Infusionssystem getrennt werden kann (z. B. mobile Patienten auf peripheren Stationen).

**Ethanol.** Durch die Verdünnung von medizinischem Alkohol (90 % V/V nach Deutschem Arzneibuch) mit sterilem Aqua dest. lässt sich in der Klinikapotheke eine antimikrobiell breit wirksame 40–70%ige Ethanollösung herstellen, die als Blocklösung verwendet werden kann [456]. Ein solcher Ethanolblock wird vorwiegend in der adjuvanten Therapie von CRBSI eingesetzt, wenn der Katheter nicht entfernt werden soll („Ethanol lock therapy“, ELT) [44, 457–460]. Im Unterschied zur ALT (und wahrscheinlich auch zum Taurolidin [461]) kann die ELT Erreger abtöten, die in einen Biofilm eingebettet sind [47, 436].

Bei der ELT ist es einerseits besonders sinnvoll, den Block nach der Mindestverweildauer von 2 h wieder zu aspirieren [462], weil sonst abgetötete Erreger mit dem Biofilm in den Blutkreislauf des Patienten gespült werden<sup>18</sup>. Andererseits kommt es dabei leicht zu einer Ausfällung des aspirierten Blutes im Katheterlumen [463] und hierdurch zu einem Katheterverschluss, wenn der Katheter nicht gut „rückläufig“ ist. Es gibt auch Hinweise für ein erhöhtes Risiko katheterassoziierter Thrombosen im Kontext der ELT [462, 464] und die Materialverträglichkeit ist vor einer ELT zu bedenken [465–467]. Vor allem bei heimparenteral ernährten Patienten hat sich der Ethanolblock in der Prävention von CRBSI bewährt [468–

472], laut einer Metaanalyse der verfügbaren Studien von 2012 [464] wurden (im Vergleich mit Heparinblocks) die Infektionsrate um 81 % und die Notwendigkeit einer vorzeitigen Katheterentfernung um 71 % reduziert.

Auch in der Metaanalyse von Tan et al. [473] wurde in 13 eingeschlossenen Studien zum prophylaktischen Einsatz ein signifikanter Nutzen in Bezug auf die Inzidenzrate und die Notwendigkeit einer vorzeitigen Katheterexplantation beobachtet. Ebenfalls zu einer positiven Einschätzung in Bezug auf das präventive Potenzial eines Ethanolblocks kommt eine Metaanalyse antimikrobiell wirksamer Blocklösungen von 2014 [455].

Auch für den Ethanolblock mit seiner Mindestverweildauer von 2 h im Katheterlumen gilt, dass er bei kritisch kranken Intensivpatienten nur schwer in den entsprechenden Arbeitsablauf integrierbar sein wird (alle Lumen des ZVK in Gebrauch).

Perez Granda et al. [474] fanden keinen signifikanten Nutzen eines Ethanolblocks (70 %, Verweildauer 2 h) in der Prävention von CRBSI bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen. Ebenfalls ohne signifikanten Effekt war der Einsatz prophylaktischer Ethanolblocks bei Hämodialysepatienten [475]. Hingegen konnte der prophylaktische Einsatz eines Ethanolblocks bei onkologischen Patienten die Inzidenzrate von CABSIs senken (allerdings bei einer extrem hohen Ausgangsrate von 31 pro 1000 ZVK-Tage auf 6 pro 1000 ZVK-Tage; OR = 0,18; CI<sub>95</sub> 0,05–0,65,  $p=0,008$ ) [476].

## 2. Surveillance

### 2.1. Surveillance von CABSIs und CRBSIs

Die grundsätzliche Verpflichtung zur Durchführung einer Surveillance ist im Infektionsschutzgesetz (IfSG § 23) verankert [477, 478]. Das Robert Koch-Institut legt die nosokomialen Infektionen (NI) fest, für die eine prospektive Surveillance durchzuführen ist<sup>19</sup>. Zu diesen NI gehö-

<sup>17</sup> In den Blutkreislauf gelangtes Taurolidin wird zu Taurin verstoffwechselt.

<sup>18</sup> Die systemische Ethanolexposition ist (medizinisch) aufgrund der sehr geringen Blockmenge zu vernachlässigen. Kontraindikationen können sich aus der Anamnese des Patienten (Ethanolabusus) oder seinen religiösen Überzeugungen ergeben.

<sup>19</sup> Gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG.

ren auch „Katheterassoziierte Septikämien“ [479].

Entsprechend der 2011 novellierten Fassung des §23 IfSG bedeutet Surveillance nicht nur die „Aufzeichnung der Infektionen in gesonderter Niederschrift“, sondern dass „... aus den erhobenen Daten sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen gezogen werden und dass die erforderlichen Präventionsmaßnahmen dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden. Wie dies im Einzelfall zu geschehen hat, ist nicht vom Robert Koch-Institut im Rahmen dieser Mitteilung zu beschreiben, sondern Sache der Einrichtungen selbst, ebenso, wie die Vermittlung der Informationen sichergestellt und überprüft wird und ob diese [Präventionsmaßnahmen] auch eingehalten werden“ [479]. Die Rate device-assoziiierter Infektionen wird hier auch als „Indikator für die Qualität des Hygienemanagements“ ausgewiesen.

Unabdingbare Voraussetzung einer systematischen Bewertung der Daten ist die gleichzeitige Erfassung relevanter einrichtungsinterner Bezugsdaten (z. B. stationäre Patiententage, Anwendungstage für bestimmte Gefäßkatheter). Die Ereignisse werden als Inzidenzrate (Ereignisse pro 1000 Anwendungstage) ausgewiesen. Bei der Bewertung müssen außerdem weitere mögliche Einflussfaktoren (z. B. Umfang von Blutkulturdiagnostik, besondere Charakteristika und Risikofaktoren der untersuchten Patientenpopulation) mitberücksichtigt werden [480–482]. In Deutschland wurde seit 1997 ein nationales Surveillance-System für nosokomiale Infektionen etabliert und kontinuierlich weiterentwickelt [84, 87, 483, 484]. Dieses Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) bietet für wichtige Risikopopulationen bzw. Bereiche in Krankenhäusern unterschiedliche Surveillance-Module an. Krankenhäuser können sich direkt am KISS beteiligen und sich (anonymisiert) mit anderen teilnehmenden Kliniken vergleichen. Dies soll ggf. die Implementierung von infektionspräventiven Maßnahmen vor Ort unterstützen [87]. Nicht die Teilnahme am KISS-Modul, sondern die Surveillance ist gesetzlich vorgeschrieben. Auch für nicht selbst am System beteiligte Krankenhäuser ist es möglich, bei Anwendung der

gleichen Methode, die Referenzdaten des KISS zur Bewertung der eigenen Daten zu nutzen.

Das KISS stellt Surveillance-Module für gefäßkatheterassoziierte Infektionen für folgende Bereiche/Risikogruppen bereit [87]:

- Intensivstationen (inkl. NICU<sup>20</sup>, PICU und ICU für Schwerbrandverletzte),
- Patienten auf Nichtintensivstationen (vormals Device-KISS, jetzt: Stations-KISS).

Surveillance-Definitionen für Blutstrominfektionen (mit oder ohne Assoziation zu einem Gefäßkatheter) können von der klinischen Definition (Beurteilung durch die behandelnden Ärzte) entsprechender Ereignisse abweichen [327].

Zum Beispiel werden im KISS Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) oder andere niedrigpathogene Hautflora nur dann als CABS erfasst, wenn die Erreger in zwei unabhängigen Blutkulturen nachgewiesen wurden. Leider werden im klinischen Alltag bei Infektionsverdacht nicht immer zwei unabhängige Blutkulturen<sup>21</sup> abgenommen [305]. Hierzu wird auf die ausführliche Diskussion im Informativen Anhang 1 zu dieser Empfehlung verwiesen.

## 2.2. Kontinuierliche Surveillance senkt Infektionsraten

Die Grundidee der Surveillance von nosokomialen Infektionen im KISS ist die Feststellung des endemischen Niveaus, dessen zeitliche Entwicklung und qualitative Bewertung. Durch die Teilnahme an einer prospektiven Surveillance mit Rückmeldung der Ergebnisse an das Behandlungsteam kann es auch ohne weitere gezielte Interventionen (Präventionsprogramme) zu einer Abnahme der erfassten Ereignisse kommen [87, 485].

In der Beobachtungsstudie von Marschall zur Inzidenzrate ZVK-assoziiierter Infektionen auf peripheren internistischen Stationen sank diese von 7,8 pro

1000 Anwendungstage während der ersten 6 Monate auf 3,9 während der zweiten 7 Monate (Rate Ratio 0,5; CI<sub>95</sub> 0,27–0,93) [486]. Zuschned et al. [487] beobachteten zwischen Januar 1997 und Juni 2001 bei 84 ICU, die länger als 24 Monate an der KISS-Surveillance teilgenommen hatten, eine signifikante Abnahme der Inzidenzrate ZVK-assoziiierter Infektionen von 2,1 auf 1,5 pro 1000 Anwendungstage (relative Abnahme um 28,6%). Gastmeier et al. untersuchten in einer Nachfolgestudie die Abhängigkeit dieses Effekts von unterschiedlichen Startpunkten der Surveillance im KISS-Modul (2000 oder früher, 2001–2002, 2003 oder später; 267 ICU) jeweils für einen Zeitraum von 3 Jahren [488]. Insgesamt lag das relative Risiko für laborbestätigte ZVK-assoziierte Infektionen im dritten Jahr der Teilnahme bei 0,83 (CI<sub>95</sub> 0,75–0,91) in allen 267 ICU. Diese Reduktion war ebenfalls nachweisbar im zweiten und dritten Erfassungintervall (Start der Surveillance 2001–2002: 0,70; CI<sub>95</sub> 0,55–0,89 und 2003 oder später: 0,75; CI<sub>95</sub> 0,63–0,90). In Bezug auf die Inzidenzrate stellte sich dieser Verlauf wie folgt dar (jeweils Ereignisse pro 1000 Anwendungstage): von 1,6 auf 1,1 und von 1,5 auf 1,1.

Das mag daran liegen, dass die Mitarbeiter die Surveillance als externe Kontrolle wahrnehmen und daher eine höhere Compliance bei der Anwendung präventiver Maßnahmen zeigen [489]. Die zeitnahe Rückmeldung und transparente Diskussion der Infektionsraten im gesamten Behandlungsteam ist ein wichtiger Baustein von Präventionsbündeln. Sie allein garantiert jedoch nicht die Umsetzung präventiver Standards auf den verschiedenen Ebenen der Organisationskultur in der jeweiligen medizinischen Einrichtung [168, 490–497].

Abteilungen mit vergleichsweise hohen Infektionsraten können durch gezielte Interventionen die Infektionsrate nachhaltig senken (bei Hansen et al. von 2,29 pro 1000 Anwendungstage auf 1,64; RR 0,72; CI<sub>95</sub> 0,58–0,88 [498]).

Wenn die eigenen Infektionsraten im Vergleich mit den nationalen Referenzwerten [499] über der 25. Perzentile und unterhalb der 75. Perzentile liegen und damit die eigene Abteilung keine „Outlier-Position“ einnimmt, darf dies nicht da-

<sup>20</sup> Intensivmedizinisch behandelte Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g.

<sup>21</sup> Zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, aus zwei verschiedenen Katheterlumina oder zentral und peripheren Venen.

hingehend missverstanden werden, dass keine weitere Reduktion der Infektionsrate mehr anzustreben sei. Diese Einstellung entspräche einer „Hinnahme der Mittelmäßigkeit“ anstelle eines Strebens nach kontinuierlicher Verbesserung und dem bestmöglichen Ergebnis aus der Perspektive des Patientenschutzes [6, 20, 255, 257, 500].

### 2.3. Qualität von Surveillance-Daten

Die Qualität der prospektiven Surveillance nach IfSG § 23 [478, 479, 501] sollte vor Ort durch die an der Surveillance beteiligten Berufsgruppen (v. a. Ärzte, Hygienefachpersonal) regelmäßig überprüft werden. Dies kann z. B. durch Stichprobenanalysen anhand von positiven Blutkulturergebnissen erfolgen, die von der Mikrobiologie bereitgestellt werden. Eine sehr sorgfältige Einarbeitung neuer Mitarbeiter in die Methodik und die Falldefinitionen ist unbedingt erforderlich [400, 485, 502, 503].

Die Notwendigkeit einer kritischen Überprüfung gilt auch für Daten, die aus elektronischen Patientenverwaltungsprogrammen stammen, z. B. Anwendungstage zentral- oder periphervenöser Katheter [504, 505]. Infektionsraten als „Zielparame-ter im Sinne der Qualitätssicherung“ können auf mannigfache Weise manipuliert werden oder fehlerhaft sein. Dies kann z. B. geschehen durch:

- eine unzureichende Auffindung von Ereignissen (zu niedrige Sensitivität) [481, 482, 485, 506],
- durch fehlende oder eine zu niedrige Zahl von Blutkulturen bei Sepsisverdacht („weniger Blutkulturen, weniger gesicherte Infektionen“) [480, 507],
- durch technische Fehler bei der Blutentnahme für die Blutkultur<sup>22</sup> [508] oder
- durch die inkorrekte Zuordnung von ZVK-assoziierten BSI als sekundäre Sepsisfälle [509–511] (siehe auch hierzu Informativer Anhang 1 zu dieser Empfehlung).

<sup>22</sup> Vor Entnahme von Blutkulturen sollen nadelfreie Konnektionsventile von der Entnahmestelle (z.B. Katheterhub, patientennahe Dreiwegehahn) entfernt werden.

