

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Kernklinik
Direktor: Prof. Dr. med. K Ullrich

Zentralvenenkatheter-Sepsis bei Neugeborenen.

Eine retrospektive Untersuchung von Juli 1997 bis Juni 1998

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Sabine Jordan

aus Hamburg

Hamburg, im Jahr 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: *5. Juni 2001*

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: *Prof. Dr. H.-P. Lichtwitz*

Referent: *Prof. Dr. H.H. Hellwege*

Korreferent: *Prof. Dr. K. Ulrich*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
1.1	Erläuterung der Thematik	2
1.2	Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes	4
1.3	Problemstellung.....	6
1.4	Ziel der Arbeit.....	7
2	Materialien und Methoden	7
2.1	Angaben zum Untersuchungsgut	8
3	Befunde	9
3.1	Gegenüberstellung der peripheren Blutkulturen und Zentralvenenkatheterspitze.....	15
3.2	Ausführliche Darstellung der Fälle mit in der Blutkultur „pure growth of a single organism“	16
4	Diskussion	19
4.1	Studienzusammensetzung.....	19
4.2	Diskussion der Blutergebnisse.....	19
4.3	Diskussion der Kathetersepsis	20
4.4	Zur Entfernung des Zentralvenenkatheters.....	21
4.5	Diskussion der CRS-Rate	22
4.6	Weitergehende Fragen.....	27
4.7	Diskussion der verwendeten Antibiotika-Therapie	28
4.8	Relevanz von CNS.....	31
5	Schlußfolgerungen	33
6	Zusammenfassung	35
7	Literaturverzeichnis	36
8	Anhang	
9	Danksagung	
10	Lebenslauf	
11	Erklärung	

1 Einleitung

In der Neonatologie ist der Arzt häufig im Grenzbereich ethischer Verantwortung in Hinblick auf die Lebenserhaltung des Menschen tätig. Bei Frühgeborenen handelt es sich um einzigartig vulnerable Geschöpfe, die im besonderen auf das vollkommene Ineinandergreifen von ärztlicher Erfahrung und technischer Entwicklung angewiesen sind. Die eigenen Erfahrungen im Umgang mit Frühgeborenen gaben den Anstoß für diese Studie, die auf eine Vereinheitlichung von Klinik und Wissenschaft bei der Diagnose und Abwehr von Komplikationen der häufig unumgänglichen parenteralen Ernährung Frühgeborener abzielt. Mit ihr verbindet sich die Hoffnung, einen Erkenntnisbeitrag zu leisten, der der Behandlung von Frühgeborenen zu höherer Qualität verhilft.

Die Studien wurden in dem Zeitraum Juli 1997 bis Juni 1998 am City Hospital, Neonatologie-Intensivstation, in Birmingham, das zu den führenden Neonatologie-Zentren in Großbritannien gehört, durchgeführt. Mit bis zu 3500 Geburten im Jahr sowie einem Anteil von 40 % weiterer TPN-Patienten (total parenterale Ernährung = TPN) aus umliegenden Kliniken boten sich hier sehr gute Bedingungen für die Wahl eines ausreichend großen Studienkollektivs in dem zur Verfügung stehenden Zeitraum.

1.1 Erläuterung der Thematik

Neugeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (<750g) verbringen lange Zeiträume auf den Neugeborenen-Intensivstationen. Hierbei ist eine ununterbrochene intravenöse Ernährung, wie Totale Parenterale Ernährung via Zentralvenenkatheter für deren Überleben und Gedeihen über lange Zeiträume unerlässlich. Angemessene Ernährung ist wichtig in der Neugeborenenperiode, da es unter anderem das Hirnwachstum beeinflusst. Eine kritischer Zeitabschnitt für das Hirnwachstum ist vom Ende der Fetalperiode bis zum Ende des zweiten Lebensjahrs (Chathas). Einen hohen Stellenwert hat insofern die Zentralvenenkatheter Applikation, die inzwischen einen unverzichtbaren Bestandteil für das Behandeln von Frühgeborenen darstellt und daher eine hohe klinische Relevanz hat.

Weitere Erkenntnisse über Anwendung und Komplikationen des Zentralvenenkatheters sind insofern für den Arzt wertvoll. Insbesondere die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis bei Neugeborenen ist im klinischen Alltag schwierig zu diagnostizieren. Vor diesem Hintergrund wurde der Schwerpunkt dieser Studie auf diese Problematik gesetzt.

Im geschichtlichen Rückblick wurden perkutane Zentralvenenkatheter (PCVC) seit den 70er Jahren bei Neugeborenen appliziert. Diese ersetzen die bis dann hauptsächlich angewendete chirurgische „venous cutdown procedure“. Der Gebrauch von „cuffed,

tunnelled silicone catheters“ wurden von Broviac 1973 eingeführt und 1979 von Hickman modifiziert. Dies führte zu einer wesentlichen Verbesserung im Management der Patienten, die prolongierte intravenöse Zugänge und parenterale Flüssigkeitstherapie benötigten. Es wurden auch Nabelvenenkatheter für prolongierte parenterale Flüssigkeitstherapie genutzt. In den 80igern wurde der Perkutane Zentralvenenkatheter (PCVC) die übliche Methode in den Neugeborenenstationen. Für hier nicht betrachtete Kurzzeitanwendungen besteht darüber hinaus die Möglichkeit eines peripheren intravenösen Zugangs.

Der PCVC ist auch heute noch die Methode der ersten Wahl, da sie kostengünstiger und weniger traumatisch ist als der zentrale Broviac-Katheter. PCVC ist damit die meist angewendete Methode zur parenteralen Ernährung mit minimaler Störung von kranken Neugeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (VLBW) (z.B. Cairns oder Chathas). Damit kommen den spezifischen Problemen dieser Methode eine hohe klinische Bedeutung zu, die sich auch umfangreich in der neonatologischen Fachliteratur widerspiegeln:

Nach Salzman ist die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis („catheter related sepsis“ = CRS) eine wichtige Ursache von Mortalität und Morbidität von hospitalisierten Patienten. Collignon bestätigt, daß die Zentralkatheter assoziierte Sepsis ein gängiges Problem ist und meint, daß es naheliegend ist, daß mit dem zunehmendem Einsatz dieser Katheter die Infektionsrate weiter zunehmen wird. Bis heute stehen lebensbedrohende Komplikationen mit dem Zentralvenenkatheter im Zusammenhang. Die Diagnose von Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis wird in der Literatur noch immer kontrovers diskutiert mangels klinischer und laborchemischer Kriterien. Gewöhnlich wird die Diagnose determiniert mittels einer Kombination von klinischen und microbiologischen Befunden.

In der Literaturübersicht von Trotter über Definitionen von der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis wird klar, daß sehr viele verschiedene Definitionen für dieses Phänomen angewendet werden. Die am meisten gebräuchliche Definition für CRS in den U.S. Neugeborenenstationen ist positive periphere Blutkultur bei positiver Kultur der Spitze des Zentralvenenkatheters (nach Trotter). Die präzisere labordiagnostische Bestimmung der CRS wäre eine quantitative Blutkulturbestimmung. Diese sind jedoch sehr zeit- und kostenintensiv und außerhalb der Routinearbeitszeiten nur selten durchführbar. Insofern bleiben quantitative Blutkulturbestimmungen eher Forschungsprojekten vorbehalten. Eine Literaturübersicht und Standortbestimmung der

gebräuchlichen Definitionen ist zunächst notwendig um meine Ergebnisse einordnen und diskutieren zu können.

1.2 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes

Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis bei Neugeborenen ist ein signifikantes Problem. Shaw stellte schon 1973 fest, daß Infektionen eine übliche und gefährliche Komplikation von Zentralvenenkathetern von Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (LBW) sind. Es muß jedoch festgestellt werden, daß die damals genutzten Katheter andere waren als die heute applizierten. Ebenso unterscheidet sich heutzutage die Insertionstechnik. Dennoch ist die CRS nach wie vor ein großes Problem und verbreiteter Diskussionsgegenstand in neonatologischen Fachkreisen. Die Ätiologie der CRS und die Risikofaktoren sind weiterhin noch ungeklärt. Die Diagnose einer CRS wird von dem behandelnden Arzt gestellt, wenn der Zentralvenenkatheter die zugrundeliegende Ursache der Sepsis ist. Es ist sehr wichtig zwischen der zugrunde liegenden Ursache der Sepsis und dem Typ der Sepsis zu differenzieren; eine CRS muß von einer Neugeborenen Sepsis bei simultanen in situ befindlichen Zentralvenenkatheters unterschieden werden, so daß angemessene Schlußfolgerungen gezogen werden können hinsichtlich Sepsis-Ätiologie.

Aus vielen Gründen besteht für Frühgeborene ein erhöhtes Risiko nosokomialer Sepsis unabhängig von der simultanen Gegenwart eines in situ befindlichen Zentralvenenkatheters. Die Risikofaktoren schließen ein unreifes Immunsystem, reduzierte Hautintegrität, vermehrte Darmdurchlässigkeit, vielfältige invasive Prozeduren, und Exposition zu verschiedenen Pflegekräften, Ärzten sowie zu unterschiedlichen technischen Geräten. Nach Trotter ist es notwendig diese verschiedenen Risikofaktoren in einem Studienentwurf zu berücksichtigen. Die CRS-Rate wird in Prozent oder in Infektionsrate pro 1000 Kathetertagen beschrieben. Die CRS-Rate in Prozent bedeutet Infektionsrate in Prozent in Bezug auf die Anzahl der Neugeborenen, während die Infektionsrate pro 1000 Kathetertagen sozusagen korreliert wird zu der Anzahl von 1000 Kathetertagen in situ. In einer U.S. Studie war die PCVC Sepsis-Rate 19% (1989 –1994 an 565 Neugeborenen) oder 13,5 Infektionen pro 1000 Kathetertagen (Trotter).

In einem Übersichtsartikel von Trotter über U.S.-Studien an Neugeborenen von 1990 bis 1994 wurden die CRS-Rate mit 29% dokumentiert oder mit 15 Infektionen pro 1000 Kathetertagen.

Cairns untersuchte kürzlich die Sepsis-Rate in einer Studie mit 61 „very low birthweight“-Babys mit PCVC in situ. 31% der Babys entwickelten eine Sepsis mit positiver peripherer Blutkultur. Die CRS-Rate lag bei 21.2 Infektionen pro 1000 Kathetertagen.

Vyiyu beschreibt einer CRS-Rate von 2,5 %. Sadiq bestimmte eine CRS-Rate bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.5 kg als 20 pro 1000 Kathetertagen.

Es ist nicht bewiesen, ob der Katheter alleine oder die Katheterpflege und „maintenance procedures“ das Sepsisrisiko bei Neugeborenen erhöhen.

Eine weitere offene Frage ist, ob die CRS heutzutage immer noch ein Problem darstellt in den Neugeborenenstationen oder ob Verbesserungen der CRS-Rate zu verzeichnen sind. Collignon stellt fest, daß mit zunehmendem Gebrauch des Zentralvenenkatheters in der Neonatologie die Rate der CRS zunehmen wird. Im weiteren ist es interessant der Frage nachzugehen, welche Symptome oder auch laborchemischen Parameter in Beziehung stehen zu CRS.

In den vergangenen 2 Jahrzehnten wurden die Coagulase-Negative Staphylococci (CNS) die am meisten übliche Ursache von Nosokomialer Sepsis in den Neugeborenen-Intensivstationen. (Krediet). Infektionen mit CNS machen 55% der Infektionen in den Neugeborenen-Intensivstationen nach Stoll aus. CNS-Infektionen sind nach Barefield mit einer niedrigen Mortalität, aber mit einer signifikanten Morbidität assoziiert: Salzman beschreibt die CNS als die dominante Ursache der CRS in einem Viertel der Fälle. Nach D'Angio ist die Kolonisation mit diesem Organismus nach der ersten Lebenswoche bei Neugeborenen üblich.

CNS Infektionen sind assoziiert mit einem Zentralvenenkatheter. Häufig präsentieren sich die Babys mit indolenten Symptomen, können aber in vulnerablen Individuen eine schwerwiegende systemische Sepsis hervorrufen.

Die Diagnoseerstellung der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis ist schwierig da um die Eintrittspforte des Katheters gewöhnlich keine Entzündungszeichen sichtbar sind (Salzman).

Die CNS-Infektion ist selten eine direkte Todesursache. Sie ist eher assoziiert mit einer signifikanten Morbidität und verlängertem Stationsaufenthalt in der Neugeborenen-Station (Gray).

CNS tendieren in hohem Maße antibiotikaresistent zu sein. Dies spiegelt den weitgestreuten Gebrauch verschiedener Breitbandspektrum-Antibiotika in den Neugeborenenstationen.

Nosokomial erworbene CNS sind generell hochgradig resistente Bakterienstämme, häufig ausschließlich sensitiv gegenüber kräftigen und potentiell toxischen Glycopeptid-Antibiotika (z.B. Vancomycin) in vitro.

Wie oben beschrieben wird die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis in der Literatur verschieden definiert: Ebenso variieren diagnostische Kriterien für die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis. Trotter summiert alleine 8 verschiedene Definitionen die in den U.S. Neugeborenenstationen Anwendung finden.

Die Vielfalt an gebräuchlichen Definitionen für CRS erschwert einen Vergleich von Studienergebnissen und läßt konsistente diagnostische Kriterien sowie eine valide Kalkulationsmethode der CRS-Rate missen. Diese werden in der Diskussion ausführlich dargestellt.

1.3 Problemstellung

Nosokomial erworbene Sepsis ist ein verbreitetes Problem in Neugeborenen-Intensivstationen. Extrem Frühgeborene oder „VLBW infants“ haben insbesondere ein erhöhtes Risiko für nosokomial erworbene Sepsis und haben eine erhöhte Verweildauer auf den Neugeborenen Intensivstationen. Während dieser Zeit erhalten sie multiple Antibiotikabehandlungen bei bestehendem Sepsisverdacht oder bewiesener Sepsis. Ein erkannter besonderer Risikofaktor für nosokomial erworbene Sepsis in Frühgeborenen ist der in situ befindliche Zentralvenenkatheter.

CNS ist der häufigste in einer neonatal nosokomial erworbenen Sepsis vorkommende Mikroorganismus mit einem Vorkommen von positiven Blutkulturen in 55% bis zu 70% (Stoll et al, Gaynes et al, Hammerberg et al)). Bis zu 88% von Fällen von CNS Bakteriämien in Neugeborenen werden mit in situ befindlichen Zentralvenenkathetern assoziiert (Gaynes et al). Nosokomial erworbene CNS-Isolates zeigen einen hohen Level von Antibiotikaresistenz. Häufig sind sie ausschließlich sensitiv gegenüber Vancomycin in vitro. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, daß Behandlungen mit einem β -Lactam Antibiotikum noch immer klinisch effektiv sind gegen CNS Stämme, die Resistenz im Labor zeigen (Matrai-Kovalskis et al, Krediet et al). Mit zunehmender Sorge um das Überhandnehmen von Vancomycin resistenten Organismen ist es erstrebenswert den

Gebrauch von diesem Medikament auf den Neugeborenen-Intensivstationen möglichst zu reduzieren. Unter diesem Hintergrund wurde eine retrospektive Studie in der Neugeborenen Intensivstation des City Hospital, einem subregionalen Tertiären Referralzentrum in Birmingham durchgeführt, um die Inzidenz der Zentralvenenkatheter Sepsis-Rate zu bestimmen und anschließend Management und klinischen Verlauf zu beschreiben.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es die Inzidenz und klinischen Implikationen der Sepsis in Assoziation mit einem in situ befindlichen Zentralvenenkatheter bei Neugeborenen im Rahmen einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von einem Jahr zu bestimmen. Es wird die „catheter related sepsis“-Rate (CRS-Rate) dargestellt und vergleichend diskutiert. Management und klinischer Verlauf der Neugeborenen mit in situ befindlichen Zentralvenenkatheter werden beschrieben. Die Ergebnisse werden kritisch mit der aktuellen Literatur besprochen.

2 Materialien und Methoden

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wurden im City Hospital, Birmingham in Großbritannien, einem „tertiary subregional neonatal referral center“, retrospektiv Krankenakten von allen Neugeborenen mit einer positiven peripheren Blutkultur und einem in situ befindlichen Zentralvenenkatheter zwischen dem 1. Juli 1997 und dem 30. Juni 1998 gesichtet. Die bewährte Praxis dieses Neugeborenen Intensivzentrums ist, das während der Untersuchungsperiode alle Neugeborenen die Total Parenterale Ernährung (TPN) via eines Zentralvenenkatheters erhielten, dieser ausschließlich für die Infusion der TPN genutzt wurde. Eine „silicone long line“ (Epicutaneo-cava-katheter – Vygon) wurde via einer peripheren Vene entweder im Arm oder in das Bein insertiert, so daß die Katheterspitze in der Vena Cava Superior oder Inferior plaziert war. Der Zentralvenenkatheter wurde gemäß Applikationsprotokoll (Anhang 2) unter streng aseptischen Konditionen gelegt und gesichert mit einem transparenten Okklusivverband. Die Parenterale Ernährungsflüssigkeit wurde täglich unter sterilen Vorsichtsmaßnahmen gewechselt (Anhang 4). Zu keinem anderen Zweck wurde in den Zentralkatheter eingebrochen. Der Zentralvenenkatheter wurde ausschließlich für die Gabe von TPN genutzt und nicht für die Administration von anderen Medikamenten oder Flüssigkeitstherapien. In einigen Fällen, insbesondere bei den extrem Frühgeborenen,

wurde die TPN initial über einen Nabelvenenkatheter gegeben, der anschließend von einem Zentralvenenkatheter ersetzt wurde.

Während des Untersuchungszeitraums wurden 425 Neugeborene auf der Neugeborenen-Intensivstation stationär aufgenommen und 1330 Tage von neonataler Intensivversorgung zur Verfügung gestellt. 18 % der Aufnahmen waren entweder in-utero oder ex-utero Transporte von umliegenden Krankenhäusern. Die Details von allen Neugeborenen auf der Neugeborenen Intensivstation denen Totale Parenterale Ernährung (TPN) während des Untersuchungszeitraums verschrieben wurde, wurden von der Krankenhausapotheke zur Verfügung gestellt. Es wurden alle Akten der Neugeborenen, die mit TPN versorgt wurden und somit einen Zentralvenenkatheter in situ während des Untersuchungszeitraums hatten, individuell gesichtet und ausgewertet. Diese Patientenliste wurde mit der Liste der in der Mikrobiologie Abteilung dokumentierten Patienten der Neugeborenen-Intensivstation, die während des Untersuchungszeitraums eine positive periphere Blutkultur oder positive Kultur der Zentralvenenkatheterspitzen aufwies, kreuzkorreliert. Das Entfernen des Zentralvenenkatheters wird im Anhang 4 beschrieben. Das Auswahlkriterium war eine positive periphere Blut-Reinkultur („pure growth of a single organism“) innerhalb von 48 Stunden. Der Grund für dieses Auswahlkriterium ist das in keinem Falle eine Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis übersehen werden sollte. Die peripheren Blutkulturen wurden mit den Kulturen der Zentralvenenkatheterspitze verglichen. Klinische und laborchemische Daten wurden mit der Methode der deskriptiven Statistik beschrieben und korreliert zu der Insertion, in situ Lage und Entfernung des Zentralvenenkatheters.

2.1 Angaben zum Untersuchungsgut

Während der einjährigen retrospektiven Forschungsperiode erhielten 43 Neugeborene total parenterale Ernährung via einer „long line“. 41 Neugeborene erhielten TPN über einen Zentralvenenkatheter. Zwei Neugeborene erhielten TPN über einen Broviac-Katheter. 10 weitere Neugeborene erhielten TPN über einem peripherem intravenösen Zugang. Ein Neugeborener erhielt TPN über einem Nabelvenenkatheter.

Das Studienkollektiv bestand aus 41 Patienten, von denen 59% männlichen und 41% weiblichen Geschlechts waren. Das Gestationsalter zur Geburt der Patienten lag zwischen der 23 und der 40 vollendeten Schwangerschaftswoche. Der Median war 27 Schwangerschaftswochen. Das Geburtsgewicht lag zwischen 0,54 und 2,56 kg. Der Median-Wert betrug 0,87 kg.

Die Morbidität des Studienkollektivs wird in der Tabelle 1 übersichtlich dargestellt.

Morbidität des Studienkollektivs		
Kollektivgesamtheit	41	100%
Frühgeburtlichkeit	38	93%
IUGR	1	2%
RDS	34	83%
Länge der künstlichen Beatmung mean [Tage]	15,4	
Range [Tage]	1 - 46	
BPD	8	20%
Lungenblutung	9	22%
Pneumothorax	2	5%
PDA	4	10%
ASD/VSD/PDA	1	2%
Frühgeborenen-Gelbsucht	29	71%
Phototherapie	18	44%
Austauschtransfusion	1	2%
Nekrotisierende Enterokolitis	6	15%
Kolektomie	1	2%
Malrotation mit Volvulus	1	2%
CF Delta 508 / Mekoniumileus	1	2%
Ileale Atresie (Jejunostomie)	1	2%
G6PD-Mangel	3	7%
Thrombozytopenie	4	10%
Maternal antiphospholipid syndrome	1	2%
Alloimmune	2	5%
Gerinnungsstörung	5	12%
DIC	3	7%
Anämie	7	17%
Polyzythämie	1	2%
Intraventriculäre Blutung	6	15%
Posthämorrhagischer Hydrozephalus	1	2%
MRSA der Haut	1	2%
Klebsiella Harnwegsinfektion	1	2%
Mütterliche Windpocken (ZIG)	1	2%
Staphylococcal scalded skin syndrome/ Staphylococcal colitis/ Staphylococcal Sepsis	1	2%

Tabelle 1

3 Befunde

Während des Untersuchungszeitraums wurden 563 Blutkulturen an 236 Patienten der Neugeborenen-Intensivstation untersucht. Es wurden 45 positive Blutkulturen an 34

Patienten festgestellt, von denen 13 Patienten einen Zentralvenenkatheter in situ hatten bei der Feststellung der positiven Blutkultur. Von den 13 Patienten mit einem Zentralvenenkatheter in situ und einer positiven Blutkultur, wiesen 7 einen „pure growth of a single organism“ der peripheren Blutkultur auf und wurden von daher als klinisch signifikant betrachtet. Die klinischen Symptome und Verläufe dieser 7 Fälle werden unten ausführlich dargestellt.

Insgesamt wurden 41 Patienten während des Untersuchungszeitraum identifiziert, die einen Zentralvenenkatheter in situ hatten. Die Akten von 3 weiteren Patienten, die einen Zentralvenenkatheter in situ hatten und TPN während des Untersuchungszeitraums erhielten, standen nicht zur Verfügung und konnten somit in der Studie nicht berücksichtigt werden. Es waren 24 männliche und 17 weibliche Neugeborene (M/W = 1.4/1). Das Gestationsalter rangierte zwischen 23 und 40 Gestationswochen (Median 27 Wochen). Das Geburtsgewicht rangierte zwischen 540 g bis zu 2560 g (Median 870 g).Frühgeburtlichkeit lag bei 93% der Patienten vor (Tabelle 2).

Patientendemographie		
Studienkollektiv	41	100%
Geschlecht		
männlich	24	59%
weiblich	17	41%
Gestation		
Median [SSW]	27/40	
Range [SSW]	23/40 - 40/40	
Geburtsgewicht (kg)		
Median	0,87	
Range	0,54 - 2,56	

Tabelle 2

Das Alter der Patienten bei der Insertion des Zentralvenenkatheters war zwischen 1 und 43 Tagen und einem Mean von 6,14 Tagen (Tabelle 3).

Alter bei der Insertion in Tagen	
Mean	6,14
Range	1 - 43

Tabelle 3

Die Bestimmung der Blutergebnisse bei der Insertion des Zentralvenenkatheters, wie der weißen Blutkörperchen, der Neutrophilen, der Thrombozyten führte zu den in der Tabelle 4 dargestellten Ergebnissen.

Blutergebnisse bei der Zentralvenenkatheterinsertion	
WBC	
Mean [μ l]	12,24
Range [μ l]	2,5 - 40,1
Thrombocyten	
Mean [μ l]	169,11
Range [μ l]	33 - 713
Neutrophile	
Mean	34,5%
Range	3,6% - 61,7%

Tabelle 4

In der Tabelle 5 werden alle nach Insertion des Zentralvenenkatheters erfolgten Blutkulturuntersuchungen in Tagen dargestellt.

Blutkulturuntersuchung nach der Zentralvenenkatheterinsertion in Tagen	
Mean [Tage]	5,6
Range [Tage]	1 - 28

Tabelle 5

In der Tabelle 6 wird die Dauer des in situ verbleibenden Zentralvenenkatheters in Tagen nach Feststellung einer positiven peripheren Blutkultur dargestellt.

Zentralvenenkatheterentfernung nach Feststellung einer positiven Blutkultur	
Mean [Tage]	6,8
Range [Tage]	1 - 20

Tabelle 6

Die Verbleibdauer der Zentralvenenkatheter in situ in Tagen wird in der Tabelle 7 beschrieben.

Zentralvenenkatheter in situ in Tagen	
Mean [Tage]	10,7
Range [Tage]	2 - 26

Tabelle 7

Das Alter bei der Entfernung des Zentralvenenkatheters in Tagen wird in der Tabelle 8 dargelegt.

Alter bei der Entfernung des Zentralvenenkatheters in Tagen	
Mean [Tage]	17
Range [Tage]	5 - 41

Tabelle 8

Die Gründe für die Entnahme einer Blutkultur als Beitrag zu einem Sepsisscreening zum Ausschluß einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis werden in der Tabelle 9 übersichtlich dargestellt.

Gründe für die Entnahme einer Blutkultur (als Beitrag zum Sepsisscreening)	
Apnoe und Bradykardia	76%
Klinische Verschlechterung	59%
Erhöhter Beatmungsbedarf	48%
Metabolische Azidose	28%
Abdominelle Symptome	24%
Glucoseintoleranz	20%
Temperaturinstabilität	16%
Trombozytenabnahme	29%
WBC-Abnahme	7,3%
WBC-Erhöhung	7,3%
Gerinnungsveränderungen:	
PT/PTT-Verlängerung	17%
Blutdruckabfall	4,8%

Tabelle 9

Die Gründe für die Entfernung eines Zentralvenenkatheters werden in der Tabelle 10 dargelegt.

Gründe für die Entfernung des Zentralvenenkatheters		
Beendigung der TPN	34	82,0%
Entzündung der Kathetereintrittspforte (Blutkulturen und Kulturen der Hautabstriche negativ)	2	4,8%
Blockierter Zentralvenenkatheter	2	4,8%
Kontamination der TPN-Flüssigkeit	1	2,4%
Geschwollenes Bein	1	2,4%
Fehlerhafte Lage des Zentralvenenkatheters	1	2,4%
Unbekannt	1	2,4%

Tabelle 10

Die Mortalität bezogen auf Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis war während des einjährigen Untersuchungszeitraums 0% (Tabelle 11).

Mortalität
Kein Baby starb an einer CRS

Tabelle 11

Die Ergebnisse der berechneten Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis-Rate werden in der Tabelle 12 dargelegt.

Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis-Rate	
In Prozent in Bezug auf das Patientenkollektiv	17,1%
Pro 1000 Kathetertagen	16,1
In Prozent in Bezug auf Anzahl der Zentralvenenkatheter	16,7%

Tabelle 12

In dieser Studie waren 12,2 % der Patienten mit mehr als einem Zentralvenenkatheter versehen. Die verschiedenen Kombinationen der erfolgten Anwendungen werden in der Tabelle 13 übersichtlich dargelegt.

Neugeborene mit mehr als einem Zentralvenenkatheter		
Fünf Neugeborene (12,2 %) hatten mehr als einen Zentralvenenkatheter in situ um TPN zu erhalten. Die folgenden Kombinationen wurden sequentiell gebraucht:		
Zentralvenenkatheter und Broviac-Katheter	4	9,8%
Zentralvenenkatheter und Zentralvenenkatheter	1	2,4%
zusätzlich wurde folgende Kombination einbezogen		
Broviac und Broviac-Katheter	2	

Tabelle 13

Die Übersicht der Indikationen für eine Total Parenteralen Ernährung in dieser Studie wird in der Tabelle 14 dargelegt.