## 3. Empfehlungen

### 3.1. Schulung: Vermittlung von Wissen und Training von Fähigkeiten

Die Kommission empfiehlt:

- Es sollten regelmäßig Schulungen für alle zuständigen Mitarbeiter zur Pathogenese, klinischen Bedeutung, Insertion und Erhaltungspflege von Gefäßkathetern durchgeführt werden, die aktuelles Wissen, Präventionsziele und Fähigkeiten zur Prävention von CRBSI vermitteln (Kat. IB).
- Neue Mitarbeiter sollten unter direkter Bezugnahme auf die hausinternen vereinbarten Standards primär in einem Simulationstraining bzw. unter Aufsicht erfahrener Mitarbeiter der jeweiligen Abteilung nach einem strukturierten Konzept ausgebildet werden. Erst, wenn sie die erforderlichen Kenntnisse und Fähigkeiten nachgewiesen haben, dürfen sie eigenverantwortlich diese Aufgaben übernehmen (Kat. IB).
- Die Sicherheit der Patienten (hier: der Schutz vor CRBSI) darf nicht durch eine unzureichende Personalsituation (Anzahl und Ausbildungsstand) in der Pflege gefährdet werden. Dies gilt sowohl auf Intensivstationen als auch auf Normalstationen, die Patienten mit ZVK behandeln [167] (bewährte klinische Praxis).
- Das Konzept einer qualitativ hochwertigen Einarbeitung nach einem einheitlichen Standard der Infektionsprävention soll nicht durch die zu häufige Beschäftigung von nicht permanent angestelltem Pflegepersonal (z. B. auf der Basis von Leiharbeitsverträgen) unterlaufen werden [168] (bewährte klinische Praxis).
- Schulungen sollten weniger als Frontalveranstaltungen vor vielen Mitarbeitern, sondern besser in kleinen Gruppen interaktiv durchgeführt werden und konkrete Rückmeldungen aus der Praxis zu den aktuell gültigen Präventionsbündeln einbeziehen (Kat. IB).
- Ärztliche und pflegerische Mitarbeiter in Führungspositionen sollten sich auf einen für die gesamte Abteilung

verbindlichen Standard verständigen, nach dem alle Mitarbeiter geschult werden, und sollten die entsprechenden Verhaltensregeln aktiv „vorleben“ (deren Umsetzung von ihren Mitarbeitern einfordern) [168] (bewährte klinische Praxis).

- Der korrekte Zeitpunkt (5 Momente) und die korrekte Anwendung (manuelle Durchführung, Einwirkzeit) der hygienischen Händedesinfektion bei Katheteranlage, beim Umgang mit liegenden Gefäßkathetern und bei der Zubereitung von i. v. zu verabreichenden Arzneimitteln soll in jedem Präventionsbündel implementiert werden und ein Thema von interaktiven Schulungen sein (Kat. IA).

### 3.2. Maßnahmen bei Anlage eines ZVK (maximale Barrieremaßnahmen und Hautantiseptik)

Die Kommission empfiehlt:

- Bei Anlage eines ZVK sollten zusätzlich zur Händedesinfektion und Hautantisepsis *maximale Barrieremaßnahmen* (OP-Haube, Mund-Nasenschutz, langärmeliger steriler Kittel mit Bündchen, sterile Handschuhe, großzügig dimensioniertes steriles Lochtuch im gesamten Aktionsradius des Führungsdrahtes) eingesetzt werden (Kat. IB).
- Vor Katheterinsertion ist im Bereich der geplanten Punktionsstelle mit ausreichendem Sicherheitsabstand (mind. ausgestanzter Bereich des sterilen Lochtuches) eine Hautantiseptik mit einem hierfür zugelassenen Antiseptikum unter Beachtung der Einwirkzeit (Herstellerangaben) durchzuführen (Kat. IA).
- Für die Hautantiseptik vor Anlage eines ZVK wird die Kombination eines alkoholischen Antiseptikums (z. B. Isopropanol) mit CHX 2% oder Octenidin 0,1% empfohlen (Kat. IA).
- Zur Anwendung alkoholbasierter Formulierungen mit Zusatz von CHX bei Kindern unter 2 Monaten kann in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit keine Empfehlung gegeben werden (Kat. III).

### 3.3. Ultraschallunterstützte Anlage von Gefäßkathetern

Die Kommission empfiehlt:

- Bei ultraschallgeführten Katheteranlagen, bei denen der Schallkopf im Punktionsgebiet aufgesetzt wird oder mit der Punktionsnadel oder dem Seldinger-Draht in Kontakt kommen kann, ist der Schallkopf und dessen Kabelzuleitung mit einem sterilen Überzug zu versehen (bewährte klinische Praxis).
- Wird Schallleitungsmedium direkt an der Punktionsstelle benötigt, sollte alkoholisches Hautdesinfektionsmittel anstelle von sterilem Ultraschallgel verwendet werden (bewährte klinische Praxis).

### 3.4. Bestmöglicher Anlageort für ZVK

Die Kommission empfiehlt:

- Aus infektionspräventiver Sicht kann keine eindeutige evidenzbasierte Aussage zur Präferenz eines bestimmten Anlageortes für ZVK gemacht werden, auch wenn es deutliche Hinweise darauf gibt, dass die CRBSI-Rate bei Subclaviakathetern niedriger ist, als bei Insertion in der V. jugularis oder in die V. femoralis (Kat. II).
- Bei Patienten mit Tracheostoma sollte – wenn möglich – die Anlage eines ZVK in der V. jugularis vermieden werden (Kat. IB).
- Aufgrund des erhöhten Risikos anderer Komplikationen und des nicht ausreichend belegten infektionspräventiven Nutzens [221] wird die *präferenzielle* Anlage von peripher eingeführten zentralen Venenkathetern (PICC) bei Erwachsenen nicht empfohlen [80, 218, 224] (Kat. IB).

### 3.5. Mehrlumenkatheter

Die Kommission empfiehlt:

- Die Indikation zur Anlage eines Multilumenkatheters sollte streng überprüft werden (Kat. IB).

### 3.6. Verband an der Kathetereintrittsstelle: Antisepsis und Verbandswechselintervalle

Die Kommission empfiehlt:

- Sterile Pflaster/Gazeverbände, die keine direkte Inspektion der Kathetereintrittsstelle zulassen, sollen einmal täglich nach sorgfältiger Händedesinfektion palpiert und mind. alle 72 h gewechselt werden (Kat. II).
- Bei eingeschränkter Kooperation des Patienten soll ein täglicher Wechsel des Verbandes erfolgen, wenn der Verband keine Inspektion der Eintrittsstelle zulässt (Kat. II).
- Jeder durchfeuchtete, verschmutzte oder nicht mehr sicher haftende Verband soll sofort erneuert werden. Das Gleiche gilt, wenn sich unter dem Verband eine feuchte Kammer (Exsudat, Schweiß) ausbildet oder Blutreste ablagern (bewährte klinische Praxis).
- Bei jedem Wechsel von Gaze- oder transparenten Folienverbänden ist die Haut um die Kathetereintrittsstelle ggf. mit steriler Kochsalzlösung zu reinigen und mit einem Hautantiseptikum unter Einhaltung der Einwirkzeit zu behandeln (Kat. IB).
- Mittel der Wahl sind alkoholbasierte Formulierungen mit Zusatz von Chlorhexidin oder Octenidin (Kat. IB).

### 3.7. Chlorhexidin-freisetzende Verbände am ZVK

Die Kommission empfiehlt:

- CHX-freisetzende Katheterverbände für ZVK bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Intensivpatienten sollen vorrangig eingesetzt werden, wenn die in der prospektiven Surveillance ermittelten CABSI-Raten trotz überprüfter Implementierung anderer evidenzbasierter Präventionsmaßnahmen anhaltend hoch sind (Kat. IA).
- In besonders vulnerablen Patientenkollektiven (z. B. Patienten mit hochgradiger Immunsuppression, nach Stammzell- oder Organtransplantation) kann der Einsatz CHX-freisetzender Katheterverbände für ZVK als grundsätzlicher Bestandteil eines Bündels für die Erhaltungspflege nach

Insertion erwogen werden. Hierüber entscheiden die behandelnden Ärzte nach einer entsprechenden Risikoanalyse (Kat. IA).

- Die lokale Verträglichkeit der Verbände sollte vor allem bei langfristiger Anwendung (>14 Tage) sorgfältig beobachtet werden; schwere lokale oder systemische Unverträglichkeitsreaktionen sind zu dokumentieren und an den Hersteller zu melden (Kat. IV).
- Zum Einsatz CHX-haltiger Pflasterverbände an der Eintrittsstelle anderer Gefäßkatheter (z. B. Hämodialyse) können bislang keine Empfehlungen ausgesprochen werden (Kat. III).
- Die Relevanz der lokal und zeitlich begrenzten Applikation von CHX auf die Selektion von Bakterien mit verminderter CHX-Empfindlichkeit (z. B. Staphylokokken) ist nicht abschließend beurteilbar, dieses Problem sollte jedoch aufmerksam weiterverfolgt werden.

### 3.8. Antiseptische Ganzkörperwaschung von Intensivpatienten

Die Kommission empfiehlt:

- Nur wenn andere Maßnahmen der Infektionsprävention nicht zu einer ausreichenden Abnahme von Infektionsraten führen, kann erwogen werden, Patienten auf internistischen Intensivstationen zur Prävention von Blutstrominfektionen täglich im Rahmen der Grundpflege einer antiseptischen Ganzkörperwaschung zu unterziehen (Kat. IB).
- Hierfür können antiseptische Waschtücher oder Waschlösungen mit einem Antiseptikum verwendet werden, dessen antimikrobielle Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen wurde (Kat. IB).

### 3.9. Liegedauer, Katheterwechsel, Wechsel über einen Führungsdraht

Die Kommission empfiehlt:

- Die Frage, ob ein ZVK noch benötigt wird, soll systematisch in die Visitenroutine integriert werden und ist ggf. mit zusätzlichen Alerts (z. B. in der elektronischen Patientenakte) zu hinterlegen, weil so bis zu 25 % der ZVK

- früher entfernt werden können (Kat. IB).
- ZVK sollen nicht routinemäßig nach einer definierten Liegedauer gewechselt werden (Wechsel über einen Führungsdraht oder Neuanlage) (Kat. IB).
  - Unter Notfallbedingungen ohne maximale Barrierevorkehrungen angelegte ZVK sollten, wenn möglich, innerhalb von 24 h entfernt und an anderer Stelle neu angelegt werden (Kat. II).
  - Ein ZVK sollte nur nach sehr sorgfältiger Abwägung der individuellen medizinischen Risiken und Gesamtsituation über einen Führungsdraht gewechselt werden, weil dieser Wechsel in den meisten Studien das Risiko einer CRBSI signifikant erhöhte (Kat. II).
  - Wenn ein solcher Wechsel über einen Führungsdraht aus medizinischen Gründen zwingend erforderlich ist, sollte er unter den gleichen maximalen Barrierevorkehrungen erfolgen wie die ZVK-Neuanlage (bewährte klinische Praxis) und es sollte ein Wechsel auf einen Minocyclin/Rifampicin-impregnierten ZVK erwogen werden [321] (Kat. II).

### 3.10. Antiseptisch oder antibiotisch impregnierte ZVK

Die Kommission stellt fest:

- Bestimmte antimikrobiell beschichtete zentrale Venenkatheter (z. B. mit Minocyclin/Rifampicin oder CHX/Silbersulfadiazin sowohl an der inneren als auch an der äußeren Oberfläche) können bei Intensivpatienten eine statistisch signifikante Reduktion der CABSİ-Rate bewirken [325, 512–514].
- Bei pädiatrischen Intensivpatienten konnte in einer kürzlich publizierten Multicenterstudie ein signifikanter Nutzen des Einsatzes von Minocyclin-Rifampicin-impregnierten zentralen Venenkathetern nachgewiesen werden. Die antibiotikaimpregnierten Katheter reduzierten im Vergleich mit Standardkathetern das Risiko einer Blutstrominfektion um bis zu 60 % (HR 0,43; CI<sub>95</sub> 0,20–0,96; NNT 47) [515].

- Hierdurch wurde bisher jedoch keine Senkung der Mortalität von Intensivpatienten erreicht; je nach Inzidenzrate von CABSİ vor Ort muss eine sehr große Zahl (>100) von Patienten einen solchen Katheter erhalten, um eine einzelne Infektion zu verhindern.
- Moderne Präventionsbündelstudien konnten auch ohne den Einsatz antimikrobiell beschichteter Gefäßkatheter eine relevante und nachhaltige Reduktion von CRBSİ erreichen [6, 21, 68, 82, 111, 149, 257, 335].
- Bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Femoraliskatheter [421] und bei erwachsenen onkologischen Patienten mit ZVK [422] erwies sich der Einsatz Heparin-beschichteter ZVK als günstig (Studien mit limitierter Fallzahl).
- Eine Aussage zur maximalen Liegedauer antimikrobiell beschichteter ZVK ist nicht möglich (Kat. III).

Die Kommission empfiehlt den Einsatz von antimikrobiell beschichteten ZVK (z. B. mit Minocyclin/Rifampicin oder CHX/Silbersulfadiazin der zweiten Generation) in folgenden Situationen:

- nach einrichtungsspezifischer ärztlicher Risikoanalyse (Patientenpopulation, eigene Surveillance-Daten zu CABSİ oder CRBSİ), wenn andere Maßnahmen keinen ausreichenden Effekt auf die Infektionsraten zeigen (Kat. IB).
- nach individualmedizinischen Kriterien bei einzelnen, besonders gefährdeten Patienten, für die auch in Zukunft keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegen werden (Kat. II).

### 3.11. Übergeordnete Empfehlungen (unabhängig vom Kathetertyp)

#### 3.11.1. Nadelfrei zugängliche Konnektionsventile (NFC)

Die Kommission

- gibt keine Empfehlung für die Verwendung von NFC zur Infektionsprävention (Kat. IB).

Die Kommission empfiehlt:

- Hersteller von Positivdruck-NFC sollten aufgrund der im Abschn. 1.5.15 diskutierten Warnhinweise aussage-

kräftige klinische Daten vorlegen, die für die Anwendungssicherheit des jeweiligen NFC-Modells sprechen (Kat. II).

- Bei Neueinführung eines NFC muss eine sorgfältige Schulung aller Anwender in Bezug auf die korrekte Handhabung erfolgen (Kat. IV).

#### 3.11.2. Manipulation und Antisepsis an Hubs und Zuspritzstellen

Die Kommission empfiehlt:

- Vor allen Manipulationen an Hubs, Dreiwegehähnen und nadelfreien Konnektionsventilen (NFC) soll eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt werden (Basishygiene) (Kat. IA).
- Verschlussstopfen müssen steril sein und dürfen nicht wiederverwendet werden (bewährte klinische Praxis).
- Der hygienische Umgang mit Hubs, Dreiwegehähnen und NFC ist in einem Standard zur Erhaltungspflege von Gefäßkathetern festzulegen (bewährte klinische Praxis).
- Vor jeder Manipulation an einem Katheterhub, einem Dreiwegehahn oder einem NFC soll eine Desinfektion des Device erfolgen (Kat. IB).
- Daher sollten in der klinischen Praxis Medizinprodukte (z. B. Dreiwegehähne) verwendet werden, bei denen der Hersteller die Stabilität gegenüber einer alkoholischen Desinfektion gewährleistet (bewährte klinische Praxis).
- Zu der sehr häufig gestellten Frage der Desinfektion eines Zuspritzkonus, z. B. am Dreiwegehahn, ist festzustellen, dass dieser allein durch Wischdesinfektion (z. B. mit einem Alkoholtuch) nicht ausreichend desinfiziert werden kann, wenn die innere Oberfläche des Konus vorher kontaminiert wurde. Eine Möglichkeit der Desinfektion des Konus besteht in einer Sprühdeseinfektion, bei der Reste des Hautantiseptikums nach Ablauf der Einwirkzeit aus dem Konus auf eine sterile Kompresse herausgeschüttelt werden (Kat. II).
- Die Materialverträglichkeit des verwendeten Antiseptikums ist mit dem

Hersteller des Medizinprodukts abzuklären (Kat. IV).

### 3.11.3. Wechselintervall von Infusionssystemen (Aspekt der Infektionsprävention)

Die Kommission empfiehlt:

- Infusionssysteme, über die keine Lipidlösungen, Blut oder Blutprodukte verabreicht werden, sollen nicht häufiger als alle 96 h gewechselt werden (Kat. IA). Dreiwegehähne und nadelfreie Konnektionsventile sind Bestandteile des Infusionssystems und sollten im Regelfall gemeinsam mit diesem gewechselt werden.
- Infusionssysteme, über die Lipidlösungen verabreicht werden, sind mindestens alle 24 h zu wechseln (Kat. IB bzw. Fachinformationen der Hersteller).
- Bei kontinuierlicher Applikation von lipidhaltigen Arzneimitteln sind die Angaben zur maximalen Infusionszeit in der Fachinformation der Fertigarzneimittel maßgeblich (Kat. IV).
- Infusionssysteme, über die Blutprodukte verabreicht werden, müssen laut einer Transfusionsrichtlinie der Bundesärztekammer<sup>23</sup> nach 6 h gewechselt werden (Kat. IV).
- Bei V. a. eine CRBSI sollte das gesamte Infusionssystem gewechselt werden (bewährte klinische Praxis).

### 3.11.4. Zubereitung/Herstellung von intravenösen Arzneimitteln/ Infusionslösungen (Aspekt Infektionsprävention)<sup>24</sup>

Die Kommission empfiehlt:

- Für die aseptische Rekonstitution von i. v. Arzneimitteln und Infusionslösungen nach der Fachinformation sollen einheitliche Standards vorliegen, auf deren Grundlage die Schulung/ Ausbildung der Mitarbeiter erfolgt und deren Einhaltung regelmäßig vom Hygienefachpersonal überprüft wird (Kat. IV).

- Vor der Rekonstitution und Vorbereitung von applikationsfertigen Injektionen (einschließlich Spüllösungen, Blocklösungen für Gefäßzugänge) und Infusionen ist eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen (Kat. IA).
- Mehrfachentnahmen aus einem Einzeldosisbehältnis für unterschiedliche Patienten sind nicht zulässig (Kat. IV). Mehrere Entnahmen aus einem Einzeldosisbehältnis für den gleichen Patienten (z. B. Spülspritzen mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung) haben in einem aseptischen Arbeitsvorgang zu erfolgen, der nicht durch andere Tätigkeiten unterbrochen werden darf (bewährte klinische Praxis). Die zeitliche Latenz zwischen der Rekonstitution nach Fachinformation und dem Beginn der i. v. Verabreichung darf eine Stunde nicht überschreiten (Kat. IV).
- Reste in Einzeldosisbehältnissen (Ampullen, Infusionsflaschen) sind zu verwerfen (Kat. IV).
- Risikoreiche, komplexe Zubereitungen, die in der Gebrauchs-/Fachinformation der Fertigarzneimittel nicht beschrieben sind oder pharmazeutisches Fachwissen erfordern (vor allem komplexe individuell rezeptierte Mischinfusionen für die parenterale Ernährung), sollen in der zuständigen Krankenhausapotheke zubereitet/hergestellt werden (Kat. IB). Dabei sind die Vorgaben der Apothekenbetriebsordnung zu erfüllen und die anerkannten Regeln der „Guten Zubereitungspraxis“ zu befolgen (Kat. IV). Ein Vorteil an diesem Vorgehen ist, dass der Apotheker die Haltbarkeit (z. B. nach physikalisch-chemischer Stabilität) festlegen kann. Festlegungen hierzu soll der zuständige Klinikapotheker in Absprache mit der Krankenhaushygiene, der Hygienekommission (inklusive der zuständigen hygienebeauftragten Ärzte) und der ärztlichen Direktion treffen (bewährte klinische Praxis).
- Ein Fraktionieren (Portionieren) z. B. von Arzneimitteln aus einer „single use“-Ampulle oder Infusionsflasche für mehrere Einzelgaben oder für mehrere Patienten ist nur unter Rein-

raumbedingungen (z. B. in der Apotheke) gestattet (Kat. IV).

- Nichtgetunnelte konventionelle ZVK sollen mit mind. 10 ml steriler 0,9%-Natriumchlorid-(Kochsalz-)Lösung ohne Heparin-Zusatz gespült und/oder geblockt werden [516] (Kat. II).
- Bei im Ausnahmefall individuell erforderlicher Heparin-Blockung (z. B. bei unvermeidbaren häufigen Blutabnahmen aus dem Katheter) soll eine kommerziell erhältliche, vom Hersteller in Einzeldosisampullen bereitgestellte Heparin-Lösung (z. B. 100 IE Heparin/ml) patientenbezogen verwendet werden, um das Risiko einer Kontamination des Heparin-Blocks bei der manuellen Rekonstitution zu verhindern (Kat. II).
- In klinischen Bereichen mit sehr hohem Verbrauch bzw. mit besonders vulnerablen Patienten ist der Einsatz fertig konfektionierter Spritzen mit steriler 0,9%-Natriumchlorid-(Kochsalz-)Lösung naheliegend, weil hierdurch das Risiko einer manuellen Kontamination beim Aufziehen reduziert werden kann (Kat. II).
- Für Infusionslösungen sind kollabierende Plastikbehältnisse oder Beutel anstelle von Infusionsflaschen aus Glas zu bevorzugen, sodass die Infusion mit geschlossenem Luftfilter am Infusionssystem durchgeführt werden kann (Kat. II).

### 3.11.5. Bakterien- und Endotoxinfilter

Die Kommission empfiehlt:

- 0,2 µm Filter (Bakterienfilter) im Infusionssystem zur Prävention von CRBSI werden nicht empfohlen (Kat. III).
- Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sollen Partikelfilter im Infusionssystem eingesetzt werden (Luftabscheidung, geringere systemische inflammatorische Response-Reaktion) [424, 425] (Kat. II).

### 3.11.6. Antimikrobielle Blocklösungen

Die Kommission empfiehlt:

- Der Einsatz von antimikrobiell wirksamen Blocklösungen zur Prophylaxe von CRBSI ist nach dem heutigen

<sup>23</sup> <http://www.bundesaeztekammer.de>.

<sup>24</sup> Viele dieser Aspekte sind Gegenstand des Arzneimittelrechtes (siehe auch Fachinformation!) und fallen unter die Zuständigkeit der Arzneimittelaufsicht.

Kenntnisstand bei nichtgetunnelten, konventionellen ZVK mit einer mittleren Liegedauer unter 14 Tagen eine individualmedizinische Entscheidung, für die keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden kann (Kat. III).

- Bei Patienten mit nicht nur vorübergehender (z. B. postoperativer) zyklisierter parenteraler Ernährung über einen konventionellen, nichtgetunnelten ZVK kann die intermittierende Blockung mit Taurolidin oder Ethanol erwogen werden, wenn die erforderliche Verweildauer im Katheterlumen (Taurolidin 4 h, Ethanol 2 h) eingehalten werden kann (Kat. IB für Taurolidin, Kat. II für Ethanol).

### 3.12. Surveillance und Konsequenzen erhöhter Infektionsraten

Die Kommission empfiehlt/stellt fest:

- Für die Surveillance von nosokomialen Infektionen sind die Bekanntmachungen des Robert Koch-Instituts [479] und die entsprechende KRINKO-Empfehlung [478] in der jeweils aktuellsten Fassung zu beachten (Kat. IV).
- Die KRINKO empfiehlt die Durchführung einer prospektiven Surveillance für CABSIs bei Patienten mit einem ZVK durch das Hygienefachpersonal entsprechend den einrichtungsspezifischen Erfordernissen in Abstimmung mit der Hygienekommission (Kat. IA, Kat. IV).
- Die prospektive Surveillance von CABSIs kann auch intermittierend (z. B. mit wechselnder Erfassung auf unterschiedlichen Stationen) erfolgen und sollte nicht ausschließlich auf Intensivstationen fokussiert werden (Kat. IB).
- Der prospektiven Surveillance sollten die jeweils aktuellsten Methoden der KISS-Surveillance (siehe Internetangebot des NRZ)<sup>25</sup> zugrunde gelegt werden (Kat. IA).  
Die Ergebnisse werden als Inzidenzrate (CABSIs pro 1000 ZVK-Tage) ausgewiesen.

- Im Interesse der gemeinsamen Präventionsziele ist es essenziell, dass die Qualität der Surveillance-Daten durch aktive Mitarbeit der Hygienebeauftragten Ärzte der Klinik/Abteilung regelmäßig überprüft wird (bewährte klinische Praxis). Über die zu meldenden CABSIs-Ereignisse sollte ein Konsens zwischen dem primär für die Datenerfassung zuständigen Hygienefachpersonal und den behandelnden Ärzten angestrebt werden (Kat. II).
- Die zeitnahe Rückmeldung und transparente Diskussion aktueller Ereignisse ist wichtig für die Vigilanz beim Behandlungsteam und den konstruktiven Umgang mit kritischen Ereignissen (Fehler-Ursachen-Analyse, „actionable feedback“) (Kat. IB).
- Im Sinne der gemeinsam formulierten Ziele in Bezug auf die Infektionsprävention und den Patientenschutz geht es darum, die CABSIs-Raten der eigenen Klinik/Abteilung kontinuierlich zu senken oder auf einem möglichst niedrigen Niveau zu halten (Gebot der Risikominimierung). Dies gilt ausdrücklich auch für Stationen ohne einen „Outlier-Status“ im Benchmarking der nationalen Referenzdaten (Kat. IB, Kat. IV).
- Die Umsetzung infektionspräventiver Maßnahmen zur Vermeidung von CRBSIs im klinischen Alltag muss überprüft werden (Kat. IV). Strukturell-organisatorische Einzelheiten hierzu sind in der entsprechenden Einrichtung von der ärztlichen Leitung in Absprache mit der Hygienekommission festzulegen (bewährte klinische Praxis).
- Anhaltend hohe CABSIs-Raten können Indikatoren für eine unzureichende Organisationskultur und ein Führungsveragen im Bereich der Infektionsprävention sein [82]; sie fügen sowohl den Patienten als auch der Klinik langfristig erheblichen Schaden zu.

Die Kommission empfiehlt:

- Einzelne evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen für CABSIs sollten unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten und Erfordernisse in enger Absprache mit den ausführenden

## Abkürzungen

ALT	Antibiotic lock therapy
ART	Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie
BK	Blutkultur
BSI	Blutstrominfektion
CABSI	Gefäßkatheterassoziierte Blutstrominfektion
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHX	Chlorhexidin
CI	Konfidenzintervall
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CRBSI	Blutstrominfektion, die von einem Gefäßkatheter ausgeht
DTP	Differential Time to Positivity
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELT	Ethanol-Block-Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIT	Gastrointestinaltrakt
HAI	Gesundheitssystemassoziierte Infektion
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensivstation (Intensive Care Unit)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQR	Interquartilenabstand (25. und 75. Perzentile)
IR	Infektionsrate
KbE	Koloniebildende Einheit
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KMT	Knochenmarkstransplantation
MBP	Maximale Barrieremaßnahmen
MiQ	Mikrobiologische Qualitätsstandards
MR	Minocyclin/Rifampicin
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NaCl	Natriumchlorid
NFC	Nadelfrei zugängliches Konnektionsventil
NHSN	National Healthcare Safety Network
NI	Nosokomiale Infektion
NICU	Neonatologische Intensivstation
NNT	Number needed to treat
NNTB	Number needed to treat (for benefit)
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OCT	Octenidin-Dihydrochlorid
OR	Odds Ratio
PAK	Periphere arterielle Gefäßkatheter
PCICU	Kinderkardiologische Intensivstation
PDCA	Plan-Do-Check-Act
PICC	Peripher eingeführter zentraler Venenkatheter
PICU	Pädiatrische Intensivstation
PVK	Periphervenöse Verweilkanüle
QM	Qualitätsmanagement
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko, Risk Ratio
SOP	Standard Operating Procedure
TPE	Total parenterale Ernährung
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZVK	Konventioneller, nichtgetunnelter zentraler Venenkatheter

<sup>25</sup> <http://www.nrz-hygiene.de/>.



den medizinischen Mitarbeitern in einem schriftlich festgelegten Standard zu Präventionsbündeln zusammengefasst werden, deren Umsetzung in der Praxis z. B. anhand von Checklisten überprüft werden kann (Kat. IB).

- Die für die Implementierung von Präventionsbündeln erforderliche Ressourcen sollen von der Administration der medizinischen Einrichtung unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten bereitgestellt werden, weil ohne die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen (strukturell-organisatorisch, materiell, personell) eine Umsetzung von Präventionsbündeln nicht nachhaltig möglich ist. Dies gilt für alle Stationen, auf denen Patienten mit einem ZVK behandelt werden (Kat. IB).

**Danksagung.** Wir bedanken uns bei der interdisziplinären Arbeitsgruppe der KRINKO-Bundesinstituts für Arzneimittel (BfArM)-RKI (Frau Prof. Dr. B. Gärtner, Frau Prof. Dr. I. Krämer, Herr M. Thanheiser, Frau Dr. A. Stoliaroff-Pépin, Herr Dr. U. Lipke, Fr. S. Matz, Prof. Dr. B. Ruf, Fr. Dr. B. Christiansen, Fr. Dr. C. Geffers, Frau Prof. Arvand, Hr. Dr. C. Gille, Prof. Dr. A. Simon).