Indikation für TPN	
Frühgeborene	93%
NEC	13%
Intensivmedizinische Behandlung	81%
CF / Mekoniumileus	2,3%
Malrotation mit Volvulus	4,6%
Staphylococcal scalded skin syndrome	2,3%
ASD/VSD/PDA	2,3%
Ileale Atresie	2,3%

Tabelle 14

Die Ergebnisse der positiven Blutkulturen bei Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis werden in der Abbildung 1 dargestellt.

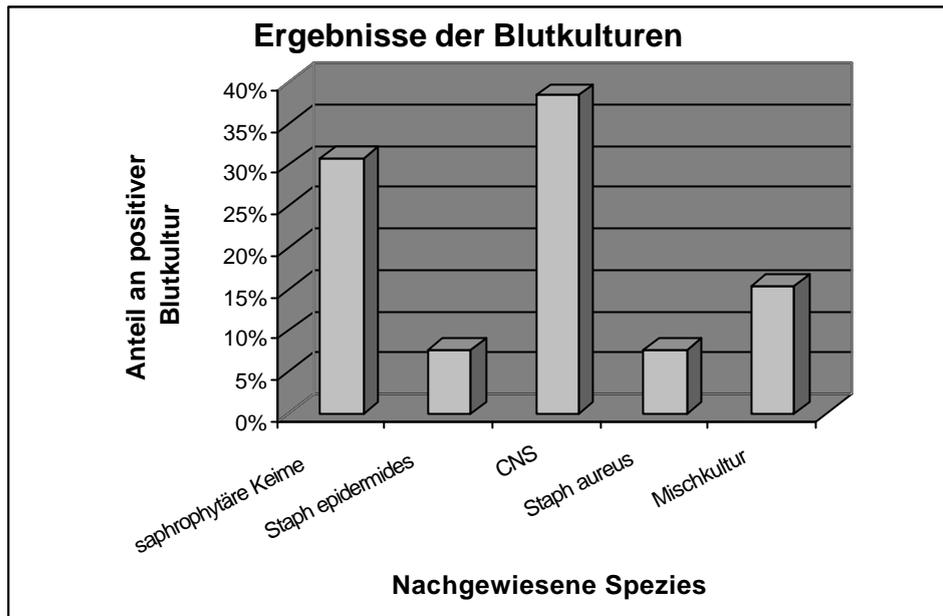


Abbildung 1

In der Abbildung 2 werden die eingesetzten Antibiotika dargestellt.

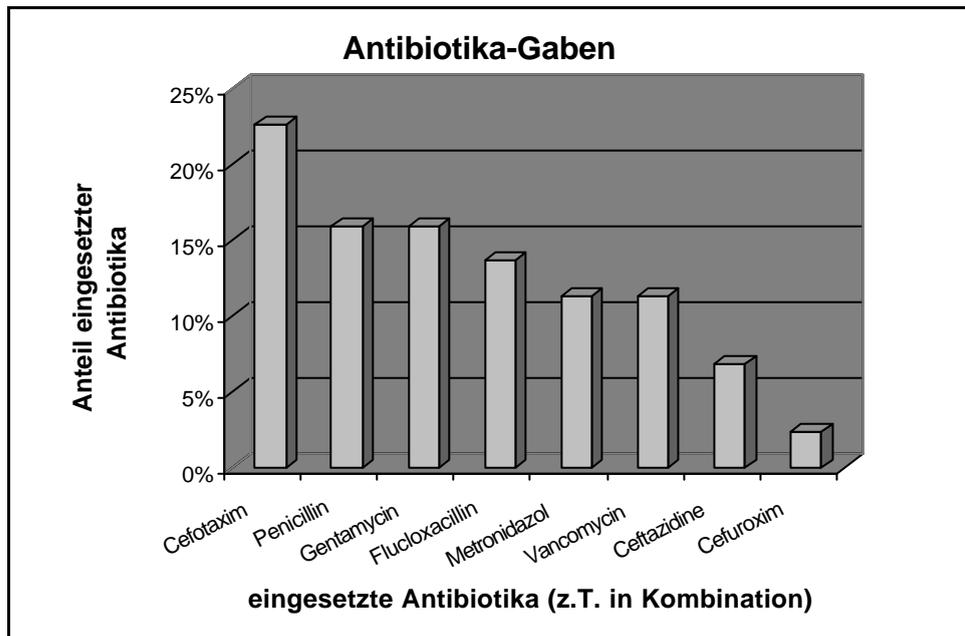


Abbildung 2

Die Dauer der Antibiotika Therapie in Tagen in Bezug auf die Anzahl behandelter Patienten wird in der Abbildung 3 dargestellt.

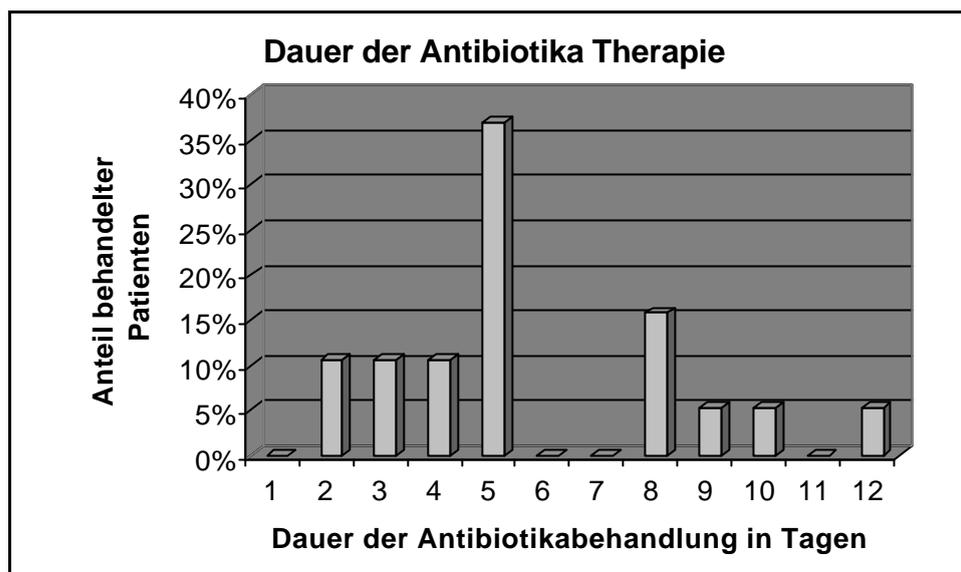


Abbildung 3

Während des Untersuchungszeitraums wurden für die empirische Behandlung einer vermuteten Sepsis die folgenden Kombinationen von Antibiotika eingesetzt:

1. Für die „early onset sepsis“ (innerhalb der ersten 48 Stunden im Leben des Neugeborenen) wurde Benzyl Penicillin und Gentamycin gewählt.
2. Für die „late onset sepsis“ (nach 48 Stunden im Leben eines Neugeborenen) wurde Cefuroxime und Flucloxacillin eingesetzt.

Cefotaxime ersetzte Cefuroxime in nachgewiesenen oder vermuteten Meningitiden. Metronidazole wurde additiv gegeben für die Behandlung von Nekrotisierender Enterokolitis. Vancomycin war reserviert für Neugeborene mit nachgewiesener Coagulase Negativer Staphylokokken Sepsis (bei reinem Wachstum von der Blutkultur oder endotrachealem Aspirat), bei denen nach initialer empirischer Antibiotika-Behandlung sich der klinische Zustand nicht besserte.

3.1 Gegenüberstellung der peripheren Blutkulturen und Zentralvenenkatheterspitze

In dieser Studie waren insgesamt 3 Kulturen der Zentralvenenkatheterspitzen (7,1 %) positiv. Nur in einem Fall (2,3%) wiesen die periphere Blutkultur und die Kultur der Zentralvenenkatheterspitze den selben Organismus auf, wobei dieser sich als „mixed skin flora“ (saphrophytäre Keime) bei klinisch stabilem Zustand darstellte. In einem anderen Fall zeigte die Kultur der Zentralvenenkatheterspitze Staph. Aureus bei negativer Blutkultur. In dem dritten Fall wuchs in der Kultur des Zentralvenenkatheters „scanty skin flora“ bei negativer peripherer Blutkultur. Kein Zentralvenenkatheter wurde wegen den

Symptomen einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis während des Untersuchungszeitraums entfernt. Für den klinischen Alltag ergibt die immanente Kulturbestimmung der Zentralvenenkatheterspitze eine gewisse Orientierung im Management des Patienten und sollte regelmäßig im simultanen Vergleich einer peripheren Blutkultur erfolgen. Im Anhang 4 wird das Protokoll der Zentralvenenkatheterentfernung beschrieben.

3.2 Ausführliche Darstellung der Fälle mit in der Blutkultur „pure growth of a single organism“

Fall 1

Männlicher Neugeborener. 25 SSW. Geburtsgewicht 870g. Ein percutaner Zentralvenenkatheter wurde am dritten Lebenstag gelegt. Eine Blutkultur wurde am 9. Lebenstag bestimmt wegen einer metabolischen Azidose und zunehmender Beatmungsbedürftigkeit. Ein Röntgenbild der Lunge stellte ein Lungenkollaps und eine Lungenentzündung dar. Empirische antibiotische Behandlung wurde mit Cefuroxime begonnen. In der Blutkultur wurde in der Folge „a pure growth“ von CNS nachgewiesen. Die Behandlung wurde nach 3 Tagen zu Ceftazidime gewechselt (der Grund hierfür ist unklar). Möglicherweise wollte man einer Kolonisation mit einem Gram-negativen Organismus, wie dem *Pseudomonas aeruginosa* zuvorkommen, da dieser Organismus als Hospitalkeim verbreitet war. Der Zentralvenenkatheter verblieb in situ und der klinische Zustand des Neugeborenen besserte sich.

Fall 2

Männlicher Neugeborener. 26 SSW. Geburtsgewicht 880g. Ein percutaner Zentralvenenkatheter wurde am 5. Lebenstag gelegt. Eine Blutkultur wurde am 6. Lebenstag bestimmt wegen zunehmendem Sauerstoffbedarf nach erfolgter Extubation. Ein Röntgenbild des Thorax stellte einen rechten oberen Lungenkollaps dar. CNS wurde vom oropharyngealem Sekret am 5. Lebenstag bestimmt. In der Blutkultur wuchs CNS. Antibiotische Behandlung wurde mit Benzyl-Penicillin und Gentamicin am ersten Lebenstag begonnen und für sieben Tage verabreicht. Ein Therapiewechsel wurde nicht vorgenommen und der Patient erholte sich klinisch.

Fall 3

Männlicher Neugeborener. 29 SSW. Geburtsgewicht 1025g. Ein perkutaner Zentralvenenkatheter wurde am 10. Lebenstag gelegt. Der klinische Zustand des Patienten

verschlechterte sich am selben Tag. Er entwickelte multiple bläschenhafte, erythematöse Hautläsionen. Die klinische Diagnose eines "Staphylococcal scalded skin syndromes" wurde gestellt. Kulturen vom Hautabstrich und in den Blutkulturen wuchsen am 10. Lebenstag „pure growth“ vom Staphylococcus aureus. Der Patient wurde mit Flucloxacillin behandelt, der Zentralvenenkatheter verblieb in situ und der Patient erholte sich vollständig. Dieser Fall war kein Fall einer CRS.

Fall 4

Männlicher Neugeborener. 36 SSW. Geburtsgewicht 2560g. Er wurde auf der Neugeborenen-Intensivstation am ersten Lebenstag zur intensiven Phototherapie aufgenommen wegen einer sehr hohen Hyperbilirubinämie. Ursache war eine ABO Blutgruppen-Inkompatibilität. Er entwickelte die klinischen und radiologischen Zeichen einer Nekrotisierenden Enterokolitis am 2. Lebenstag und es wurde empirisch mit der antibiotischen Behandlung mit Benzyl-Penicillin, Gentamicin und Metronidazol begonnen. Die initiale Blutkultur am 2. Lebenstag war negativ. Ein Zentralvenenkatheter wurde am 4. Lebenstag gelegt. In der wiederholten Blutkultur am 6. Lebenstag wuchs ein „pure growth“ von CNS. Der Behandlungskurs von Benzyl-Penicillin, Gentamicin und Metronidazol wurde nach sieben Tagen beendet, der Zentralvenenkatheter verblieb in situ und der Patient erholte sich.

Fall 5

Männlicher Neugeborener. 28 SSW. Geburtsgewicht 1150g. Ein percutaner Zentralvenenkatheter wurde am 4. Lebenstag gelegt. Eine Blutkultur wurde am 4. Lebenstag bestimmt wegen einer Thrombozytopenie und Neutropenie, die bei der Routineabnahme des Blutbildes aufgefallen waren. In der Blutkultur wuchs innerhalb 24h der „pure growth“ von CNS. Am ersten Lebenstag wurde mit der Behandlung mit Benzyl-Penicillin und Gentamicin empirisch begonnen. Der klinische Zustand des Patienten verblieb stabil. Der Zentralvenenkatheter verblieb in situ. Kein weitere Antibiotika-Behandlung war notwendig. Die wiederholte Bestimmung der Blutkultur am 7. Lebenstag war negativ.

Fall 6

Männlicher Neugeborener. 26 SSW. Geburtsgewicht 870g. Ein perkutaner Zentralvenenkatheter wurde am 1. Lebenstag gelegt. Wegen einer Katheterblockade wurde dieser durch einen anderen Zentralvenenkatheter am 15. Lebenstag ersetzt. Am 17. Lebenstag wurde eine Blutkultur abgenommen wegen klinischer Verschlechterung, wie

häufiger Bradykardie und erhöhtem Sauerstoffbedarf. Proben von CSF und endotrachealem Sekret wurden auch eingesandt. Die Behandlung wurde empirisch mit Cefotaxim und Vancomycin begonnen. In der Blutkultur wuchs ein „pure growth“ von CNS. In dem endotrachealem Sekret wuchs *Enterococcus faecalis*. Folglich wurde von Cefotaxim zu Ceftazidim gewechselt und eine antibiotische Behandlung für weitere 6 Tage verabreicht. Der klinische Zustand des Patienten besserte sich. Der Zentralkatheter verblieb in situ.

Fall 7

Weiblicher Neugeborener. 23 SSW + 3 Tage. Geburtsgewicht 720g. Ex utero Transport von einem anderen Krankenhaus am 3. Lebenstag. Ein perkutaner Zentralvenenkatheter wurde am 9. Lebenstag gelegt. Am 11. Lebenstag entwickelten sich oberflächliche, moniliale Hautläsionen und Thrombozytopenie. Der klinische Zustand verblieb stabil. Es wurden Hautabstriche, Blutkultur und eine Urinkultur bestimmt. *Candida* wurde nach 24 h Inkubation im Urin isoliert und eine Behandlung begonnen mit Flucloxacillin und Miconazole. Von den Hautabstrichen wuchsen in der Folge *Candida* und außerdem Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, während in der Blutkultur ein „pure growth“ von CNS nach 48 Stunden wuchs, zu welchem Zeitpunkt Vancomycin eingesetzt wurde. Die Urinkultur der suprapubischen Blasenpunktion war am 12. Lebenstag negativ. Die Neugeborene erholte sich klinisch nach 6 Behandlungstagen mit Vancomycin und verblieb klinisch stabil mit dem Zentralvenenkatheter in situ.

Zusammenfassend hatten 41 Patienten einen perkutanen Zentralvenenkatheter während des Untersuchungszeitraums. Bei 7 dieser Patienten wurde in peripheren Blutkulturen ein „pure growth“ eines Einzelorganismus nachgewiesen, die bestimmt wurden aufgrund klinisch bestehendem Verdacht auf Sepsis. In 6 Fällen war der nachgewiesene Organismus Coagulase-negativer *Staphylococcus* (CNS). In einem Fall wurde *Staph.aureus* in der Blutkultur nachgewiesen. Die Rate der Zentralvenenkatheter assoziierten Bakteriämie war 17%. Bei keinem Patienten wurde der Zentralvenenkatheter aufgrund einer Infektion entfernt. Bei keinem Patienten wurde die Behandlung zu Vancomycin wegen einem Therapieversagen von den empirisch verabreichten „first-line“ Antibiotika gewechselt trotz in vitro Resistenz von allen CNS Isolates. Alle Patienten gesundeten vollständig.

4 Diskussion

In der Diskussion werden die eigenen Ergebnisse vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes erörtert.

4.1 Studienzusammensetzung

Die Patientenstichprobe dieser Untersuchung bestand zu 93 % aus Frühgeborenen. Die Stichprobe ist repräsentativ für eine Neonatologie-Intensivstation. Das durchschnittliche Geburtsgewicht des Patientenkollektivs war 0,87 kg.

Hinsichtlich der Morbidität ist festzustellen, daß 81 % der Patienten maschinell beatmet wurden. 44% hatten eine mit Phototherapie behandlungsbedürftige Gelbsucht, 15% eine Nekrotisierende Enterokolitis und 10% einen Persistierenden Ductus Arteriosus. Die Indikationen für eine Totale Parenterale Ernährung waren in 93% Frühgeborene, in 13% Nekrotisierende Enterokolitis, in 81% bestand die Assoziation einer maschinellen Beatmung (Tabelle 14).

Die Insertion des Zentralvenenkatheters erfolgte in dieser Studie zwischen dem 1 und 43 Lebenstag mit einem Mittelwert von 6,14 Tagen. Diese Variation ist auf die individuelle klinische Befindlichkeit des Patienten zurückzuführen. Bei den früh gelegten Kathetern handelte es sich um stabile reifere Neugeborene. Der Mittelwert spiegelt die Patienten wieder, die zunächst sowohl mit einem Nabelvenen- und Arterienvenenkatheter versorgt wurden und bei erfolgter klinischer Stabilisierung der Zentralvenenkatheter anschließend gelegt wurde. Bei den spät inserzierten Zentralvenenkathetern handelt es sich um Katheter die gelegt wurden, da mit einer klinischen Verschlechterung TPN notwendig wurde oder auch um die wiederholte Insertion eines Zentralvenenkatheters bei Versagen des ersten. Es ist zu vermuten, daß das Insertionsalter insofern eine hohe klinische Relevanz hat, da die Kolonisation der Haut des Neugeborenen in der ersten Lebenswoche erfolgt und somit möglicherweise einen gewissen Effekt auf die Blutkulturergebnisse, insbesondere auf mögliche Kontaminationen mit Hautkeimen.

4.2 Diskussion der Blutergebnisse

Die Blutergebnisse zum Zeitpunkt der Insertion wiesen eine große Streuung auf:

Die weißen Blutkörperchen rangierten zwischen 2,5 und 40,1 (μ l). Die Thrombozyten lagen zwischen 33 und 713 (μ l) und die Neutrophilen zwischen 3,6 und 61,7 (%).

Es stellt sich die Frage, wie diese Daten zu interpretieren sind und ob bei bestimmten Grenzwerten von einer Insertion vorübergehend abgesehen werden sollte. Es ist zu

bemerken, daß alle Patienten die Insertion gut klinisch tolerierten. Shaul et al und auch Moore beschreiben, daß bei einer vorliegenden Neutropenie (<1.000) von einer Insertion eines Zentralvenenkatheters abgesehen werden sollte. Polinski beschreibt die Schwierigkeit, ein Blutbild bei Neugeborenen als voraussagenden Faktor zu interpretieren. Eine mögliche Schlußfolgerung ist engmaschige Verlaufskontrollen durchzuführen, um Tendenzen festzustellen. Fowle stellt fest, daß in Studien die festgestellte Akkuratheit von Bluttest enorm variiert und insofern einen limitierten Wert in der Diagnostik von Infektionen bei Neugeborenen darstellen. Die erhöhten Werte der weißen Blutkörperchen erklären sich unter anderem durch postpartale Leukozytose, wie sie häufig ohne pathologische Relevanz bei Frühgeborenen beobachtet wird.

4.3 Diskussion der Kathetersepsis

Interessanterweise wurden in dieser Studie periphere Blutkulturuntersuchungen in 5,6 Tagen (Mittelwert) nach der Insertion des Zentralvenenkatheters aufgrund einer fraglichen Sepsis durchgeführt. Der Range lag zwischen 1 und 28 Tagen. Der Mittelwert läßt darauf schließen, daß eine „early onset“ einer Sepsis eher unwahrscheinlich war, da eine Sepsis nicht innerhalb von 24 Stunden nach Insertion nicht vermutet wurde. Nach Fletcher ist die „skin hypothesis“ eher auf die „early onset“ einer Sepsis und die „hub hypothesis“ eher bei länger in situ verweilenden Zentralvenenkathetern (>10 bis 30 Tagen) in Erwägung zu ziehen.

Nach Vorliegen einer positiven Blutkultur wurde der Zentralvenenkatheter entfernt mit einem Mittelwert von 6,8 Tagen und einem Range von 1 bis zu 20 Tagen. Gewöhnlich wurde nach dem Abnehmen einer Blutkultur unter bestehendem Sepsisverdacht empirisch mit der antibiotischen Behandlung begonnen. Es stellte sich daraufhin eine Stabilisierung der Patienten ein, so daß eine unverzügliche Entfernung des Zentralvenenkatheters nicht notwendig war, sondern wie im Mittelwert mit 6,8 Tagen weiter zur Verfügung stand. Eine Entfernung des Zentralvenenkatheters war in dieser Studie in keinem Fall wegen einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis notwendig.

Nach der Insertion wurde der Zentralvenenkatheter nach 10,7 Tagen (Mittelwert) entfernt. Der Wertebereich lag zwischen 2 und 26 Tagen. Wie Chathas feststellt, nimmt die Kolonisation des Katheters bei einer Dauer von 2 Wochen in situ um den Faktor 1,85 zu. Das Kolonisationsrisiko steigt mit jeder Woche. Salzman schlägt eine elektive Entfernung des Zentralvenenkatheters vor bei einer in situ Lage von mehr als 30 Tagen. Es bleibt die Frage offen, ob eine neue Katheterinsertion mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden

ist als bei einem prolongierten in situ-Gebrauch des ersten Katheters. Trotz des in situ bleiben der Katheter in dieser Studie bis zu 26 Tagen und dem somit Eintreten der Kriterien der „hub hypothesis“ war eine Katheterentfernung aufgrund einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis nicht notwendig.

Die Entfernung des Zentralvenenkatheters erfolgte zwischen dem 5. und 41. Lebenstag. Der Mittelwert war 17 in dieser Studie. Die Kolonisation der Haut erfolgt in der ersten Lebenswoche. Möglicherweise hat dies einen Einfluß auf die Zahl der Kontaminationen von Blutkulturen. Der Anteil der „non pure growth“ Kulturen war in dieser Studie 45%.

Die Gründe für die Bestimmung einer peripheren Blutkultur wegen Verdacht auf eine Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis waren (teils kombiniert) in 76% eine Apnoe und Bradykardie, in 59% eine klinische Verschlechterung und in 48% erhöhte Abhängigkeit von einer maschinellen Beatmung. Weniger häufigere Ursachen waren mit 28% eine metabolische Azidose, in 24% „abdominal changes“ wie NEC, in 20% eine Glukoseintoleranz und in 16% eine Temperaturinstabilität. Diese Ergebnisse sind mit denen in der Literatur angegebenen vergleichbar (Viyu).

4.4 Zur Entfernung des Zentralvenenkatheters

Die Gründe für eine Entfernung des Zentralvenenkatheters waren in 82% Beendigung der TPN. Kein Zentralvenenkatheter wurde entfernt wegen einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis. 4,8% der Zentralvenenkatheter wurden entfernt wegen einer „Rötung“ an der Eintrittsstelle des Zentralvenenkatheters. In diesen Fällen waren sowohl die Blutkulturen, die Kulturen der Hautabstriche und die Zentralvenenkatheterspitze negativ. Hinsichtlich der Mortalität ist zu bemerken, daß kein Patient in dieser Studie an einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis verstarb. Dieses Ergebnis stimmt mit denen in der Literatur überein. Eine Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis führt ausgesprochen selten zum Tode. Es stellt sich die Frage, ob dies eine Folge der Applikation von Vancomycin ist. Der Anteil eingesetzter Antibiotika betrug in 10% Vancomycin (Abb.2). Dies scheint ein eher geringer Anteil bei dem vorliegendem Erfolg einer Abwendung eines Todes zu sein und sollte bei entsprechender Indikation in Zukunft weitergeführt werden. Vergleichende Ergebnisse anderer Studien liegen mir hierzu leider nicht vor.

4.5 Diskussion der CRS-Rate

4.5.1 Darstellung in der Literatur

Die CRS-Rate von 17,1% entspricht der wie in der Einführung in der Literatur angegebenen Rate. (Trotter). In dieser Studie ist der pro 1000 Kathetertagen CRS-Wert 16,1. Dieses ist die effizientere Beschreibung der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis, da die Dauer der Katheterlage berücksichtigt wird. Wie ausführlich beschrieben hat dieses einen Effekt auf die Infektionsrate. Je länger die Zentralvenenkatheterlage in situ besteht, desto höher ist das Risiko einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis. Im übrigen wird manchmal die CRS-Rate in Prozent in Bezug auf Anzahl der Zentralvenenkatheter angegeben. In dieser Studie wurde ein Ergebnis von 16,7% erzielt. Diese Beschreibung der CRS-Rate ist effizienter als die einfache Angabe in Prozent, da es vorkommt, daß ein neugeborener Patient mehr als einen Zentralvenenkatheter benötigt; in dieser Studie benötigten 12,2% mehr als einen Zentralvenenkatheter. Bei 9,8% der Patienten folgte einem Zentralvenenkatheter ein Broviac-Katheter und bei 2,4% folgte einem Zentralvenenkatheter ein Zentralvenenkatheter.

In der Literatur werden verschiedene Definitionen hinsichtlich der CRS beschrieben. Diese sind:

1. CRS wird vermutet, wenn keine andere Infektionsquelle bestimmt werden kann und eine positive Kultur von der Spitze des Zentralvenenkatheters gewonnen wird.
2. CRS: Katheterspitze oder „hub“ und Blutkultur zeigen den gleichen Organismus, begleitet von klinischen Zeichen einer Sepsis, für die kein anatomisches Korrelat bestimmt werden kann als der Katheter selbst. Sepsis bezogen auf einen alternativen Ursprungsort könnte sein: ein positives endotracheales Sekret, Haut, Wunden, Stoma, Stuhlkultur, die einer positiven Blutkultur vorausgegangen sind und von klinischen Symptomen einer Lokalinfection oder generellen Sepsis begleitet wurden.
3. CRS: definiert als die Bestimmung von dem gleichen Bakterium von der peripheren Blutkultur und Blutkultur von dem Zentralvenenkatheter, wobei die Konzentration der Bakterien mindestens zehnfach größer in der Probe von dem Zentralvenenkatheter sein sollte.
4. CRS: Die Mikroorganismen, die von der peripheren Blutkultur isoliert wurden sind mit den Organismen identisch die vom „catheter Hub“, der Katheterspitze oder purulentes Material an der Eintrittspforte des Zentralvenenkatheters in die Haut. Eine andere

offensichtliche Infektionsquelle wird ausgeschlossen. Die Gegenwart von klinischen Zeichen einer Sepsis werden vorausgesetzt.

5. A. In der peripheren Blutkultur wird ein Mikroorganismus nachgewiesen. Dieser ist nicht ursächlich von einem anderen Infektionsort und es wird eine antibiotische Behandlung begonnen.
B. Der Patient präsentiert sich mit Fieber ($> 38\text{ C}$), Hypothermie ($< 37\text{ C}$), Apnoe und Bradykardie; ein üblicher „skin contaminant“ wird von der Blutkultur isoliert und der Arzt initiiert eine antimikrobielle Therapie.
6. Auf eine CRS wird geschlossen, wenn der selbe Mikroorganismus von dem Katheter und der Blutkultur von einem kranken Baby isoliert wird. Mikrobiologische Untersuchung schließt sowohl semiquantitative Kulturtechnik und „immersion in liquid broth“ ein um zwischen einer echten Infektion und einer Kontamination zu unterscheiden.
7. CRS wird definiert als eine positive periphere oder zentrale Blutkultur oder beides in der Gegenwart von Symptomen oder Zeichen einer Infektion oder Abwesenheit einer offensichtlichen Sepsisquelle.
8. CRS wird definiert als die Isolation desselben Organismus in signifikanter Anzahl ($>$ als 15 Kolonien) auf semiquantitativen Kulturen von dem Katheter und von der peripheren Blutkultur; klinische und mikrobiologische Daten zeigen keine andere offensichtliche Quelle einer Bakteriämie oder Fungemia.