**Interessenkonflikt.** Diese Empfehlungen wurden ehrenamtlich und ohne Einflussnahme kommerzieller Interessengruppen im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention erarbeitet von Christine Geffers, Axel Kramer, Simone Scheithauer, Sebastian Schulz-Stübner, Arne Simon (Leiter der Arbeitsgruppe), Heidemarie Suger-Wiedeck und Matthias Trautmann. Die Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe vorbereitet und nach ausführlicher Diskussion in der Kommission abgestimmt.

## Literatur

1. Smith RN, Nolan JP (2013) Central venous catheters. *BMJ* 347:f6570
2. Zingg W, Pittet D (2009) Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. *Int J Antimicrob Agents* 34(Suppl 4):S38–42
3. Safdar N, O'Horo JC, Maki DG (2013) Arterial catheter-related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention. *J Hosp Infect* 85(3):189–195
4. Yokoe DS, Classen D (2008) Improving patient safety through infection control: A new healthcare imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(Suppl. 1):S3–S11
5. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ et al (2014) epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 86(Suppl 1):S1–S70
6. Berenholtz SM, Lubomski LH, Weeks K et al (2014) Eliminating central line-associated bloodstream infections: a national patient safety imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(1):56–62
7. Safdar N, Fine JP, Maki DG (2005) Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 142(6):451–466
8. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II (1997) Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 35(3):641–646
9. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 354(9184):1071–1077
10. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatziniolaou I, Johnson MM, Tarrand J (2004) Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 140(1):18–25
11. Bowen A, Carapetis J (2011) Advances in the diagnosis and management of central venous access device infections in children. *Adv Exp Med Biol* 697:91–106
12. Crnich CJ, Maki DG (2002) The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 34(9):1232–1242
13. Safdar N, Maki DG (2004) The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 30(1):62–67
14. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ (2006) The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 81(9):1159–1171
15. Hu KK, Lipsky BA, Veenstra DL, Saint S (2004) Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection: a systematic evidence-based review. *Am J Infect Control* 32(3):142–146
16. Burrell AR, McLaws ML, Murgo M, Calabria E, Pantle AC, Herkes R (2011) Aseptic insertion of central venous lines to reduce bacteraemia. *Med J Aust* 194(11):583–587
17. Small H, Adams D, Casey AL, Crosby CT, Lambert PA, Elliott T (2008) Efficacy of adding 2 % (w/v) Chlorhexidine Gluconate to 70 % (v/v) isopropyl alcohol for skin disinfection prior to peripheral venous cannulation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(10):963–965
18. Boyd S, Aggarwal I, Davey P, Logan M, Nathwani D (2011) Peripheral intravenous catheters: the road to quality improvement and safer patient care. *J Hosp Infect* 77(1):37–41
19. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S (2002) Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 136(11):792–801
20. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA et al (2010) Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 38(8 Suppl):S292–S298
21. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C (2009) Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med* 37(7):2167–2173
22. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al (2000) Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet* 356(9238):1307–1312
23. White CM, Statile AM, Conway PH et al (2012) Utilizing improvement science methods to improve physician compliance with proper hand hygiene. *Pediatrics* 129(4):e1042–e1050
24. Linam WM, Margolis PA, Atherton H, Connelly BL (2011) Quality-improvement initiative sustains improvement in pediatric health care worker hand hygiene. *Pediatrics* 128(3):e689–e698
25. Austin PD, Elia M (2009) A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci* 12(2):233–242
26. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2011) Anforderungen an die Hygiene bei Injektionen und Punktionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54(9/10):1135–1144
27. Douce RW, Zurita J, Sanchez O, Cardenas Aldaz P (2008) Investigation of an outbreak of central venous catheter-associated bloodstream infection due to contaminated water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(4):364–366
28. Vonberg RP, Gastmeier P (2007) Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect* 65(1):15–23
29. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P (2009) Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 66(22):2032–2036
30. Lorente L, Jimenez A, Naranjo C et al (2010) Higher incidence of catheter-related bacteremia in jugular site with tracheostomy than in femoral site. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(3):311–313
31. Timsit JF, Bouadma L, Ruckly S et al (2012) Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. *Crit Care Med* 40(6):1707–1714
32. Tietz A, Frei R, Dangel M et al (2005) Octenidine hydrochloride for the care of central venous catheter insertion sites in severely immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26(8):703–707
33. Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl A et al (2010) Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 16(6):600–606
34. Dettenkofer M, Jonas D, Wiechmann C et al (2002) Effect of skin disinfection with octenidine dihydrochloride on insertion site colonization of intravascular catheters. *Infection* 30(5):282–285
35. Luft D, Schmoor C, Wilson C et al (2010) Central venous catheter-associated bloodstream infection and colonisation of insertion site and catheter tip. What are the rates and risk factors in haematology patients? *Ann Hematol* 89(12):1265–1275
36. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L et al (2009) Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(12):1231–1241

37. Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B et al (2012) Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 186(12):1272–1278
38. Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P et al (2009) Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 88(3):267–272
39. Scheithauer S, Lewalter K, Schroder J et al (2014) Reduction of central venous line-associated bloodstream infection rates by using a chlorhexidine-containing dressing. *Infection* 42(1):155–159
40. Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD et al (2009) Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(9):823–829
41. Mermel LA (2011) What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 52(2):211–212
42. Nishikawa K, Takasu A, Morita K, Tsumori H, Sakamoto T (2010) Deposits on the intraluminal surface and bacterial growth in central venous catheters. *J Hosp Infect* 75(1):19–22
43. Donlan RM (2002) Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 8(9):881–890
44. Kubiak DW, Gilmore ET, Buckley MW, Lynch R, Marty FM, Koo S (2014) Adjunctive management of central line-associated bloodstream infections with 70 % ethanol-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 69(6):1665–1668
45. Vergidis P, Patel R (2012) Novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 26(1):173–186
46. Donlan RM (2011) Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. *Clin Infect Dis* 52(8):1038–1045
47. Balestrino D, Souweine B, Charbonnel N et al (2009) Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 24(10):3204–3209
48. Zhang L, Gowardman J, Morrison M, Krause L, Playford EG, Rickard CM (2014) Molecular investigation of bacterial communities on intravascular catheters: no longer just *Staphylococcus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(7):1189–1198
49. Zhang L, Morrison M, Nimmo GR et al (2013) Molecular investigation of bacterial communities on the inner and outer surfaces of peripheral venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(8):1083–1090
50. Zhang L, Sriprakash KS, McMillan D, Gowardman JR, Patel B, Rickard CM (2010) Microbiological pattern of arterial catheters in the intensive care unit. *BMC Microbiol* 10:266
51. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ (2008) Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 46(1):114–118
52. Hetem DJ, Woerdeman PA, Bonten MJ, Ekkelenkamp MB (2010) Relationship between bacterial colonization of external cerebrospinal fluid drains and secondary meningitis: a retrospective analysis of an 8-year period. *J Neurosurg* 113(6):1309–1313
53. Hetem DJ, de Ruiter SC, Buiting AG et al (2011) Preventing *Staphylococcus aureus* bacteremia and sepsis in patients with *Staphylococcus aureus* colonization of intravascular catheters: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 90(4):284–288
54. Salgado CD (2008) The risk of developing a vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infection for colonized patients. *Am J Infect Control* 36(10):175.e5–175.e8
55. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2002) Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt* 25(11):907–924
56. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt* 50(10):1265–1303
57. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M et al (2014) Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 25(5):936–947
58. Simon A, Graf N, Furtwangler R (2013) Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr* 225(3):145–151
59. Simon A, Beutel K, Trautmann M, Greiner J, Graf N (2013) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie, 4. Aufl. mhp, Wiesbaden
60. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2010) Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Aktualisierung der Definitionen. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsblatt* 53(7):754–756
61. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Bundesgesundheitsblatt* 55(10):1244–1310
62. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2016) Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt* 59(9):1189–1220
63. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2009) Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsblatt* 53(9):951–962
64. Dixon-Woods M, Bosk CL, Aveling EL, Goeschel CA, Pronovost PJ (2011) Explaining Michigan: developing an ex post theory of a quality improvement program. *Milbank Q* 89(2):167–205
65. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ (2011) Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(2):101–114
66. Marschall J, Mermel LA, Fakih M et al (2014) Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(7):753–771
67. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 39(4 Suppl 1):S1–S34
68. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA et al (2004) Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 32(10):2014–2020
69. Sagana R, Hyzy RC (2013) Achieving zero central line-associated bloodstream infection rates in your intensive care unit. *Crit Care Clin* 29(1):1–9
70. Khalid I, Al Salmi H, Qushmaq I, Al Hroub M, Kadri M, Qabajah MR (2013) Itemizing the bundle: achieving and maintaining „zero“ central line-associated bloodstream infection for over a year in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Am J Infect Control* 41(12):1209–1213
71. Worth LJ, McLaws ML (2012) Is it possible to achieve a target of zero central line associated bloodstream infections? *Curr Opin Infect Dis* 25(6):650–657
72. Southworth SL, Henman LJ, Kinder LA, Sell JL (2012) The journey to zero central catheter-associated bloodstream infections: culture change in an intensive care unit. *Crit Care Nurse* 32(2):49–54
73. Secola R, Lewis MA, Pike N, Needleman J, Doering L (2012) „Targeting to zero“ in pediatric oncology: a review of central venous catheter-related bloodstream infections. *J Pediatr Oncol Nurs* 29(1):14–27
74. Raad II (2008) Commentary: zero tolerance for catheter-related bloodstream infections: the unnegotiable objective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(10):951–953
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Vital signs: central line associated blood stream infections – United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(8):243–248
76. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (2013) S3-Leitlinie. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001
77. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B et al (2015) Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med* 373(13):1220–1229
78. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M et al (2008) Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 34(12):2185–2193
79. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Ruden H (2007) Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Sur-

- veillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(4):466–472
80. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N (2013) The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(9):908–918
  81. Zingg W, Sax H, Inan C et al (2009) Hospital-wide surveillance of catheter-related bloodstream infection: from the expected to the unexpected. *J Hosp Infect* 73(1):41–46
  82. Zingg W, Cartier V, Inan C et al (2014) Hospital-wide multidisciplinary, multimodal intervention programme to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection. *PLoS ONE* 9(4):e93898
  83. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (Hrsg) (2014) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2009 bis Dezember 2013
  84. Gastmeier P, Geffers C (2008) [Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?] *Dtsch Med Wochenschr* 133(21):1111–1115
  85. Geffers C, Gastmeier P (2009) Häufigkeit und Vermeidbarkeit nosokomialer Infektionen in der Intensivmedizin. *Intensiv-News* 4:20–21
  86. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P (2009) Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect* 72(2):97–103
  87. Schroder C, Schwab F, Behnke M et al (2015) Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 305(7):799–806
  88. Grisarú-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L et al (2007) Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit* 13(6):CR251–CR257
  89. Grisarú-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L (2009) Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: A 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med* 10(2):202–206
  90. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A (2003) Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 22(6):490–494
  91. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ (2002) Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 110(3):481–485
  92. Elward AM, Fraser VJ (2006) Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(6):553–560
  93. Wylie MC, Graham DA, Potter-Bynoe G et al (2010) Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(10):1049–1056
  94. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E et al (2011) Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(12):1200–1208
  95. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (Hrsg) (2014) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2009 bis Dezember 2013. Pädiatrisch
  96. Geffers C, Bärwolff S, Schwab F, Rüdén H, Gastmeier P (2005) Surveillance nosokomialer Infektionen auf pädiatrischen und neonatologischen Intensivstationen in Deutschland. *Pädiatr Prax* 66:73–82
  97. Mitt P, Metsvaht T, Adamson V et al (2014) Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 86(2):95–99
  98. Geffers C, Schwab F, Gastmeier P (2009) Nosokomiale Infektionen bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten – Daten aus ITS-KISS. *Hyg Med* 34(9):336–342
  99. Dresbach T, Prusseit J, Breuer J, Simon A (2009) Incidence of nosocomial infections in children undergoing cardiac surgery. *Rev Med Microbiol* 20(4):74–83
  100. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC (2008) Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics* 121(5):915–923
  101. Bezzio S, Scolfaro C, Broglia R et al (2009) Prospective incidence study of bloodstream infection in infants and children with central venous catheters after cardiac surgery in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(7):698–701
  102. Sheridan RL, Weber JM (2006) Mechanical and infectious complications of central venous cannulation in children: lessons learned from a 10-year experience placing more than 1000 catheters. *J Burn Care Res* 27(5):713–718
  103. Sheridan RL (2005) Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med* 6(3 Suppl):S112–S119
  104. Goldstein AM, Weber JM, Sheridan RL (1997) Femoral venous access is safe in burned children: an analysis of 224 catheters. *J Pediatr* 130(3):442–446
  105. Sheridan RL, Neely AN, Castillo MA et al (2012) A survey of invasive catheter practices in U.S. burn centers. *J Burn Care Res* 33(6):741–746
  106. Gastmeier P, Weigt O, Sohr D, Ruden H (2002) Comparison of hospital-acquired infection rates in paediatric burn patients. *J Hosp Infect* 52(3):161–165
  107. Weber JM, Sheridan RL, Fagan S, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG (2012) Incidence of catheter-associated bloodstream infection after introduction of minocycline and rifampin antimicrobial-coated catheters in a pediatric burn population. *J Burn Care Res* 33(4):539–543
  108. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K et al (2013) National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control* 41(12):1148–1166
  109. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (Hrsg) (2014) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2009 bis Dezember 2013. Brandverletzte
  110. Chittick P, Sherertz RJ (2010) Recognition and prevention of nosocomial vascular device and related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38(8 Suppl):S363–S372
  111. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E et al (2010) Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ* 340:c309
  112. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al (2006) An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 355(26):2725–2732
  113. Climo M, Diekema D, Warren DK et al (2003) Prevalence of the use of central venous access devices within and outside of the intensive care unit: results of a survey among hospitals in the prevention epicenter program of the Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(12):942–945
  114. Vonberg RP, Behnke M, Geffers C et al (2006) Device-associated infection rates for non-intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(4):357–361
  115. Marschall J, Leone C, Jones M, Nihill D, Fraser VJ, Warren DK (2007) Catheter-associated bloodstream infections in general medical patients outside the intensive care unit: a surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(8):905–909
  116. Kallen AJ, Patel PR, O'Grady NP (2010) Preventing catheter-related bloodstream infections outside the intensive care unit: expanding prevention to new settings. *Clin Infect Dis* 51(3):335–341
  117. Son CH, Daniels TL, Eagan JA et al (2012) Central line-associated bloodstream infection surveillance outside the intensive care unit: a multicenter survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(9):869–874
  118. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (Hrsg) (2014) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektionssurveillance im Modul STATIONS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2009 bis Dezember 2013
  119. Freixas N, Bella F, Limon E, Pujol M, Almirante B, Gudiol F (2013) Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 19(9):838–844
  120. Medina A, Serratt T, Pelter M, Brancamp T (2014) Decreasing central line-associated bloodstream infections in the non-ICU population. *J Nurs Care Qual* 29(2):133–140
  121. Klintworth G, Stafford J, O'Connor M et al (2014) Beyond the intensive care unit bundle: Implementation of a successful hospital-wide initiative to reduce central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 42(6):685–687
  122. Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, Monge T, Palmo A, Boggio Bertinet D (2013) Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51,000 catheter days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37(3):375–383
  123. Drews BB, Sanghavi R, Siegel JD, Metcalf P, Mittal NK (2009) Characteristics of catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure: implications for clinical management. *Gastroenterol Nurs* 32(6):385–390
  124. Piper HG, Wales PW (2013) Prevention of catheter-related blood stream infections in children with intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol* 29(1):1–6
  125. Piper HG, de Silva NT, Amaral JG, Avitzur Y, Wales PW (2013) Peripherally inserted central catheters for long-term parenteral nutrition in infants with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(5):578–581

126. Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R (2014) Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(6):744–749
127. Gillanders L, Angstmann K, Ball P et al (2012) A prospective study of catheter-related complications in HPN patients. *Clin Nutr* 31(1):30–34
128. Simon A, Schmitt-Grohe S, Erdmann U et al (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). mhp, Wiesbaden
129. Cargill J, Etherington C, Peckham D, Conway S, Denton M (2012) Bloodstream infections in cystic fibrosis: nine years of experience in both adults and children. *J Cyst Fibros* 11(4):337–339
130. Decker BK, Palmore TN (2013) The role of water in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis* 26(4):345–351
131. Kline S, Cameron S, Streifel A et al (2004) An outbreak of bacteremia associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(12):1042–1049
132. Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P (2005) Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control* 33(5 Suppl 1):S26–S40
133. Trautmann M, Lepper PM, Haller M (2005) Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 33(5 Suppl 1):S41–S49
134. Trautmann M, Halder S, Hoegel J, Royer H, Haller M (2008) Point-of-use water filtration reduces endemic *Pseudomonas aeruginosa* infections on a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control* 36(6):421–429
135. Toscano CM, Bell M, Zukerman C et al (2009) Gram-negative bloodstream infections in hematopoietic stem cell transplant patients: the roles of needleless device use, bathing practices, and catheter care. *Am J Infect Control* 37(4):327–334
136. Schneider H, Geginat G, Hogardt M et al (2012) *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a pediatric oncology care unit caused by an errant water jet into contaminated siphons. *Pediatr Infect Dis J* 31(6):648–650
137. Hota S, Hirji Z, Stockton K et al (2009) Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(1):25–33
138. Pittet D, Wenzel RP (1995) Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 155(11):1177–1184
139. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H (2005) [Mortality in German intensive care units: dying from or with a nosocomial infection?] *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40(5):267–272
140. Blot SI, Depuydt P, Annemans L et al (2005) Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 41(11):1591–1598
141. Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N (2001) The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2(2):170–174
142. Niven DJ, Fick GH, Kirkpatrick AW, Grant V, Laupland KB (2010) Cost and outcomes of nosocomial bloodstream infections complicating major traumatic injury. *J Hosp Infect* 76(4):296–299
143. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY et al (2014) Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc* 62(2):306–311
144. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y (2005) The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26(2):166–174
145. Cosgrove SE (2006) The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 42(Suppl 2):S82–S89
146. Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N (2015) Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection* 43(1):29–36
147. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ (2005) Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 115(4):868–872
148. Shannon RP, Patel B, Cummins D, Shannon AH, Ganguli G, Lu Y (2006) Economics of central line-associated bloodstream infections. *Am J Med Qual* 21(6 Suppl):S7–S16
149. Kim JS, Holtom P, Vigen C (2011) Reduction of catheter-related bloodstream infections through the use of a central venous line bundle: epidemiologic and economic consequences. *Am J Infect Control* 39(8):640–646
150. Warren DK, Quadri WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ (2006) Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 34(8):2084–2089
151. Mittmann N, Koo M, Daneman N et al (2012) The economic burden of patient safety targets in acute care: a systematic review. *Drug Healthc Patient Saf* 4:141–165
152. Leistner R, Hirseman E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C (2014) Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection* 42(1):31–36
153. Wright MO, Tropp J, Schora DM et al (2013) Continuous passive disinfection of catheter hubs prevents contamination and bloodstream infection. *Am J Infect Control* 41(1):33–38
154. Nowak JE, Brilli RJ, Lake MR et al (2010) Reducing catheter-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit: Business case for quality improvement. *Pediatr Crit Care Med* 11(5):579–587
155. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD (2010) Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 8:8
156. Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D (2004) Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis* 17(4):329–333
157. Hugonnet S, Chevolet JC, Pittet D (2007) The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med* 35(1):76–81
158. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR (1996) The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(3):150–158
159. Needleman J, Buerhaus P, Matke S, Stewart M, Zelevinsky K (2002) Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 346(22):1715–1722
160. Assadian O, Toma CD, Rowley SD (2007) Implications of staffing ratios and workload limitations on healthcare-associated infections and the quality of patient care. *Crit Care Med* 35(1):296–298
161. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, Banerjee S, Jarvis WR (1997) Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 16(11):1045–1048
162. Stone PW, Pogorzelska M, Kunches L, Hirschhorn LR (2008) Hospital staffing and health care-associated infections: a systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 47(7):937–944
163. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM et al (2000) The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(1):12–17
164. Penoyer DA (2010) Nurse staffing and patient outcomes in critical care: a concise review. *Crit Care Med* 38(7):1521–1528
165. Cho SH, June KJ, Kim YM et al (2009) Nurse staffing, quality of nursing care and nurse job outcomes in intensive care units. *J Clin Nurs* 18(12):1729–1737
166. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ et al (2003) Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(12):916–925
167. Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS), Aktion Saubere Hände (ASH), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) et al (Hrsg) (2015) Infektionsprävention – Prävention – Initiative (IPI). *Infektionsprävention und Pflegepersonalausstattung*
168. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M et al (2015) Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis* 15(2):212–224
169. Cimiotti JP, Aiken LH, Sloane DM, Wu ES (2012) Nurse staffing, burnout, and health care-associated infection. *Am J Infect Control* 40(6):486–490
170. Resar RK (2006) Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res* 41(4 Pt 2):1677–1689
171. Schwab F, Meyer E, Geffers C, Gastmeier P (2011) Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse-ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect* 80(2):133–139
172. Clements A, Halton K, Graves N et al (2008) Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect Dis* 8(7):427–434
173. Sax H, Allegretti B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D (2007) 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 67(1):9–21

174. Reichardt C, Koniger D, Bunte-Schonberger K et al (2013) Three years of national hand hygiene campaign in Germany: what are the key conclusions for clinical practice? *J Hosp Infect* 83(Suppl 1):S11–S16
175. Pittet D (2000) Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(6):381–386
176. Pittet D, Simon A, Hugonnet S, Pessoa-Silva CL, Sauvan V, Perneger TV (2004) Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med* 141(1):1–8
177. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N (2005) Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 33(7):392–397
178. Mernelius S, Svensson PO, Rensfeldt G et al (2012) Compliance with hygiene guidelines: the effect of a multimodal hygiene intervention and validation of direct observations. *Am J Infect Control* 41(5):e45–e48
179. Edwards R, Charani E, Sevdalis N et al (2012) Optimisation of infection prevention and control in acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 12(4):318–329
180. Pittet D (2004) The Lowbury lecture: behaviour in infection control. *J Hosp Infect* 58(1):1–13
181. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ et al (1994) Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15(4 Pt 1):231–238
182. Lee DH, Jung KY, Choi YH (2008) Use of maximal sterile barrier precautions and/or antimicrobial-coated catheters to reduce the risk of central venous catheter-related bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(10):947–950
183. Young EM, Commiskey ML, Wilson SJ (2006) Translating evidence into practice to prevent central venous catheter-associated bloodstream infections: a systems-based intervention. *Am J Infect Control* 34(8):503–506
184. Ishikawa Y, Kiyama T, Haga Y et al (2010) Maximal sterile barrier precautions do not reduce catheter-related bloodstream infections in general surgery units: a multi-institutional randomized controlled trial. *Ann Surg* 251(4):620–623
185. Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Coffey RJ, Billi JE (2009) Implementation of lean thinking: one health system's journey. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 35(8):406–413
186. Barsuk JH, Cohen ER, Feinglass J, McGaghie WC, Wayne DB (2009) Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. *Arch Intern Med* 169(15):1420–1423
187. Barsuk JH, Cohen ER, McGaghie WC, Wayne DB (2010) Long-term retention of central venous catheter insertion skills after simulation-based mastery learning. *Acad Med* 85(10 Suppl):S9–S12
188. Barsuk JH, McGaghie WC, Cohen ER, O'Leary KJ, Wayne DB (2009) Simulation-based mastery learning reduces complications during central venous catheter insertion in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 37(10):2697–2701
189. Ma IW, Brindle ME, Ronksley PE, Lorenzetti DL, Sauve RS, Ghali WA (2011) Use of simulation-based education to improve outcomes of central venous catheterization: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med* 86(9):1137–1147
190. Evans LV, Dodge KL, Shah TD et al (2010) Simulation training in central venous catheter insertion: improved performance in clinical practice. *Acad Med* 85(9):1462–1469
191. Latif RK, Bautista AF, Memon SB et al (2012) Teaching aseptic technique for central venous access under ultrasound guidance: a randomized trial comparing didactic training alone to didactic plus simulation-based training. *Anesth Analg* 114(3):626–633
192. Burden AR, Torjman MC, Dy GE et al (2012) Prevention of central venous catheter-related bloodstream infections: is it time to add simulation training to the prevention bundle? *J Clin Anesth* 24(7):555–560
193. Khouli H, Jahnke S, Shapiro J et al (2011) Performance of medical residents in sterile techniques during central vein catheterization: randomized trial of efficacy of simulation-based training. *Chest* 139(1):80–87
194. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E et al (2006) Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care* 10(6):R162
195. Hayashi H, Amano M (2002) Does ultrasound imaging before puncture facilitate internal jugular vein cannulation? Prospective randomized comparison with landmark-guided puncture in ventilated patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(5):572–575
196. Martin MJ, Husain FA, Piesman M et al (2004) Is routine ultrasound guidance for central line placement beneficial? A prospective analysis. *Curr Surg* 61(1):71–74
197. Froehlich CD, Rigby MR, Rosenberg ES et al (2009) Ultrasound-guided central venous catheter placement decreases complications and decreases placement attempts compared with the landmark technique in patients in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 37(3):1090–1096
198. Cartier V, Haenny A, Inan C, Walder B, Zingg W (2014) No association between ultrasound-guided insertion of central venous catheters and bloodstream infection: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 87(2):103–108
199. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL (2012) Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004084
200. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL et al (2005) The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med* 33(1):13–20
201. Marik PE, Flemmer M, Harrison W (2012) The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med* 40(8):2479–2485
202. Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML (2005) Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 9(6):R631–R635
203. Lorente L, Jimenez A (2013) Central venous catheter site: should we really stop avoiding the femoral vein? *Crit Care Med* 41(4):e34
204. Lorente L, Jimenez A, Santana M et al (2007) Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 35(10):2424–2427
205. Nagashima G, Kikuchi T, Tsuyuzaki H et al (2006) To reduce catheter-related bloodstream infections: is the subclavian route better than the jugular route for central venous catheterization? *J Infect Chemother* 12(6):363–365
206. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F et al (2001) Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 286(6):700–707
207. Timsit JF, Bouadma L, Mimoz O et al (2013) Jugular versus femoral short-term catheterization and risk of infection in intensive care unit patients. Causal analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 188(10):1232–1239
208. Casanegra AI, Brannan S, Dadu R et al (2011) Short-term femoral vein catheterization rarely causes thrombosis or bacteremia. *J Hosp Med* 6(1):33–36
209. Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, Rickard CM (2008) Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med* 34(6):1038–1045
210. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B et al (2008) Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(20):2413–2422
211. Parienti JJ, du Cheyron D, Timsit JF et al (2012) Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med* 40(5):1627–1634
212. Ruesch S, Walder B, Tramer MR (2002) Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review. *Crit Care Med* 30(2):454–460
213. de Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ (2005) Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med* 6(3):329–339
214. Reyes JA, Habash ML, Taylor RP (2012) Femoral central venous catheters are not associated with higher rates of infection in the pediatric critical care population. *Am J Infect Control* 40(1):43–47
215. Lorente L, Jimenez A, Martin MM et al (2009) Influence of tracheostomy on the incidence of central venous catheter-related bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28(9):1141–1145
216. Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Palmero S, Jimenez JJ, Mora ML (2011) Lower incidence of catheter-related bloodstream infection in subclavian venous access in the presence of tracheostomy than in femoral venous access: prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 17(6):870–872
217. Lorente L, Jimenez A, Roca I, Martin MM, Mora ML (2011) Influence of tracheostomy on the incidence of catheter-related bloodstream infection in the catheterization of jugular vein by posterior access. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(9):1049–1051
218. Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S (2012) Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med* 125(8):733–741
219. Gunst M, Matsushima K, Vanek S, Gunst R, Shafi S, Frankel H (2011) Peripherally inserted central catheters may lower the incidence of catheter-related blood stream infections in patients in surgical intensive care units. *Surg Infect (Larchmt)* 12(4):279–282