Chathas bestätigt die Definition für CRS als eine Sepsis bei einer Abwesenheit eines alternativen Infektionsquelle. Ein Vergleich der CRS-Rate die in verschiedenen Studien erzielt wird ist insofern erschwert, da von unterschiedlichen Definitionen ausgegangen wird.

Ein Vergleich von Zentralvenenkatheter assoziierter Bakteriämie zwischen verschiedenen Neugeborenen-Intensivstationen ist ebenso erschwert, da zu viele Variable berücksichtigt werden müssen, die häufig unbekannt sind:

1. Unterschiedliche Definitionen und Kriterien für die Diagnose einer CRS
2. Unterschiedliche Patientenpopulation
3. Unterschiedliche Katheterpflege
4. Unterschiedlicher Verband des Zentralvenenkatheters

5. Häufigkeit des Verbandswechsels des Zentralvenenkatheters
6. Vorschriften für Katheterinsertion (es gibt keinen konsistenten Standard für Barrierevorschriften). Siehe Trotter
7. Unterschiedliche Materialien von Kathetern
8. Unterschiedliche Antiseptika (Alkohol, Betadine, Chlorhexidine)
9. Zusätzlicher Gebrauch von antibiotischen Salben unter dem Okklusivverband
10. Geschichtete antimikrobielle Agenzien in den Zentralvenenkathetern variieren oder es werden keine genutzt
11. Unterschiedliche Weiterbildung des Personals von Neugeborenen-Intensivstationen über Zentralvenenkatheterpflege. In einer von Puntis beschriebenen Studie wurde die CRS-Rate von 45% zu 8% aufgrund entsprechender Fortbildungsmaßnahmen des Personals reduziert.

Es besteht die Notwendigkeit für gültige, konsistente und übereinstimmende diagnostische Kriterien und Definition für die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis bei Neugeborenen. Es besteht auch die Notwendigkeit um eine valide Kalkulationsmethode für die Berechnung der Zentralkatheter assoziierten Sepsis, um unter anderem Studienergebnisse vergleichen zu können. Die Inzidenz wird in Prozent oder mit der Rate bezogen auf 1000 Kathetertagen berechnet. Der Nachteil der Berechnung der Inzidenz in Prozent ist, daß viele Patienten mehr als einen Zentralvenenkatheter in situ haben. In unserer Studie hatten 7 Patienten (16,3%) mehr als einen Zentralvenenkatheter. Dies ist bei der Berechnung der Inzidenz der Zentralkatheter assoziierten Sepsis zu berücksichtigen. In der Prozentangabe der CRS in der Literatur bleibt es häufig unklar auf welchen Daten die Bestimmung der Prozent tatsächlich beruht. (Trotter).

4.5.2 Bewertung

Die Feststellung der CRS-Rate per 1000 Kathetertagen ist aus meiner Sicht die präzisere Methode. Wenn diese Rate nicht in den Studienergebnissen angegeben ist, kann man sie kalkulieren als Anzahl der CRS Episoden per Katheter und der Anzahl der Tage die der Zentralvenenkatheter in situ war. Leider werden diese Daten in Studien häufig nicht angegeben. Manchmal ist der Zeitpunkt der Insertion des Zentralvenenkatheters retrospektiv nicht ermittelbar, z.B. wenn der Zentralvenenkatheter in einem anderem Krankenhaus gelegt wurde. Es ist Tatsache, daß je länger ein Zentralvenenkatheter in situ ist je höher ist die CRS rate (Trotter). Bei dieser Evaluationsmethode ist deshalb ein

Vergleich von Studienergebnissen eher möglich, da die Länge des in situ befindlichen Zentralvenenkatheters berücksichtigt wird. Wiederum haben größer angelegte Studien eine niedrigere Inzidenz von CRS. Chathas bestimmte den Risikoindikator für eine Kolonisation eines perkutanen Zentralvenenkatheters. Er fand, daß das Risiko für eine Kolonisation für einen PCVC 1,85 mal größer war bei einer in situ Verweildauer des PCVC von mehr als 2 Wochen. Mit jeder nachfolgenden Woche nahm das Kolonisationsrisiko signifikant zu. Im weiteren stellte er eine 8-fache Zunahme eines Risikos einer CRS bei Neugeborenen mit einem Zentralvenenkatheter fest, der länger als 21 Tage in situ war. Salzman bemerkt, daß Mikroorganismen die eine CRS verursachen Zugang zu dem Blutstrom hauptsächlich von der Katheterinsertionsstelle oder dem „Katheter Hub“ gewinnen. Die meisten CRS, die sich kurz nach der Insertion des Zentralvenenkatheters ereignen sind höchstwahrscheinlich auf eine extraluminale Migration entlang des Zentralvenenkatheters ausgehend von der Zentralvenenkatheterspitze bei der Insertion zurückzuführen. Wenn der Zentralvenenkatheter länger als 30 Tage in situ verbleibt, ist es wahrscheinlich das der Katheter-Hub eine Hauptrolle spielt von dem die Mikroorganismen Zugang zum Zentralvenenkatheter gewinnen und dann intraluminal zu dem Blutstrom migrieren. Glücklicherweise verbleiben die Zentralvenenkatheter bei Neugeborenen gewöhnlich weniger als 30 Tage in situ. In dieser Studie war der am längsten in situ verbleibende Zentralvenenkatheter 26 Tage. Wenn ein Zentralvenenkatheter jedoch länger als 30 Tage in situ benötigt wird, ist eine elektive Katheterentfernung und Neulegung in Erwägung zu ziehen um eine Katheter-Hub Infektion zu vermeiden. Weitere Studien sind durchzuführen um eine Bewertung zu ermöglichen, ob das Infektionsrisiko höher ist durch eine neue elektive Katheterinsertion oder bei prolongiertem Verbleiben des Zentralvenenkatheters in situ. Es ist auch zu überprüfen, wie die CRS-Rate ist bei den chirurgisch gelegten Broviac-Katheter im Vergleich zu den Zentralvenenkatheter. In diesem Studienzeitabschnitt wurden 6 Broviac-Katheter gelegt. Insofern ist die Stichprobe zu klein um zu statistisch relevanten Schlussfolgerungen zu kommen.

Anaissie beobachtete, daß ultrastrukturelle mikrobielle Kolonisation und Biofilm Formation weit verbreitet waren und schon einem Tag nach der Katheterinsertion zu sehen waren. Jedoch korrelierte die Ausdehnung der Biofilm Formation nicht mit dem klinischen Status des Patienten oder Blutkulturen. Zentralvenenkatheter Mikrobielle Biofilm Formationen ereignen sich frühzeitig, sind universal und repräsentieren nicht notwendigerweise einen septischen Zustand des Patienten. Obwohl Zentralvenenkatheter

mit signifikanten Zahlen von Bakterien kolonisiert sind, sind nur die Kolonisationen der externen Oberfläche assoziiert mit einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis (Narendran). Im Rahmen der vorliegenden Ergebnisse ist eine Hautkontamination als Ursache einer Katheterkolonisation nicht exakt zu bestimmen, da entsprechende Hautabstriche, Katheterspitzenkulturen und periphere Blutkulturen nicht systematisch durchgeführt wurden.

In der vorliegenden Studie wurden in der Auswertung Blutkulturen berücksichtigt die einen Organismus mit einem „pure growth“ zeigten und positiv waren innerhalb 48 Stunden. Es besteht häufig im klinischen Alltag die Frage, ob es sich um einen echten Befund oder um eine Kontamination handelt. Die Technik der Entnahme einer peripheren Blutkultur beinhaltet ein Risiko für eine Kontamination. Dieses Risiko läßt sich minimieren durch eine sterile Entnahmetechnik. Ein geschlossenes System sollte zur Blutentnahme genutzt werden. Hammersberg bestätigt, daß CRS gewöhnlich keine Kontaminationen sind. Voraussetzung ist, daß die Haut an der die Venenpunktion zur Blutkulturentnahme vorgenommen wird vorsichtig sterilisiert wird.

Aus meiner Sicht ist die objektivste Methode die Gewinnung von semiquantitative oder quantitativen Blutkulturen von dem Zentralvenenkatheter und gleichzeitiger peripherer Blutkulturengewinnung, deren „colony counts“ anschließend verglichen werden können. Diese Methode ist jedoch eher kostenaufwendig und insofern Forschungsprojekten vorbehalten. Außerdem scheint eine Blutentnahme durch den Zentralvenenkatheter nicht immer möglich zu sein. Es sind außerdem mit dieser Methode eine erhebliche Blutvolumenentnahme erforderlich was nicht unbedingt erstrebenswert ist bei einem frühgeborenem Patienten. Fletcher kommentiert diese Methode als minderwertig. Er stellt fest, wenn der Patient eine Bakteriämie hat, wird diese Kultur positiv sein, was nicht notwendigerweise bedeutet, daß der Katheter der Grund für die Bakteriämie ist. Raad meint, daß eine positive Blutkultur die durch den Zentralvenenkatheter gewonnen wurde entweder eine intraluminale Katheterkolonisation oder Hub-Kontamination bedeutet, eher jedenfalls als eine Blutstrominfektion, da Proben die so entnommen sind Organismen vom Katheterlumen zeigen. Nebenbei ist eine weitere Komplikation die Verstopfung des Zentralvenenkatheters. In dieser Studie wurden blockierte Zentralvenenkatheter in 4,8% entfernt. Tobinsky schlägt in dem Fall einer Verstopfung des Zentralvenenkatheters vor, den Katheter mit Streptokinase/HCL. zu spülen. Dieses würde zu dem erfolgreichen Ergebnis führen, daß man den Zentralvenenkatheter länger nutzen könnte. Offensichtlich ist nicht nur ein Verschluß des Katheters mit einem Blutgerinnsel ein gängiges Problem,

sondern auch ein Verschluß durch Präzipitate von zum Beispiel Kalziumsalzen, die sich in der Infusionsflüssigkeit befinden (Vyiyu). Salzman schlägt vor die Diagnose einer CRS zu begründen auf entweder einer positiven quantitativen Katheterkultur die denselben Mikroorganismus zeigt in einer peripheren quantitativen Blutkultur oder einer Blutkultur von dem Zentralvenenkatheter mit einem signifikanten größerem „colony count“ als der einer peripheren Blutkultur. Es wäre jedoch praktikabel eine simultane periphere Blutkultur und eine Kultur von der Flüssigkeit des Zentralvenenkatheters zu entnehmen und dann zu beobachten, welche Kultur als erstes positiv werden würde. Wenn die Kultur von dem Zentralvenenkatheter vor der peripheren Blutkultur oder ausschließlich positiv werden würde, ist eine Zentralvenenkatheter assoziierte Bakteriämie anzunehmen. Weitere kontrollierte Studien sind durchzuführen um herauszufinden ob die Benutzung von „fluid culture“, von dem Zentralvenenkatheter zu spezifischen und sensitiven Ergebnissen führen würden bei der Diagnose einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis.

Rushforth bestätigt, daß die Methode der quantitativen Blutkulturbestimmung die effektivste ist. Der sogenannte Acridine Orange Leucocyte Cytospin (AOLC) Test, eine quantitative Blutkulturbestimmung war zu 87% sensitiv und zu 94% spezifisch bei der Diagnose der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis. Währenddessen kommt Tighe zu dem Schluß, daß der AOLC Test nur in Kombination mit einem „endoluminal brush“ sensitiv ist und zu einer schnellen und akkuraten Diagnose einer CRS führt.

4.6 Weitergehende Fragen

Es schließt sich die Frage an, inwiefern ein Screening der Katheterkolonisation eine Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis frühzeitig detektieren würde und ob es damit zu einer häufigeren Diagnose kommen würde.

Hinsichtlich fraglicher Kontaminationen ist die Betrachtung der Prozedur der Entfernung des Zentralvenenkatheters notwendig. In dieser Untersuchung wurde der Zentralvenenkatheter nach dem im Anhang 4 beschriebenen Protokoll entfernt und einer mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. Eine fragliche Kontamination durch auf der Hautoberfläche kolonisierten Bakterien ließe sich leicht mit einem routinemäßigen Hautabstrich während der Entfernung des Zentralvenenkatheters bestätigen was in einer zukünftigen Studie Berücksichtigung finden sollte.

Es stellt sich die Frage zu welchem Zeitpunkt der Zentralvenenkatheter entfernt werden sollten. In der vorliegenden Untersuchung wurde kein Zentralvenenkatheter wegen einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis entfernt. Salzman empfiehlt die Entfernung des

Zentralvenenkatheters ad hoc wenn in der Blutkultur *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus species oder Yeast isoliert wurden oder der Neugeborene klinisch beeinträchtigt ist. Nach der Entfernung des Zentralvenenkatheters ist eine Auflösung der Symptome bei einer echten Zentralvenenkatheter assoziierten Infektion zu beobachten. Für getunnelte Silicon Katheter empfiehlt er in den meisten Fällen einer CRS das initiale Management mit einer antimikrobiellen Therapie, die durch den Zentralvenenkatheter infundiert wird ohne Katheterentfernung.

4.7 Diskussion der verwendeten Antibiotika-Therapie

In CNS Sepsis war Vancomycin in unserer Studie das Antibiotikum der zweiten Wahl.

Spafford studierte den Effekt von einer „low-dose“ Vancomycin Infusion die zu der Parenteralen Ernährungsflüssigkeit addiert wurde in Bezug auf die Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis Rate. 70 Neugeborene wurden einer Experimentellen- oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Einige Neugeborene hatten mehr als einen Zentralvenenkatheter in situ, so daß in der Experimentellen Gruppe 41 Katheter und in der Kontrollgruppe 52 Katheter waren. Die Experimentelle Gruppe erhielt 25 mg von Vancomycin/ml von TPN, die Kontrollgruppe erhielt die TPN. Die Inzidenz der CRS rate wurde reduziert von 15% in der Kontrollgruppe zu 0% in der Experimentellen Gruppe. Die Kolonisationsrate mit CNS war in der Experimentellen Gruppe signifikant geringer als auch die Anzahl der Tage die nötig waren um das Geburtsgewicht wieder zu erreichen. Sequentielle Blutkulturbestimmungen sind nötig um die Non-Bakteriämie zu bestätigen. Auch in dieser Studie wurde vorgeschlagen, den Zentralvenenkatheter bei sich nicht ergebener klinischer Besserung des Patienten oder weiter bestehender positiver Blutkultur zu entfernen.