220. Fearonce G, Faraklas I, Saffle JR, Cochran A (2010) Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters in burn patients: a comparative review. *J Burn Care Res* 31(1):31–35
221. Safdar N, Maki DG (2005) Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 128(2):489–495
222. Pongruangporn M, Ajenjo MC, Russo AJ et al (2013) Patient- and device-specific risk factors for peripherally inserted central venous catheter-related bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(2):184–189
223. Ajenjo MC, Morley JC, Russo AJ et al (2011) Peripherally inserted central venous catheter-associated bloodstream infections in hospitalized adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(2):125–130
224. Chopra V, Anand S, Hickner A et al (2013) Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 382(9889):311–325
225. Patel GS, Jain K, Kumar R et al (2014) Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Support Care Cancer* 22(1):121–128
226. Levy I, Bendet M, Samra Z, Shalit I, Katz J (2010) Infectious complications of peripherally inserted central venous catheters in children. *Pediatr Infect Dis J* 29(5):426–429
227. Jumani K, Advani S, Reich NG, Gosey L, Milstone AM (2013) Risk factors for peripherally inserted central venous catheter complications in children. *JAMA Pediatr* 167(5):429–435
228. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH (2003) Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 31(6):1688–1690
229. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamothu BK, Kaufman SR, Saint S (2003) Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* 31(9):2385–2390
230. Templeton A, Schlegel M, Fleisch F et al (2008) Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection* 36(4):322–327
231. Zurcher M, Tramer MR, Walder B (2004) Colonization and bloodstream infection with single-versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 99(1):177–182
232. Scheithauer S, Hafner H, Schroder J et al (2013) Simultaneous placement of multiple central lines increases central line-associated bloodstream infection rates. *Am J Infect Control* 41(2):113–117
233. Aslaksen RA, Romig M, Galvagno SM et al (2011) Effect of accounting for multiple concurrent catheters on central line-associated bloodstream infection rates: practical data supporting a theoretical concern. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(2):121–124
234. Odetola FO, Moler FW, Dechert RE, VanDerElzen K, Chenoweth C (2003) Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatr Crit Care Med* 4(4):432–436
235. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG (1991) The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 91(3B):197S–205S
236. Ho KM, Litton E (2006) Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 58(2):281–287
237. Gillies D, O'Riordan L, Carr D, Frost J, Gunning R, O'Brien I (2003) Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003827
238. Gillies D, O'Riordan E, Carr D, O'Brien I, Frost J, Gunning R (2003) Central venous catheter dressings: a systematic review. *J Adv Nurs* 44(6):623–632
239. Bambi S, Lucchini A, Giusti M (2014) Insertion site care of central venous catheters: are guidelines clear enough? *J Hosp Infect* 86(4):276–277
240. Rupp ME, Cassling K, Faber H et al (2013) Hospital-wide assessment of compliance with central venous catheter dressing recommendations. *Am J Infect Control* 41(1):89–91
241. Webster J, Gillies D, O'Riordan E, Sherriff KL, Rickard CM (2011) Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003827
242. Roberts B, Cheung D (1998) Biopatch – a new concept in antimicrobial dressings for invasive devices. *Aust Crit Care* 11(1):16–19
243. Pfaff B, Heithaus T, Emanuelson M (2012) Use of a 1-piece chlorhexidine gluconate transparent dressing on critically ill patients. *Crit Care Nurse* 32(4):35–40
244. Shapey IM, Foster MA, Whitehouse T, Jumaa P, Bion JF (2009) Central venous catheter-related bloodstream infections: improving post-insertion catheter care. *J Hosp Infect* 71(2):117–122
245. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M (2010) Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. *Am J Infect Control* 38(6):430–433
246. Hatler C, Buckwald L, Salas-Allison Z, Murphy-Taylor C (2009) Evaluating central venous catheter care in a pediatric intensive care unit. *Am J Crit Care* 18(6):514–520
247. Miller SE, Maragakis LL (2012) Central line-associated bloodstream infection prevention. *Curr Opin Infect Dis* 25(4):412–422
248. Miller MR, Niedner MF, Huskins WC et al (2011) Reducing PICU central line-associated bloodstream infections: 3-year results. *Pediatrics* 128(5):e1077–e1083
249. Schwebel C, Lucet JC, Vesin A et al (2012) Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study. *Crit Care Med* 40(1):11–17
250. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Hrsg) (2015) The 3 M Tegaderm CHG IV securement dressing for central venous and arterial catheter insertion sites. *Medical Technology Guidance*
251. Maunoury F, Motrunich A, Palka-Santini M, Bernatchez SF, Ruckly S, Timsit JF (2015) Cost-effectiveness analysis of a transparent antimicrobial dressing for managing central venous and arterial catheters in intensive care units. *PLOS ONE* 10(6):e0130439
252. Levy I, Katz J, Solter E et al (2005) Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 24(8):676–679
253. Camins BC, Richmond AM, Dyer KL et al (2010) A crossover intervention trial evaluating the efficacy of a chlorhexidine-impregnated sponge in reducing catheter-related bloodstream infections among patients undergoing hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(11):1118–1123
254. Safdar N, O'Horo JC, Ghufuran A et al (2014) Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Crit Care Med* 42(7):1703–1713
255. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM (2008) Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ* 337:a1714
256. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL (2010) The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(9):901–907
257. Krein SL, Damschroder LJ, Kowalski CP, Forman J, Hofer TP, Saint S (2010) The influence of organizational context on quality improvement and patient safety efforts in infection prevention: a multi-center qualitative study. *Soc Sci Med* 71(9):1692–1701
258. Huang EY, Chen C, Abdullah F et al (2011) Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 46(10):2000–2011
259. Laura R, Degl'Innocenti M, Mocali M et al (2000) Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. *The Italian Nurse Bone Marrow Transplant Group (GITMO). Haematologica* 85(3):275–279
260. Vokurka S, Bystricka E, Visokaiova M, Scudlova J (2009) Once- versus twice-weekly changing of central venous catheter occlusive dressing in intensive chemotherapy patients: results of a randomized multicenter study. *Med Sci Monit* 15(3):CR107–CR110
261. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ (1991) Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 338(8763):339–343
262. Maki D (2014) Autor's Reply to Maiwald et al. *Lancet* 384(October 11):1345–1346
263. Maiwald M, Assam PN, Chan ES, Dancer SJ (2014) Chlorhexidine's role in skin antiseptics: questioning the evidence. *Lancet* 384(9951):1344–1345
264. Maiwald M, Chan ES (2012) The forgotten role of alcohol: a systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and perceived role of chlorhexidine in skin antiseptics. *PLOS ONE* 7(9):e44277
265. Maiwald M, Chan ES (2014) Pitfalls in evidence assessment: the case of chlorhexidine and alcohol in skin antiseptics. *J Antimicrob Chemother* 69(8):2017–2021
266. Reichel M, Heisig P, Kohlmann T, Kampf G (2009)

- Alcohols for skin antiseptics at clinically relevant skin sites. *Antimicrob Agents Chemother* 53(11):4778–4782
267. Ulmer M, Lademann J, Patzelt A et al (2014) New strategies for preoperative skin antiseptics. *Skin Pharmacol Physiol* 27(6):283–292
268. Mimoz O, Pieroni L, Lawrence C et al (1996) Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 24(11):1818–1823
269. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T et al (2015) Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 386(10008):2069–2077
270. Koburger T, Hubner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A (2010) Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother* 65(8):1712–1719
271. Muller G, Langer J, Siebert J, Kramer A (2014) Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol* 27(1):1–8
272. Hubner NO, Siebert J, Kramer A (2010) Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 23(5):244–258
273. Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA (2000) Anaphylaxis to chlorhexidine. Case report. Implication of immunoglobulin E antibodies and identification of an allergenic determinant. *Clin Exp Allergy* 30(7):1001–1007
274. Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P (1995) Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Derm* 33(3):172–176
275. Faber M, Leysen J, Bridts C, Sabato V, De Clerck LS, Ebo DG (2012) Allergy to chlorhexidine: beware of the central venous catheter. *Acta Anaesthesiol Belg* 63(4):191–194
276. Guleri A, Kumar A, Morgan RJ, Hartley M, Roberts DH (2012) Anaphylaxis to chlorhexidine-coated central venous catheters: a case series and review of the literature. *Surg Infect (Larchmt)* 13(3):171–174
277. Khoo A, Oziemski P (2011) Chlorhexidine impregnated central venous catheter inducing an anaphylactic shock in the intensive care unit. *Heart Lung Circ* 20(10):669–670
278. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013) Chlorhexidin: Anaphylaktische Reaktionen. <http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2013/RI-chlorhexidin.html>. Zugegriffen: 6 Dez 2016
279. Horner C, Mawer D, Wilcox M (2012) Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother* 67(11):2547–2559
280. Tattawasart U, Maillard JY, Furr JR, Russell AD (1999) Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J Hosp Infect* 42(3):219–229
281. Fritz SA, Hogan PG, Camins BC et al (2013) Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 57(1):559–568
282. McNeil J, Ligon J, Hulten K et al (2013) *Staphylococcus aureus* infections in children with congenital heart disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2(4):337–344
283. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mahoney DH, Mason EO (2013) *Staphylococcus aureus* infections in pediatric oncology patients: high rates of antimicrobial resistance, antiseptic tolerance and complications. *Pediatr Infect Dis J* 32(2):124–128
284. Ho CM, Li CY, Ho MW, Lin CY, Liu SH, Lu JJ (2012) High rate of qacA- and qacB-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from chlorhexidine-impregnated catheter-related bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 56(11):5693–5697
285. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P et al (2011) Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 52(12):1422–1430
286. McGann P, Kwak YI, Summers A, Cummings JF, Waterman PE, Lesho EP (2011) Detection of qacA/B in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a regional healthcare network in the eastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(11):1116–1119
287. Otter JA, Patel A, Cliff PR, Halligan EP, Tosas O, Edgeworth JD (2013) Selection for qacA carriage in CC22, but not CC30, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection isolates during a successful institutional infection control programme. *J Antimicrob Chemother* 68(5):992–999
288. Gradel KO, Randall L, Sayers AR, Davies RH (2005) Possible associations between *Salmonella* persistence in poultry houses and resistance to commonly used disinfectants and a putative role of mar. *Vet Microbiol* 107(1–2):127–138
289. Langsrud S, Sundheim G, Borgmann-Strahsen R (2003) Intrinsic and acquired resistance to quaternary ammonium compounds in food-related *Pseudomonas* spp. *J Appl Microbiol* 95(4):874–882
290. Al-Doori Z, Goroncy-Bermes P, Gemmill CG, Morrison D (2007) Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance. *J Antimicrob Chemother* 59(6):1280–1281
291. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA (2009) Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 49(6):935–941
292. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt* 57(6):696–732
293. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ (2009) Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 48(7):922–930
294. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM (2008) Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* 46(2):274–281
295. Popovich KJ, Lyles R, Hayes R et al (2012) Relationship between chlorhexidine gluconate skin concentration and microbial density on the skin of critically ill patients bathed daily with chlorhexidine gluconate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(9):889–896
296. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G et al (2009) The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 37(6):1858–1865
297. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK et al (2013) Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 368(6):533–542
298. Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al (2013) Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 368(24):2255–2265
299. Montecalvo MA, McKenna D, Yarrish R et al (2012) Chlorhexidine bathing to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection: impact and sustainability. *Am J Med* 125(5):505–511
300. Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA (2007) Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 167(19):2073–2079
301. O'Horo JC, Silva GL, Munoz-Price LS, Safdar N (2012) The efficacy of daily bathing with chlorhexidine for reducing healthcare-associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(3):257–267
302. Popovich KJ, Hota B, Hayes R, Weinstein RA, Hayden MK (2009) Effectiveness of routine patient cleansing with chlorhexidine gluconate for infection prevention in the medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(10):959–963
303. Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A, Weinstein RA (2009) Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(11):1031–1035
304. Karki S, Cheng AC (2012) Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 82(2):71–84
305. Milstone AM, Elward A, Song X et al (2013) Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 381(9872):1099–1106
306. Popovich KJ, Hota B, Hayes R, Weinstein RA, Hayden MK (2010) Daily skin cleansing with chlorhexidine did not reduce the rate of central-line associated bloodstream infection in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 36(5):854–858
307. Dissemmond J, Gerber V, Kramer A et al (2009) Praxisorientierte Expertenempfehlung zur Behandlung kritisch kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid. *Wundmanagement* 14(1):62–68
308. Seguin P, Laviolle B, Isslame S, Coue A, Malledant Y (2010) Effectiveness of simple daily sensitization of physicians to the duration of central venous and urinary tract catheterization. *Intensive Care Med* 36(7):1202–1206

309. Tejedor SC, Tong D, Stein J et al (2012) Temporary central venous catheter utilization patterns in a large tertiary care center: tracking the „idle central venous catheter“. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(1):50–57
310. Rotz S, Soprala MM (2012) Assessment beyond central line bundle: audits for line necessity in infected central lines in a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control* 40(1):88–89
311. Cload B, Day AG, Ilan R (2010) Evaluation of unnecessary central venous catheters in critically ill patients: a prospective observational study. *Can J Anaesth* 57(9):830–835
312. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36(4):1330–1349
313. Chen XX, Lo YC, Su LH, Chang CL (2015) Investigation of the case numbers of catheter-related bloodstream infection overestimated by the central line-associated bloodstream infection surveillance definition. *J Microbiol Immunol Infect* 48(6):625–631
314. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30(6):1073–1080
315. Cook D, Randolph A, Kernerman P et al (1997) Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 25(8):1417–1424
316. Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C et al (2012) Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology* 116(3):539–573
317. Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez MA et al (2007) Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 33(3):466–476
318. Safdar N, Kluger DM, Maki DG (2002) A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)* 81(6):466–479
319. Castelli GP, Pognani C, Stuani A, Cita M, Paladini R (2007) Central venous catheter replacement in the ICU: new site versus guidewire exchange. *Minerva Anestesiol* 73(5):267–273
320. Rey C, Alvarez F, De-La-Rua V et al (2011) Intervention to reduce catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 37(4):678–685
321. Chaftari AM, Kassis C, El Issa H et al (2011) Novel approach using antimicrobial catheters to improve the management of central line-associated bloodstream infections in cancer patients. *Cancer* 117(11):2551–2558
322. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WS, Saint S (2013) Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007878
323. Darouiche RO, Raad II, Heard SO et al (1999) A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Catheter Study Group. N Engl J Med* 340(1):1–8
324. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA et al (2005) Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 143(8):570–580
325. Wang H, Huang T, Jing J et al (2010) Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. *J Hosp Infect* 76(1):1–11
326. Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, Chatziniolaou I (2007) Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 59(3):359–369
327. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36(5):309–332
328. Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y et al (2011) Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: more than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience. *Crit Care Med* 39(2):245–251
329. Raad I, Darouiche R, Dupuis J et al (1997) Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. *The Texas Medical Center Catheter Study Group. Ann Intern Med* 127(4):267–274
330. Raad I, Mohamed JA, Reitzel RA et al (2012) Improved antibiotic-impregnated catheters with extended-spectrum activity against resistant bacteria and fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 56(2):935–941
331. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A et al (2014) Chlorhexidine-silver sulfadiazine-impregnated venous catheters save costs. *Am J Infect Control* 42(3):321–324
332. Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jimenez A, Mora ML, Sierra A (2012) Rifampicin-miconazole-impregnated catheters save cost in jugular venous sites with tracheostomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(8):1833–1836
333. Armstrong SD, Thomas W, Neaman KC, Ford RD, Paulson J (2013) The impact of antibiotic impregnated PICC lines on the incidence of bacteremia in a regional burn center. *Burns* 39(4):632–635
334. Chelliah A, Heydon KH, Zaoutis TE et al (2007) Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 26(9):816–820
335. Cherry-Bukowiec JR, Denchev K, Dickinson S et al (2011) Prevention of catheter-related bloodstream infection: back to basics? *Surg Infect (Larchmt)* 12(1):27–32
336. Oto J, Imanaka H, Konno M, Nakataki E, Nishimura M (2011) A prospective clinical trial on prevention of catheter contamination using the hub protection cap for needleless injection device. *Am J Infect Control* 39(4):309–313
337. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Quinn D, Farouqi MH, Elliott TS (2003) A randomized, prospective clinical trial to assess the potential infection risk associated with the PosiFlow needleless connector. *J Hosp Infect* 54(4):288–293
338. Yebenes JC, Serra-Prat M (2008) Clinical use of disinfectable needle-free connectors. *Am J Infect Control* 36(10):S17.e1–S17.e4
339. Kellerman S, Shay DK, Howard J et al (1996) Bloodstream infections in home infusion patients: the influence of race and needleless intravascular access devices. *J Pediatr* 129(5):711–717
340. Rupp ME, Sholtz LA, Jourdan DR et al (2007) Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Infect Dis* 44(11):1408–1414
341. Wheeler DS, Giaccone M, Hutchinson N et al (2012) An unexpected increase in catheter-associated bloodstream infections at a children's hospital following introduction of the Spiros closed male connector. *Am J Infect Control* 40(1):48–50
342. Cookson ST, Ihrig M, O'Mara EM et al (1998) Increased bloodstream infection rates in surgical patients associated with variation from recommended use and care following implementation of a needleless device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19(1):23–27
343. Maragakis LL, Bradley KL, Song X et al (2006) Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(1):67–70
344. McKee C, Berkowitz I, Cosgrove SE et al (2008) Reduction of catheter-associated bloodstream infections in pediatric patients: experimentation and reality. *Pediatr Crit Care Med* 9(1):40–46
345. Bouza E, Munoz P, Lopez-Rodriguez J et al (2003) A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect* 54(4):279–287
346. Esteve F, Pujol M, Limon E et al (2007) Bloodstream infection related to catheter connections: a prospective trial of two connection systems. *J Hosp Infect* 67(1):30–34
347. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K (2013) Needleless closed system does not reduce central venous catheter-related bloodstream infection: a retrospective study. *Int Surg* 98(1):88–93
348. Btaiche IF, Kovacevich DS, Khalidi N, Papke LF (2011) The effects of needleless connectors on catheter-related bloodstream infections. *Am J Infect Control* 39(4):277–283
349. Niel-Weise BS, Daha TJ, van den Broek PJ (2006) Is there evidence for recommending needleless closed catheter access systems in guidelines? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 62(4):406–413
350. Yebenes JC, Vidaur L, Serra-Prat M et al (2004) Prevention of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients using a disinfectable, needle-free connector: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control* 32(5):291–295
351. Field K, McFarlane C, Cheng AC et al (2007) Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(5):610–613
352. Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR (2007) Increased rate of catheter-related bloodstream infection associated with use of a needleless mechanical valve device at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(6):684–688
353. Jarvis WR, Murphy C, Hall KK et al (2009) Health care-associated bloodstream infections



- associated with negative- or positive-pressure or displacement mechanical valve needleless connectors. *Clin Infect Dis* 49(12):1821–1827
354. Danzig LE, Short LJ, Collins K et al (1995) Bloodstream infections associated with a needleless intravenous infusion system in patients receiving home infusion therapy. *JAMA* 273(23):1862–1864
355. Do AN, Ray BJ, Banerjee SN et al (1999) Bloodstream infection associated with needleless device use and the importance of infection-control practices in the home health care setting. *J Infect Dis* 179(2):442–448
356. Edgar KJ (2009) Does the evidence support the SHEA-IDSIA recommendation on the use of positive-pressure mechanical valves? *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(4):402–403
357. Curran E (2016) Outbreak column 19: needleless connectors (NCs) tales from nine outbreaks. *J Infect Prev* 17(5):241–247
358. Food and Drug Administration (FDA) (2010) Positive displacement Needleless connectors and bloodstream infections. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm221988.htm>. Zugegriffen: 6 Dez 2016
359. Casey A, Karpanen T, Nightingale P, Elliott T (2015) An in vitro comparison of microbial ingress into 8 different needleless IV access devices. *J Infus Nurs* 38(1):18–25
360. Harnage S (2012) Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs* 21(21):S6
361. Adams D, Karpanen T, Worthington T, Lambert P, Elliott TS (2006) Infection risk associated with a closed luer access device. *J Hosp Infect* 62(3):353–357
362. Hong H, Morrow DF, Sandora TJ, Priebe GP (2013) Disinfection of needleless connectors with chlorhexidine-alcohol provides long-lasting residual disinfectant activity. *Am J Infect Control* 41(8):e77–e79
363. Trautmann M, Kreutzberger M, Bobic R, Regnath T (2012) Disinfection of a needleless connector with alcohol-based disinfectant wipes – an experimental study. *Hyg Med* 37(9):354–359
364. Trautmann M, Moosbauer S, Schmitz FJ, Lepper PM (2004) Experimental study on the safety of a new connecting device. *Am J Infect Control* 32(5):296–300
365. Simmons S, Bryson C, Porter S (2011) „Scrub the hub“: cleaning duration and reduction in bacterial load on central venous catheters. *Crit Care Nurs Q* 34(1):31–35
366. Casey AL, Karpanen TJ, Nightingale P, Cook M, Elliott TS (2012) Microbiological comparison of a silver-coated and a non-coated needleless intravascular connector in clinical use. *J Hosp Infect* 80(4):299–303
367. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R (1985) Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 21(3):357–360
368. Lockman JL, Heitmiller ES, Ascenzi JA, Berkowitz I (2011) Scrub the hub! Catheter needleless port decontamination. *Anesthesiology* 114(4):958
369. Sitges-Serra A, Hernandez R, Maestro S, Pi-Suner T, Garces JM, Segura M (1997) Prevention of catheter sepsis: the hub. *Nutrition* 13(4 Suppl):305–355
370. Sitges-Serra A, Puig P, Linares J et al (1984) Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter-related sepsis due to coagulase negative staphylococci during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 8(6):668–672
371. Oto J, Nishimura M, Morimatsu H et al (2007) Comparison of contamination between conventional three-way stopcock and needleless injection device: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 13(10):CR417–CR421
372. Moureau NL, Flynn J (2015) Disinfection of needleless connector hubs: clinical evidence systematic review. *Nurs Res Pract* 2015:796762
373. Macias AE, Munoz JM, Herrera LE et al (2004) Nosocomial pediatric bacteremia: the role of intravenous set contamination in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(3):226–230
374. Mahieu LM, De Dooy JJ, De Muynck AO, Van Melckebeke G, Ieven MM, Van Reempts PJ (2001) Microbiology and risk factors for catheter exit-site and -hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22(6):357–362
375. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO (2001) Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 48(1):20–26
376. Rupp ME, Yu S, Huerta T et al (2012) Adequate disinfection of a split-septum needleless intravascular connector with a 5-second alcohol scrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(7):661–665
377. Kaler W, Chinn R (2007) Successful disinfection of needleless access ports: a matter of time and friction. *J Assoc Vasc Access* 12(3):140–142
378. Casey AL, Lambert PA, Elliott TS (2006) Is there evidence for recommending needleless closed catheter access systems in guidelines? *J Hosp Infect* 64(4):405–406
379. Kuriakose S, Grüter B, Exner M, Gemein S, Gebel J (2015) Evaluierung der mikrobiellen Dichtigkeit von Closed System Transfer Devices am Beispiel eines nadelfreien Ventilkonnektors. *Hyg Med* 40(7/8):236–240
380. Menyhay SZ, Maki DG (2006) Disinfection of needleless catheter connectors and access ports with alcohol may not prevent microbial entry: the promise of a novel antiseptic-barrier cap. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(1):23–27
381. Menyhay SZ, Maki DG (2008) Preventing central venous catheter-associated bloodstream infections: development of an antiseptic barrier cap for needleless connectors. *Am J Infect Control* 36(10):S174.e1–S174.e5
382. Engelhart S, Exner M, Simon A (2015) In vitro study on the disinfectability of two split-septum needle-free connection devices using different disinfection procedures. *GMS Hyg Infect Control* 10:Doc17
383. Simon A, Trautmann M (2008) [Needleless connection valves-commentary from a clinical perspective]. *Dtsch Med Wochenschr* 133(5):206–208
384. Salzman MB, Isenberg HD, Rubin LG (1993) Use of disinfectants to reduce microbial contamination of hubs of vascular catheters. *J Clin Microbiol* 31(3):475–479
385. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG (1993) A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 167(2):487–490
386. Salzman MB, Rubin LG (1997) Relevance of the catheter hub as a portal for microorganisms causing catheter-related bloodstream infections. *Nutrition* 13(4 Suppl):155–175
387. Holroyd JL, Paulus DA, Rand KH, Enneking FK, Morey TE, Rice MJ (2014) Universal intravenous access cleaning device fails to sterilize stopcocks. *Anesth Analg* 118(2):333–343
388. Sannah S, Clones B, Munoz J, Montecalvo M, Parvez B (2010) A multimodal approach to central venous catheter hub care can decrease catheter-related bloodstream infection. *Am J Infect Control* 38(6):424–429
389. Soothill JS, Bravery K, Ho A, Macqueen S, Collins J, Lock P (2009) A fall in bloodstream infections followed a change to 2 % chlorhexidine in 70 % isopropanol for catheter connection antisepsis: a pediatric single center before/after study on a hemopoietic stem cell transplant ward. *Am J Infect Control* 37(8):626–630
390. Loftus RW, Brindeiro BS, Kispert DP et al (2012) Reduction in intraoperative bacterial contamination of peripheral intravenous tubing through the use of a passive catheter care system. *Anesth Analg* 115(6):1315–1323
391. Loftus RW, Patel HM, Huysman BC et al (2012) Prevention of intravenous bacterial injection from health care provider hands: the importance of catheter design and handling. *Anesth Analg* 115(5):1109–1119
392. Munoz-Price LS, Dezfulian C, Wyckoff M et al (2012) Effectiveness of stepwise interventions targeted to decrease central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 40(5):1464–1469
393. Horvath B, Norville R, Lee D, Hyde A, Gregurich M, Hockenberry M (2009) Reducing central venous catheter-related bloodstream infections in children with cancer. *Oncol Nurs Forum* 36(2):232–238
394. Bishay M, Retrosi G, Horn V et al (2011) Chlorhexidine antiseptics significantly reduces the incidence of sepsis and septicemia during parenteral nutrition in surgical infants. *J Pediatr Surg* 46(6):1064–1069
395. Smith JS, Kirksey KM, Becker H, Brown A (2011) Autonomy and self-efficacy as influencing factors in nurses' behavioral intention to disinfect needleless intravenous systems. *J Infus Nurs* 34(3):193–200
396. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL (2009) How active resisters and organizational constipators affect health care-acquired infection prevention efforts. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 35(5):239–246
397. Buchman AL, Spapperi J, Leopold P (2009) A new central venous catheter cap: decreased microbial growth and risk for catheter-related bloodstream infection. *J Vasc Access* 10(1):11–21
398. Maki DG (2010) In vitro studies of a novel antimicrobial luer-activated needleless connector for prevention of catheter-related bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 50(12):1580–1587
399. Sweet MA, Cumpston A, Briggs F, Craig M, Hamadani M (2012) Impact of alcohol-impregnated port protectors and needleless neutral pressure connectors on central line-associated bloodstream infections and contamination of blood cultures in an inpatient oncology unit. *Am J Infect Control* 40(10):931–934
400. Wright MO, Hebden JN, Allen-Bridson K, Morrell GC, Horan T (2010) Healthcare-associated infections studies project: an American Journal of Infection Control and National Healthcare Safety Network data quality collaboration. *Am J Infect*