In dieser Studie wurde in 2 Fällen (4,8%) der Zentralvenenkatheter wegen einer Inflammation an der Insertionsstelle entfernt. Hautabstrichkulturen der Insertionsstelle und periphere Blutkulturen und die Kultur der Zentralvenenkatheterspitze verblieben negativ. Der Katheter wurde in einer sterilen Prozedur entfernt um Hautkontaminationen der Katheterspitze zu vermeiden (Anhang 4). Raad kommt zu der Schlußfolgerung, daß Target Quantitative Hautkulturen die am meisten sensitive, spezifische und voraussagende Methode ist bei einem bestehenden Verdacht auf eine Katheterinfektion. CONS ist dabei ein häufiger Erreger, da er die Haut regelmäßig kolonisiert.

Die Entfernung des Zentralvenenkatheters ist im Allgemeinen bei einer Kontamination des Katheters zu empfehlen, kann aber unter Umständen die Pflege des Patienten beeinträchtigen da es zu einer Unterbrechung der Verabreichung der Total Parenteralen

Ernährung führen kann. Nahata bewertete das Management von CRS in pädiatrischen Patienten mit oder ohne Entfernung des Zentralvenenkatheters. Es wurden 77 Episoden einer CRS bei 61 pädiatrischen Patienten untersucht. Es waren 24 Neugeborene und 37 Kinder in dieser Studie beteiligt. Die Zentralvenenkatheter wurden in 75% der Fälle für multiple Zwecke genutzt. Der am häufigsten isolierte Organismus einer CRS war *Staphylococcus epidermidis* mit 26%, *Klebsiella pneumoniae* in 9% und *Streptococcus viridans* in 8% der Fälle. Im weiteren wurden Erreger wie Group D *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* festgestellt. *Pseudomonas Aeruginosa* wurden bei 4 Kindern isoliert. 35 Patienten wurden behandelt ohne dass der Zentralvenenkatheter entfernt wurde. 30 Patienten erhielten die entsprechende Antibiotika-Behandlung die auf den Suszeptibilitätsdaten beruht. 26 von den 30 Patienten sprachen auf die Antibiotische Behandlung innerhalb von 5 Tagen an, während die anderen 4 Patienten eine Behandlung von 15 –39 Tagen mit einem Antibiotikum benötigten. Das Nichtansprechen der Behandlung waren hauptsächlich auf die Gegenwart eines Abszesses, immunkompromiertem Status und Organismen wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans* zurückzuführen. Diese Ergebnisse bestätigen, daß eine Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis mit den entsprechenden Antibiotika behandelt werden kann.

Bei Nichtansprechen der antibiotischen Behandlung sind ungewöhnliche Ursachen einer CRS bei den Frühgeborenen in Erwägung zu ziehen. Yoss präsentierte z.B. 1997 *Trichosporon beigeli*. „Yeasts“ wurden in der Blutkultur nachgewiesen und der Neugeborene verstarb trotz einer Behandlung mit Amphotericin B. Die meisten „strains“ des *T. beigeli* sind relativ resistent gegenüber Amphotericin B und können mit *Candida sp.* bei der initialen Blutkulturuntersuchung verwechselt werden. Insofern besteht die Gefahr einer Verzögerung der Verabreichung der angemessenen antibiotischen Therapie. Es besteht die Möglichkeit für antifungale Kombinationstherapie. Dhodapkar beschreibt, daß *Leuconostoc species* ein Keim ist, der in der Differentialdiagnose von Vancomycin-resistenter gram-positiver Bakteriämie berücksichtigt werden sollte, insbesondere bei Neugeborenen mit einem „short-gut“ Syndrome.

Die in dieser Studie beobachteten klinischen Symptome bei Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis waren unspezifisch. Am häufigsten wurden Apnoes und Bradykardias mit 76% beobachtet. Anlaß einer Blutkulturbestimmung war mit 59% eine allgemeine Klinische Verschlechterung. In 48% lagen erhöhte Beatmungsbedürftigkeit vor. Eine metabolische Azidose war in 28 % und „abdominal changes“ in 24% zu beobachten. Ebenso bildeten Blutbildveränderungen, wie Thrombozytenabnahme, WBC-Abnahme oder

WBC-Erhöhung Anlaß für die Bestimmung einer Blutkultur zum Ausschluß einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis (Tabelle 9). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt Vyiyu. Er stellt fest, daß einige CRS sich ausschließlich mit einer Thrombocytopenia oder DIC präsentieren. Diese Beobachtung wurde in dieser Studie ebenso gemacht. Fallat kam im Gegensatz zu dem Ergebnis, daß Fieber in 49% und Pulmonale Dysfunktionen (30%) die häufigsten Symptome bei neonataler assoziierter Zentralvenenkatheter Sepsis sind. Nataro hatte in einer früheren Studie demonstriert, daß es kein einziges ausschließliches sicheres klinisches Zeichen gibt, das mit CNS assoziiert ist. Er stellte fest, daß hämatologische Zeichen im allgemeinen nicht hilfreich sind um zwischen einer Infektion oder Kontamination zu unterscheiden. Matrai-Kovalskis kam zu demselben Ergebnis. In dieser Studie wurden bei positiven und negativen Blutkulturen, als auch Kontaminationen hämatologische Veränderungen in alle Richtungen beobachtet (WBC-Erhöhung und Erniedrigung, Thrombozytose und Thrombozytopenie). Es ist allerdings zu bemerken, daß es sich hier um Einzelbeobachtungen handelt und eine weiterführende Studie mit einer größeren Stichprobe notwendig wäre. Im übrigen beschreibt Polinski die allgemeine Schwierigkeit der Interpretation des Blutbildes bei Neugeborenen als vorhersagender Faktor einer Sepsis, da es sehr viele Variable gibt. Fowle bestätigt, daß in den ersten 90 Lebenstagen Blutuntersuchungen, wie WBC begrenzte Aussagekraft haben als prognostischer Faktor für eine bakterielle Infektion.

Radwell bemerkt die Nützlichkeit vom FBC, Differentialblutbild und der Bestimmung der Thrombozyten bei der Identifikation von CNS bei Neugeborenen. Er bestätigt, daß es bei einer „low grade“ Infektion ausschließlich zu einer Glukose-Intoleranz oder Apnoe kommen kann. Die Bewertung einer Sepsis bei Neugeborenen mit einem Zentralvenenkatheter ist abhängig von der spezifischen klinischen Situation. Die Erfahrung dieser Studie wird in der Literatur bestätigt, daß es häufig nötig ist Antibiotika-Therapie aufgrund der klinischen Symptome zu beginnen und nicht das Blutkulturergebnis abzuwarten um das Risiko einer weiteren Verschlechterung des klinischen Zustand des Neugeborenen zu minimieren (Radwell).

Es ist ein Problem die CRS klinisch zu bewerten, da jede klinische Veränderung Grund einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis sein kann. Ein vollständiges Screening zum Ausschluß einer Sepsis ist in jedem Fall empfehlenswert. In unserer Studie konnte eine klinische Verschlechterung der Patienten in 90% nicht auf eine CRS bezogen werden. Weitere insbesondere prospektive Studien sind empfehlenswert um sequentielle C-reaktives Protein bei der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis zu evaluieren. Rushforth

kommt jedoch zu der Schlußfolgerung, daß das C-reaktive Protein der Einzelbestimmung nicht sinnvoll ist, da zu viele Variablen zu einer CRP-Erhöhung führen können. Serielle C-reaktive Proteinbestimmung ist wahrscheinlich aussagekräftiger um Verläufe, zum Beispiel unter antibiotischer Behandlung beurteilen zu können. Bei neonataler Sepsis ist der positive vorhersagende Wert von erhöhtem C-reaktiven Protein niedrig, insbesondere von in der Blutkultur nachgewiesener „early-onset“ Infektion. (Benitz)

4.8 Relevanz von CNS

In unserer Studie war mit der Ausnahme eines Falles der in der peripheren Blutkultur isolierte Organismus Coagulase-negativer Staphylococcus (CNS). Die klinische Signifikanz von CNS Isolaten von Neugeborenen Blutkulturen wird häufig in Frage gestellt und einer Kontamination der Haut mit dem Organismus zum Zeitpunkt der Probeentnahme attribuiert. Eine Kanadische Studie untersuchte diese Thematik und fand, daß nur 7% der Blutkulturen in denen CNS gewachsen waren wahrscheinlich Kontaminationen waren, basiert auf DNA Studien von dem Organismus der in den Blutkulturen gewachsen war wurde verglichen mit Hautkulturen an der Venenpunktionsstelle zum Zeitpunkt der Blutentnahme. (Hammerberg). In jener Studie waren 58 von 677 Blutkulturen positiv (8,6 %). In unserer retrospektiven Untersuchung konnten wir nicht die Blutkulturen mit Kulturen der Venenpunktionsstelle vergleichen. Die Rate der positiven Blutkulturen mit einem „pure growth“ eines Einzelorganismus war in unserer Untersuchung 45 von 563 Untersuchungsproben (8%), vergleichbar mit dem Ergebnis der Kanadischen Studie. Aufgrund dieser Beobachtung ist es möglich die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die Rate der Kontaminationen unter den Blutproben mit einem „pure growth“ eines Einzelorganismus in unserer Untersuchung derjenigen ähnlich ist, wie in der kanadischen Studie.

Es wurden alle Neugeborenen identifiziert mit positiven peripheren Blutkulturen und einem perkutanen Zentralvenenkatheter in situ. Die Blutkulturen mit einem „pure growth“ eines Einzelorganismus wurden als signifikant betrachtet. Der Zentralvenenkatheter wurde als Ursache für die Infektion betrachtet, wenn keine andere klinische Ursache gefunden werden konnte. Vorliegende Studien definieren Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis in variabler Weise, so daß ein Vergleich zwischen den Ergebnissen erschwert wird. In einer aktuellen Metaanalyse, werden Zentralkatheter assoziierte Sepsis-Rate angegeben zwischen 0% und 29%. (Trotter).

Die Inzidenz von Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis wurde in dieser Studie in 7 von 41 Patienten festgestellt (17%). Bei keinem Patienten wurde der Zentralvenenkatheter aufgrund einer Infektion entfernt. In 2 Fällen wurde der Zentralvenenkatheter entfernt aufgrund einer Inflammation an der Eintrittspforte des Katheters. Die Blutkulturen und Hautkulturabstriche, sowie Kultur der Zentralvenenkatheterspitze waren negativ und der klinische Zustand beider Patienten blieb stabil. In einem Fall entwickelte ein Patient ein Staphylococcal scalded skin syndrome mit *Staphylococcus aureus*, der von einer peripheren Blutkultur nachgewiesen wurde. In den übrigen 6 Fällen, wurde der Organismus CNS in den Blutkulturen nachgewiesen. Die grundlegende Ursache in 2 von diesen Fällen war eine Infektion in der Lunge und in einem Fall eine Nekrotisierende Enterokolitis. Alle Neugeborenen erholten sich vollständig unter antibiotischer Behandlung. In jedem Fall blieb der Zentralvenenkatheter in situ zwecks Weiterbehandlung mit der Parenteralen Flüssigkeitstherapie.

In allen Fällen waren die CNS die isoliert wurden sensitiv gegenüber Vancomycin in vitro. 2 Patienten wurden mit Vancomycin behandelt; einer wegen der koinzidenten Isolation von Methicillin-resistenten *Staphylococcal aureus* von einer Kultur in einem Hautabstrich und in dem anderen Fall wurde aus nicht eruierbaren Gründen von dem Protokoll der Neugeborenen –Intensivstation abgewichen. In allen Fällen, verbesserte sich der klinische Zustand der Patienten unter der Behandlung entweder mit Benzyl Penicillin/Gentamycin oder Cephalosporin, deren Behandlung empirisch begonnen wurde, bevor die Ergebnisse der Blutkulturen zur Verfügung standen. Der Anteil der eingesetzten Antibiotika waren in 23% Cefotaxime, in 15% Benzyl Penicillin und in 15% Gentamycin. Metronidazol wurde in 11% addiert bei Verdacht auf Nekrotisierender Enterokolitis. Vancomycin wurde in 11% eingesetzt (Abbildung 2).

In keinem Fall wurde die angefangene antibiotische Behandlung zu einer Behandlung mit Vancomycin wegen eines klinischen Therapieversagens trotz einer Resistenz des isolierten Organismus in vitro gewechselt. Sinkowitz bestätigt eine zunehmende Resistenz unter gram-positiven Organismen gegen Vancomycin in vielen Intensivstationen. Er bestätigt, daß obwohl CNS der am häufigsten isolierte Organismus bei Neugeborenen mit einem Zentralvenenkatheter ist, sollte Vancomycin als 1. empirisches Antibiotikum vor dem Vorliegen eines Blutkulturergebnisses nicht verabreicht werden, da es dann häufig unnötigerweise gegeben werden würde und es zu einem fortgesetzt wachsenden Risiko von einer Zunahme von Vancomycin resistenten Organismen führen würde. In den USA wurde in letzter Zeit eine Zunahme von Vancomycin resistenten Enterokokken beobachtet von

1989 (0,4%) zu 1995 (10%) (Leqlerq). Es besteht die Sorge eines Transports von Vancomycin resistenten Genen von Enterokokken auf anderer Organismen, insbesondere auf Staphylokokken, was in vitro demonstriert wurde (Noble). Matrai-Kovalskis schlußfolgert, daß der exzessive Gebrauch von Vancomycin und Cephalosporin ein potentieller Risikofaktor für die Zunahme von Resistenz von Enterokokken gegen Vancomycin ist. Er schlägt vor, eine Entscheidung für die Administration von Vancomycin nicht auf Grundlage einer einzigen Blutkultur zu gründen. Krediet bestätigt, daß die Wahl für Cefuroxim und Flucloxacillin für eine spät einsetzende Sepsis auch gegen die weniger „encountered“ gram negativen Organismen und Staphylococcus aureus ansprechen sollten und die Behandlung auf jeden Fall fortgesetzt werden sollte bis das Ergebnis der Blutkultur zur Verfügung steht. Die Dauer der Antibiotika Therapie schließlich der Tabelle 17 zu entnehmen. Die kurze Dauer der Antibiotikabehandlung in 2 bis 4 Tagen spiegelt die Tatsache wieder, daß nach Kenntnisnahme der negativen Blutkultur die Behandlung das empirisch eingesetzte Antibiotikum abgesetzt wurde. Andererseits war in einigen Fällen eine längere Antibiotikabehandlung bis zu 12 Tagen in 5% der mit Antibiotika behandelten Fälle notwendig.