- Control 38(5):416–418
401. Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, Morrison A, Rankin K, Nagy S (2005) Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003588
402. Ullman AJ, Cooke ML, Gillies D et al (2013) Optimal timing for intravascular administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD003588
403. Matlow AG, Kitai I, Kirpalani H et al (1999) A randomized trial of 72- versus 24-hour intravenous tubing set changes in newborns receiving lipid therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(7):487–493
404. Robert Koch-Institut (2016) Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik – Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI. *Epid Bull* 20:173–178
405. Bhakdi S, Kramer I, Siegel E, Jansen B, Exner M (2012) Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. *Med Microbiol Immunol* 201(2):231–237
406. Raad I, Hanna HA, Awad A et al (2001) Optimal frequency of changing intravenous administration sets: is it safe to prolong use beyond 72 hours? *Infect Control Hosp Epidemiol* 22(3):136–139
407. Simon A, Fleischhack G, Wiszniewsky G, Hasan C, Bode U, Kramer MH (2006) Influence of prolonged use of intravenous administration sets in paediatric cancer patients on CVD-related bloodstream infection rates and hospital resources. *Infection* 34(5):258–263
408. Macias AE, de Leon SP, Huertas M et al (2008) Endemic infusate contamination and related bacteremia. *Am J Infect Control* 36(1):48–53
409. Macias AE, Huertas M, de Leon SP et al (2010) Contamination of intravenous fluids: a continuing cause of hospital bacteremia. *Am J Infect Control* 38(3):217–221
410. Pan A, Dolcetti L, Barosi C et al (2006) An outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections associated with misuse of drug vials in a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(1):79–82
411. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, Thiesen J, Krämer I (2013) ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. *Krankenhauspharmazie* 34(2):93–106
412. Council of Europe, Committee of Ministers (2009) Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. In: *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (Hrsg) Expert Workshop. Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients. Proceedings.*, Strasbourg, S 84–97
413. Apothekenbetriebsordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. September 1995 (BGBl. I S. 1195), die zuletzt durch Artikel 24 der Verordnung vom 6. März 2015 (BGBl. I S. 278) geändert worden ist. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/](http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/)
414. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (Hrsg) (2014) PIC/S PE 010-4: PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments
415. Rangel-Frausto MS, Higuera-Ramirez F, Martinez-Soto J, Rosenthal VD (2010) Should we use closed or open infusion containers for prevention of bloodstream infections? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 9:6
416. Franzetti F, Borghi B, Raimondi F, Rosenthal VD (2009) Impact on rates and time to first central vascular-associated bloodstream infection when switching from open to closed intravenous infusion containers in a hospital setting. *Epidemiol Infect* 137(7):1041–1048
417. Maki DG, Rosenthal VD, Salomao R, Franzetti F, Rangel-Frausto MS (2011) Impact of switching from an open to a closed infusion system on rates of central line-associated bloodstream infection: a meta-analysis of time-sequence cohort studies in 4 countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(1):50–58
418. Lopez-Briz E, Ruiz-Garcia V (2005) [Effectiveness of heparin versus NaCl 0.9 % in central venous catheter flushing. A systematic review]. *Farm Hosp* 29(4):258–264
419. Bertoglio S, Rezzo R, Merlo FD et al (2013) Pre-filled normal saline syringes to reduce totally implantable venous access device-associated bloodstream infection: a single institution pilot study. *J Hosp Infect* 84(1):85–88
420. Wiersma P, Schillie S, Keyserling H et al (2010) Catheter-related polymicrobial bloodstream infections among pediatric bone marrow transplant outpatients – Atlanta, Georgia, 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(5):522–527
421. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, Pollack MM (1995) Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 126(1):50–54
422. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T et al (2007) Use of heparin-coated central venous lines to prevent catheter-related bloodstream infection. *J Support Oncol* 5(6):273–278
423. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S et al (2005) Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 23(31):7864–7870
424. Jack T, Boehne M, Brent BE et al (2012) In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 38(6):1008–1016
425. Jack T, Brent BE, Boehne M et al (2010) Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 36(4):707–711
426. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6(1):2–8
427. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B (2005) Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 56(5):951–953
428. Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, Farrington K (2003) Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 51(4):849–855
429. Segarra-Newnham M, Martin-Cooper EM (2005) Antibiotic lock technique: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 39(2):311–318
430. Safdar N, Maki DG (2006) Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 43(4):474–484
431. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M (2008) Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 47(1):83–93
432. Snaterse M, Ruger W, Scholte Op RWJ, Lucas C (2010) Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect* 75(1):1–11
433. Parra D, Pena-Monje A, Coronado-Alvarez NM, Hernandez-Quero J, Parra-Ruiz J (2015) In vitro efficacy of daptomycin and teicoplanin combined with ethanol, clarithromycin or gentamicin as catheter lock solutions. *BMC Microbiol* 15:245
434. Aumeran C, Guyot P, Boisnoir M et al (2013) Activity of ethanol and daptomycin lock on biofilm generated by an in vitro dynamic model using real subcutaneous injection ports. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(2):199–206
435. Chaudhury A, Rangineni J, Venkatramana B (2012) Catheter lock technique: in vitro efficacy of ethanol for eradication of methicillin-resistant staphylococcal biofilm compared with other agents. *FEMS Immunol Med Microbiol* 65(2):305–308
436. Qu Y, Istivan TS, Daley AJ, Rouch DA, Deighton MA (2009) Comparison of various antimicrobial agents as catheter lock solutions: preference for ethanol in eradication of coagulase-negative staphylococcal biofilms. *J Med Microbiol* 58(Pt 4):442–450
437. Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW et al (2002) Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 46(6):1674–1679
438. Traub WH, Leonhard B, Bauer D (1993) Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and diverse *Enterobacteriaceae*. *Chemotherapy* 39(5):322–330
439. Schlicht A, Fleischhack G, Herdeis C, Simon A (2009) In vitro investigation of the exposure time necessary to yield a 5 log reduction of clinically relevant bacteria by a taurolidine containing antimicrobial catheter lock solution. *Hyg Med* 34(9):343–345
440. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L et al (2010) A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 55(6):1060–1068
441. Taylor C, Cahill J, Gerrish M, Little J (2008) A new haemodialysis catheter-locking agent reduces infections in haemodialysis patients. *J Ren Care* 34(3):116–120
442. Betjes MG, van Agteren M (2004) Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-aurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 19(6):1546–1551
443. Allon M (2004) Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 44(5):779–791
444. Allon M (2003) Prophylaxis against dialysis

- catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis* 36(12):1539–1544
445. Quarello F, Forneris G (2002) Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 20(1):87–92
446. Toure A, Lauerjat M, Peraldi C et al (2012) Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 31(4):567–570
447. Chu HP, Brind J, Tomar R, Hill S (2012) Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with Taurolidine line lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(4):403–407
448. Wanten GJA, Bisseling TM (2011) Responding letter to editor – Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 30(3):401–401
449. Cullis PS, McKee RF (2011) Taurolidine lock – experience from the West of Scotland. *Clin Nutr* 30(3):399–400
450. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ (2010) Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 29(4):464–468
451. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN (2005) Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 24(3):462–465
452. Jurewitsch B, Lee T, Park J, Jeejeebhoy K (1998) Taurolidine 2 % as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22(4):242–244
453. Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y (2014) Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis. *Blood Purif* 37(3):179–187
454. Bradshaw JH, Puntis JW (2008) Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(2):179–186
455. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E (2014) Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line-associated bloodstream infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 59(12):1741–1749
456. Cober MP, Johnson CE (2007) Stability of 70 % alcohol solutions in polypropylene syringes for use in ethanol-lock therapy. *Am J Health Syst Pharm* 64(23):2480–2482
457. Chaudhary M, Bilal MF, Du W, Chu R, Rajpurkar M, McGrath EJ (2014) The impact of ethanol lock therapy on length of stay and catheter salvage in pediatric catheter-associated bloodstream infection. *Clin Pediatr (Phila)* 53(11):1069–1076
458. Pieroni KP, Nespor C, Ng M et al (2013) Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 28(2):226–231
459. Rajpurkar M, McGrath E, Joyce J, Boldt-MacDonald K, Chitlur M, Lusher J (2014) Therapeutic and prophylactic ethanol lock therapy in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 20(1):52–57
460. Vassallo M, Dunais B, Roger PM (2015) Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection* 43(4):389–398
461. Handrup MM, Fuursted K, Funch P, Moller JK, Schroder H (2012) Biofilm formation in long-term central venous catheters in children with cancer: a randomized controlled open-labelled trial of taurolidine versus heparin. *APMIS* 120(10):794–801
462. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM (2013) Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 60(1):18–25
463. Schilcher G, Schlagenhauf A, Schneditz D et al (2013) Ethanol causes protein precipitation – new safety issues for catheter locking techniques. *PLOS ONE* 8(12):e84869
464. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW (2012) Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics* 129(2):318–329
465. Mermel LA, Alang N (2014) Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 69(10):2611–2619
466. Bell AL, Jayaraman R, Vercaigne LM (2006) Effect of ethanol/trisodium citrate lock on the mechanical properties of carbothane hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 65(5):342–348
467. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG (2005) The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26(8):708–714
468. Mouw E, Chessman K, Leshner A, Tagge E (2008) Use of an ethanol lock to prevent catheter-related infections in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 43(6):1025–1029
469. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB (2007) Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31(4):302–305
470. Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y (2011) Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J Pediatr Surg* 46(5):951–956
471. Cober MP, Kovacevich DS, Teitelbaum DH (2011) Ethanol-lock therapy for the prevention of central venous access device infections in pediatric patients with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35(1):67–73
472. John BK, Khan MA, Speerhas R et al (2012) Ethanol lock therapy in reducing catheter-related bloodstream infections in adult home parenteral nutrition patients: results of a retrospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36(5):603–610
473. Tan M, Lau J, Guglielmo BJ (2014) Ethanol locks in the prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections. *Ann Pharmacother* 48(5):607–615
474. Perez-Granda MJ, Barrio JM, Munoz P et al (2014) Ethanol Lock therapy (E-Lock) in the prevention of Catheter-Related Bloodstream Infections (CR-BSI) after Major Heart Surgery (MHS): A randomized clinical trial. *PLOS ONE* 9(3):e91838
475. Broom JK, Krishnasamy R, Hawley CM, Playford EG, Johnson DW (2012) A randomised controlled trial of Heparin versus EthAnol Lock TherapY for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients – the HEALTHY-CATH trial. *BMC Nephrol* 13:146
476. Sanders J, Pithie A, Ganly P et al (2008) A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 62(4):809–815
477. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6a des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2229) geändert worden ist. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg>
478. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2001) Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung von § 23 IfSG). Vorwort des Robert Koch-Instituts zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt* 44(5):523–536
479. Robert Koch-Institut (RKI) (2013) Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt* 56(4):580–583
480. Gastmeier P, Schwab F, Behnke M, Geffers C (2011) Wenige Blutkulturproben – wenige Infektionen. *Anaesthesist* 60(20):902–907
481. Lin MY, Hota B, Khan YM et al (2010) Quality of traditional surveillance for public reporting of nosocomial bloodstream infection rates. *JAMA* 304(18):2035–2041
482. Niedner MF (2010) The harder you look, the more you find: Catheter-associated bloodstream infection surveillance variability. *Am J Infect Control* 38(8):585–595
483. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F et al (2008) Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect* 70(Suppl 1):11–16
484. Gastmeier P, Behnke M, Breier AC et al (2012) [Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing : Experiences from the German national nosocomial infection surveillance system (KISS) and from other surveillance systems]. *Bundesgesundheitsblatt* 55(11–12):1363–1369
485. Zuschneid I, Rucker G, Schoop R et al (2010) Representativeness of the surveillance data in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31(9):934–938
486. Marschall J (2008) Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 36(10):S172.e5–S172.e8
487. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Ruden H, Gastmeier P (2003) Reducing central venous catheter-associated primary bloodstream infections in intensive care units is possible: data from the German nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(7):501–505
488. Gastmeier P, Schwab F, Sohr D, Behnke

- M, Geffers C (2009) Reproducibility of the surveillance effect to decrease nosocomial infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(10):993–999
489. Eckmanns T, Bessert J, Behnke M, Gastmeier P, Ruden H (2006) Compliance with antiseptic hand rub use in intensive care units: the Hawthorne effect. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(9):931–934
490. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C (2013) [Deficits in central venous catheter associated bloodstream infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 138(34–35):1711–1716
491. Hansen S, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P (2013) [Compliance with national guidelines for the prevention of central venous catheter-associated-infections in German intensive care units]. *Dtsch Med Wochenschr* 138(34–35):1706–1710
492. Hansen S, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P, PROHIBIT Consortium (2014) Prävention zentraler Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen: Organisationskulturelle Aspekte in deutschen Krankenhäusern. *Hyg Med* 39(7/8):268–273
493. De Bono S, Helling G, Borg MA (2014) Organizational culture and its implications for infection prevention and control in healthcare institutions. *J Hosp Infect* 86(1):1–6
494. Brannigan ET, Murray E, Holmes A (2009) Where does infection control fit into a hospital management structure? *J Hosp Infect* 73(4):392–396
495. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM (2009) Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect* 73(1):1–14
496. Vonberg RP, Groneberg K, Geffers C, Ruden H, Gastmeier P (2005) [Infection control measures in intensive care units: Results of the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS)]. *Anaesthesist* 54(10):975–982
497. Parneix P (2015) How infection control teams can assess their own performance and enhance their prestige using activity and outcome indicators for public reporting. *J Hosp Infect* 89(4):328–330
498. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C (2014) Time-series analysis to observe the impact of a centrally organized educational intervention on the prevention of central-line-associated bloodstream infections in 32 German intensive care units. *J Hosp Infect* 87(4):220–226
499. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Daschner F, Ruden H (2000) Are nosocomial infection rates in intensive care units useful benchmark parameters? *Infection* 28(6):346–350
500. Gurses AP, Murphy DJ, Martinez EA, Berenholz SM, Pronovost PJ (2009) A practical tool to identify and eliminate barriers to compliance with evidence-based guidelines. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 35(10):526–532
501. Robert Koch-Institut (2000) Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multi-resistenzen (§6 Abs. 3 und §23 Abs. 1 und 2 in Verbindung mit §4 Abs. 2 Nr. 2b IfSG). Rechtliche Voraussetzungen und Umsetzungsempfehlungen. *Bundesgesundheitsblatt* 43(11):887–890
502. Zuschneid I, Sohr D, Kohlhase C et al (2002) Accuracy of nosocomial infection (NI) data from Intensive Care Units (ICUs) within the German Nosocomial Infections Surveillance System. Fifth International Conference of the Hospital Infection Society, Edinburgh, 15–18 September.
503. Zuschneid I, Geffers C, Sohr D et al (2007) Validation of surveillance in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(4):496–499
504. Wright SB, Huskins WC, Dokholyan RS, Goldmann DA, Platt R (2003) Administrative databases provide inaccurate data for surveillance of long-term central venous catheter-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(12):946–949
505. Woeltje KF, McMullen KM, Butler AM, Goris AJ, Doherty JA (2011) Electronic surveillance for healthcare-associated central line-associated bloodstream infections outside the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(11):1086–1090
506. Aswani MS, Reagan J, Jin L, Pronovost PJ, Goeschel C (2011) Variation in public reporting of central line-associated bloodstream infections by state. *Am J Med Qual* 26(5):387–395
507. Karch A, Castell S, Schwab F et al (2015) Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol* 53(2):648–652
508. Sherertz RJ, Karchmer TB, Palavecino E, Bischoff W (2011) Blood drawn through valved catheter hub connectors carries a significant risk of contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(12):1571–1577
509. Gaur AH, Miller MR, Gao C et al (2013) Evaluating application of the national healthcare safety network central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a survey of pediatric intensive care and hematology/oncology units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(7):663–670
510. Gaur AH, Bundy DG, Gao C et al (2013) Surveillance of hospital-acquired central line-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: lessons learned, challenges ahead. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(3):316–320
511. Thompson ND, Yeh LL, Magill SS, Ostroff SM, Fridkin SK (2013) Investigating systematic misclassification of central line-associated bloodstream infection (CLABSI) to secondary bloodstream infection during health care-associated infection reporting. *Am J Med Qual* 28(1):56–59
512. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TS (2008) Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 8(12):763–776
513. Niel-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ (2007) Anti-infective-treated central venous catheters: a systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 33(12):2058–2068
514. Niel-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ (2008) Anti-infective-treated central venous catheters for total parenteral nutrition or chemotherapy: a systematic review. *J Hosp Infect* 69(2):114–123
515. Gilbert RE, Mok Q, Dwan K et al (2016) Impregnated central venous catheters for prevention of bloodstream infection in children (the CATCH trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10029):1732–1742
516. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M (1998) Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 316(7136):969–975