5 Schlußfolgerungen

Die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis ist ein bestehendes Problem in den Neugeborenen-Intensivstation.

Die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis wird in der Literatur vielfältig definiert. Ein Vergleich der CRS-Rate verschiedener Studien ist insofern erschwert. Ebenso müssen vielfältige Variable berücksichtigt werden, die die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis Rate beeinflussen können, die jedoch häufig unbekannt sind. In dieser Studie wurde die folgende Definition zur Bestimmung der CRS benutzt: positive periphere Blutkultur mit dem Nachweis eines Einzelorganismus bei dem klinischen Bild einer Sepsis.

Die Rate der CRS war 17% in dieser Studie oder 16,1 Infektionen pro 1000 Kathetertagen. Die klinischen Symptome präsentieren sich mit Apnoe und Bradykardia in 76%, mit einer allgemeinen klinischen Verschlechterung in 59% und mit einer erhöhten maschinellen Beatmungsbedürftigkeit in 48%. Hämatologische Veränderungen waren unspezifisch.

Basierend auf diese Studie über einen Zeitraum von einem Jahr kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß der selektive Gebrauch von Vancomycin ausschließlich in Fällen

einer nachgewiesenen CNS Sepsis empfohlen werden kann, bei denen die Behandlung mit „first line“ Antibiotika nicht anspricht. Weiterhin, ist es klinisch sicher, daß die Katheterentfernung hinausgezögert werden kann in Fällen einer Zentralkatheter assoziierten Bakteriämie, wenn der klinische Zustand des Patienten stabil ist und sich eine klinische Verbesserung durch die Antibiotika-Therapie abzeichnet. Eine Entscheidung ist in jedem Fall individuell für jeden einzelnen Patienten zu treffen.

Prospektive Forschungsprojekte werden empfohlen für die weitere Klärung der folgenden Fragen zur weiteren Verbesserung der Versorgung der Neugeborenen mit einem Zentralvenenkatheter in situ:

1. Prospektive Studie über Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis in der gleichzeitig bei demselben Patientenkollektiv und damit zu denselben Bedingungen alle in der Diskussion beschriebenen Definitionen für CRS vergleichend durchgeführt und berechnet werden. Die Aufgabe ist es die optimale Definition für CRS vergleichend zu untersuchen.
2. Studium der sequentiellen C-reaktiven Proteins bei Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis um Ansprechen der Antibiotika-Behandlung zu dokumentieren und eine frühzeitige Entfernung des Zentralvenenkatheters zu vermeiden. (Kawamura)
3. Sollte die Insertion des Zentralvenenkatheters grundsätzlich mit Antibiotika abgedeckt und durchgeführt werden? Erfolgt die Insertion in den ersten Lebenstagen wird der Frühgeborene in der Regel aus anderen Gründen mit Penicillin und Gentamycin behandelt. Die Frage ist zu klären, ob dieses und welchen Effekt es hat auf die Rate der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis. Für die Klärung ist eine größeres Patientenkollektiv notwendig als in der vorliegenden Untersuchung. Es wäre auch interessant zu studieren inwiefern die Rate der CRS nach Beenden der antibiotischen Behandlung zunimmt.
4. Unter welchen laborchemischen und klinischen Konstellationen sollte die Insertion des Zentralvenenkatheters verschoben werden?
5. Welches ist die beste antimikrobielle Schichtungsmaterial bei Zentralvenenkatheter?
6. Wie häufig darf in den Zentralvenenkatheter und zu welchem Zweck täglich eingebrochen werden, ohne daß es zu einer Erhöhung der CRS-Rate kommt.
7. Maintenance Strategien. Nursing practice. Prevention.
8. Wie sollte der Katheter Hub behandelt werden?

9. Erstellung eines „catheter related infection score“ für Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis bei Neugeborenen. Welchen Einfluß haben welche Variablen?
10. Sequentielle Interleukinbestimmung in einer prospektiven Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis Studie.
11. Inwiefern ist der systematische Einsatz von intravenösen Immunglobulinen bei Zentralvenenkatheter assoziierter Sepsis in der Neonatologie wirksam?

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde retrospektiv die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis über einen Zeitraum von einem Jahr einer Neonatologischen Intensivstation untersucht. Die Zentralvenenkatheter assoziierte Sepsis wurde definiert als eine positive Blutkultur mit dem Nachweis eines Einzelorganismus bei klinischem Bild einer Sepsis und mangelndem Nachweis eines anderen vorliegenden Fokus. Die klinischen und laborchemischen Daten von 41 Patienten wurden korreliert zu der Insertion, in situ Lage und Entfernung des Zentralvenenkatheters. Die Kultur der Zentralvenenkatheterspitzen wurde verglichen mit der Blutkultur. Die CRS-Rate war 17% oder 16,1 in 1000 Kathetertagen. Ein Vergleich mit den CRS-Raten in der Literatur war erschwert da vielfältige Definitionen zur Beschreibung der CRS-Rate genutzt werden. Ebenso sind viele Variable, die die CRS-Rate beeinflussen, häufig unbekannt. Eine Katheterentfernung war in keinem Fall wegen einer CRS in dieser Studie notwendig. Die klinischen Symptome bei einer Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis waren vielfältig, wobei Apnoe und Bradykardien mit 76% am häufigsten vorkamen. Hämatologische Veränderungen waren unspezifisch und wenig hilfreich. Bei 6 Patienten wurden in der Blutkultur CNS nachgewiesen. Eine empirische Behandlung mit einem „first line“ Antibiotikum wurde bei klinischem Sepsisverdacht begonnen. Es kann ein selektiver Gebrauch von Vancomycin für den Fall empfohlen werden, wo „first line“ Antibiotika nicht ansprechen. Eine weitere prospektive Studie mit einem größeren Studienkollektiv wird empfohlen zur weiteren Klärung der Zentralvenenkatheter assoziierten Sepsis bei der vergleichend alle Untersuchungen durchgeführt werden, die in den verschiedenen Definitionen der CRS angewendet werden. Das Ziel ist es die bestmögliche Definition zu finden.

7 Literaturverzeichnis

Anaissie E. Samonis G. Kontoyiannis D. Costerton J. Sabharwal U. Bodey G. Raad I. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 14(2):134-7, 1995 Feb.

Baier RJ. Bocchini JA JR. Brown EG. Selective use of Vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17(3): 179-83

Barefield E. Vancomycin prophylaxis for coagulase-negative staphylococci bacteremia. *J. Pediatr.* 125 (1994) 230-232.

Benitz WE. Han MY. Madan A. Ramachandra P. Serial serum c-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 102(4):E41, 1998

Broviac JW. Cole JJ. Scribner BH. A silicone rubber trial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 602-606

Cairns PA. Wilson DC. McClure BG. Halliday HL. McReid M. Percutaneous venous catheter use in the very low birth weight neonate. *European Journal of Pediatrics.* 154(2): 145-7, 1995 Feb.

Cercenado E. Garcia-Leoni ME. Diaz MD. Sanchez-Carrillo C. Catalan P. DeQuiros JC. Bouza E. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology* 34(7): 1765-8, 1996

Chathas MK. 1991 Risk factors for catheter colonization in high-risk infants with percutaneous central venous catheters. *Dissertation Abstracts Internation* 52-12 (Section B): 6315

Chathas MK. Paton JB. Parenteral nutrition for hospitalized infants: 20th-century advances in venous access. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing.* 24(5):441-8, 1995

Chathas MK. Paton JB. Meeting the special nutritional needs of sick infants with a percutaneous central venous catheter quality assurance program (Review) *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing.* 10(4):72-87, 1997

Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: A common problem. *Medical Journal of Australia.* Vol 161(6) (374-378), 1994

D'Angio CT. McGowan KL. Baumgart S. St Geme J. Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *Journal of Pediatric* 114(6): 1029-1034, 1989

Decker MD. Edwards KM. Central venous catheter infection. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 579-612

Dhodapkar KM. Henry NK. *Leuconostoc* bacteremia in an infant with short-gut syndrome: case report and literature review. *Mayo Clinic Proceedings.* 71(12) : 1171-4, 1996 Dec.

Eastick K. Leeming JP. Bennett D. Millar MR. Reservoirs of coagulase negative staphylococci in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 74(2):F99-104, 1996

Fallat ME. Gallinaro RN. Stover BH. Wilkerson S. Goldsmith LJ. Central venous catheter bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric Surgery*. Vol. 33(9) (1383-1387), 1998

Fletcher SJ. Bodenham AR. Catheter-related sepsis: an overview-Part 1. *British Journal of Intensive Care*. Vol 9, Number 2, 46-53, March/April 1999

Fowlie PW. Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days – a systematic review. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 78, 92-98, 1998

Gaynes RP. Edwards JR. Jarvis WR. Culver DH. Tolson JS. Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics*. 98(3 Pt 1): 357-61, 1996

Gray JE. Richardson DK. McCormick MC. Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics*. 95(2):225-30, 1995

Hammerberg O. Bialkowska-Hobrzanska H. Gregson D. Potters H. Gopaul D. Reid D. *The Journal of Pediatrics* 120: 120-124, 1992 Comparison of blood cultures with corresponding venipuncture site cultures of specimens from hospitalized premature neonates.

Jansen D *Australian Nursing Journal*. 1(7) 22-25, 1994 Feb. In impact of a clinical nurse's role on CVC infections and bacteremia: a two year comparative, retrospective study

Krediet TG. Jones ME. Gerards LJ. Flier A. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates. *Pediatrics* Vol.103 No.3 1-51999

Leqlerq R. Resistance to glycopeptide in enterococci. *Clin Infect. Dis*. 24(1997) 545-556

Mandell GL. Principles and practice of infectious diseases. Curchill Livingstone Inc. 2587-2598, 1995

Matrai-Kovalskis Y. Greenberg D. Shinwell ES. Fraser D. Dagan R. Positive blood cultures for coagulase-negative staphylococci in neonates: Does highly selective vancomycin usage affect outcome? *Infection* 26 (1998) No.2 MMV, 85-92, München 1998.

Moore DA. Gazzard BG. Nelson MR. Central venous line infections in Aids. *Journal of Infection*. 34(1): 35-40, 1997 Jan.

Nahata MC. King DR. Powell DA. Marx SM. Ginn-Pease ME. Management of catheter-related infections in pediatric patients. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 12(1): 58-9, 1988 Jan-Feb.

Narendran V. Gupta G. Todd DA. John E. Bacterial colonization of indwelling vascular catheters in newborn infants. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 32(5): 391-6, 1996 Oct.

Noble WC. Virani Z. Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* dNCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbio. Lett.* 72 (1992) 195-198

Polinski C. The value of the white blood cell count and differential in the prediction of neonatal sepsis. *Neonatal Network*. Vol. 15, No.7, 13-23, 1996

Puntis JWL. Holden CE. Smallman S. Finkel Y. George RH. Booth IW. Staff training: A key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Archives of Disease in Childhood*. Vol 66(3) (pp 335-337),1991.

Raad II. Baba M. Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: The role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clinical Infectious Diseases*. 20(3): 593-7, 1995 March

Raad II. Intravascular-catheter-related infections. *The lancet*. Vol 351, 893-897,1998

Radwell E. Early diagnosis of neonatal sepsis using hematologic scoring system. *J. Pediatr.* 112(1988) 761-767

Rumsey KA. Richardson DK. *Seminars in Oncology Nursing*. 11(3): 174-83, 1995 Aug. Management of infection and occlusion associated with vascular access devices.

Rush KL. Haller LT. Patient factors and central line infection. *Clinical Nursing Research*. 4(4):397-410, 1995 Nov.

Rushforth JA. Hoy CM. Kite P. Puntis JWL. Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis *Lancet*. Vol 342(8868) (pp 402-403), 1993

Sadiq HF. Devaskar S. Keenan WJ. Broviac catheterization in low birth weight infants: Incidence and treatment of associated complication. *Crit Care Med* 15:47-50, 1987

Salzman MB. Rubin LG. Intravenous catheter-related infections *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. 10: 337-68, 1995.

Salzman MB. Rubin LG. Relevance of the catheter hub as a portal for microorganisms causing catheter-related bloodstream infection. *Nutrition*. 13(4 Suppl):15-17, 1997

Shaul DB. Scheer B. Rokhsar S. Jones VA. Chan LS. Boody BA. Malogolowkin MH. Mason WH. Risk factors for early infection of central venous catheters in pediatric patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 186(6): 654-8,. 1998 June

Sinkowitz R. Keyserling H. Walker TJ. Holland J. Jarvis WR. Epidemiology of vancomycin usage at children`s hospital. 1993-1995. *Pediatr. Infec.Dis.J.* 16(1997) 485-489

Steiner Z. Kandelis Y. Mogilner G. Atias D. Srugo I. Conservative approach in children with central line infection. *Harefuah* 134(1): 25-8, 78-9, 1998 Jan.

Stoll BJ. Gordon T. Korones SB. Shankaran S. Tyson JE: Bauer CR. Fanaroll AA. Lemons JA. Donovan EF. Oh W. Stevenson DK. Ehrenkranz RA. Papile LA. Verter J. Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Journal of Pediatrics*. 129(1): 63-71,1996

Thornton J. Todd NJ. Webster NR. Central venous line sepsis in the intensive care unit. A study comparing antibiotic coated catheters with plain catheters. *Anaesthesia*. 51(11): 1018-20,1996 Nov.

Tighe MJ. Kite P. Thomas D. Fawley WN. McMahon MJ. Rapid diagnosis of catheter-related sepsis using the acridine orange leukocyte cytospin test and an endoluminal brush. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 20(3):215-8, 1996

Tobiansky R. Lui K. Dalton DM. Shaw P. Martin H. Isaacs D. Complication of central venous access devices in children with and without cancer. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 33(6): 509-14, 1997

Trotter CW. Percutaneous central venous catheter-related sepsis in the neonate – an analysis of the literature from 1990-1994. *Neonatal Network*. 15(3):15-28,1996

Trotter CW. Percutaneous central venous catheters in neonates: A descriptive analysis and evaluation of predictors for sepsis. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 10(2):56-71,1996

Trotter CW. A national survey of percutaneous central venous catheter practices in neonates. *Neonatal Network*, No. 6, Sept.98., 31-38

Vyiyu RA. Macmahen A. (1992) Intravenous feeding of the neonate. *Perinatology (City Hospital Birmingham)*

Whitman ED. Boatman AM. Comparison of diagnostic specimens and methods to evaluate infected venous access ports. *American Journal of Surgery*. 170(6): 665-9; discussion 669-70 1995 December

Yoss BS. Sautter RL. Brenker HJ. *Trichosporon beigelii*, a new neonatal pathogen. *American Journal of Perinatology*. 14(2):113-117, 1997

8 Anhang

1. a) Studienfragebogen (Übersetzung)
b) Studienfragebogen (Original)
2. Protokoll für die Insertion eines Zentralvenenkatheters
3. Vorschriften für die Entfernung eines Zentralvenenkatheters
4. Vorschriften für den Wechsel einer Total Parenteralen Ernährung

Anhang 1a: Studienfragebogen (deutsche Übersetzung)

**Zentralvenenkatheter-Infektionen der Neugeborenen-Abteilung
im City Hospital**

[Patientenaufkleber] Datum der Einführung des Zentralvenenkatheters _____
Datum der Blutkulturuntersuchung _____
Datum der Zentralvenenkatheterentfernung _____
Befund der Zentralvenenkatheterspitze _____

Zufreffendes bitte ankreuzen:

Untersuchungsgrund:

- A) Klinische Verschlechterung ja nein
B) Glucoseintoleranz ja nein
C) Temperatur ja nein
D) Apnoe ja nein
E) Veränderung der Beatmungserfordernisse ja nein
(wenn ja bei E, bitte spezifizieren)
F) wenn andere Gründe, bitte spezifizieren _____

Hämatologische Parameter am Tage der Insertion des Zentralvenenkatheters:

WBC _____
Neutrophile _____
Thrombocyten _____
PT / PTTK _____
Andere ja nein
(wenn ja, bitte spezifizieren) _____

Untersuchung und Behandlung:

Wuchs eine positive Blutkultur ja nein
wenn ja, von wo: Blut
Zentralvenenkatheterspitze
Wenn ja, welches Bakterium wurde isoliert: _____
Wurde ein Antibiotikum verabreicht? Ja nein
Wenn ja, welches? _____
Wann wurde die Behandlung begonnen? _____
Wann wurde die Behandlung beendet? _____
Wurde das Antibiotikum gewechselt? Ja NEIN
Wenn ja, zu welchem? _____

Klinischer Verlauf:

Besserten sich die Symptome? Ja nein
Wenn ja, wann? _____
War NEC eine Diagnose? Ja nein

Weitere Kommentare: _____

Anhang 1b: Studienfragebogen (Original)

**WOMEN & CHILD HEALTH DIRECTORATE AUDIT
LONG LINE INFECTION IN THE NEONATAL UNIT**

Please affix patient sticker

Date of insertion ___/___/___
Date of investigation ___/___/___
Date line removed ___/___/___

Please circle below all appropriate responses

Reason for testing

- | | | |
|----------------------------------|---|---|
| A) Clinical deterioration | Y | N |
| B) Glucose intolerance | Y | N |
| C) Temperature | Y | N |
| D) Apnoea | Y | N |
| E) Other ventilation requirement | Y | N |
- (If Y to E, please specify) _____
- F) If any other reason, please specify _____

Haematological parameters on date of insertion

Total WBC: _____ NR Neutrophils: _____ NR
Platelet count: _____ NR PT / PTTK: _____ NR
Other Y N NR
(If Y, please specify) _____

Investigations & treatment

Was a positive culture grown? Y N NR If yes, from what: Blood CVL Tip
If yes, bacteria isolated: _____
Antibiotics given? Y N NR If yes, what: _____
Date started: _ Date stopped: ___/___/___
Was treatment changed? Y N NR If yes, to what: _____

Outcome

Did clinical symptoms improve? Y N NR If yes, when: ___/___/___
Did NEC appear as one of the diagnoses? Y N NR

Additional comments

Anhang 2

City Hospital NHS Trust – Neonatal unit

PROCEDURE FOR INSERTION OF A CENTRAL VENOUS LINE

AIM

To allow TPN feeding into large central veins and long term access.

EQUIPMENT

Sterile Gown	5ml syringe
Basic Neonatal Pack	5mls 0.9/eNaCl
Sterile gloves	Steristrips
Dressing towels x 1	Tegaderm
Chlorhexidine sachet x 1	Central Venous Line pack

1. Identify vein to be cannulated (Usually cubital or saphenous vein)
2. Measure distance to insert long line (point of entry to sternum in cms)
3. Wash hands, open gown and put on along with sterile gloves
4. Open basic pack, CVL., syringe and 0.9% NaCl
5. Check connections on CVL then prime line with NaCl
6. Clean area to be cannulated with Chlorhexidine and create sterile field with green towels
7. Apply small piece of gauze around limb & above insertion site as tourniquet
8. Using butterfly needle contained in CVL pack cannulate vein.
9. Take small plain forceps and feed catheter into vein via butterfly to desired length.
10. Once this has been achieved, remove butterfly needle and secure insertion of CVL with steristrip. Coil remainder of CVL around site, ensuring no kinks in line and secure all with a sterile gauze dressing.
11. Order an immediate xray to confirm position of CVL - tip should lie at junction of the Superior Vena Cava & right atrium.
12. Patency of the catheter should be ensured by flushing the catheter every 5 minutes with 0.2 mls NaCl via already attached syringe until position confirmed.
13. Once position is established, fluids may be prescribed and administered
14. Until TPN is ordered from pharmacy, 10% Dextrose 500mls should be prescribed to maintain patency of the line (minimum rate 1ml/hr)

Anhang 3

CITY HOSPITAL NHS TRUST - NEONATAL UNIT

GUIDELINES FOR THE REMOVAL OF A CENTRAL LINE

This procedure can be performed by any member of staff holding a 405 certificate.

Re-check with the doctor/CNP that the line is to be removed.

Inform the doctor/CNP when the line is to be removed to ensure they are present on the Unit immediately before, during and after the procedure in case of complications.

WHAT YOU NEED

- a pack of sterile cotton wool balls
- universal container
- a pair of scissors
- a pair of gloves

WHAT TO DO

1. Wash your hands
2. Switch off pump
3. Remove op-site tape
4. Gently pull line out & place tip into sterile container & send for MC&S
5. If bleeding occurs press site with cotton wool until it stops.
6. Place small plaster over site
7. Record in the Nursing Process that the line has been removed
8. Record on the observation chart that the tip of the line has been sent for MC&S

INFORMATION

- * Extra tension on line may be needed initially then it should be quite smooth.

JULY 1998

Anhang 4

CITY HOSPITAL TRUST – NEONATAL UNIT

GUIDELINES FOR CHANGING TOTAL PARENTAL NUTRITION AND INTRALIPID.

WHAT YOU NEED .

- 3 Sterile towels.
- Sterile gloves.
- 2 alcowipes.
- Ivac 565 infusion set.
- Ivac 711 infusion set.
- 96hr filter.
- 3 way tap.
- 50ml syringe + 2ml syringe for Vitlipid, if required.
- 1 White needle - for Intralipid,
- 1 Green needle - for Vitlipid,
- Bag of Vamin.
- Bottle of Intralipid 10%.
- Ampoule of Vitlipid.

WHAT TO DO.

1. Two nurses must check the baby's name and unit number on their nameband against details on the prescription sheet. Both nurses must check the bag of Vamin against the prescription sheet for:
 - Correct patient.
 - Correct dextrose concentration.
 - Correct date.
 - Correct rate has been prescribed.
 2. Clean trolley with alcowipe.
 3. BOTH NURSES must wash their hands.
 4. CLEAN NURSE puts on sterile gloves and places a sterile towel on the trolley.
 5. The DIRTY NURSE assists her by opening all equipment and placing them on the trolley.
 6. **THE INTRALIPID LINE** - The CLEAN NURSE draws up the prescribed amount of Intralipid into a 50ml syringe, with the dirty nurse holding the bottle to the syringe. If Vitlipid is also prescribed the CLEAN NURSE draws up the required dose in a 2ml syringe and adds it to the intralipid in the 50ml syringe, this is mixed well.
 7. An Ivac 711 infusion set is attached to the syringe and the fluid run through.
 8. **THE VAMIN LINE** - The CLEAN NURSE then attaches a 565 infusion set to the 96 hour filter, and a 3 way tap.
- The DIRTY NURSE holds the Vamin bag for the CLEAN'NURSE to connect the infusion line and the Vamin is run through. **THE VAMIN BAG IS NOT**

- **STERILE WHEN IT COMES FROM PHARMACY.**
- The Intralipid line is connected to the 3 way tap. N.B. Intralipid does **NOT** go through the filter, as the Intralipid will crack the filter.
- The DIRTY NURSE opens an alcowipe and cleans the connection between the central line and the infusion line.
- The DIRTY NURSE clamps off the central line and holds it up carefully for the CLEAN NURSE to place a sterile towel underneath.
- The CLEAN NURSE wipes the connection between the central line and infusion set with an alcowipe, a second time, and disconnects the old IVI set while the DIRTY NURSE connects the Vamin and Intralipid to their appropriate pumps. The CLEAN NURSE unclamps the central line.
- Check the new rate of flow to be given.

POINTS TO REMEMBER WHEN CHANGING JUST THE VAMIN BAG.

1. Check the date on the filter and locate Central Line.
2. **BOTH NURSES** to check the Vamin bag against prescription.
3. Correct: patient, dextrose concentration, date, and rate prescribed.
4. Both nurses wash hands - **no gloves are required as a filter is already insitu and it is a clean procedure not a sterile one.**
5. The DIRTY NURSE puts Ivac pump on hold, disconnects old bag, and hands line to clean nurse.
6. The CLEAN NURSE connects new Vamin bag to IV line and takes Ivac off hold. Check rate of flow to be given and sign prescription.

POINTS TO REMEMBER WHEN CHANGING JUST INTRALIPID.

- **BOTH NURSES** to check Intralipid against prescription sheet, and locate Central Line.
- Check Correct: patient, fluid, date, and rate prescribed.
- Wash hands. **This is a sterile procedure the same as changing TPN.**
- The DIRTY NURSE cleans the 3 way tap with an alcowipe, turns it off to the baby, and holds it up carefully for the CLEAN NURSE to place a sterile towel underneath.
- The CLEAN NURSE disconnects the old line and connects the new line, while the DIRTY NURSE connects the syringe to the Ivac 711 pump.
- The CLEAN NURSE turns the 3 way tap on to flow and both nurses check the new rate of flow and signs prescription.

9 Danksagung

Ich danke allen Beteiligten für die großartige Unterstützung, die wissenschaftliche Betreuung und viele darüberhinausgehenden Hilfen bei der Durchführung dieser Studie. Einen besonderen Dank möchte ich aussprechen:

für die Übernahme des Referats:

Prof. Dr. med. H.H. Hellwege, Facharzt für Kinderheilkunde – Neonatologie –

für die wertvolle Zusammenarbeit und wissenschaftliche Betreuung:

Dr. J.G. Bissenden, FRCP MA, Consultant Paediatrician and Neonatologist

Dr. Simon Mitchell, Consultant Paediatrician and Neonatologist

Dr. R. Pal, Consultant Paediatrician and Neonatologist

Dr. T. Weller, Consultant Microbiologist

Liz Bibby Clinical, Nurse Practitioner

...

10 Lebenslauf

Name		Sabine Jordan
Geburtsdatum		26. Februar 1961
Geburtsort		Hamburg
Staatsangehörigkeit		deutsch
Familienstand		ledig
Schulbildung	1976	Grundschule Schierenberg, Hamburg
	1971 – 78	Gymnasium Meiendorf, Hamburg
	1976/77	Einjähriger Schüleraustausch in die USA, Pennsylvania
	1978 – 1981	Gymnasium Krausestraße, Hamburg
	1981	Allgemeine Hochschulreife
Medizinstudium:	1981 – 1984	Universität Saarbrücken
	1984	Physikum
	1985/86	Universität Hamburg
	1986	1. Staatsexamen
	1987	Universität Saarbrücken
	1987	2. Staatsexamen
	1987 – 1988	Medizinische Hochschule Lübeck
	1988	3. Staatsexamen
	1990	Approbation in Kiel
Weiterbildung als Assistenzärztin:		
April 1989 – September 1990		„Ärztin im Praktikum“ Abteilung spezielle Nephrologie und Dialyse, Universität Kiel
Januar 1991 – September 1991		DRK Blutspendedienst Lütjensee, Lütjensee
Oktober 1991 – Dezember 1992		Abteilung für Umwelttoxikologie Universität Kiel
Januar 1994 – Juni 1995		Kinderarzt/Kinderpsychiatrie-Praxis, Ahrensburg
Juli 1995 – September 1995		Wilhelmstift Kinderkrankenhaus, Abteilung für Radiologie und Ultraschall Diagnostik, Hospitation
Dezember 1995 – Juli 1996		Kreiskrankenhaus Staßfurt, Kinderklinik, Staßfurt
Juli 1996 – Oktober 1996		Birmingham Children`s Hospital, Child Psychiatry Department, Birmingham
November 1996 – Dezember 1996		ITU Psychiatry, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, GB
Februar 1997 – Februar 1998		The Royal Oldham Hospital, Pediatric Department, Oldham, GB, Kinderheilkunde und Neonatologie
Februar 1998 – August 1999		City Hospital, Pediatric Department, Birmingham, GB, Kinderheilkunde, pädiatrische Pulmonologie, Neonatologie
Februar 2000 – Juli 2000		Kinderarztpraxis, Hamburg

11 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

